

**UNIVERSIDADE DE LISBOA**

**FACULDADE DE FARMÁCIA**

**DEPARTAMENTO DE FARMÁCIA GALÉNICA E  
TECNOLOGIA FARMACÊUTICA**



**FORMAS FARMACÊUTICAS EFERVESCENTES  
UMA ABORDAGEM ALTERNATIVA**

**Helena Cristina Pereira Dordio**

**MESTRADO EM FARMACOTECNIA AVANÇADA**

**Lisboa, 2012**

## Agradecimentos

Gostaria de começar por agradecer à Lusomedicamenta S.A. por me ter permitido realizar este trabalho, por me ter permitido adquirir ao longo de vários anos conhecimentos essenciais ao meu desenvolvimento e por me ter cedido as matérias-primas utilizadas no trabalho experimental desenvolvido. Por fim, um agradecimento especial ao Dr. António Barros pelos seus sábios conselhos e pelo *brainstorming* inicial a este trabalho.

Um agradecimento especial ao meu orientador, o Professor Doutor João F. Pinto, por toda a excelente colaboração, partilha de conhecimentos e apoio que me deu ao longo da realização deste trabalho e também um muito obrigado pela sua paciência e compreensão.

Um muito obrigado ao Professor Doutor Paulo Salústio por me ter ensinado algumas técnicas importantes para a realização do trabalho experimental e à Professora Doutora Cristina Almeida por me ter cedido informação e bibliografia sobre águas minerais, fundamentais a este trabalho.

A título privado, gostaria de agradecer aos “tios” Manuel, Isabel, Margarida e Nuno por todas as horas de *babysitting*, as quais me permitiram dedicar à elaboração deste trabalho. Gostaria também de agradecer, ao Zé, o meu marido, por todo o apoio que me deu e por todas as manifestações de cansaço que tolerou. E, ao meu Frederico, desculpa todas as horas que a mãe não brincou contigo e as noites que não te deitei na cama.

À minha amiga Ana Filipa Ramos, pelas várias palavras de incentivo, companhia de laboratório e por saber ouvir, como ninguém, todos os meus desabafos.

Por fim, não posso deixar de agradecer aos meus Pais (Victor e M<sup>a</sup> de Lourdes) e aos meus Avós (Helena e Frederico) que me apoiaram e proporcionaram um nível de estudos e educação que me permitiu chegar até aqui.

## Resumo

As formas farmacêuticas efervescentes existem no mercado farmacêutico há mais de 250 anos e caracterizam-se por possuírem na sua composição uma substância com características ácidas e outra com características básicas. Estas, quando em contacto com água, reagem espontaneamente originando um gás, o dióxido de carbono, e água.

O objectivo principal deste trabalho é desenvolver uma forma farmacêutica sólida efervescente que permita suprimir um número elevado de desvantagens relacionadas com esta classe de medicamentos, como sejam a instabilidade durante o prazo de validade, condições de fabrico e acondicionamento especiais e, logo, mais dispendiosas.

Como metodologia de trabalho optou-se por produzir e analisar as propriedades de uma forma farmacêutica sólida efervescente com uma formulação clássica, i.e., comprimido efervescente com um par de substâncias ácido-base. Com base nesta formulação e nos resultados obtidos foram-se efectuando pequenas alterações à formulação inicial e verificando de que forma as mesmas tinham, ou não, impacto nas propriedades da forma farmacêutica, sobretudo na reacção de efervescência. Após efectuar e analisar as várias alterações, decidiu-se estudar e fazer variar factores externos à formulação – meio de reacção, nomeadamente tirar partido do pH da água em que se pretende dissolver a forma farmacêutica sólida.

As experiências realizadas permitiram concluir que o componente ácido e o básico não necessitam de estar juntos na mesma forma farmacêutica para ocorrer a reacção de efervescência, desde que estejam ambos presentes no meio de reacção. Concluiu-se também que basta juntar um dos componentes estudados, o ácido ou a base, à água com gás para que se desencadeie uma reacção de efervescência.

**Palavras-chave:** forma farmacêutica sólida efervescente, comprimido de dupla camada, comprimido de tripla camada, efervescência, estabilidade, água mineral.

## Abstract

Effervescent dosage forms have been commercialized for more than 250 years. They have in their formulation an acid and a basic component. Those, react with water spontaneously and origin a gas – carbon dioxide - and water.

The purpose of this work was to design an effervescent solid dosage form which could avoid several disadvantages related to effervescent forms, such as their instability during shelf-life and the necessity of exclusive and expensive manufacturing conditions.

The work started by producing and analyzing the properties of the “classic” effervescent solid dosage form (effervescent tablet with the acid and basic component). Based on this first formulation, some changes were made to the original formulation and their potential impact was studied, with focus to the effervescent chemical reaction. Upon having studied the dosage forms their selves, it was decided to study the effervescent form’s external factors, e.g. the reaction medium.

As a conclusion, it can be said that the acid and the basic component were not required to be combined in the same pharmaceutical form in order to originate the effervescent reaction. It was also concluded that both acid and basic compounds react individually with sparkling mineral water in order to obtain an effervescent reaction.

**Keywords:** solid effervescent dosage form, double and triple layer tablet, effervescent reaction, tablets’ stability, mineral water.

# Índice Geral

<b>Lista de Figuras .....</b>	<b>2</b>
<b>Lista de Tabelas .....</b>	<b>3</b>
<b>Lista de Abreviaturas.....</b>	<b>4</b>
<b>1. Introdução .....</b>	<b>6</b>
1.1. Definições .....	10
1.2. Vantagens e desvantagens das formas farmacêuticas efervescentes .....	13
1.3. Estabilidade .....	16
1.4. Aplicações recentes das formas farmacêuticas efervescentes.....	19
1.5. Tecnologias associadas ao fabrico de Formas Farmacêuticas Efervescentes .....	21
1.6. Propriedades das Formas Farmacêuticas Efervescentes.....	33
1.7. Águas minerais.....	34
<b>2 Objectivo e Organização da tese .....</b>	<b>39</b>
2.1 Objectivo .....	39
2.2 Organização da tese .....	39
<b>3 Parte experimental .....</b>	<b>41</b>
3.1 Metodologia geral .....	41
3.2 Materiais.....	42
3.3 Métodos.....	43
<b>4. Resultados e discussão.....</b>	<b>54</b>
4.1 Matérias-primas .....	54
4.2 Misturas.....	55
4.3 Comprimidos efervescentes convencionais .....	57
4.4 Comprimidos de dupla e de tripla camada .....	63
4.5 Avaliação de várias Águas.....	67
<b>5. Conclusão.....</b>	<b>74</b>
<b>6. Sugestões para trabalho futuro .....</b>	<b>77</b>
<b>7. Bibliografia .....</b>	<b>79</b>
<b>8. Anexos .....</b>	<b>85</b>

## Lista de Figuras

<b>Figura</b>	<b>Descrição</b>	<b>Pág.</b>
1	Tipos de formas farmacêuticas efervescentes	8
2	Formas farmacêuticas efervescentes com fármacos agrupados por grupo terapêutico	9
3	Planta simplificada de uma área de produção de formas farmacêuticas sólidas efervescentes	30
4	Esquema do fabrico de comprimidos de dupla camada	46
5	Esquema do fabrico de comprimidos de tripla camada	46
6	Comprimido ácido e básico a efervescer a diferentes velocidades	63
7	Comprimidos de camada tripla a efervescer	65
8	Gráfico representativo dos diversos pHs das águas utilizadas	67

## Lista de Tabelas

<b>Tabela</b>	<b>Descrição</b>	<b>Pág.</b>
1	Medicamentos efervescentes comercializados em Portugal	7/8
2	Sistema de classificação de águas minerais	36
3	Formulações utilizadas para comprimidos efervescentes convencionais mono camada	44
4	Formulações utilizadas para os comprimidos só com o componente ácido ou só com o componente básico	45
5	Águas utilizadas na avaliação da efervescência dos comprimidos produzidos	49
6	Lista de experiências realizadas com água sem gás engarrafada.	51
7	Resultados da caracterização das matérias-primas	54
8	Resultados dos parâmetros avaliados nas misturas de pó das matérias-primas	56
9	Parâmetros avaliados – comprimidos mono camada	58
10	Propriedades das águas utilizadas	67
11	Água Monchique®	70
12	Água Pingo Doce®	70

## Lista de Abreviaturas

AIM	Autorização de Introdução no Mercado
AINE	Anti-inflamatório não esteróide
EP	European Pharmacopoeia (Farmacopeia Europeia)
EUA	Estados Unidos da América
FP	Farmacopeia Portuguesa
GI	Gastrointestinal
NA	Não aplicável
ND	Não determinado
PVP	Polivinilpirrolidona

# Introdução

## 1. Introdução

Dentro do grande grupo das formas farmacêuticas sólidas, há um grupo que se destaca pelas suas características peculiares: as **formas farmacêuticas sólidas efervescentes**. Estas existem no mercado farmacêutico há mais de 250 anos.<sup>1</sup>

Desde o século XVIII, que os compêndios oficiais europeus mencionam as formas farmacêuticas efervescentes, as quais atingiram o seu pico de popularidade nos anos 30 (século XX) devido em grande parte ao sucesso do Alka Seltzer<sup>®</sup>, da empresa alemã Bayer. Este êxito levou a um crescente interesse por este tipo de formas farmacêuticas e, conseqüentemente, ao seu desenvolvimento.<sup>1,2</sup>

As primeiras formas farmacêuticas efervescentes de que há registo, consistiam em pós efervescentes que eram utilizados como purgantes. Mais tarde, quando surgiram as primeiras máquinas de comprimir, as misturas de pós das preparações efervescentes começaram a ser comprimidas.<sup>1,2</sup>

Durante todo o séc. XX as misturas efervescentes mantiveram uma popularidade relativamente estável devido sobretudo a dois factores: a facilidade de se prepararem e administrarem e também, o facto de permitirem mascarar o sabor desagradável de alguns fármacos, devido à formação de CO<sub>2</sub>.<sup>2</sup>

Já no séc. XXI, e nos EUA, o número de fórmulas efervescentes tem vindo a crescer, quer a nível da Indústria Farmacêutica, bem como a nível da Indústria dos Nutracêuticos, uma vez que estas indústrias encontram aqui uma forma de aumentar as suas cotas de mercado, sobretudo a nível dos suplementos alimentares (ex.: vitaminas) e dos medicamentos de venda livre.<sup>3</sup>

Em Portugal estão aprovados para comercialização 34 medicamentos contendo formas farmacêuticas efervescentes, sujeitos ou não a receita médica obrigatória. Estes encontram-se sumariados na **Tabela 1**.<sup>4</sup>

Tabela 1 – Medicamentos efervescentes comercializados em Portugal <sup>4\*</sup>

Grupo Terapêutico	Forma Farmacêutica	Nome Comercial	Detentor de AIM	Necessidade de receita médica
Analgésico / antipirético	Comprimido	MIGRASPIRINA	Bayer	N
		ASPIRINA C	Bayer	N
		A FEBRYL	L. Azevedos	N
		EFFERALGAN	Bristol-Myers Squibb	N
		PANADOL	GSK Cons. Healthcare	N
		DAFALGAN 1 G	Bristol-Myers Squibb	S
		LISOPAN 1000	L. Azevedos	S
	GRIPONAL	Merck	N	
	Granulado	XUMADOL 1G	Italfarmaco	S
Vitaminas e sais minerais	Comprimido	CECRISINA	Johnson & Johnson	N
		REDOXON	Bayer	N
		VITAMINA C ALTER <sup>1</sup>	Alter	N
		VITAMINA C ALTER <sup>1</sup>	Alter	N
		VITAMINA C ALTER <sup>1</sup>	Alter	N
		CÁLCIO + VITAMINA D3 RATIOPHARM	Ratiopharm	S
		CALCIUM D SANDOZ	Sandoz	S
	CALCIUM SANDOZ FORTE	Sandoz	N	
	Granulado	PAUSEDAL	Alter	S
Antitússico/ expectorante	Comprimido	ACETILCISTEÍNA GENERIS 200mg	Generis	N
		ACETILCISTEÍNA AZEVEDOS	L. Azevedos	N
		ACETILCISTEÍNA GENERIS 600mg	Generis	N
		ACETILCISTEÍNA SANDOZ	Sandoz	N
		ACETILCISTEÍNA TOLIFE	toLife	N
	FLUIMUCIL	Zambon	N	
	Granulado	CêTUSSIN	Johnson & Johnson	N
Modificadores da motilidade gastrointestinal	Granulado	MOTILIUM	Johnson & Johnson	S
	Comprimido	REMOTIL	Lab. Azevedos	S

\*1-diferentes aromas

**Tabela 1** (cont) – Medicamentos efervescentes comercializados em Portugal <sup>4\*</sup>

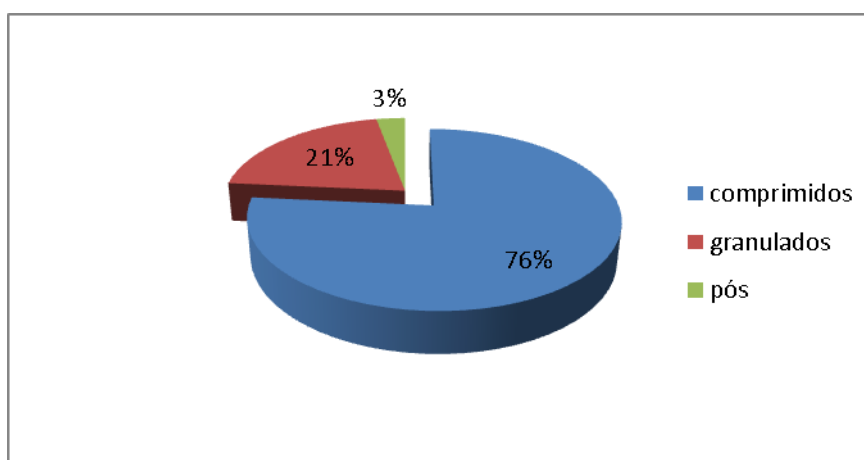
Grupo Terapêutico	Forma Farmacêutica	Nome Comercial	Necessidade de receita médica	Detentor de AIM
AINE	Granulado	BRUFEN 200mg	N	Abbot
	Granulado	BRUFEN 600mg	S	Abbot
	Granulado	IBUPROFENO PHARMAKERN	S	Pharmakern
	Comprimido	BREXIN	S	Chiesi
Anti-histamínico	Pó	DORMIDINA	N	Esteve Farma
Medicamentos que actuam do fígado e vias-biliares	Comprimido	GURONSAN	N	Jaba Recordati
Antiácidos / anti ulcerosos	Comprimido	ZANTAC	S	GSK

\*à data de 12/03/2011

**Nota:** N – Não; S – Sim; AINE – Anti-inflamatório não esteróide

É importante referir que a **Tabela 1** apresenta apenas uma parte das formas farmacêuticas efervescentes comercializadas em Portugal, uma vez que existe um grande número de efervescentes classificados como Nutracêuticos ou Suplementos alimentares e que por isso, não aparecem listados no sítio do INFARMED.

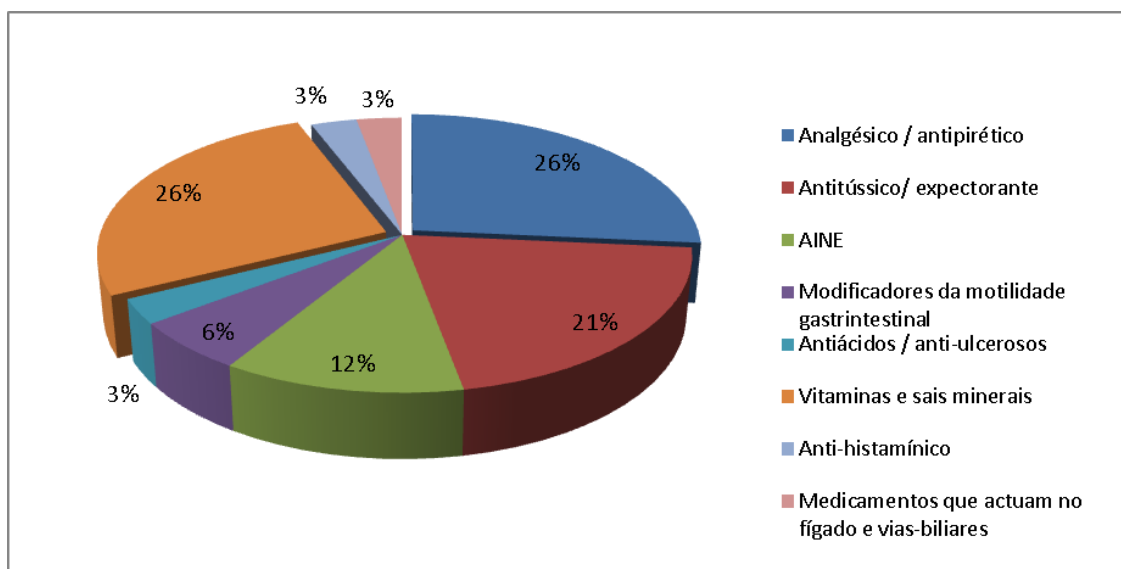
Ao analisarmos a **Tabela 1** na forma gráfica, podemos verificar (**figura 1**) que 76% dos medicamentos com formas farmacêuticas efervescentes com AIM aprovada em Portugal são comprimidos e que 21% são grânulos. Estes números fazem sentido, uma vez que os comprimidos são, em geral, a forma farmacêutica mais comum e também, no caso concreto das formas farmacêuticas efervescentes, mais estáveis.



**Figura 1** – Tipos de formas farmacêuticas efervescentes

Por outro lado, se analisarmos a **Tabela 1** de acordo com os diversos Grupos Terapêuticos (**figura 2**), observamos que os três grupos que se destacam são os “analgésicos / antipiréticos”, os “antitússicos / expectorantes” e também as “vitaminas e sais minerais”. Ou seja, grupos terapêuticos com elevada percentagem de medicamentos de venda livre e, conseqüentemente, mais dependentes de estratégias de *Marketing* e da livre decisão do consumidor final. Além disso, desde a origem das formas farmacêuticas farmacodigestivo gastrointestinal (por associação com o Alka Seltzer®) e não é por isso coincidência que 12% das formas farmacêuticas efervescentes comercializadas em Portugal correspondam a grupos terapêuticos ligados ao aparelho digestivo.

Os dados representados na **figura 2** encontram-se em linha com o mencionado anteriormente sobre o crescimento dos efervescentes no mercado Norte-americano.



**Figura 2** – Formas farmacêuticas efervescentes com fármacos agrupados por grupo terapêutico

Apesar de escassa, a bibliografia mais recente refere novos desafios para as formulações efervescentes os quais estão relacionados com a inclusão de misturas efervescentes em formas farmacêuticas mais complexas.<sup>5, 6, 7, 8</sup> Como exemplo, temos as nano partículas efervescentes para a administração de fármacos ou com outras acções (por exemplo, remoção de muco das vias respiratórias). A inclusão de componentes com propriedades efervescentes (ex.: carbonato orgânico ou inorgânico combinado com um ácido) nestas nano-partículas, permite que estas tenham um mecanismo de libertação activo, uma vez que a libertação do princípio activo só ocorre

em presença de água ou de ar húmido.<sup>9, 7</sup> Há também referência à inclusão de misturas efervescentes noutras formas farmacêuticas, como comprimidos vaginais e comprimidos para administração oral com sistemas matriciais e / ou de libertação pulsátil (explicados mais em detalhe no ponto 1.4).<sup>5, 6, 7, 8</sup>

### **1.1. Definições**

#### **1.1.1 Formas Farmacêuticas Sólidas**

Das várias formas farmacêuticas existentes, as mais comuns e também mais comercializadas são as formas farmacêuticas sólidas. Este grupo inclui formas diversas tais como, comprimidos, pós, cápsulas, drageias e grânulos, e ainda podem fazer parte de sistemas de veiculação mais recentes de fármacos (ex.: sistemas flutuantes).<sup>1,10</sup> Cada uma destas formas apresenta as suas características próprias e conseqüentemente, vantagens e desvantagens em relação aos seus similares.

Como exemplo temos os comprimidos, os quais por apresentarem várias vantagens quando comparadas com outras formas farmacêuticas, continuam a ser a forma farmacêutica mais utilizada no século XXI. Entre as várias vantagens, podemos referir o facto de serem fáceis de transportar, de serem simples de utilizar, de permitirem administrar fármacos facilmente degradáveis em solução ou de sabor desagradável.<sup>10</sup> Podemos ainda acrescentar o facto de permitirem uma fácil precisão da dosagem, fácil conservação, rapidez na preparação com custos baixos e com um elevado rendimento do processo, fácil deglutição e reduzido volume.<sup>2,11</sup>

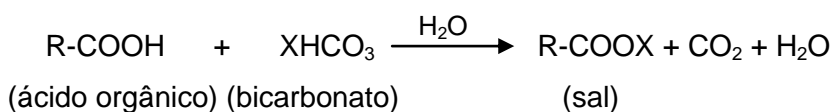
Como desvantagem principal pode-se referir o risco de uma absorção mais lenta do princípio activo quando comparada com as formas farmacêuticas líquidas, por exemplo, uma vez que a absorção nos comprimidos está dependente da prévia desagregação da forma farmacêutica.<sup>12</sup> Uma excepção a esta desvantagem são as formas farmacêuticas sólidas efervescente, uma vez que permitem administrar o fármaco já em solução.

### 1.1.2 Formas Farmacêuticas Sólidas Efervescentes

A Farmacopeia Portuguesa 9 define comprimidos efervescentes como “...*comprimidos não revestidos que contêm geralmente ácidos e carbonatos, ou bicarbonatos, susceptíveis de reagirem rapidamente em presença de água, libertando dióxido de carbono. Destinam-se a serem dissolvidos ou dispersos em água antes da administração.*”

A definição da *British Pharmacopoeia* (BP 2009) para comprimido efervescente é muito semelhante, contudo esta farmacopeia apresenta também a definição de grânulos efervescentes, a qual é igual à de comprimido efervescente.<sup>13,14</sup> A *European Pharmacopoeia* 7.0, para além das definições já mencionadas (e que são iguais às deste compêndio - EP), inclui também a definição de pós efervescentes. A definição apresentada diz que “*pós efervescentes são preparações uni ou multi-dose e que geralmente contêm substâncias ácidas e carbonatos ou hidrogenocarbonatos, os quais reagem rapidamente na presença de água com libertação de dióxido de carbono. São indicados para serem dissolvidos ou dispersos em água antes da sua administração.*”<sup>15</sup>

As formas farmacêuticas sólidas efervescentes clássicas possuem na sua composição um componente ácido e um componente básico (usualmente um carbonato). Estas, quando em contacto com água, reagem espontaneamente originando um gás - dióxido de carbono- e água, de acordo com a equação geral:<sup>1,12,16</sup>

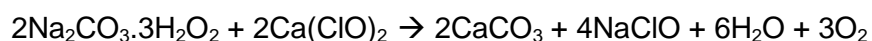


O CO<sub>2</sub> libertado fica inicialmente dissolvido em água, libertando-se logo de seguida. A velocidade de libertação de CO<sub>2</sub> depende da reactividade dos componentes ácido e básico. O local exacto onde ocorre a geração de CO<sub>2</sub> depende das velocidades de dissolução relativas dos componentes ácido e básico. Isto é, se o ácido se dissolver primeiro, a reacção tende a ocorrer na zona saturada que existe em redor das partículas sólidas da base, pelo contrário, se o bicarbonato / carbonato de dissolver mais rapidamente, a reacção vai ocorrer essencialmente junto da superfície das partículas ácidas (não dissolvidas). As partículas não dissolvidas de ácido ou base que

ficam em suspensão vão actuar como núcleos de reacção, o que faz com que a libertação do CO<sub>2</sub> seja favorecida, evitando a sobressaturação do meio.<sup>17</sup>

Apesar de menos frequentes nas indústrias farmacêutica ou cosmética, existem sistemas efervescentes que geram oxigénio (O<sub>2</sub>) em vez de CO<sub>2</sub>. Estes sistemas são muitas vezes utilizados na higiene oral ou de próteses dentárias e consistem em comprimidos cuja matéria-prima desencadeadora da reacção de efervescência é o perborato de sódio anidro (NaBO<sub>3</sub>) ou outro perborato efervescente. Desta forma, ao adicionarmos o perborato de sódio anidro à água, elevadas quantidades de O<sub>2</sub> são libertadas (por decomposição do H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, que é instável em água).

Alternativamente, o O<sub>2</sub> pode ser gerado pela mistura, em meio aquoso, de um peróxido (ex.: percarbonato de sódio – 2Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>·3H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) com um hipoclorito (ex. Hipoclorito de cálcio - Ca(ClO)<sub>2</sub>), o que pode ser representado pela seguinte equação:<sup>2</sup>



## 1.2. **Vantagens e desvantagens das formas farmacêuticas efervescentes**

Apesar da sua elevada popularidade, as formas sólidas efervescentes não têm sofrido inovações tecnológicas nas últimas décadas e as suas principais desvantagens, tais como a instabilidade à humidade durante a produção e armazenamento, a elevada massa dos comprimidos (necessidade de incluir fracções elevadas dos excipientes ácido e base) e a exigência de condições de fabrico e embalagem especiais que encarecem o seu fabrico, mantêm-se nos nossos dias.<sup>18</sup>

Quando comparadas com as restantes formas farmacêuticas, as formas efervescentes apresentam como principais **vantagens** o facto de tornarem a absorção do fármaco mais rápida (uma vez que não é necessário a desagregação da forma farmacêutica), de permitirem melhorar o sabor da formulação e adicionalmente, a sua acção no estômago do paciente é mais suave, uma vez que o CO<sub>2</sub> ajuda a estabilizar a mucosa gástrica. Além disso, o CO<sub>2</sub> ao borbulhar directamente junto ao epitélio intestinal vai facilitar a permeabilidade desse mesmo epitélio aos fármacos devido à alteração causada nas junções paracelulares.<sup>1, 12, 11</sup>

Paralelamente, estas formas farmacêuticas não apresentam os problemas associados à desagregação dos comprimidos e consequente dissolução dos fármacos, os quais podem comprometer a velocidade de absorção e a extensão da biodisponibilidade, tais como desagregação ou dissolução incompletas no trato GI.<sup>1, 12</sup> Também, o facto de permitirem dar origem a uma solução ou a uma suspensão facilmente, faz com que possam ser administrados (inclusive fármacos instáveis em meio líquido) comodamente a pessoas com dificuldades de deglutição, como crianças e idosos, que correspondem a cerca de 50% da população.<sup>20</sup>

Há propriedades específicas de determinados fármacos (como a instabilidade à luz/oxigénio ou o facto de necessitarem de ser administrados em elevadas doses) que tornam difícil o desenvolvimento galénico de uma forma farmacêutica estável e adequada à sua utilização. Sendo assim, as formas farmacêuticas efervescentes podem tornar-se vantajosas nestas situações, uma vez que permitem contornar algumas dessas propriedades, tais como:<sup>3</sup>

- **Fármacos sensíveis ao pH do estômago** (ex.: alguns aminoácidos e antibióticos): o pH baixo do estômago pode causar a desnaturação de alguns fármacos, bem como a perda total ou parcial de actividade dos mesmos. As matérias-primas existentes nas formulações efervescentes têm a capacidade de tamponar a solução onde se encontram e, conseqüentemente, elevar o pH gástrico aquando da ingestão da solução efervescente. Por outro lado, este efeito tampão (causado pela carbonatação) induz o esvaziamento mais rápido do estômago, o que vai maximizar a absorção do fármaco a nível do intestino.<sup>3</sup>
- **Fármacos que têm que ser administrados em doses elevadas**: os comprimidos efervescentes possuem, em média, uma massa de 5 g dos quais 2 g podem ser do fármaco a administrar.<sup>3</sup> Os comprimidos convencionais, como necessitam de ser deglutidos, não podem apresentar valores de massa tão elevados.
- **Fármacos sensíveis à luz, oxigénio e/ou humidade** Uma forma farmacêutica efervescente convencional deve possuir menos de 0,5% de humidade residual, a fim de ser estável. Para manter este nível de humidade e para evitar a degradação da forma farmacêutica efervescente devido às condições ambientais, o material de embalagem é usualmente de alumínio com espessura de 25,4 µm, o qual para além de permitir manter o conteúdo seco, bloqueia a entrada de luz e oxigénio.<sup>3</sup> Desta forma, o fármaco em si (ex.: vitaminas): encontra-se também protegido.
- **Fármacos de difícil absorção** Existem fármacos que para serem absorvidos a nível do aparelho digestivo necessitam de se dissolver primeiro em meio ácido. (ex.: carbonato de cálcio no tratamento da osteoporose): Porém, no caso das pessoas idosas que têm o pH do estômago menos ácido, estes comprimidos podem passar pelo estômago sem que ocorra a dissolução da forma farmacêutica e conseqüentemente, a absorção do fármaco fica comprometida. Além disso, os comprimidos não dissolvidos ou não desagregados podem também provocar obstipação. Ao incluirmos os fármacos numa matriz efervescente, fazemos com que quando estes são ingeridos já se encontrem dissolvidos e prontos para serem absorvidos.<sup>3</sup>

A estas vantagens fisiológicas e tecnológicas, ainda podemos adicionar a vantagem do aspecto de *marketing*, uma vez que o efeito de libertação de gás, associado ao facto de podermos adicionar corantes, edulcorantes e aromas diversos, torna os comprimidos efervescentes mais apelativos para o consumidor em geral.<sup>12, 3</sup>

Em relação às **desvantagens** das formas farmacêuticas efervescentes, podemos referir que são, em regra, mais dispendiosas no seu fabrico que as restantes formas farmacêuticas, uma vez que utilizam quantidades elevadas de matérias-primas e também porque necessitam de condições de fabrico e embalagem especiais. Os materiais de embalagem a serem utilizados não podem ser os convencionais uma vez que estes são permeáveis à humidade, o que no caso dos produtos efervescentes conduz à sua degradação. Ou seja, devem ser materiais especiais, tais como tubos de alumínio, tubos de plástico ou saquetas de alumínio impermeável à humidade, o que implica um custo acrescido e que nem sempre asseguram a estabilidade da forma farmacêutica efervescente ao longo de todo o prazo de validade.

A acrescentar a estas desvantagens, temos ainda o facto de, na sua maioria, as formas farmacêuticas efervescentes possuírem um elevado teor em sódio e potássio resultante das matérias-primas que as constituem, o que significa que não devem ser administradas a doentes com insuficiência renal ou outras doenças que exijam uma dieta pobre em sódio. Acrescenta-se ainda o facto de originarem produtos intermediários (*graneis*) e produtos finais volumosos (comprimido efervescente vs. comprimido comum).<sup>1</sup> O facto de algumas formas farmacêuticas efervescentes, como comprimidos e grânulos, necessitarem de serem previamente adicionados a água antes da sua administração, é também considerada uma desvantagem.<sup>20</sup>

É interessante verificar que a mesma característica das formas farmacêuticas efervescentes é apontada por alguns autores como uma vantagem, enquanto outros consideram uma desvantagem (ex., comprimidos volumosos), uma vez que a mesma característica é abordada de diferentes perspectivas.

### 1.3. Estabilidade

A **instabilidade** das formas farmacêuticas efervescentes pode ser considerada como a sua principal desvantagem, uma vez que se o produto efervescente for exposto de algum modo à humidade ao longo do seu armazenamento, degrada-se devido ao desencadear da reacção química de efervescência. Ou seja, a reacção entre o par ácido-base vai ter início ainda dentro do material de embalagem e conseqüentemente, aquando da sua administração, o produto encontra-se alterado o que se pode caracterizar por alterações nas propriedades organolépticas (como cor ou sabor) e também pela redução da reacção de efervescência. A sua instabilidade faz com que a forma farmacêutica efervescente tenda a apresentar um reduzido prazo de validade, além de exigir condições de fabrico / embalagem diferenciados e dispendiosos. <sup>1,2,16,21</sup>

Adicionalmente, as misturas sólidas efervescentes são **higroscópicas**, o que os torna capazes de adsorverem humidade suficiente para provocar a sua decomposição. <sup>1, 2</sup>

A instabilidade observada em alguns produtos efervescentes ao longo do prazo de validade pode ser devida a: <sup>3</sup>

- O material de embalagem ter uma razão de transmissão de vapor de água superior a 0, ou seja, permite a passagem de vapor de água através do material de embalagem. O vapor de água, por sua vez, vai desencadear a reacção de efervescência entre o par ácido-base;
- O material de embalagem não se encontra totalmente fechado (exemplo, furos ou fissuras nas saquetas de alumínio não detectáveis a olho nu, por selagem deficiente);

Para além da humidade, outros factores foram estudados de forma a avaliar o seu possível impacto na estabilidade das formas farmacêuticas efervescentes. Assim, um estudo efectuado por Anderson <sup>21</sup> concluiu que as condições de fabrico (ex. força de compressão) não têm um impacto significativo na estabilidade dos comprimidos efervescentes, uma vez que a instabilidade devida à presença de humidade tem efeito mais rápido. Por outro lado, a instabilidade é dependente da composição da forma farmacêutica (matérias-primas escolhidas como par ácido-base), das condições e da

duração do armazenamento.<sup>21</sup> Por exemplo, verificou-se que a temperatura de armazenamento afecta o grau de hidrólise das formas farmacêuticas efervescentes.<sup>1</sup>

A Indústria Farmacêutica tem tentado contornar os **problemas de estabilidade**, ao longo dos anos, de várias formas. De seguida, encontram-se descritos algumas das abordagens referidas na literatura:<sup>1,2,22</sup>

- Controlando de forma rigorosa as condições ambientais durante o fabrico e embalagem das formas farmacêuticas efervescentes;
- Através da escolha criteriosa de matérias-primas (as quais devem ser, sempre que possível, anidras) e de materiais de embalagem. Como exemplo temos a estabilização do bicarbonato de sódio, através da qual o bicarbonato de sódio é aquecido até que cerca de 2 a 10% (m/m) se converta em carbonato de sódio anidro. O carbonato absorve mais facilmente a humidade, em relação ao bicarbonato, evitando assim o início da reacção de efervescência (porém o bicarbonato é menos dispendioso);
- Incluir um passo de secagem das matérias-primas antes do fabrico propriamente dito, o que pode ser uma alternativa ao uso de matérias-primas anidras;
- Através da encapsulação do componente ácido ou básico. Porém esta metodologia utilizada para aumentar a estabilidade foi proposta sem grande sucesso, uma vez que tende a diminuir a solubilidade das formas efervescentes devido à fraca solubilidade dos materiais de revestimento (ex.: um álcool de açúcar, poliol);<sup>1,2</sup>

Há autores que referem ainda noutras formas de aumentar a estabilidade das formas farmacêuticas efervescentes, tais como a passivação de superfície (consiste numa pré-reacção da mistura efervescente num reactor fechado pela acção do calor), a qual origina uma camada não reactiva em volta das partículas da mistura efervescente, ou em adicionar uma matéria-prima finamente dividida que vá actuar como exsicante, uma vez que a sua capacidade para adsorver água é superior à dos restantes componentes da formulação efervescente (ex.: carbonato de potássio anidro). Porém, a grande maioria dos mecanismos utilizados actualmente para aumentar a

estabilidade das formas efervescentes, vai acrescentar passos ao seu processo de fabrico, tornando-o menos flexível e conseqüentemente, aumentar os custos associados ao produto.<sup>22</sup>

Em relação aos **materiais de embalagem** utilizados, passou-se das saquetas de alumínio simples ou conjugado com diferentes polímeros (ex.: PVC, PVDC – cloreto de polivinilo) para tubos de metal ou de plástico os quais permitem a inclusão de substâncias exsiccadoras (ex. sílica). A sílica pode encontrar-se apenas na tampa ou ao longo de toda a superfície interna do tubo, cujo objectivo é adsorver a humidade envolvente, incluindo a adquirida aquando da abertura das embalagens. Os tubos de plástico (cloreto de polivinilo ou polipropileno) são preferidos em relação aos de alumínio uma vez que são mais baratos e, além disso, produzem menos ruído durante o acondicionamento.<sup>1,11</sup>

Uma das formas de determinar a estabilidade das formas farmacêuticas efervescentes (no caso de comprimidos, mini-comprimidos ou *pellets*) ao longo do seu prazo de validade é através da medição da porosidade. A porosidade de uma forma efervescente determina-se com recurso a um porosímetro de intrusão de mercúrio e altera-se ao longo do prazo de validade de um medicamento, caso ocorra, prematuramente, a reacção ácido-base, com conseqüente formação e libertação de CO<sub>2</sub>.<sup>21</sup>

### 1.4. Aplicações recentes das formas farmacêuticas efervescentes

Existem outras aplicações, mais recentes e menos conhecidas, de matérias-primas ou formas farmacêuticas com propriedades efervescentes. Um desses exemplos é a presença de agentes efervescentes nos **FMT<sup>a</sup>** (*Fast-melting tablets*), também designados por **FDT<sup>b</sup>** (*fast disintegrating tablets* ou *fast dissolving tablets*) que são comprimidos formulados para se dissolverem ou desagregarem na cavidade oral apenas com a ajuda da saliva. Esta acção pode ser conseguida de várias formas, como sendo através da liofilização ou pela inclusão nos FMT de uma mistura efervescente, a qual vai permitir acelerar a dissolução ou desagregação dos FMT na cavidade oral. Nestas formas farmacêuticas, a reacção de efervescência do par ácido-base é desencadeada pela acção da saliva.<sup>20, 23, 24</sup>

Outro exemplo de aplicações mais recentes das formas farmacêuticas efervescentes são os **GRDDS<sup>c</sup>** (*gastroretentive drug delivery system*), nos quais uma das formas de conseguir a retenção prolongada no estômago da forma farmacêutica é através da flutuação sobre o conteúdo gástrico (FDDS<sup>d</sup> – *floating drug delivery system*, incluído no grupo dos GRDDS), a qual pode ser conseguida com a ajuda de matérias-primas efervescentes. Ou seja, a parte efervescente encontra-se no interior da forma farmacêutica e é composta por bicarbonato de sódio, ao qual é posteriormente envolvido por uma membrana polimérica (ex.: Eudragit<sup>®</sup> RL 30D) que não permite a libertação do gás gerado. Este gás tem origem na reacção do bicarbonato de sódio com a água (pH ácido) existente no estômago, cuja produção contribui para a diminuição da densidade da forma farmacêutica e consequente flutuação.<sup>5</sup> Como alternativa ao bicarbonato de sódio, a forma farmacêutica pode conter no seu interior um par ácido-base, o qual apenas vai reagir em presença da água ou outro líquido presente no estômago.<sup>25, 26</sup>

---

<sup>a</sup> Comprimidos de dissolução rápida

<sup>b</sup> Comprimidos de desagregação rápida ou comprimidos de dissolução rápida

<sup>c</sup> Formas farmacêuticas de permanência prolongada do estômago

<sup>d</sup> Formas farmacêuticas que flutuam no estômago

Uma outra utilização de compostos efervescentes, são os **comprimidos efervescentes bioadesivos** para aplicação vaginal. Nestes, o par ácido-base (bicarbonato de sódio e ácido cítrico) vai funcionar como agente desagregante, o qual é adicionado a uma mistura de polímeros bioadesivos. O par ácido-base vai permitir uma desagregação controlada e prolongada uma vez que a zona vaginal, em condições fisiológicas normais, tem pouca humidade.<sup>24, 8</sup>

Adicionalmente, Li, B. et al <sup>27</sup> referem a utilização de misturas efervescentes em sistemas de libertação pulsada (para administração oral) que permitem a libertação, faseada no tempo, do fármaco. Estes sistemas consistem numa cápsula na qual o corpo é impermeável, a cabeça é solúvel em água e possuem no seu interior dois comprimidos multicamadas separados por uma camada moduladora da libertação (que funciona por entumescimento / erosão). A base do corpo da cápsula pode ser cheia com uma mistura de ácido cítrico / bicarbonato de sódio, a qual quando em contacto com um líquido, origina uma reacção química de efervescência com geração de gás o qual vai, neste caso em concreto, acelerar a libertação do fármaco.

## **1.5. Tecnologias associadas ao fabrico de Formas Farmacêuticas Efervescentes**

Por necessitarem de condições de fabrico particulares, descreve-se resumidamente o processo de fabrico de formas farmacêuticas efervescentes tradicionais.

### **1.5.1 Matérias-primas**

As matérias-primas utilizadas na produção de formas efervescentes podem ser semelhantes às utilizadas nas restantes formas farmacêuticas sólidas. Contudo, devem apresentar algumas particularidades, tais como, baixo teor em água, quer seja água de ligação (faz parte das ligações intramoleculares) ou adsorvida (humidade residual à superfície das partículas), elevada solubilidade em água, sabor agradável e boa compressibilidade. Esta última é particularmente importante no caso dos comprimidos efervescentes, uma vez que se deve evitar a adição de agentes aglutinantes, porque estes tendem a retardar a desagregação da forma efervescente.<sup>1,2</sup>

Uma dificuldade que surge aquando da selecção de matérias-primas para comprimidos efervescentes é que as matérias-primas que permitem obter melhores tempos de dissolução e desagregação das formas farmacêuticas são, usualmente, as que apresentam piores propriedades de compressão.<sup>29</sup>

Durante o processo de compressão, as matérias-primas podem adsorver humidade e consequentemente tendem a aderir aos punções, originando comprimidos com defeitos (ex.: aderência e laminação). Por exemplo, Sendall et al.<sup>29</sup> mencionam que formas farmacêuticas contendo ácido tartárico originam comprimidos efervescentes com menores imperfeições à superfície e também menor adesão aos punções que as mesmas formas farmacêuticas com ácido cítrico.

As formulações clássicas para formas efervescentes possuem dois excipientes com funções muito particulares deste tipo de formulação, ou seja, o componente ácido e o componente básico. A quantidade de componente (s) ácido (s) e básico (s) associado (s) deve ser tal que permita obter uma solução final aproximadamente neutra a qual é devida ao sistema tampão criado pelo par ácido-base.<sup>2,11</sup>

### 1.5.1.1 Componente Ácido

O componente ácido necessário à reacção ácido-base pode ter três origens: ácidos alimentares (ex.: ácido cítrico, ácido tartárico e ácido ascórbico), anidridos ácidos (ex.: anidrido succínico e anidrido cítrico, com uso comercial reduzido) e sais de ácidos (ex.: dihidrogeno citrato de sódio e fosfato monossódico).<sup>1, 2</sup> O fosfato monossódico tem a vantagem de efectuar o tamponamento da solução, após a reacção ácido-base.<sup>11</sup>

O **ácido cítrico** é o ácido alimentar mais utilizado em formulações efervescentes devido à sua variedade (ex. anidro ou hidratado, pó fino ou granulado, etc), ao facto de estar disponível em elevadas quantidades e baixo preço.<sup>2</sup>

O **ácido ascórbico** é uma das matérias-primas com características ácidas que é utilizado com maior frequência das formulações efervescentes, quer sozinho quer combinado com outros ácidos (ex.: ácido cítrico). Porém, o ácido ascórbico também se encontra presente frequentemente nas formas farmacêuticas efervescentes, não com a simples função de excipiente mas também com a função de substância activa (vitamina C). Nestes casos, apesar de existirem várias formulações no mercado com combinações de ácido ascórbico com outro ácido, não há necessidade de adicionar o outro ácido, uma vez que o ácido ascórbico apresenta ambas as funcionalidades.<sup>28</sup>

O **ácido tartárico** também pode ser utilizado em formas farmacêuticas efervescentes uma vez que é fácil de adquirir quer devido ao seu custo, quer devido às quantidades disponíveis no mercado. Tem a vantagem de ser mais solúvel que o ácido cítrico, porém é também mais higroscópico. O **ácido adípico** é menos utilizado, quer porque é menos solúvel em água que o ácido cítrico, quer porque é mais caro que o primeiro.<sup>2</sup>

### 1.5.1.2 Componente Básico

Como fontes de dióxido de carbono temos os **carbonatos** (carbonato de cálcio ou de potássio) e os **bicarbonatos** (ex.: bicarbonato de sódio ou de potássio).<sup>1, 2</sup>

O **bicarbonato de sódio** é uma das bases mais utilizadas na produção de formas efervescentes devido à sua abundância (em várias formas), baixo preço, elevada solubilidade em água, entre outros. Contudo, este apresenta também algumas

desvantagens. Entre estas, temos o facto de ser pouco compressível o que tem impacto na formulação de comprimidos e também o facto de, quando presente em elevadas fracções, tender a aumentar o tempo de desagregação. Este fenómeno é devido à criação de uma camada alcalina saturada em redor da superfície da forma efervescente, o qual é mais notório no caso de comprimidos e vai diminuindo à medida que aumenta a superfície específica da forma farmacêutica.<sup>2, 6,</sup>

Os estudos sobre o bicarbonato de sódio e suas características são numerosos, tal como as várias tentativas efectuadas para melhorar as suas propriedades e adaptar as suas características às formulações efervescentes. Um dos trabalhos efectuados consiste na conversão das moléculas à superfície do bicarbonato em carbonato de sódio através do calor, com o objectivo de tornar este excipiente menos higroscópico, e consequentemente, mais fácil de comprimir (em compressão directa).<sup>16</sup>

### 1.5.1.3 Aglutinante

Em formas farmacêuticas efervescentes, o uso de aglutinantes deve ser evitado ou utilizados em quantidades reduzidas, pois tendem a aumentar o tempo de desagregação, sendo este efeito mais evidente nos comprimidos e menos patente nos grânulos e pós.<sup>1, 2</sup> Uma vez que a efervescência dos comprimidos é desencadeada pela presença de água, é necessário que a humidade residual dos grânulos para compressão seja mínima (de preferência inferior a 0,5% w/w). Como consequência, as ligações formadas intra e intergrânulos são inferiores às dos comprimidos convencionais.<sup>29</sup> As gomas celulósicas, o amido, a lactose e a polivinilpirrolidona (PVP) são exemplos de algumas matérias-primas com propriedades aglutinantes usadas com regularidade.<sup>2, 16, 28</sup> Entre estes os mais frequentes em formulações efervescentes são o manitol (solúvel em água), e a PVP (em soluções com etanol ou isopropanol).

#### 1.5.1.4 Anti-aderentes e lubrificantes

Os anti-aderentes e lubrificantes, os quais são utilizados para facilitar o escoamento dos pós ou grânulos e para evitar a adesão dos comprimidos formados aos punções e à matriz de compressão, têm um papel fundamental nas formas farmacêuticas efervescentes. Isto porque os seus constituintes (o par ácido-base) apresentam mau escoamento e, também, pouca capacidade lubrificante. Os lubrificantes mais comuns não são solúveis em água, o que representa uma desvantagem considerável no caso dos comprimidos efervescentes, uma vez que este excipiente não se vai dissolver, ficando em suspensão e dando um aspecto turvo à solução<sup>2, 12, 30</sup>

O lubrificante adequado para formas efervescentes deve apresentar um equilíbrio entre as suas propriedades hidrófilas (permite um reduzido tempo de desagregação e não deixar resíduos em solução) e hidrofóbicas (fornece uma boa lubrificação).<sup>1</sup> Vários exemplos de lubrificantes encontram-se descritos na literatura, como o estearato de magnésio ou cálcio, acetato ou benzoato de sódio, sulfato de lauril e sódio, ácido adípico, ácido fumárico, polietileno glicol (PEG) ou a polivinilpirrolidona (PVP).<sup>2,31</sup> Destes, os utilizados com maior frequência são os sais do ácido esteárico, apesar de não se dissolverem em água, ficando em suspensão.<sup>1, 2, 16</sup>

A acção dos lubrificantes intrínsecos deve ser potenciada ao nível dos equipamentos utilizados durante o fabrico, tais como, punções cobertos por *Téflon* (politetrafluoroetileno) ou auto-lubrificados (ex.: colocar um feltro embebido em parafina por baixo da ponta do punção inferior, o qual vai permitir olear a matriz após cada ejeção).<sup>1, 2, 18, 11</sup>

### 1.5.2 Processo de Fabrico

#### 1.5.2.1. Pós

As várias matérias-primas utilizadas na preparação de pós efervescentes devem ser secas, separadamente, a cerca de 40-50°C, depois pulverizadas (para ficarem com tamanho de partícula semelhante por forma a evitar segregação) e, por fim, misturadas. O produto final deverá ser ainda aquecido, a cerca de 50°C.<sup>11</sup>

### 1.5.2.2. Grânulos

Caso se opte por efectuar uma granulação durante o fabrico da forma farmacêutica efervescente, esta pode ser efectuada por via húmida ou seca. No caso de se optar por uma **granulação por via húmida**, esta pode ser de um de três tipos:<sup>2,12, 31</sup>

Através de calor a baixas temperaturas. Utiliza-se em matérias-primas hidratadas às quais é aplicado calor a baixas temperaturas, o qual ao provocar a libertação da água presente nas matérias-primas hidratadas, torna-as numa massa de fácil manipulação. Este processo apresenta como principal desvantagem, o facto de ser muito difícil de controlar e conseqüentemente de obter resultados reprodutíveis de lote para lote. A matéria-prima mais utilizada neste tipo de granulação é o ácido cítrico hidratado, o qual contém cerca de 8.5% de água. O equipamento geralmente utilizado é uma estufa estática.

Através da utilização de líquidos não reactivos, que consistem em líquidos onde as matérias-primas efervescentes não se dissolvam (ex.: etanol anidro, acetato de etilo e outros solventes orgânicos). Esta técnica tem duas grandes desvantagens: o custo dos solventes, a morosidade e a complexidade do processo necessário para recuperar os solventes. As vantagens deste tipo de granulação são o facto de requererem menos energia durante a secagem do granulado (em comparação com a granulação com soluções aquosas), elevado rendimento e a possibilidade de serem utilizados variadíssimos excipientes de forma a obter um produto com as características desejadas. Como exemplo, temos uma mistura de bicarbonato de sódio e ácido cítrico anidro, à qual é adicionado etanol. Depois de todos os componentes misturados, a mistura é seca numa estufa de tabuleiros.<sup>1</sup>

Através da água, a qual é um líquido reactivo. Como a reacção de efervescência vai ser iniciada aquando do contacto com a água, é necessário um enorme cuidado e uma monitorização cuidadosa de todo o processo de fabrico, a fim de garantir que a efervescência do produto final é mantida. Este tipo de granulação é feito, usualmente, em duas fases separadas, ou seja, o componente ácido e o componente básico são granulados separadamente, seguidos de uma etapa de secagem do granulado. Este método de fabrico tem a vantagem de permitir utilizar equipamentos convencionais do fabrico de sólidos não efervescentes e como principais desvantagens o facto de ser demorado, quer em termos de fabrico, quer de limpeza. O ponto mais crítico deste

método de fabrico é a mistura, uma vez que se não for bem efectuada pode levar a comprimidos não homogéneos (porque a mistura tem origem em 2 granulados diferentes).

Outra hipótese, é a **granulação por via seca** (ex: compactação com rolos) que pode ser efectuada com a mistura de o ácido e a base juntos ou separados. Apresenta como vantagem o facto de ter menos etapas que a granulação por via húmida, como a secagem mas, por outro lado, necessita de excipientes mais dispendiosos. É utilizada para materiais que não conseguem ser comprimidos nem por compressão directa, nem após granulação por via húmida (ex.: materiais que necessitam de pré-compressão para aumentar a sua densidade ou para eliminar o ar retido no seu interior devido à elevada porosidade).<sup>1,2,12</sup>

### **1.5.2.3. Comprimidos de camada única e de dupla camada**

Amela et al.<sup>16</sup> mencionam que se deve, sempre que possível, utilizar a compressão directa para comprimidos efervescentes. Esta tecnologia tem a vantagem de não requerer a utilização de água e de tornar o processo de fabrico mais rápido e económico, quando comparada com os processos de fabrico que recorrem à granulação. Por outro lado, nem todas as misturas permitem ser comprimidas directamente, uma vez que é necessário que a mistura não segregue, que escoe facilmente e que seja compressível (ex.: produtos de ácido acetilsalicílico).<sup>1, 16</sup>

No fabrico de comprimidos efervescentes com dupla camada, cada uma das camadas apresenta os seus próprios constituintes. Além disso, como se parte de duas misturas diferentes, podem ter propriedades de adesão e lubrificação diferentes, também. Este tipo de forma farmacêutica permite, devido a questões de estabilidade, separar diferentes princípios activos. É possível que as duas camadas apresentem diferentes tempos de reacção.<sup>2</sup>

### 1.5.3 Embalagem

#### 1.5.3.1 Condições ambientais

No caso dos comprimidos efervescentes, as condições ambientais durante o embalamento primário não são tão críticas como nas etapas anteriores. Isto porque os comprimidos possuem uma área de superfície específica muito menor que o pó / granulado que lhe deu origem e, conseqüentemente, a taxa de absorção da humidade do ar também diminuiu, uma vez que esta está relacionada com a superfície disponível para adsorção.<sup>12</sup> Mesmo assim, as condições ambientais durante o embalamento primário de formas farmacêuticas efervescentes são mais controladas que as condições ambientais para o embalamento das formas farmacêuticas não efervescentes.

#### 1.5.3.2. Material de embalagem

O material de embalagem utilizado para as formas efervescentes deve permitir a eliminação total de quaisquer vestígios de humidade, os quais tendem a modificar progressivamente as características organolépticas e o tempo de dissolução das formas farmacêuticas efervescentes. Um material de embalagem comum para este tipo de formas farmacêuticas é o tubo de plástico (cloreto de polivinilo ou polipropileno) ou alumínio, fechado com uma tampa, a qual possui uma substância exsicante como a *silicagel*.<sup>18, 11</sup> Alternativamente aos tubos, podem ser utilizadas saquetas de alumínio, uma vez que este material possui uma baixa permeabilidade à água.<sup>12</sup>

No caso de o material de embalagem escolhido ter a forma tubular, é necessário ter especial cuidado no seu manuseamento, uma vez que cada vez que o tubo é aberto ocorre a entrada de humidade, a qual pode levar a alterações na estabilidade dos comprimidos.<sup>12</sup> Devido à dimensão da maioria dos comprimidos efervescentes, os quais podem ter 2,5 cm de diâmetro, quando estes são acondicionados em tubos, não podem estar soltos como acontece com os comprimidos de pequenas dimensões. Desta forma, encontram-se sobrepostos uns sobre os outros e o tubo onde estão armazenados deve ter um diâmetro apenas ligeiramente superior ao diâmetro dos comprimidos. Desta forma, consegue-se que o volume de ar em redor de cada comprimido seja mínimo, o que vai favorecer a estabilidade do mesmo.<sup>2</sup>

No caso dos pós ou grânulos efervescentes, o contacto com a humidade do ar torna-se ainda mais crítico uma vez que a superfície de contacto é maior por isso, estes são geralmente embalados em saquetas de alumínio (simples ou conjugado com polímeros) de toma única.

Em relação à embalagem das formas farmacêuticas efervescentes pode-se afirmar que o material escolhido é tão bom quanto a estanquicidade que garantir. Assim, torna-se essencial a realização do teste de estanquicidade como controlo em processo durante o embalamento da forma farmacêutica efervescente, quer seja unidose ou multidose.<sup>2</sup>

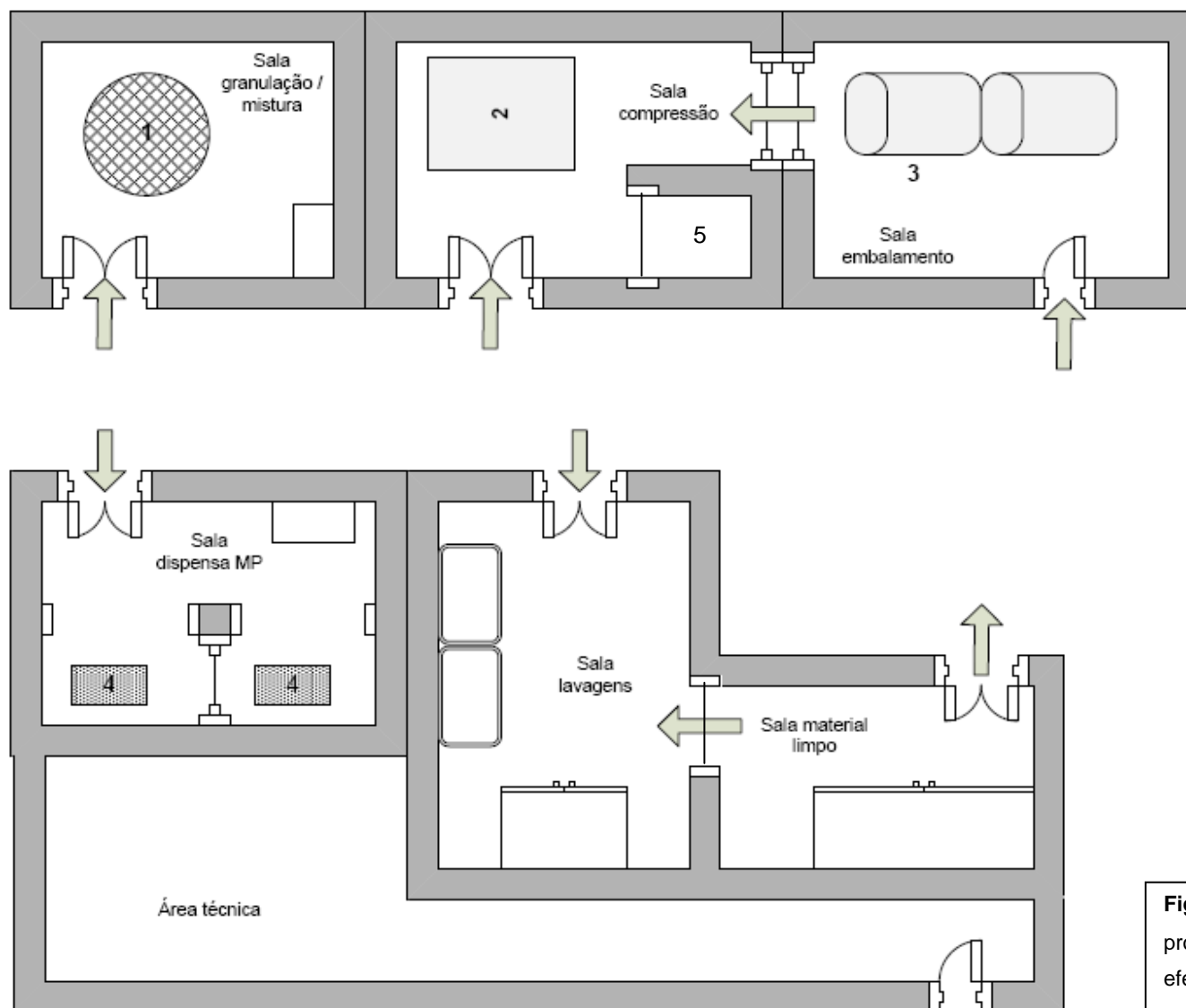
### 1.5.4 Instalações fabris e equipamentos

A maioria dos produtos efervescentes pode ser fabricada nos mesmos equipamentos que as formas farmacêuticas sólidas convencionais, porém, estes devem obedecer a algumas características particulares. Devem ser desenhados e construídos numa forma e material que permitam uma secagem completa após limpeza. Isto porque, qualquer vestígio de humidade no equipamento pode conduzir ao desencadear da reacção de efervescência.<sup>3</sup> Podem também ter que sofrer algumas, pequenas, alterações como seja adicionar à máquina de compressão um dispositivo de aquecimento ou de circulação de ar quente a fim de evitar a absorção / adsorção de humidade.<sup>1, 2, 18, 11</sup>

O fabrico das formas farmacêuticas efervescentes utiliza instalações semelhantes aos das formas farmacêuticas sólidas convencionais, com algumas adaptações particulares devido às características próprias das formas efervescentes.<sup>1, 31</sup> Ou seja, as formas farmacêuticas efervescentes devem ser fabricadas em zonas com condições ambientais muito específicas, nomeadamente de temperatura (valores aproximados entre 18 – 25°C) e humidade relativa do ar (máximo de 20 - 25%). Caso estas condições não sejam garantidas, há o risco dos componentes da formulação aderirem ao equipamento e / ou adsorverem a humidade do ar o que vai desencadear a reacção ácido-base, com conseqüente instabilidade e degradação dos principais componentes da forma farmacêutica.<sup>1, 2, 12, 18, 11</sup>

As instalações fabris em geral estão divididas em várias zonas de acordo com as várias etapas necessárias a um processo de fabrico. Desta forma, há necessidade de uma zona para a dispensa de matérias-primas (MP), uma zona de fabrico do produto a granel, uma zona de produção da forma farmacêutica propriamente dita e uma zona de embalagem. Para além destas áreas, são necessárias zonas de apoio, como seja, salas de limpeza, zonas de armazenagem e áreas técnicas. As zonas de dispensa de matérias-primas e as zonas de apoio podem ser comuns às restantes formas farmacêuticas, uma vez que nestas a forma farmacêutica efervescente não está exposta às condições do meio e, por isso, não requerem condições ambientais especiais. Por outro lado, nas áreas onde o produto está exposto, apesar de estas poderem ser comuns a outras formas farmacêuticas (não efervescentes), é importante garantir as condições ambientais de humidade e temperatura exigidas para as formas farmacêuticas efervescentes quando estas estão a ser manuseadas.

A **figura 3** apresenta o esquema de uma planta que pretende exemplificar uma zona de produção de comprimidos efervescentes. As setas representadas pretendem demonstrar o sentido do fluxo de ar, de acordo com o diferencial de pressão.



**Legenda:**

- 1 – Granulador / misturador
- 2 – Máquina de compressão
- 3 – Máquina de embalagem primário e secundário
- 4 – Salas de pesagens
- 5 – Sala de controlo em processo

**Figura 3** – Planta simplificada de uma área de produção de formas farmacêuticas sólidas efervescentes

### 1.5.5. Ensaio de Estabilidade

De acordo com as *Guidelines* internacionais (ex.:ICH Q1) os novos medicamentos (novas moléculas ou novas formas farmacêuticas) devem ser sujeitos a estudos de estabilidade de forma a provarem que se mantêm de acordo com as suas especificações, ao longo de um determinado período de tempo (usualmente o prazo de validade pretendido pelo detentor de AIM, mas pode ser mais tempo a fim de se obter mais informação sobre a estabilidade do produto), quando sujeitos a variadas condições ambientais (ex.: as 4 condições climáticas comumente referenciadas nas *guidelines* de estabilidade, correspondendo Portugal à zona climática II – 25°C/60%HR).<sup>32</sup>

Na base da definição de qualquer ensaio de estabilidade deve estar incluída a totalidade da informação conhecida, presente na literatura ou recolhida durante as fases de desenvolvimento, sobre a forma farmacêutica e sobre a substância activa da mesma.<sup>32</sup> Esta informação vai-nos permitir escolher as várias variáveis a serem aplicadas durante o ensaio de estabilidade, como a temperatura, humidade, luminosidade, material de embalagem, etc. e, também nos vai permitir suportar e justificar as observações efectuadas durante esse mesmo estudo.

Os ensaios de estabilidade devem ser efectuados com o medicamento embalado nos mesmos materiais (embalagem primária e secundária) com que será comercializado e em três lotes do medicamento.<sup>32</sup> No caso das formas farmacêuticas efervescentes, uma vez que o material de embalagem é crítico para a estabilidade do produto, devem ser efectuados ensaios de estabilidade em mais do que um material de acondicionamento primário a fim de verificar qual o mais indicado para armazenar a forma farmacêutica em estudo. Após a escolha do material de acondicionamento mais adequado e da definição do prazo de validade da forma farmacêutica efervescente, é necessário fazer estudos de estabilidade *ongoing* (ou seja, ao longo do prazo de validade do produto) de forma a garantir que a forma farmacêutica efervescente continua a ser estável quando embalada nos materiais de embalagem escolhidos e durante o prazo de validade determinado previamente. Se forem detectados resultados não conformes nos lotes da forma farmacêutica efervescente colocados em estabilidade *ongoing*, então uma investigação detalhada deve ser efectuada e, caso se justifique, devem-se procurar alternativas (ex.: novos materiais de acondicionamento

primário ou alterações ao processo de fabrico) que permitam obter uma forma farmacêutica estável.

Durante um ensaio de estabilidade devem ser testados os parâmetros mais críticos e também os mais susceptíveis de serem alterados durante o prazo de validade de um medicamento ou que de uma outra forma podem afectar a Qualidade, Segurança e / ou Eficácia do medicamento.<sup>32</sup> Assim, para as formulações efervescentes um dos ensaios a efectuar deverá ser a determinação do teor de humidade da forma farmacêutica. Os outros testes a efectuar devem ser o tempo de efervescência, o doseamento do(s) princípio(s) activo(s), o doseamento dos compostos de degradação (do princípio activo), a verificação das características organolépticas da forma farmacêutica, entre outros.

Considerando que a maioria das formas farmacêuticas efervescentes é para ser dissolvida / desagregada em água antes da sua ingestão é boa prática que também a estabilidade desta solução / suspensão seja abrangida no estudo de estabilidade. Este ensaio em particular deve ser realizado, no mínimo, no início e no fim do prazo de validade do medicamento.<sup>32</sup>

## 1.6. *Propriedades das Formas Farmacêuticas Efervescentes*

Das propriedades físico-químicas das formas farmacêuticas efervescentes, há duas em particular que caracterizam estas formas farmacêuticas: a **desagregação** e o **pH** da solução obtida após desagregação das mesmas. A desagregação, que não se deve prolongar por mais de 5 minutos, permite a libertação do gás (ex.:CO<sub>2</sub>) para a solução, a qual funciona como um sistema tampão, devido ao equilíbrio gerado entre o componente ácido e o sal correspondente (ex.: H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> / HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>).<sup>2</sup>

O valor de **pH** de uma solução após desagregação de uma forma efervescente deve mostrar-se constante e apenas com ligeiras variações entre comprimidos do mesmo produto. Heterogeneidade ou grandes variações nos valores de pH, indicam que a forma farmacêutica efervescente apresenta problemas, nomeadamente heterogeneidade na distribuição das matérias-primas antes da compressão. Por outro lado, o pH de uma solução também influencia o seu sabor. Ou seja, um pH mais ácido combina melhor com aromas cítricos ou de frutos silvestres, enquanto os sabores mentolados devem corresponder a formulações neutras ou ligeiramente alcalinas.<sup>2</sup>

Para além do tempo de desagregação e do pH, as formas farmacêuticas efervescentes devem ser submetidas aos ensaios de controlo de qualidade característicos das formas sólidas, tais como as características organolépticas, a friabilidade, a massa média e individual, a resistência ao esmagamento, a granulometria (para os grânulos ou pós) e o doseamento. Podem ainda ser também submetidas a ensaios microbiológicos, caso se considere necessário.<sup>1</sup>

A Farmacopeia Europeia 7 menciona como único teste específico para grânulos ou para comprimidos efervescentes o ensaio de desagregação (tempo indicado – 5 minutos). Para pós efervescentes não é mencionado nenhum teste específico, possivelmente porque o tempo de desagregação não se aplica a esta forma farmacêutica devido ao seu tamanho de partícula.<sup>15</sup>

## 1.7. Águas minerais

A água, no estado líquido ou no estado gasoso, tem uma grande influência nas formas farmacêuticas efervescentes. Esta influência verifica-se, entre outros, a nível do fabrico, estabilidade durante o prazo de validade e também durante o uso dos comprimidos efervescentes, grânulos efervescentes ou outros. Desta forma, as propriedades físico-químicas da água, tais como o seu pH e conteúdo em sais, são bastante importantes.

Nesta fase do trabalho pretende-se verificar até que ponto as diferentes características encontradas nas águas minerais podem influenciar as formas farmacêuticas efervescentes e também, de que modo podemos tentar conjugar as propriedades características das formas farmacêuticas efervescentes com as diferentes propriedades de diferentes águas minerais (ex.: teor em bicarbonato e/ou o pH).

A água, enquanto composto dotado de características físico-químicas próprias que afectam e condicionam o seu uso, não se encontra no estado puro na natureza: não aparece como um composto incolor, inodoro e insípido.<sup>33</sup> A água encontra-se na natureza, em todas as circunstâncias, associada a substâncias estranhas, existentes em solução e/ou suspensão, que afectam as suas características, potenciais de aplicação e que condicionam os seus usos possíveis. Daí a necessidade de associar, à sua quantificação, a indicação da sua qualidade. A qualidade da água é definida como sendo aquilo que a caracteriza, ou melhor ainda, a sua adaptabilidade ao uso para determinados fins, bem especificados.<sup>33</sup>

A Farmacopeia Europeia 7 (FE 7) possui monografias diferentes para a água, consoante a sua utilização, as quais possuem requisitos e testes também diferentes. A água purificada encontra-se definida e traduzida como *“água para a produção de medicamentos excepto para os medicamentos que devem ser estéreis e apirogénicos, a não ser que se encontre justificado e autorizado o contrário.”* Esta água é fabricada através da desmineralização e destilação de água própria para consumo humano. De acordo com a FE 7 a água purificada tem que obedecer a vários requisitos microbiológicos e físicos-químicos (ex.: condutividade, metais pesados e outros metais).<sup>15</sup> Contudo, é importante referir que a água purificada não está aconselhada para o consumo humano por rotina.

Para além das águas próprias para a Indústria Farmacêutica, existem ao nosso dispor vários tipos de águas adequadas ao consumo humano, as quais podem ser classificadas genericamente em dois grandes grupos: as águas engarrafadas e as águas para abastecimento público.<sup>33</sup> De acordo com a bibliografia consultada, não existe nenhum tipo de água específica para a administração das formas farmacêuticas efervescentes.

As águas para consumo humano, quer sejam engarrafadas quer sejam para abastecimento público (vulgo água da torneira) são águas doces que podem ser origem superficial ou subterrânea.<sup>33</sup>

Dentro das águas superficiais, encontramos as águas interiores, as quais apresentam as características geológicas das zonas que atravessam. Daí que a sua composição apresente modificações espaço-temporais importantes. Apesar disso, a generalidade de águas interiores possui os seguintes iões:  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{HCO}_3^{1-}$ ,  $\text{SO}_4^{2-}$  e  $\text{Cl}^-$ . O clima constitui outro dos factores susceptíveis de influenciar significativamente a composição química das águas de superfície.<sup>33</sup>

As **águas engarrafadas** provêm de nascentes de águas, as quais resultam da emergência das águas subterrâneas. As águas de nascente (ou fontes) apresentam uma composição química característica, com teores salinos específicos. Estes dependem dos processos químicos (característicos das zonas geológicas e climáticas onde se formaram) e do tempo de contacto das águas com as rochas ao seu redor.<sup>33</sup>

As **águas minerais** estão incluídas nas águas de nascente, e ocupam um lugar dominante do ponto de vista económico. O seu consumo tem vindo a aumentar em Portugal e em outros países desenvolvidos. A classificação das águas minerais pode ser feita de diferentes formas, sendo as classificações relacionadas com os seus iões dominantes ou com as suas utilizações médicas, as mais comuns.<sup>33</sup>

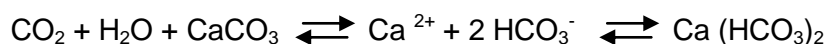
A **Tabela 2**, resume o sistema de classificação de águas minerais.

Tabela 2 – Sistema de classificação de águas minerais <sup>33</sup>

<b>Águas fracamente mineralizadas</b>  (Resíduo seco < 200 mg/L)	Sem características especiais		Monfortinho Corichões do Couro Seixoso
	Com características especiais	Radioactivas propriamente ditas (Rn>10 n Ci/l)	Luso Caldelas Alardo Abrunhosa
		Carbonatadas (HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> )	Carvalhelhos
		Ferruginosas (Fe <sup>2+</sup> , Mg <sup>2+</sup> )	Vale de mó Cachopo
		Sulfatadas alumínicas (SO <sub>4</sub> <sup>2-</sup> , Al <sup>3+</sup> )	Foz da Sertã
<b>Águas carbonatadas gaso-carbónicas</b> (HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> , CO <sub>2</sub> )	Sódicas (Na <sup>+</sup> )		Vidago Pedras Salgadas Salus Oura Vilarinho da Raia Bem Saúde
	Mistas (Na <sup>+</sup> , Ca <sup>2+</sup> , Mg <sup>2+</sup> )		Melgaço
<b>Águas Sulfúreas</b> (S <sup>2-</sup> , CO <sub>3</sub> <sup>2-</sup> , HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> , F)	Fortemente fluoretadas		Aregos Moledo S. Pedro do Sul Taipas Vizela Entre-os-Rios S. Vicente Felgueiro Unhais da Serra Carvalho Caldas da Saúde Alcafache Cavaca Crá Longroiva Gerês Fredagosa de Marvão (Maria Viegas) Fredagosa de Nisa Monção
	Fracamente fluoretadas (F <sup>-</sup> < 10mg/L)		Cabeço de Vide Monchique
<b>Águas sulfatadas cálcicas</b> (SO <sub>4</sub> <sup>2-</sup> , Ca <sup>2+</sup> )	--		Curia Monte Real
<b>Águas cloretadas, bicarbonatadas</b> (Cl <sup>-</sup> , HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> )	Hipersalinas (resíduo seco > 10g/L)		Termas salgadas da Batalha Mouchão da Póvoa-A
	Mesosalinas (1g/L < Resíduo seco > 10g/L)	--	Estoril Cucos Fonte dos Frades (Vimeiro)
		Cloro-sulfúreas (Cl <sup>-</sup> , HS <sup>-</sup> , H <sub>2</sub> S)	Caldas da Rainha Mouchão da Póvoa-B Arsenal
	Hiposalinas (resíduo seco < 1g/L)	Sódicas (Na <sup>+</sup> )	Amieira Azenha
Mistas (Na <sup>+</sup> , Ca <sup>2+</sup> )		Alcaçarias do Duque Vimeiro (Fonte da Rainha Santa) Atalaia (Tavira) Pisões (Moura)	

A legislação aplicável à água para consumo humano é muito abrangente, mencionando o Decreto-Lei nº 243/2001 (aplica-se às águas vendidas em garrafas ou noutros recipientes) que “são características de qualidade da água para consumo humano não pôr em risco a saúde, ser agradável ao paladar e à vista dos consumidores e não causar a deterioração ou destruição das diferentes partes do sistema de abastecimento.”<sup>19</sup>

A **alcalinidade** de uma água resulta do equilíbrio que se estabelece entre o teor de cálcio, a concentração em CO<sub>2</sub> livre e o pH. O equilíbrio que se estabelece entre estas espécies químicas pode representar-se pela equação:<sup>33</sup>



Uma determinada amostra de água, contendo CO<sub>2</sub> dissolvido, quando é colocada em contacto com carbonato de cálcio sólido em excesso, reage com ele, dissolvendo-o. Este equilíbrio depende do pH e será, para uma determinada temperatura, função do equilíbrio estabelecido entre o CO<sub>2</sub> livre e o CO<sub>2</sub> presente sob a forma de bicarbonatos e carbonatos, ou seja, combinado.<sup>33</sup>

Os bicarbonatos são aniões presentes na água e representam um papel importante na composição da mesma, uma vez que evitam acidez da água, tornando-a mais leve e facilitando a digestão. Algumas águas minerais apresentam quantidades importantes de bicarbonatos, devendo o seu consumo ser feito sob parecer médico.<sup>33</sup>

Uma água apresenta naturalmente um valor de pH que é influenciado pela sua origem e pela natureza dos terrenos atravessados, uma vez que ambas condicionam os seus constituintes. As águas superficiais podem, como consequência da actividade biológica das algas, apresentar, em especial no Verão, valores de pH anormalmente elevados. Contudo, na maior parte dos casos, a gama de variação dos valores de pH entre 6,5 e 8,5.<sup>33</sup>

## **Objectivo e Organização da tese**

## **2 Objectivo e Organização da tese**

### **2.1 Objectivo**

O objectivo principal deste trabalho é desenvolver uma forma farmacêutica sólida efervescente que permita eliminar ou minimizar um número elevado de desvantagens relacionadas com as formas farmacêuticas sólidas efervescentes tradicionais, como sejam a instabilidade durante o prazo de validade, condições de fabrico e acondicionamento especiais. Pretendeu-se também avaliar o potencial impacto das diferentes características das águas minerais portuguesas nas formas farmacêuticas sólidas efervescentes e de que modo as propriedades das diferentes águas minerais poderiam ser conjugadas com os componentes ácido e / ou básico, de modo a provocar a reacção de efervescência e, simultaneamente, diminuir a instabilidade características das formas farmacêuticas sólidas efervescentes.

### **2.2 Organização da tese**

O trabalho teve início com a preparação de comprimidos efervescentes com o par ácido-base (ácido cítrico / bicarbonato de sódio) com o objectivo de conhecer melhor o comportamento deste par e de permitir compara-lo com os restantes resultados a obter. Destes, passou-se à formulação de comprimidos apenas com o componente ácido e excipientes, e outros, apenas com o componente básico e outros excipientes tecnológicos, a fim de verificar qual o comportamento de cada um dos componentes quando se encontrava isolado e de que forma as características observadas anteriormente surgiam, ou não, alteradas.

Com base na premissa de que a instabilidade associada às formas farmacêuticas se deve ao facto de o ácido e a base estarem juntos, produziram-se comprimidos de dupla e de tripla camada, tendo por referência os comprimidos produzidos anteriormente (só com o componente ácido ou só com o componente básico), a fim de se verificar se a redução da área de superfície específica de contacto tinha impacto na reacção e /ou na estabilidade das formas farmacêuticas sólidas efervescentes.

## **Parte experimental**

## **3 Parte experimental**

### **3.1 *Metodologia geral***

Como metodologia de trabalho optou-se por começar por produzir e analisar as propriedades físico-químicas de uma forma farmacêutica sólida efervescente com uma formulação clássica, i.e., comprimido efervescente com um par ácido-base (ácido cítrico e bicarbonato de sódio).

Com base na formulação que deu origem aos comprimidos e nos resultados obtidos foram-se efectuando alterações à formulação inicial e verificando de que forma as mesmas tinham, ou não, impacto nas propriedades da forma farmacêutica, sobretudo na reacção química de efervescência.

Após analisar o impacto das variações efectuadas à formulação na reacção de efervescência, decidiu-se estudar e fazer variar factores externos à formulação – meio de reacção (ex.: água).

### 3.2 *Materiais*

Na preparação dos comprimidos utilizou-se como componente ácido o ácido cítrico (DSM Nutricional Products, Tienen, Bélgica) e o bicarbonato de sódio (Solvay Chemicals int., Torrelavega, Espanha), como componente básico.

Utilizou-se também lactose (A – Tablettose<sup>®</sup> 80, Meggle, Wasserburg, Alemanha e B – Pharmatose<sup>®</sup> 200M, DMV, Veghel, Holanda) como diluente, estearato de magnésio (Dr. Paul Lohmann GmbH, Emmerthal, Alemanha) como lubrificante, polivinilpirrolidona (PVP K30<sup>®</sup>, ISP Technologies, Texas, EUA) como aglutinante e dióxido de sílica coloidal anidro (Aerosil 200<sup>®</sup>, Evonik, Rheinfelden, Alemanha) que actua como absorvente (controlador da humidade residual) nos comprimidos.

Uma vez que a lactose é o excipiente utilizado em maior quantidade, optou-se por utilizar, inicialmente, duas lactoses com propriedades e indicações diferentes. A Tablettose<sup>®</sup> 80 é indicada para compressão directa e tem um tamanho de partícula superior à Pharmatose<sup>®</sup> 200M que é indicada para granulação a húmido e a seco.

Para efectuar algumas experiências com a água mineral, utilizou-se Carbonato de Cálcio (May & Baker, LTD com doseamento de base seca  $\leq 98,5\%$ ) e Carbonato de Sódio deca-hidratado (BDH *chemicals* LTD).

### 3.3 Métodos

#### 3.3.1 - Caracterização das matérias-primas

Nas matérias-primas utilizadas determinou-se a humidade, a densidade aparente areada e batida e a densidade real (picnométrica).

A **humidade** (perda por secagem) foi determinada no equipamento Sartorius® moisture analyzer (Alemanha), colocando aproximadamente 10 g de pó, de cada matéria-prima, no prato do equipamento, até massa constante.

A **densidade real (picnométrica)** foi determinada com recurso a um picnómetro de hélio (Micromeritics Accupyc 1330, EUA), tendo-se colocado na célula do equipamento (até aproximadamente 2/3) cada uma das matérias-primas, conforme mencionado na FP 9 (2.9.23 – densidade picnométrica dos sólidos) <sup>13</sup>. Os valores de densidade real (**Tabela 7**) resultam da média de 3 leituras, efectuada automaticamente pelo picnómetro.

A **densidade aparente areada e batida** foi determinada conforme descrito na FP 9 (2.9.15 - Volume aparente) <sup>13</sup>, utilizando para tal uma proveta de vidro de 50 cm<sup>3</sup> e um equipamento automático (J. Engelsmann AG, Alemanha) para realizar os batimentos.

A partir dos valores obtidos para a densidade aparente areada e batida foi determinado o **Índice de Carr**, de acordo com a **equação 1**: <sup>1</sup>

$$\text{Índice de Carr (\%)} = \frac{(P - A)}{P} \times 100 \qquad \text{Equação 1 – Índice de Carr}$$

Na **equação 1**, **P** corresponde ao valor da densidade batida e **A** ao valor da densidade areada.

Informação analítica complementar encontrava-se nos certificados de análise de cada matéria-prima (em anexo – **capítulo 8**).

### 3.3.2 - Comprimidos efervescentes convencionais

Com o objectivo de conhecer melhor o comportamento e as propriedades dos comprimidos efervescentes produzidos de uma forma convencional, preparou-se aproximadamente 100g de mistura, incluindo os componentes ácido e base. A preparação consistiu na mistura de todas as matérias-primas num misturador cúbico (Erweka Ar 400<sup>®</sup>, Alemanha), durante 15 minutos (**Tabela 3**).

**Tabela 3** – Formulações utilizadas para comprimidos efervescentes convencionais mono camada (valores em %)

Experiência	Ácido cítrico	Bicarbonato de sódio	Estearato de magnésio	Lactose	PVP K30	Aerosil 200
M2	33	33	--	34	--	--
M1	25	25	--	50	--	--
M3	17	17	--	66	--	--
M5	33	33	1	27	5	1
M4	25	25	1	43	5	1
M6	17	17	1	59	5	1

As misturas foram comprimidas de seguida numa máquina de comprimir excêntrica com uma estação de compressão (Korsch<sup>®</sup> com motor Erweka Ar 400, Alemanha), de modo a obter comprimidos com uma massa aproximada de 120 mg.

Para as misturas M1 a M6, foram determinadas a **humidade** (perda por secagem) e a **densidade real** (picnométrica).

### 3.3.3 Comprimidos contendo um ácido ou uma base

Após a preparação de comprimidos com o componente ácido e básico misturados, seguiu-se a preparação de comprimidos para controlo que continham apenas o componente ácido (ácido cítrico) ou o componente básico (bicarbonato de sódio), com o objectivo de verificar as alterações de comportamento dos comprimidos quando era retirado um dos elementos do par ácido-base.

Amela et al<sup>16</sup> mencionam que a compressão directa de ácido ascórbico apenas apresenta vários problemas como adesão aos punções e à matriz e comprimidos com laminação, daí ter-se optado por fazer uma mistura do par ácido-base com mais excipientes (ex.: lactose e estearato de magnésio).

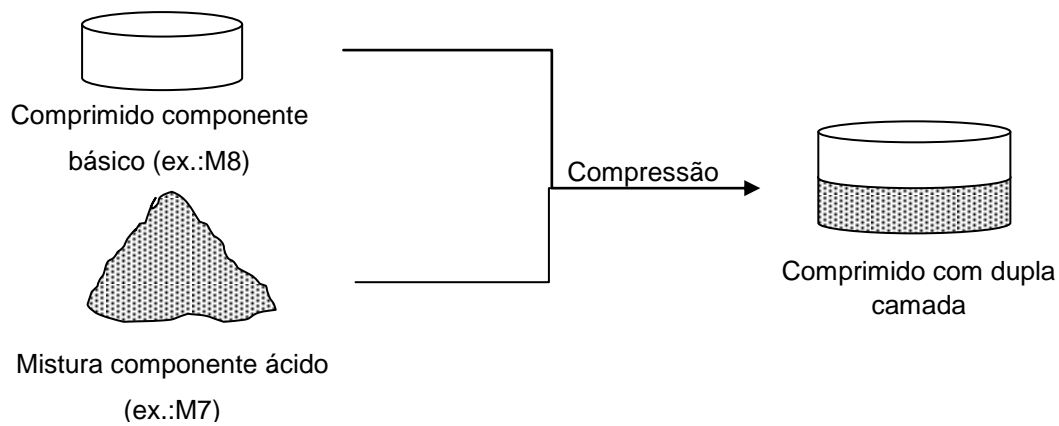
A dimensão dos lotes de comprimidos preparados foi de 100g. A preparação consistiu na mistura, das matérias-primas (**Tabela 4**) num misturador cúbico (Erweka Ar 400<sup>®</sup>, Alemanha), durante 15 minutos. De seguida, comprimiu-se esta mistura numa máquina de comprimir excêntrica com um motor Erweka Ar 400, Alemanha, com apenas um par de punções de 10 mm de diâmetro.

**Tabela 4** – Formulações utilizadas para os comprimidos só com o componente ácido ou só com o componente básico (valores em %)

Experiência	Ácido cítrico	Bicarbonato de sódio	Estearato de magnésio	Lactose
M7	50	--	1	49
M8	--	50	1	49

Os comprimidos correspondentes às formulações M7 e M8 foram estudados isoladamente e também combinados em comprimidos de dupla e de tripla camada. Assim, e a fim de verificar de que modo a redução da área de contacto entre o ácido cítrico e o bicarbonato de sódio tinha ou não impacto quer nas propriedades da forma farmacêutica, quer na estabilidade da mesma, produziram-se e estudaram-se comprimidos de dupla e de tripla camada (por junção de comprimidos com o componente ácido e com o componente básico).

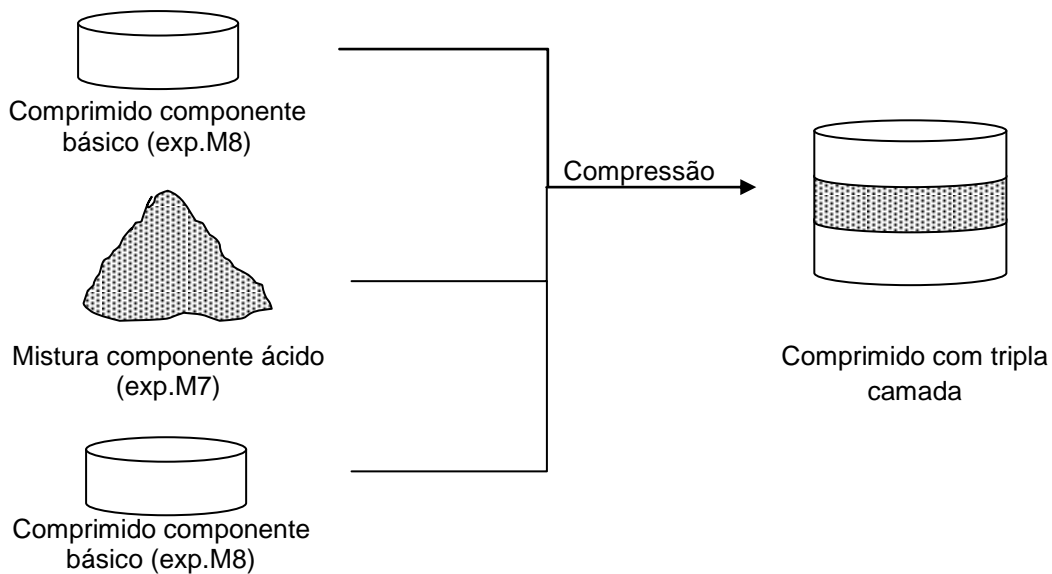
De forma a obter comprimidos de dupla camada (resultantes da combinação de comprimidos resultantes das experiências M7 e M8), começou-se por produzir os comprimidos com o componente básico (experiência M8). Destes, foram escolhidos os que apresentavam melhor aspecto e massa individual aproximada de 120mg. De seguida, foram colocados na matriz da máquina de compressão e depois adicionou-se, manualmente, aproximadamente 120mg de mistura do componente ácido (composição igual à experiência M7) e comprimiu-se, manualmente. Desta forma, obtiveram-se comprimidos com uma camada contendo a mistura de ácido cítrico e outra com uma camada contendo bicarbonato de sódio.



**Figura 4** – Esquema do fabrico de comprimidos de dupla camada

Os comprimidos de tripla camada foram produzidos de forma semelhante aos de dupla camada: para produzir comprimidos “triplos” ácido cítrico / bicarbonato de sódio / ácido cítrico, colocou-se na matriz da máquina de compressão um comprimido com o componente ácido (experiência M7), uma mistura de pó do componente básico (experiência M8) e outro comprimido com o componente ácido (experiência M7) e depois comprimiu-se tudo, utilizando a mistura de bicarbonato de sódio para unir os 2 comprimidos de ácido cítrico.

Os comprimidos de tripla camada bicarbonato de sódio / ácido cítrico / bicarbonato de sódio foram produzidos de forma análoga.



**Figura 5** – Esquema do fabrico de comprimidos de tripla camada

### 3.3.4 - Caracterização das misturas e dos comprimidos

Os comprimidos obtidos das experiências realizadas conforme descrito em **3.3.2** e **3.3.3** foram caracterizados em vários parâmetros: humidade (perda por secagem), massa individual e média, resistência ao esmagamento, tempo de desagregação, densidade real (picnométrica), tempo de efervescência em água desmineralizada e tempo de efervescência em água desmineralizada com o pH alterado (por ácido ou base).

- **Humidade (perda por secagem)** - Foi determinada no equipamento *Sartorius® moisture analyzer*, do mesmo modo que para as matérias-primas (ver **3.3.1**).
- **Massa individual** - Determinada com recurso a uma balança semi-analítica (*Mettler® Toledo PB 303-S*), conforme mencionado na Farmacopeia Portuguesa 9 (**2.9.5. Uniformidade de massa das preparações apresentadas em formas farmacêuticas unitárias**).
- **Resistência ao esmagamento** - A resistência ao esmagamento dos comprimidos foi determinada no equipamento CT5 (*Engineering Systems-Nottm*), conforme mencionado na FP 9 (**2.9.8. Dureza dos comprimidos**).
- **Ensaio de desagregação** - O ensaio de desagregação foi efectuado de acordo com a FP 9 (**2.9.1 – desagregação dos comprimidos e das cápsulas; com discos**). A água desmineralizada do meio de desagregação possuía um pH=7 (determinado por potenciometria com recurso a um potenciómetro pH Meter Metrohm 744, Alemanha).

- **Densidade real (picnométrica)**

Misturas de pós: Foi determinada através de um picnómetro de hélio (AccuPyc 1330 Micromeritics, EUA), tendo-se preenchido a célula (aproximadamente 2/3) com cada uma das misturas, conforme mencionado na FP 9 (**2.9.23 – densidade picnométrica dos sólidos**).<sup>13</sup>

Comprimidos: A densidade real dos comprimidos foi determinada conforme descrito atrás para as misturas e mencionado na FP 9 (**2.9.23 – densidade picnométrica dos sólidos**). A célula do picnómetro foi cheia até cerca de 2/3 com comprimidos inteiros.<sup>13</sup>

- **Tempo de efervescência** - foi determinado colocando um comprimido em 50ml de água desmineralizada à temperatura ambiente. Considerou-se que a efervescência tinha terminado quando não eram visíveis quaisquer resíduos de comprimido.

Para os comprimidos da experiência M7 (sem componente básico) determinou-se o tempo de efervescência colocando um comprimido em 50ml de água desmineralizada à temperatura ambiente previamente alcalinizada com NaOH (pH=11).

Para os comprimidos da experiência M8 (sem componente ácido) determinou-se o tempo de efervescência colocando um comprimido em 50ml de água desmineralizada à temperatura ambiente previamente acidificada com ácido acético.

- **Porosidade**<sup>1</sup> - Para os comprimidos resultantes das formulações M4, M5 e M6 foi determinada a porosidade dos mesmos de acordo com a **equação 2**:

$$\text{Porosidade (\%)} = \frac{d_{\text{teórica}} - d_{\text{prática}}}{d_{\text{teórica}}} \times 100\%$$

**Equação 2** – determinação da porosidade

Em que **d teórica** corresponde à média ponderada das diversas matérias-primas e **d prática** é a densidade dos comprimidos.

### 3.3.4.1 Comprimidos de dupla e tripla camada

Repetiu-se o ensaio “tempo de efervescência” com comprimidos de dupla camada, comprimidos de tripla camada (ácido cítrico / bicarbonato de sódio / ácido cítrico) e comprimidos de tripla camada (bicarbonato de sódio / ácido cítrico / bicarbonato de sódio), do mesmo modo como mencionado **3.3.4**.

### 3.3.5 – Água como meio de reacção química

Com a finalidade de melhor conhecer a água como meio de reacção química, efectuaram-se várias experiências na água em teste, nas quais se fez variar a adição de dois de ácidos (um orgânico e um inorgânico) com duas bases (uma orgânica e uma inorgânica). O objectivo destas experiências é verificar de que modo o pH das águas é alterado pela adição do ácido e / ou base e também se existem diferenças entre ácidos e bases orgânicos e inorgânicos.

Das várias águas disponíveis em Portugal, escolheu-se a água da rede pública de Lisboa, duas marcas de água sem gás com pH ácido, uma com pH básico e duas marcas de água engarrafada com gás. As águas seleccionadas foram:

**Tabela 5** – Águas utilizadas na avaliação da efervescência dos comprimidos produzidos

Água	Presença de gás	Lote
Rede pública (Lisboa)	sem gás	na
Fastio <sup>®</sup>	sem gás	1023917:22
Pingo Doce <sup>®</sup>	sem gás	42D1914
Monchique <sup>®</sup>	sem gás	6381208000630
Vidago <sup>®</sup>	com gás	6220902
Vimeiro <sup>®</sup>	com gás	1029425G1205

Para todas as águas referidas na **Tabela 5** determinou-se o pH por potenciometria com recurso ao potenciómetro pH (Meter Metrohm 744, Alemanha).

### 3.3.5.1 – Água da rede pública modificada (sem gás e com pH modificado)

Adicionou-se aproximadamente 1g de ácido ascórbico em pó a 100ml de água da torneira. De forma análoga, colocou-se aproximadamente 1g de bicarbonato de sódio em 100ml de água da torneira.

### 3.3.5.2 – Água com gás

A fim de se verificar se o facto de a água ter gás influenciava ocorrência da reacção química de efervescência, e de que modo, a reacção do componente ácido, ou do componente básico, ou de ambos quando adicionados a água efectuaram-se algumas experiências.

Começou-se por se adicionar aproximadamente 1g de ácido cítrico a 75ml de água com gás Vidago. Posteriormente, repetiu-se a experiência, desta vez colocando 1g mas de bicarbonato de sódio em 75ml de água com gás Vidago.

Colocou-se ainda uma mistura equitativa (0,6 g) de ácido cítrico e bicarbonato de sódio em 0,50 ml de água com gás.

### 3.3.5.3 – Água engarrafada sem gás

A **Tabela 6** resume as condições em que várias experiências foram efectuadas com água engarrafada sem gás, de diferentes origens. Às diferentes águas sem gás, foi sendo adicionado um ácido orgânico (ácido cítrico), um ácido inorgânico (ácido clorídrico), uma base orgânica (bicarbonato de sódio), uma base inorgânica (hidróxido de sódio), isolados ou combinados entre si. Tentou-se perceber de que modo estes compostos poderiam interferir na reacção química de efervescência ou até mesmo desencadeá-la.

Tabela 6 – Lista de experiências realizadas com água engarrafada sem gás.

Experiência	Água	pH água inicial	Ácido	Base
A1	75ml Fastio®	6.2	0,75g a. cítrico	--
A2	75ml Fastio®	6.2	--	0,75g bicarbonato de sódio
A3	50ml Monchique®	9.6	1,00g a. cítrico	--
A4	50ml Monchique®	9.6	--	2ml NaOH 0,2M
A4.1 <sup>1</sup>	50ml Monchique®	9.6	1,00g a. cítrico	2ml NaOH 0,2M
A5 <sup>2</sup>	50ml Monchique®	9.6	1,00g a. cítrico	1,00g bicarbonato de sódio
A6	50ml Pingo Doce®	5.1	--	0,50g bicarbonato de sódio
A6.1 <sup>3</sup>	50ml Pingo Doce®	5.1	2ml HCl 0,12M	0,50g bicarbonato de sódio
A6.2 <sup>4</sup>	50ml Pingo Doce®	5.1	0,50g a. cítrico	0,50g bicarbonato de sódio

<sup>1</sup> 1º adicionou-se a base e só depois o ácido

<sup>2</sup> 1º adicionou-se a base e só depois o ácido

<sup>3</sup> 1º adicionou-se o ácido e só depois a base

<sup>4</sup> 1º adicionou-se o ácido e só depois a base

Uma das possibilidades para diminuir a instabilidade associada às formas farmacêuticas sólidas efervescentes clássicas é a separação física dos componentes ácido e básico, até ao momento da administração da forma farmacêutica. Durante a realização deste trabalho experimental, colocou-se a hipótese de que um dos componentes (o ácido ou o básico) poderia já se encontrar em solução, sendo apenas adicionado o outro componente do par ácido-base, antes da administração.

Assim, e a fim de verificar se a reacção ácido-base era uma **reacção extemporânea** ou se as soluções eram estáveis ao longo do tempo, realizou-se a experiência seguinte. Colocou-se 100ml de água Pingo Doce® em 2 balões volumétrico (A e B). Ao

balão A adicionou-se 2g de ácido cítrico e ao balão B, 2g de bicarbonato de sódio. Estes balões ficaram em repouso durante 2 semanas. Aí, adicionou-se 1g de bicarbonato de sódio ao balão A e 1g de ácido cítrico ao balão B.

#### **3.3.5.4 – Carbonatos em água**

Com o propósito de se verificar se os resultados obtidos das experiências realizadas em **3.3.5.3** eram dependentes do facto de o ácido ou a base serem de origem orgânica (ácido cítrico e bicarbonato de sódio) ou inorgânica (hidróxido de sódio e ácido clorídrico), realizou-se a seguinte experiência com o objectivo de colocar iões carbonato em solução.

Colocou-se 50ml de água da rede pública em 2 goblés graduados. Ao copo A foi adicionado 0,5g de carbonato de cálcio e ao copo B 0,5g de carbonato de sódio. Posteriormente, adicionou-se 0,5g de ácido cítrico a ambos os copos.

## **Resultados e discussão**

## 4. Resultados e discussão

Considerando a criticidade das formas farmacêuticas sólidas efervescentes e a instabilidade que lhes está associada, cada experiência realizada (pesagem das matérias-primas, mistura, compressão e caracterização das misturas/ comprimidos) foi realizada sempre no mesmo dia.

### 4.1 Matérias-primas

A **Tabela 7** apresenta os resultados da caracterização das matérias-primas, conforme descrito em **3.3.1**.

**Tabela 7** – Resultados da caracterização das matérias-primas

Matéria-prima	Densidade real (g/cm <sup>3</sup> )	Densidade aparente areada (g/cm <sup>3</sup> )	Densidade aparente batida (g/cm <sup>3</sup> )	Índice de Carr (%)	Humidade (%)	Tamanho de partícula
Ácido cítrico anidro	1,656 ± 0,001	0,895	0,973	8,02	0,94	--
Estearato de magnésio	1,086 ± 0,001	--	--	--	2,85	--
Bicarbonato sódio	2,223 ± 0,002	1,110	1,430	22,38	0,43	--
Lactose A	1,556 ± 0,001	0,598	0,786	23,92	0,66	<63µm - <20% <400 µm - >85% <630 µm - >97% <sup>*1</sup>
Lactose B	1,559 ± 0,005	0,597	0,905	34,03	1,02	<45 µm - 50-65% <100 µm - ≥90% <250 µm - ≥99% <sup>*2</sup>
PVP K30	1,216 ± 0,002	--	--	--	3,86	
Aerosil 200	3,846 ± 0,162	--	--	--	2,33	

<sup>\*1</sup> Informação retirada do certificado de análise

<sup>\*2</sup> Informação retirada do sítio do fornecedor (DMV – Fonterra Excipients)<sup>39</sup>

Os valores obtidos para a densidade aparente batida estão em conformidade com os mencionados na bibliografia<sup>16</sup>. A bibliografia<sup>16</sup> refere 0,93 para a densidade areada do ácido cítrico anidro e 1,00 para a densidade batida.

A informação técnica apresentada pelo fornecedor da Lactose A (Meggler Pharma) refere valores de 0,570 g/cm<sup>3</sup> para a densidade areada e 0,720 g/cm<sup>3</sup> para a densidade batida, o que também está de acordo com os valores obtidos durante a actividade experimental<sup>38</sup>. Também os valores de densidade areada e batida, 0,52 g/cm<sup>3</sup> e 0,84 g/cm<sup>3</sup> respectivamente, são referidos pelo fornecedor DMV para a Lactose B estão de acordo com os obtidos experimentalmente no decorrer deste trabalho.<sup>39</sup>

Os valores obtidos para o Índice de Carr quando comparados com o referido na literatura<sup>1</sup>, indicam-nos que o Ácido cítrico anidro apresenta um bom escoamento, enquanto Bicarbonato sódico e a lactose A apresentam um escoamento aceitável. Em contrário, a Lactose B apresenta um fraco escoamento, o que indica que necessita de alguma vibração ou agitação para escoar.

## 4.2 Misturas

Uma vez que é importante conhecer as misturas que vão originar os comprimidos e de que modo as propriedades destas influenciam os comprimidos fabricados, optou-se por determinar a humidade e a densidade real das misturas. A humidade é um parâmetro essencial uma vez que se trata de formas farmacêuticas efervescentes, as quais são instáveis na presença de humidade.

**Tabela 8** – Resultados dos parâmetros avaliados nas misturas de pó das matérias-primas

Experiência	Humidade (%)	Densidade real (g/cm <sup>3</sup> )
M1	0,44	ND
M2	0,75	1,757± 0,001
M3	0,48	1,657 ± 0,001
M4	0,65	1,679 ± 0,001
M5	1,11	1,733 ± 0,000
M6	0,72	1,640 ± 0,000
M7	1,32	1,598 ± 0,001
M8	0,50	1,844 ± 0,001

ND – Não determinado

Em relação aos resultados expostos na **Tabela 8**, podemos verificar que a humidade das misturas pode ser considerada adequada para as formas farmacêuticas sólidas efervescentes, apresentado a mistura M7 o valor de humidade mais elevado. Stahl<sup>3</sup> refere valores de humidade de aproximadamente 2% para as formas farmacêuticas sólidas tradicionais e 0,3% de água (valor de humidade muito baixo) para as formas farmacêuticas sólidas efervescentes.

O facto de a humidade ser baixa apresenta, para o trabalho em curso, algumas vantagens e, também, desvantagens. Como vantagem temos que o facto de existir uma humidade residual baixa o que contribui para a estabilidade da mistura efervescente. Como desvantagem, podemos referir que poderá conduzir a comprimidos friáveis ou com outros defeitos de compressão, uma vez que a água tem alguma capacidade aglutinante devido à formação de pontes entre partículas sólidas.<sup>2</sup>

Os valores de humidade determinados por perda por secagem e resumidos na **Tabela 8**, são valores que dependem da humidade das matérias-primas que compõem cada uma das misturas e também de alguma humidade absorvida do meio ambiente durante o fabrico das misturas, uma vez que durante preparação das misturas não há nenhuma etapa que promova propositadamente a alteração da humidade (ex.: secagem ou granulação).

Em relação aos valores da densidade, apenas nos permitem afirmar que são similares entre si, apresentando a mistura M8 o valor mais elevado.

Baseados apenas nos valores presentes na **Tabela 8** (propriedades físicas), podemos inferir que as misturas são semelhantes entre si. Este facto era expectável uma vez que as matérias-primas que constituem as misturas são as mesmas, apenas variando a proporção em que se encontram misturadas.

### 4.3 Comprimidos efervescentes convencionais

Os resultados obtidos na caracterização dos comprimidos efervescentes convencionais encontram-se resumidos na **Tabela 9**. Os comprimidos resultantes das misturas M1, M2 e M3 apresentaram-se friáveis, a aderir aos punções e a lascar, inviabilizando a sua caracterização detalhada. Em vez disso, optou-se por tentar melhorar a formulação, passando para as formulações M4, M5 e M6.

Os resultados obtidos com os comprimidos resultantes das formulações M1, M2 e M3 estão associados ao facto de apenas possuírem na sua composição ácido cítrico, bicarbonato de sódio e lactose, ou seja, matérias-primas que se revelaram inadequadas para a produção de comprimidos com propriedades adequadas.

Os dados referidos atrás estão em conformidade com a bibliografia<sup>2</sup>, onde é referido que foram detectados comprimidos efervescentes com laminação ou *capping* que é devido à falta de aglutinante ou comprimidos com *picking* ou aderência aos punções / matriz que é sinónimo de falta de lubrificante. Assim, nas formulações seguintes (M4, M5 e M6) foi adicionado um aglutinante (PVP K30) e um lubrificante (estearato de magnésio).

Para os comprimidos obtidos nas experiências M1, M2, M3, M7 e M8, não foi determinada a densidade real (picnométrica), nem o tempo de desagregação. Esta opção teve em conta o facto de os referidos comprimidos ainda apresentarem alguns defeitos noutros testes, como o aspecto e a uniformidade de massa, criando a necessidade de melhorar a sua fórmula e por isso, não sendo necessário a sua caracterização na totalidade.

Tabela 9 – Parâmetros avaliados – comprimidos mono camada

	Massa (mg)	Resistência ao esmagamento (N)	Densidade Real (g/cm <sup>3</sup> )	Densidade teórica (g/cm <sup>3</sup> )	Porosidade (%)	Humidade (%)	Desagregação (s)	Eferescência em água	Aspecto
<b>M1</b>	ND	ND	ND	ND	ND	0,82	ND	Sim; Sem resíduo	Aderem aos punções Friáveis, lascam
<b>M2</b>	ND	ND	ND	ND	ND	1,97	ND	Sim; Sem resíduo	Aderem aos punções Friáveis, lascam
<b>M3</b>	ND	ND	ND	ND	ND	0,92	ND	Sim; Sem resíduo	Aderem aos punções Friáveis, lascam
<b>M4</b>	118 ± 4	21 ± 7	1,725 ± 0,001	1,751	1,47	0,69	90	Sim; Com ligeiro resíduo	Comprimidos com algum <i>sticking</i>
<b>M5</b>	121 ± 3	15 ± 4	1,742 ± 0,001	1,811	3,83	1,87	40	Sim; Com ligeiro resíduo	Comprimidos com aspecto conforme
<b>M6</b>	118 ± 4	12 ± 4	1,637 ± 0,002	1,690	3,19	1,30	33	Sim; Com ligeiro resíduo	Comprimidos com aspecto conforme
<b>M7</b>	123 ± 6	10 ± 2	ND	ND	ND	1,32	ND	Não	Aspecto conforme, a mistura não adere aos punções e escoa bem.
<b>M8</b>	127 ± 6	15 ± 1	ND	ND	ND	1,01	ND	Sim	Aspecto conforme, a mistura não adere aos punções e escoa bem.

### 4.3.1 - Aspecto

Os comprimidos resultantes das experiências M1, M2 e M3 apresentaram defeitos no seu aspecto, nomeadamente, comprimidos lascados e muito friáveis ao tacto. Estas observações estão relacionadas com o facto destes comprimidos terem na sua composição apenas o componente ácido, o básico e lactose, conforme já foi descrito em detalhe em **4.3**. A formulação M4 apresentou alguns comprimidos com *sticking* (adesão à matriz e punções), o que provocou defeitos à superfície dos comprimidos.

Em relação ao aspecto das soluções finais após a reacção de efervescência, verificou-se que as soluções resultantes da efervescência dos comprimidos das misturas M1, M2 e M3 eram límpidas e sem quaisquer vestígios de partículas em suspensão. Por outro lado, após a efervescência dos comprimidos resultantes das experiências M4, M5 e M6 o meio de reacção ficou com algumas partículas em suspensão, as quais resultam do estearato de magnésio, uma vez que este excipiente não é solúvel em água, conforme mencionado na bibliografia.<sup>1,2</sup>

### 4.3.2 – Massa

No decorrer do trabalho experimental tentou-se fabricar comprimidos com uma massa de 120mg, a qual foi escolhida em função da estação de compressão disponível para realizar o trabalho experimental. A **Tabela 9** mostra que a massa média dos comprimidos das experiências M4 a M8 se aproxima de 120mg e que apresentam valores de desvio padrão reduzidos. Este facto é positivo, uma vez que indica que as matérias-primas escolhidas, e respectiva combinação, permitiram obter uma mistura com escoamento adequado e uma população de comprimidos homogénea e reprodutível. Estes resultados eram esperados uma vez que se utilizaram matérias-primas habitualmente utilizadas na preparação de formas farmacêuticas sólidas efervescentes, de acordo com a bibliografia consultada.

### 4.3.3 – Resistência ao esmagamento

Para os comprimidos obtidos nas experiências M4, M5, M6, M7 e M8 os valores obtidos para a resistência ao esmagamento são semelhantes entre si e os valores do desvio padrão baixos. Esta observação indica que as populações de comprimidos obtidos a partir das várias misturas são similares, bem como as variáveis associadas à compressão dos mesmos.

### 4.3.4 – Densidade real

Os valores obtidos para a densidade picnométrica dos comprimidos mono camada M4, M5 e M6 são semelhantes entre si. Estes resultados estão de acordo com o previsto uma vez que as misturas que lhe deram origem são semelhantes entre si, a compressão foi realizada nas mesmas condições e não existe nenhum passo de fabrico intermédio entre a mistura e a compressão.

### 4.3.5 – Porosidade

A medição da porosidade ao longo do prazo de validade dos comprimidos efervescentes é uma ferramenta útil, uma vez que permite elucidar sobre a estrutura dos poros e suas alterações ao longo do tempo.<sup>1</sup>

Para os comprimidos mono camada M4, M5 e M6 foi determinada a porosidade conforme descrito no ponto **3.3.4**.

Os valores obtidos para a porosidade (**Tabela 9**) são baixos. A *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*<sup>1</sup> menciona que uma porosidade reduzida está associada a uma humidade elevada, uma vez que esta aumenta a força de ligação entre partículas e facilita a criação de ligações. Porém, esta situação não se verifica no caso dos comprimidos obtidos nas experiências M4, M5 e M6, uma vez que estes também apresentam valores de humidade baixos. Um dos motivos que poderá estar na origem dos baixos valores de porosidade é o facto de os comprimidos estudados serem produzidos por compressão directa e não por granulação, o que pode significar, caso o tamanho de partícula das matérias-primas utilizadas seja diferente, que existe uma maior compactação dos pós e, conseqüentemente, uma menor porosidade.

### 4.3.6 – Humidade (perda por secagem)

Os valores obtidos para a humidade são reduzidos, para todas as determinações realizadas. Comparando os valores obtidos para os comprimidos com os das misturas correspondentes, verifica-se que os primeiros são ligeiramente mais elevados o que parece indicar que o manuseamento da mistura leva a um ligeiro aumento da humidade, possivelmente por adsorção de alguma humidade ambiente.

Os valores de humidade obtidos situam-se entre 0,69 e 1,97%. Conforme mencionado em 4.2 para as misturas, Stahl, H.<sup>3</sup> refere valores de humidade de aproximadamente 2% para as formas farmacêuticas sólidas tradicionais e 0,3% de água (valor de humidade muito baixo) para as formas farmacêuticas sólidas efervescentes.

### 4.3.7 – Desagregação

Os valores obtidos para o tempo de desagregação são inferiores a 2 minutos, o que está em linha com o descrito na bibliografia para os comprimidos efervescentes. A *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*<sup>1</sup> menciona que um comprimido efervescente, bem formulado, deve desagregar-se em 1-2 min e originar uma solução límpida.

Se efectuarmos uma comparação entre os resultados obtidos durante a realização do trabalho experimental e o mencionado na monografia da FP 9 para os comprimidos efervescentes, podemos afirmar que os comprimidos obtidos estão de acordo com o ensaio de desagregação, o qual menciona que o comprimido satisfaz o ensaio se se desagregar em menos de 5 min.

### 4.3.8 – Efervescência em água

Os comprimidos que possuem na sua composição uma mistura ácido-base, independentemente da fracção (M1, M2, M3, M4, M5 e M6), mostraram uma reacção química com efervescência quando colocados em água. Porém, observou-se uma diferença entre estas experiências a nível do aspecto do meio de reacção após ter terminado a reacção química de efervescência.

Os comprimidos das experiências M1, M2 e M3, não deixaram qualquer resíduo no meio de dissolução, enquanto os comprimidos das experiências M4, M5 e M6 deixaram. Este facto pode ser facilmente explicado se tivermos em conta que os comprimidos M1, M2 e M3 têm na sua composição apenas matérias-primas solúveis em água (ácido cítrico, bicarbonato de sódio e lactose). Por outro lado, os comprimidos das experiências M4, M5 e M6 possuem na sua composição outras matérias-primas, como o lubrificante estearato de magnésio, que por não serem solúveis em água, ficam em suspensão, dando um aspecto menos límpido ao meio aquoso, o qual se pode tornar menos atractivo para o consumidor.

Os comprimidos resultantes da experiência M7 (não possuem um componente básico na sua composição) não tiveram uma reacção de efervescência quando colocados em água desmineralizada (**3.3.4**). Também não foi observada qualquer reacção química de efervescência quando um comprimido M7 foi colocado em água desmineralizada com pH fortemente alcalino (NaOH a pH 11). A única reacção química de efervescência que foi observada no decorrer deste trabalho experimental com os comprimidos M7, foi quando estes foram colocados em água em simultâneo com os comprimidos apenas com o componente básico M8, em que se observou uma reacção química de efervescência com libertação de gás, na zona de contacto entre os dois comprimidos. Ou seja, o comprimido apenas com o componente ácido reagiu quimicamente quando em contacto com uma base orgânica mas não na presença de uma base de origem inorgânica.

Por outro lado, os comprimidos M8 (não possuem o componente ácido na sua composição) efervesceram em água desmineralizada e também em água desmineralizada previamente acidificada com ácido acético (descrito em **3.3.4**). Esta observação está em consonância com o mencionado na bibliografia<sup>5</sup> cujos autores utilizam apenas o bicarbonato de sódio como agente efervescente e produtor de gás, o qual vai reagir quando em contacto com o fluido gástrico (*in vivo*) ou quando são mimetizadas as condições do estômago (*in vitro*, solução aquosa 0,1N HCl). Outro trabalho<sup>34</sup>, está de acordo com os resultados obtidos, uma vez que menciona o bicarbonato de sódio como único agente efervescente em comprimidos matriciais para actuarem a nível do estômago.

Estas observações enquadram-se com o objectivo deste trabalho, uma vez que permitem servir de base para o desenvolvimento de uma forma farmacêutica sólida

efervescente mais estável que as clássicas, uma vez que nos permite obter a reação química de efervescência ácido-base, sem termos que ter presente na mesma forma farmacêutica sólida o componente ácido e o componente básico, em simultâneo.

### 4.4 Comprimidos de dupla e de tripla camada

#### 4.4.1 – Comprimidos de dupla camada

Os comprimidos de dupla camada foram fabricados de modo diferente do referenciado na bibliografia <sup>40</sup>, uma vez que o equipamento utilizado na realização deste trabalho experimental não permitiu alimentar duas misturas em sequência.

Ao colocar-se um comprimido de dupla camada num copo com 50 ml de água, (3.3.4.1), observou-se uma ligeira efervescência em redor do comprimido, como era esperado uma vez que se encontravam em solução os iões que compõe quer o ácido cítrico, quer o bicarbonato de sódio. Além disso, existe uma zona de interface entre o comprimido com o componente ácido e o comprimido com o componente básico, a qual vai favorecer o desencadear da reação química de efervescência.



**Figura 6** – Comprimido ácido e básico a efervescer a diferentes velocidades

Na mesma experiência, é também visível que uma das faces se desagrega a uma velocidade superior à outra, mas não é possível identificar qual uma vez que os comprimidos (ácido e básico) têm exactamente o mesmo aspecto (ver **figura 6**). Esta experiência deveria ter sido repetida com uma das faces marcadas para se poder identificar correctamente qual a face que se desagregou mais rapidamente. Apesar de esta experiência não ter sido repetida desta forma, foram realizadas mais experiências no decorrer deste trabalho que permitiram esclarecer esta dúvida (ver ponto **4.4.2**).

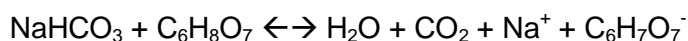
Lieberman<sup>2</sup> já tinha descrito esta observação: duas camadas com duas composições diferentes vão fazer com que cada camada efervesça a diferentes velocidades, uma vez que o pH do meio de reacção vai-se alterando à medida que a reacção química de efervescência se desencadeia.

### 4.4.2 – Comprimidos de camada tripla

Quando se colocou um comprimido de tripla camada (componente ácido / componente básico / componente ácido) num copo com água, observou-se uma ligeira efervescência inicial em redor do comprimido. Notou-se também que o comprimido era constituído por 3 partes distintas, uma vez que não tinha um aspecto homogéneo após ser colocado em água, e que a efervescência era mais notória na zona de junção das diferentes camadas, como seria expectável (ver **figura 7**). Passados 2-3 minutos, as 3 camadas, já parcialmente desintegradas, separaram-se. A camada com o componente básico continuou a efervescer até que se desagregou na totalidade, enquanto as 2 camadas com o componente ácido permaneceram parcialmente desagregadas.

Esta observação parece estar associada a dois factos:<sup>17</sup>

- O componente básico (bicarbonato de sódio) estar em quantidade inferior ao componente ácido. Ou seja, a partir do momento em que o componente básico reage na totalidade, através de uma reacção química ácido-base (ver **equação 3**), deixa de haver bicarbonato de sódio para poder reagir com o componente ácido e, conseqüentemente, levar à total desagregação dos comprimidos de ácido cítrico;

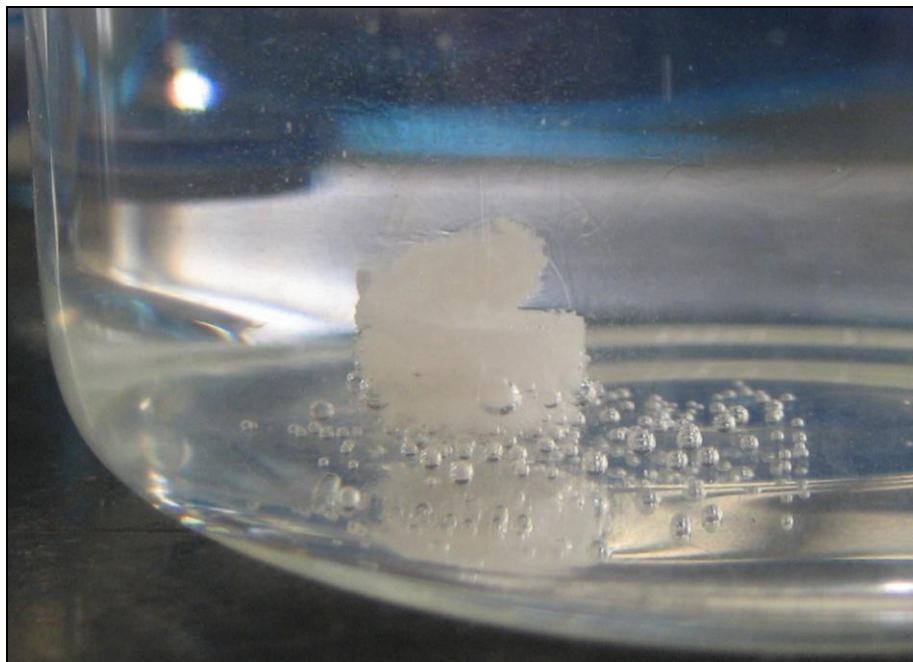


**Equação 3** – reacção química entre as espécies químicas presentes nos comprimidos

## Resultados e discussão

---

- Como mencionado no ponto **4.3.6**, o comprimido apenas com o componente básico (sem ácido cítrico) efervesce em água sem necessitar de ter o ácido na sua composição;



**Figura 7** - Comprimidos de camada tripla a efervescer

Ao colocar um comprimido de camada tripla (componente básico / componente ácido / componente básico) num copo de água, observou-se uma efervescência inicial superior à do comprimido componente ácido / componente básico / componente ácido, caracterizada por uma maior libertação de gás. Posteriormente, ao fim de 1-2 minutos, as 3 camadas separaram-se e continuou-se a observar uma ligeira efervescência em redor das 3 camadas isoladas, que acabaram por não se desintegrar na totalidade.

O facto de as 3 camadas dos comprimidos não se terem desintegrado na totalidade parece indicar que não existia no local da reacção junto a cada comprimido, a concentração de iões suficientes para ocorrer a reacção ácido-base necessária para a sua desagregação. Ou seja, para que um comprimido apenas com ácido cítrico se desagregue totalmente é necessário existir à sua volta iões da base para que este reaja. O mesmo se passa com o comprimido com bicarbonato de sódio.

Esta observação, contudo, não está em linha com o mencionado em cima para o comprimido de camada tripla ácido / básico / ácido, onde o comprimido básico

## Resultados e discussão

---

efervesce na totalidade apesar de estar separado do comprimido ácido. Porém, duas das fontes bibliográficas consultadas<sup>5, 34</sup> referem o efeito alcalinizante excessivo do bicarbonato de sódio a partir de determinadas concentrações na forma farmacêutica sólida, o qual se caracteriza por um aumento do tempo necessário para que ocorra a reação química de efervescência.

#### 4.5 Avaliação de várias Águas

Os resultados obtidos na análise potenciométrica das águas foram comparados com os resultados teóricos para as mesmas águas e os resultados obtidos encontram-se resumidos na tabela em baixo.

Tabela 10 – Propriedades das águas utilizadas

	pH teórico	pH determinado	Temperatura (°C)	Lote
Água rede pública Lisboa	7.2 – 8.5	7.6	23.5	(valor 2º trimestre 2010)
Água Fastio® (sem gás)	5.8 (18°C)	6.2	22.8	1023917:22
Água Pingo Doce® (sem gás)	5.3	5.1	20.4	42D1914
Água Monchique® (sem gás)	9.5	9.5	20.3	6381208000630
Água Vidago® (com gás)	6.2	6.1	22.8	6220902
Água Vimeiro® (com gás)	--	5.3	20.5	1029425G1205

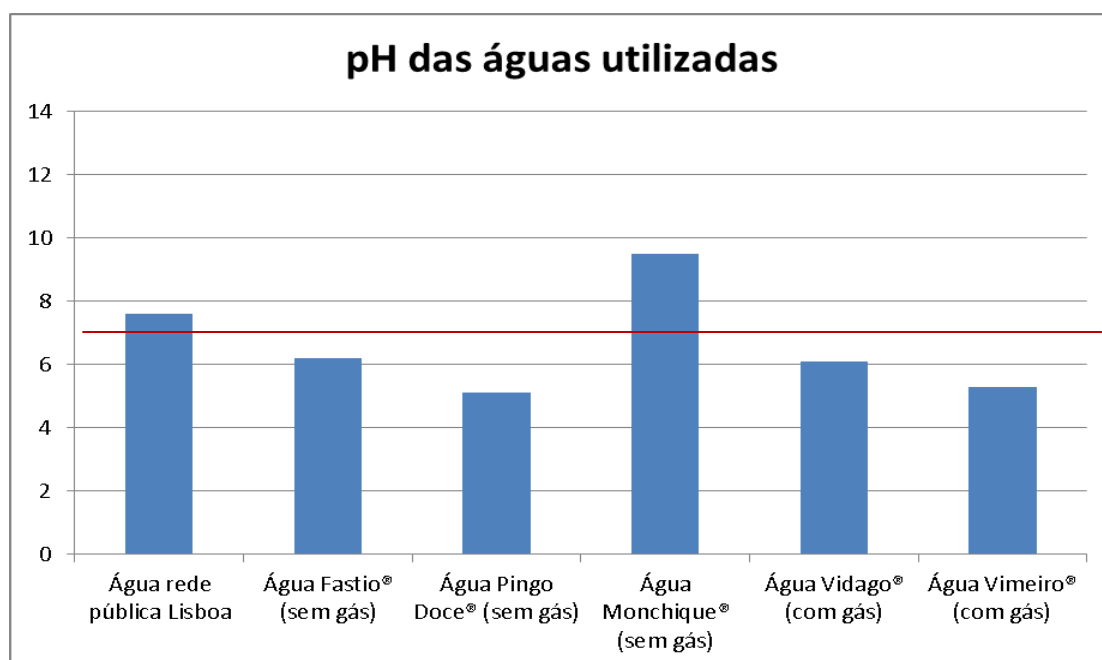


Figura 8 – Gráfico representativo dos diversos pHs das águas utilizadas

A **Tabela 10** permite-nos duas observações. A primeira, de que os resultados teóricos indicados nos rótulos das garrafas ou no sítio da EPAL são muito semelhantes às determinações efectuadas, como era expectável. A segunda, em relação aos valores, permite-nos verificar que a maioria das águas tem pH ligeiramente ácido (entre 5,1 e 6,2) e que só a água engarrafada de Monchique® tem pH básico (9,5) o que se torna vantajoso para este trabalho, uma vez que nos permite trabalhar com águas com características diferentes e verificar até que ponto essas características podem ou não ter impacto aquando da adição das formas farmacêuticas sólidas às mesmas.

### 4.5.1 – Efeito da adição dos componentes ácido e básico à água da rede pública

Quando se adicionou ácido ascórbico (1g) à água da rede pública, verificou-se que não ocorreu reacção química de efervescência e que o pH da água diminuiu para 2,4. Ao colocar-se o bicarbonato de sódio (1g) em água da rede pública, não se observou qualquer reacção de efervescência e que o pH da água aumentou para 8,4.

Os resultados obtidos eram esperados uma vez que o pH inicial da água era muito próximo da neutralidade (7,6). Ou seja, a água encontrava-se num estado de equilíbrio estequiométrico, não havendo iões acídicos ( $H^+$ ) ou básicos ( $OH^-$ ) para reagirem quer com o ácido cítrico, quer com o bicarbonato de sódio.

Esta reacção não está em conformidade com o observado em **4.3.8**, onde os comprimidos resultantes da experiência M8 efervesceram quando em contacto com a água. É possível que a diferente reacção observada esteja relacionada com a quantidade de bicarbonato presente no comprimido M8 (aproximadamente 60mg) em comparação com a quantidade adicionada nesta experiência (aproximadamente 1g) e também com o facto de nos comprimidos M8 o bicarbonato de sódio estar todo compactado num só comprimido e por isso, á medida que o comprimido se ia desintegrando, ia também ocorrendo a reacção química de efervescência. Por outro lado, quando o bicarbonato de sódio foi adicionado na forma de pó, este dissolveu-se de imediato na água, não ocorrendo a reacção química de efervescência.

As observações efectuadas levam a indicar que apenas ocorreu uma dissolução do ácido cítrico (saturação em água 133g/100ml) e do bicarbonato de sódio (saturação em água 7,8g/100ml), quando adicionados, em separado, à água da rede pública.

### 4.5.2 – Efeito da adição dos componentes ácido e básico à água com gás

Ao adicionar-se o ácido cítrico à água com gás Vidago<sup>®</sup>, conforme descrito em 3.3.5.2, verificou-se que ocorreu uma reacção com libertação imediata de gás e que o pH da solução final era de 3,2 (a 22,9°C). Esta observação pode-se explicar pela reacção do ácido cítrico com o ião bicarbonato em solução, a qual gera CO<sub>2</sub> que se liberta. Contudo, quer pelos protões (H<sup>+</sup>) que não reagem com o bicarbonato (ficando em solução) quer pela presença de ácido carbónico (H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) em solução (resultante da reacção do dióxido de carbono com a água), o pH da solução diminui de 6,1 para 3,2.

Quando se colocou o bicarbonato de sódio em água gasosa Vidago<sup>®</sup>, ocorreu uma reacção instantânea com libertação imediata de gás (com maior libertação de gás que no caso do ácido cítrico) e o pH final da água ficou em 6,9 (a 22,8°C). Esta reacção pode ser explicada de duas formas:

- O bicarbonato de sódio quando em solução vai reagir com os iões H<sub>3</sub>O<sup>+</sup> do meio e originar CO<sub>2</sub> e H<sub>2</sub>O.
- Quando em solução, o ião bicarbonato tende a originar também CO<sub>2</sub>, mas por um mecanismo diferente ( $2 \text{HCO}_3^- \leftrightarrow \text{CO}_3^{2-} + \text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O}$ ), o que pode explicar a elevada quantidade de gás libertado. O ligeiro aumento do pH encontra-se associado à redução na quantidade de iões H<sup>+</sup> em solução.

Ao colocar-se a mistura equitativa (massa) de ácido e base em água com gás Vidago<sup>®</sup>, verificou-se uma reacção imediata, com libertação de bastante gás. O pH da solução final foi de 4,8 (a 22,9°C). A reacção observada é, muito provavelmente, uma reacção de efervescência ácido / base. É possível que paralelamente, mas em menor escala, tenham também ocorrido as reacções previamente descritas aquando da adição isolada de ácido cítrico ou bicarbonato de sódio. A diminuição do pH está relacionada com a geração de CO<sub>2</sub> e, conseqüentemente, de ácido carbónico.

As experiências em cima mencionadas ao serem repetidas com água gaseificada Vimeiro<sup>®</sup> confirmaram os resultados obtidos com a água Vidago<sup>®</sup>.

De acordo com a **Tabela 2** (classificação de águas minerais), mencionada no ponto 1.7, a água Vidago<sup>®</sup> é uma água carbonatada gaso-carbónica, o que significa que tem

## Resultados e discussão

---

na sua composição um teor elevado de bicarbonato ( $\text{HCO}_3^-$ ) e dióxido de carbono ( $\text{CO}_2$ ) em solução. A água Vimeiro<sup>®</sup> apresenta a classificação de água cloretada bicarbonatada, o que significa que também é rica em bicarbonato ( $\text{HCO}_3^-$ ).

### 4.5.3 – Efeito da origem orgânica / inorgânica dos componentes ácido e básico quando adicionados a água sem gás engarrafada

Durante a realização da experiência **A1**, mencionada na **Tabela 6**, observou-se que o ácido cítrico não se dissolveu e não ocorreu qualquer reacção de efervescência. Ao adicionar-se 0,75g de bicarbonato de sódio a 75ml de água Fastio<sup>®</sup> sem gás (experiência A2, Tabela 6), também não se verificou qualquer reacção de efervescência.

Estes resultados estão em linha com os observados para a água da rede pública e mais uma vez, é possível que as observações efectuadas estejam relacionadas com o pH da água Fastio<sup>®</sup>, o qual é muito próximo da neutralidade.

**Tabela 11 - Água Monchique<sup>®</sup>**

Experiência	pH inicial	pH final	Observações (após adição de 1g ácido cítrico)
<b>A3</b>	<b>9.6</b>	<b>2.4</b>	Não se dissolveu. Não ocorreu qualquer reacção.
<b>A4 / A4.1</b>	<b>12.1</b> (adição de 2ml de NaOH 0,2M)	<b>2.5</b>	Não se dissolveu. Não ocorreu qualquer reacção.
<b>A5</b>	<b>8,5</b> (adição de 1g bicarbonato de sódio)	<b>5.5</b>	Reacção de efervescência imediata.

**Tabela 12 - Água Pingo Doce<sup>®</sup>:**

Experiência	pH inicial	pH final	Observações (após adição de 0,5g de bicarbonato de sódio)
<b>A6</b>	<b>5.1</b>	<b>8.3</b>	Não se dissolveu. Não ocorreu qualquer reacção.
<b>A6.1</b>	<b>4.3</b> (adição de 2ml de HCl 0,12M)	<b>8.4</b>	Não se dissolveu. Não ocorreu qualquer reacção.
<b>A6.2</b>	<b>2.6</b> (adição de 0,5g ácido cítrico)	<b>4.6</b>	Reacção de efervescência imediata.

## Resultados e discussão

---

Os resultados obtidos na realização deste trabalho e resumidos nas **Tabelas 11 e 12**, demonstram que para ocorrer uma reacção de efervescência os dois componentes (ácido e base) têm que ser de origem orgânica. Esta afirmação tem como base a comparação de resultados por um lado, entre a experiência **A4/A4.1** e **A5** e por outro, entre a experiência **A6.1** e **A6.2**. Também pela observação dos resultados expressos das **Tabelas 11 e 12**, podemos afirmar que o pH inicial da água não tem influência nos resultados obtidos.

Assim, podemos inferir que é necessário que ambos os compostos possuam átomos de carbono na sua constituição para que possa ocorrer a formação de CO<sub>2</sub>, com conseqüente libertação do mesmo da solução. Esta observação não está de acordo com o que se encontra descrito no ponto **1.1.2**, na definição de comprimidos efervescentes pela FP 9, onde é mencionado que “...*comprimidos não revestidos que contêm geralmente ácidos e carbonatos, ou bicarbonatos, susceptíveis de reagirem rapidamente em presença de água, libertando dióxido de carbono.*”, uma vez que o bicarbonato de sódio adicionado a uma água acidificada com HCl (ácido de origem inorgânica) não reagiu sob a forma de reacção química de efervescência. Liberman et al<sup>2</sup> também não especificam que o ácido e a base tenham que ser de origem orgânica.

Porém, Stahl<sup>12</sup> menciona que para que a reacção de efervescência ocorra é necessário a presença de um ácido orgânico solúvel e de um sal carbonatado de um metal alcalino, o que está em concordância com os resultados obtidos neste trabalho.

Em relação à segunda experiência referida em **3.3.5.3**, em ambos os balões observou-se uma reacção de efervescência imediata a qual se manteve por mais de 5 min.

Estas observações parecem indicar que para ocorrer uma reacção química de efervescência ácido-base não é necessário a adição conjunta e em simultâneo dos 2 compostos (ácido cítrico e bicarbonato de sódio). Ou seja, basta os iões que os compõem existirem em solução.

### 4.5.4 – Efeito dos carbonatos em água

Ao observarmos a experiência reportada em **3.3.5.4**, verificamos que ao se adicionar 0,5 g de ácido cítrico aos copos A (com 0,5g de carbonato de cálcio) e B (com 0,5g de carbonato de sódio), os quais possuíam carbonatos dissolvidos, observou-se uma reacção de efervescência imediata quer no copo A, quer no copo B.

Estes resultados vêm confirmar as observações mencionadas em **4.5.2**, ou seja, que para um ácido ou uma base reagirem entre si, originando uma reacção química de efervescência é necessário que ambos possuam carbonos na sua estrutura molecular.

# Conclusão

## 5. Conclusão

O trabalho realizado ao longo desta tese permitiu chegar às seguintes conclusões:

- Os componentes ácido e básico não necessitam de estar juntos na mesma forma farmacêutica sólida para ocorrer a reacção química de efervescência, uma vez que quando adicionados em separado ao mesmo meio de reacção, a reacção de efervescência desencadeou-se;
- Basta que existam iões de ambos os componentes em solução para que a reacção química de efervescência se verifique;
- A adição dos componentes ácido e base, em separado, ao meio de reacção não necessita de ser em simultâneo. Esta conclusão pode ter aplicabilidade prática directa no desenvolvimento de novas formas farmacêuticas efervescentes, tais como cápsulas, saquetas ou outras embalagens primárias com mini-comprimidos, *pellets* ou grânulos no seu interior, em que o componente ácido e o básico se encontram fisicamente separados, só se juntando no meio de reacção (ex.: copo de água).

Da análise dos dados obtidos durante o trabalho experimental concluiu-se que é necessário juntar apenas um dos componentes estudados, o ácido ou a base, à água com gás para que se desencadeie uma reacção química de efervescência.

Assim, a reacção de efervescência mantém-se, eliminando-se a maioria das desvantagens associadas às formas farmacêuticas efervescentes, tais como a instabilidade durante o prazo de validade e a necessidade de condições de fabrico especiais, entre outras.

As várias experiências efectuadas indicam que para ocorrer uma reacção de efervescência os dois componentes principais, o ácido e a base têm que ser de origem orgânica, apesar de alguma bibliografia consultada indicar que a fonte ácida pode ser um ácido solúvel, sem mais detalhes.

Em relação ao estudo do meio de reacção, pode-se concluir que não existe diferença na reacção do componente ácido ou básico quando adicionados a águas sem gás com diferentes características, nomeadamente, diferentes pHs. Porém, existe uma grande diferença no facto de a água ser ou não gaseificada, uma vez que ambos os componentes reagem quando adicionados, isoladamente, à água com gás mas o mesmo não acontece quando adicionados a água sem gás.

A bibliografia mais recente consultada associa os componentes efervescentes a novos sistemas terapêuticos, tais como os FMT (*Fast-melting tablets*), ou os GRDDS (*gastroretentive drug delivery system*), mas para um mercado mais associado aos nutracêuticos e / ou aos suplementos alimentares os resultados apresentados ao longo deste trabalho podem ter diversas aplicabilidades, uma vez que se propõem formas de reduzir a instabilidade associada às formas farmacêuticas efervescentes.

## **Sugestões para trabalho futuro**

## 6. Sugestões para trabalho futuro

Como sugestões para um trabalho futuro podemos propor a realização das mesmas experiências mas com formas farmacêuticas sólidas com diferentes áreas de superfície, tais como comprimidos maiores que os produzidos, mini-comprimidos e *pellets*. Sugere-se também a realização de estudos de estabilidade posteriores a estas experiências para verificar a estabilidade das mesmas ao longo do tempo.

Como continuação do trabalho realizado nesta Tese, seria também interessante estudar o efeito do volume de água necessário para que a reacção química de efervescência ocorra. Por outro lado, sugere-se também quantificar a cinética da reacção a partir da concentração das espécies reactivas em presença no meio de reacção.

# **Bibliografia**

## 7. Bibliografia

1. Lindberg, N. e Hansson, H., Effervescent Pharmaceuticals in *Encyclopaedia of Pharmaceutical Technology*, 3<sup>rd</sup> edition; Ed. Swarbrick, J, Informa UK 2007.
2. Mohrle, R. Effervescent tablets. In *Pharmaceutical dosage forms*, 1<sup>st</sup> ed.; Lieberman, H. e Lanchman, L.; Marcel Dekker, Inc.: New York, 1980, Vol.I; pag. 225-257.
3. Lee, R. *Effervescent tablets – key facts about a unique, effective dosage form*, sítio [www.amerilab.com](http://www.amerilab.com), consultado a 07/2010.
4. Prontuário Farmacêutico *online*, sítio [www.infarmed.pt](http://www.infarmed.pt), consultado a 12/03/2011; (pdf de Março 2010).
5. Sungthonjeen, S., Paeratakul, O., Limmatvapirat, S. e Puttipipatkachorn, S. *Preparation and in vitro evaluation of multiple-unit floating drug delivery system based on gas formation technique*; Int. J. Pharm.324 (2006), 136-143.
6. Bajdik, J., Korbely, A., Pintye-Hódi, K., *Formulation of matrix tablets with an antacid effect*, Pharm Dev Tech, 2009; 14(5): 471-475; informa healthcare
7. Loebenberg, R. et al; *Effervescent powders for inhalation*; USPTO Patent Application 20070031490; sítio [www.freshpatents.com](http://www.freshpatents.com), consultado a 17/09/2010.
8. Alam, M. et al; *Development and evaluation of acid-buffering bioadhesive vaginal tablet for mixed vaginal infections*, AAPS Pharm Sci Tech 2007; 8(4), article 109.

9. Azarmi, S et al; *Formulation and In Vivo Evaluation of Effervescent Inhalable Carrier Particles for Pulmonary Delivery of Nanoparticles*; Drug Dev Ind Pharm, 34 (9) (2008), 943-947.
10. *Tabletting: the issues facing today's manufacturers* in Pharmaceutical Technology Europe, june 2010, Volume 22, number 6; Advanstar publication, UK.
11. Prista, L. Nogueira; Alves, A. Correia e Morgado, R. *Tecnologia Farmacêutica*, 5ª ed, Fundação Calouste Gulbenkian, 1995, vol I, 261, 262, 325, 327, 339, 419 e 421.
12. Stahl, H. *Effervescent dosage manufacturing*, Pharm Tech Eur, 1<sup>st</sup> April 2003; sítio [www.ptemag.com](http://www.ptemag.com), consultado a 19/02/2008.
13. Farmacopeia Portuguesa 9 (2008, Ed. Infarmed), Lisboa.
14. British Pharmacopoeia, Her Majesty's Stationary Office, London, 2009.
15. European Pharmacopoeia 7.0; Council of Europe: Strasbourg, France, 2011.
16. Amela, J., Salazar, R. e Cemelli, J.; *Effervescent tablets of ascorbic acid. I. Physical study of the possible components to be used*; Drug Dev Ind Pharm, 22 (5), 407-416 (1996).
17. Higuchi, T. et al; *Carbonation of Aqueous solutions with acid anhydrides*; J. Pharm. Sci.; 54 (9) (1965), 1273-1276.
18. Joachim, J. et al; *Étude d'un couple effervescent standard : mise au point d'une méthode de granulation humide et contrôle du dégagement de CO<sub>2</sub>*; J. Pharm. Belg, 38 (5), (1983) 251-257.

19. Decreto-Lei nº 243/2001, Diário da República de 5 de Setembro de 2001, série I-A, página 5754 (normas relativas à qualidade da água para consumo humano).
20. Dobetti, L.; *Fast-Melting Tablets: developments and Technologies*, Pharmaceutical Technology, drug delivery 2001; pag. 26; sítio [www.pharmtech.com](http://www.pharmtech.com).
21. Anderson, N. R. et al; *Quantitative evaluation of Pharmaceutical effervescent systems II: Stability monitoring by reactivity and porosity measurements*, J. Pharm. Sci., 71(1), (1982), 7-13.
22. Wells, M. L. et al; *Potassium carbonate as a desiccant in effervescent tablets*; Int J Pharm, 152 (1997) 227 a 235.
23. Nagendrakumar, D. et al; *Fast dissolving tablets of fexofenadine HCl by effervescent method*; Indian J Pharm Sci; 71 (2), (2009), 116-119.
24. Wang, L. e Tang, X.; *A novel ketoconazole bioadhesive effervescent tablet for vaginal delivery: design, in vitro and "in vivo" evaluation*; Int. J. Pharm. 350 (2008) 181-187.
25. Goole, J., Deleuze, Ph., Vanderbist, F. e Amighi, K., *New levodopa sustained-release floating minitablets coated with insoluble acrylic polymer* ; Eur. J. Pharm. Biopharm., 68 (2008), 310-318.
26. Chawla, G. e al; *Gastroretention: A means to address regional variability in intestinal drug absorption*, Pharmaceutical Technology, July 2003; sítio [www.pharmtech.com](http://www.pharmtech.com).
27. Li, B.; Zhu, J. e al; *A novel system for three-pulse drug release based on "tablets in capsule" device*; Int. J. Pharm. 352 (2008) 159-164.

28. Schmidt, P. e Brögmann, B.; *Effervescent tablets: choice of a new binder for ascorbic acid*; Acta Pharm. Technol. 34 (1) (1988) 22-26.
29. Sendall, F. e Staniforth, J. N.; *A study of powder adhesion to metal surfaces during compression of effervescent pharmaceutical tablets*; J. Pharm. Pharmacol. 38, (1986) 489-493.
30. Roscheisen, G. e Schmidt, P. C.; *Preparation and optimization of L-leucine as lubricant for effervescent tablet formulations*; Pharm Acta Helv, 70 (1995), 133-139.
31. Lotter, A. P. e al; *Identification and prevention of insoluble reaction products forming after dissolution of effervescent multi-vitamin tablets*, Drug Dev Ind Pharm, 21(17), (1995)1989-1998.
32. *Stability Testing of New Drug Substances and Drug Products (ICH Q1A (R2))*; CPMP/ICH/2736/99-ICH Q1A (R2), 2003.
33. Mendes, B. e Oliveira, J. “*Qualidade da água para consumo humano*”, Lidel, 2004, cap. 4 e 6.
34. Bajdik, J., Korbely, A., Pintye-Hódi, K., *Formulation of matrix tablets with an antacid effect*, Pharm Dev Tech, 14(5), (2009); 471-475.
35. Joachim, J. e al; *Comprimés effervescents d’aspartam. II) Influence de la granulometrie et de la temperature sur le temps d’effervescence, la cinetique et la vitesse de liberation du dioxyde de carbone*; J. Pharm. Belg, 42 (5), (1987), 303-314.
36. David, S. T. e Gallian, C. E.; *The effect of environmental moisture and temperature on the physical stability of effervescent tablets in foil laminate packages containing minute imperfections*; Drug Dev Ind Pharm, 12(14), (1986) 2541-2550.

37. Shirsand, S. et al; *Design of fast disintegration tablets of prochlorperazine maleate by effervescence method*; Indian J Pharm Sci, 71 (4) (2009), 447-451.
38. Sítio «[www.meggle-pharma.de](http://www.meggle-pharma.de)», consultado a 18/03/2008, na página referente a Tablettose<sup>®</sup> 80.
39. Sítio «[www.dmv-fonterra-excipients.com](http://www.dmv-fonterra-excipients.com) », consultado a 18/03/2008, na página referente a Pharmatose<sup>®</sup> - milled lactose.
40. “Advances In Double-Layer Tablet Manufacturing”, Fonte: Fette Americ; sítio “[www.pharmaceuticalonline.com](http://www.pharmaceuticalonline.com)”, consultado em 29/01/2012.
41. Efentakis, M., Naseef, H. and Vlachou, M., *Two- and three-layer tablet drug delivery systems for oral sustained release of soluble and poorly soluble drugs*; Drug Dev Ind Pharm, 36 (8) (2010), 903-916.

# Anexos

## 8. Anexos

### Características da água da rede pública de Lisboa (2º trimestre 2010)



**QUALIDADE DA ÁGUA PARA CONSUMO HUMANO**  
**PONTOS DE ENTREGA A ENTIDADES GESTORAS EM BARRA**  
 Nº DE PONTOS DE AMOSTRAGEM : 98

PERÍODO DE COLHEITA:  
2º TRIMESTRE / 2010

Parâmetros	TOTAL DE DETERMINAÇÕES POR ESPÉCIE		Data: 1ªª 2		Valor Determinado Máximo	Valor Determinado Mínimo	Valor Paramétrico (Decreto-lei n.º 306/2007)	Nº Amostras > Valor paramétrico	% Cumprimento
	Nº DE AMOSTRAS								
	Previsões	Análises	% Cumprimento						
<b>Parâmetros Controlo de Rotina R1</b>	<b>1332</b>	<b>1332</b>	<b>100,00%</b>				<b>1</b>		
Cloro total ( mg/L Cl <sub>2</sub> )	444	444	100,00%	1,94	<0,15	-	-	-	
► Cloro residual disponível ( mg/L Cl <sub>2</sub> )	444	444	100,00%	1,89	<0,15	-	-	-	
Bactérias coliformes totais ( ufc/100 mL )	444	444	100,00%	1	0	0	1	99,77%	
<i>E.coli</i> ( ufc/100 mL )	444	444	100,00%	0		0	0	100,00%	
<b>Parâmetros Controlo de Rotina R2</b>	<b>2.331</b>	<b>2.331</b>	<b>100,00%</b>				<b>1</b>		
Número de colónias a 37°C ( ufc/mL )	139	139	100,00%	96	0	sem alteração anormal	-	-	
Número de colónias a 22°C ( ufc/mL )	139	139	100,00%	83	0	sem alteração anormal	-	-	
<i>Clostridium perfringens</i> ( ufc/100 mL )	136	136	100,00%	0		0	0	100,00%	
Cor (mg/L escala Pt-Co )	139	139	100,00%	<2,00		20	0	100,00%	
Turvação (UNT)	139	139	100,00%	2,49	<0,20	4	0	100,00%	
Cheiro ( Taxa de diluição a 25° C )	139	139	100,00%	0		3	0	100,00%	
Sabor ( Taxa de diluição a 25° C )	139	139	100,00%	0		3	0	100,00%	
pH ( escala Sørensen )	146	146	100,00%	8,46	7,16	≥ 6,5 ≤ 9,0	0	100,00%	
Temperatura de determinação do pH (°C)	146	146	100,00%	26,5	17	-	-	-	
Oxidabilidade ( mg/L O <sub>2</sub> )	139	139	100,00%	3,19	<1,0	5	0	100,00%	
Condutividade ( µS/cm a 20°C )	146	146	100,00%	774	105,4	2500	0	100,00%	
Aceto amoniacal ( mg/L NH <sub>4</sub> )	139	139	100,00%	<0,070		0,50	0	100,00%	
Nitritos ( mg/L NO <sub>2</sub> )	35	35	100,00%	<0,010		0,5	0	100,00%	
Nitratos ( mg/L NO <sub>3</sub> )	444	444	100,00%	5,90	<1,00	50	0	100,00%	
Alumínio ( µg/L Al )	139	139	100,00%	202	12,4	200	1	99,28%	
Ferro ( µg/L Fe )	34	34	100,00%	198	<20,0	200	0	100,00%	
Manganês ( µg/L Mn )	139	139	100,00%	18,7	<0,500	50	0	100,00%	

<u>Parâmetros de Controle de Inspeção</u>	<u>1.034</u>	<u>1.034</u>	<u>100,00%</u>				<u>0</u>	
Enterococos ( ufc/100 mL )	34	34	100,00%	0		0	0	100,00%
Cloratos ( mg/L Cl )	34	34	100,00%	39,3	<15,0	250	0	100,00%
Sulfatos ( mg/L SO <sub>4</sub> )	34	34	100,00%	50,4	10,8	250	0	100,00%
Dureza total ( mg/L CaCO <sub>3</sub> )	42	42	100,00%	264	39,3	-	-	-
Fluoretos ( µg/L F )	34	34	100,00%	176	<70	1500	-	100,00%
Bromatos ( µg/L BrO <sub>3</sub> )	34	34	100,00%	<10,0		10	0	100,00%
Cálcio ( mg/L Ca )	50	50	100,00%	95	12,7	-	-	-
Magnésio ( mg/L Mg )	42	42	100,00%	11,8	1,86	-	-	-
Sódio ( mg/L Na )	34	34	100,00%	42,3	<5,00	200	0	100,00%
Cádmio ( µg/L Cd )	34	34	100,00%	<0,500		5,0	-	100,00%
Chumbo ( µg/L Pb )	34	34	100,00%	<0,500		25	-	100,00%
Cobre ( µg/L Cu )	34	34	100,00%	7,36	1,24	2000	0	100,00%
Crômio ( µg/L Cr )	34	34	100,00%	<1,00		50	0	100,00%
Níquel ( µg/L Ni )	34	34	100,00%	2,98	<1,00	20	0	100,00%
Antimônio ( µg/L Sb )	34	34	100,00%	<0,500		5,0	0	100,00%
Arsênio ( µg/L As )	34	34	100,00%	1,05	<0,500	10	0	100,00%
Selênio ( µg/L Se )	34	34	100,00%	<2,00		10	0	100,00%
Mercurio ( µg/L Hg )	34	34	100,00%	0,414	<0,200	1	0	100,00%
Boro ( µg/L B )	34	34	100,00%	40,4	<20,0	1000	0	100,00%
Carbono orgânico total ( mg/L C )	34	34	100,00%	2,29	<0,400	sem alteração anormal	-	-
Cloratos ( µg/L CN ) =	34	34	100,00%	<5,0		50	0	100,00%
THM Total ( µg/L )	35	35	100,00%	71	-	100	0	100,00%
▶ Clorofórmio ( µg/L )	35	35	100,00%	55	<2,0	-	-	-
▶ Bromodiclorometano ( µg/L )	35	35	100,00%	14	<1,0	-	-	-
▶ Dibromodiclorometano ( µg/L )	35	35	100,00%	6	<1,0	-	-	-
▶ Bromofórmio ( µg/L )	35	35	100,00%	1,2	<1,0	-	-	-
Soma Tricloroetileno e Tetracloroetileno [ µg/L )	35	35	100,00%	0,20	-	10	0	100,00%
▶ Tricloroetileno ( µg/L )	35	35	100,00%	<1,0		-	-	-
▶ Tetracloroetileno ( µg/L )	35	35	100,00%	0,20	<0,10	-	-	-

Benzo(a)pireno ( µg/L )	34	34	100,00%	<-0,0025	0,010	0	100,00%
▶ Nafaleno ( µg/L )	34	34	100,00%	<-0,020	-	-	-
▶ Acenafileno ( µg/L )	34	34	100,00%	<-0,025	-	-	-
▶ Acenafeno ( µg/L )	34	34	100,00%	<-0,010	-	-	-
▶ Fluoreno ( µg/L )	34	34	100,00%	<-0,0045	-	-	-
▶ Dibenzo(a,h)antraceno ( µg/L )	34	34	100,00%	<-0,005	-	-	-
▶ Fenantreno ( µg/L )	34	34	100,00%	<-0,010	-	-	-
▶ Antraceno ( µg/L )	34	34	100,00%	<-0,0010	-	-	-
▶ Fluoranteno ( µg/L )	34	34	100,00%	<-0,010	-	-	-
▶ Pireno ( µg/L )	34	34	100,00%	<-0,015	-	-	-
▶ Benzo(a)antraceno ( µg/L )	34	34	100,00%	<-0,0015	-	-	-
▶ Crizeno ( µg/L )	34	34	100,00%	<-0,0035	-	-	-
HAP total [somatório das espécies <sup>4</sup> ] ( µg/L )	34	34	100,00%	-	0,10	0	100,00%
▶ Benzo(b)fluoranteno ( µg/L ) <sup>4</sup>	34	34	100,00%	<-0,0025	-	-	-
▶ Benzo(k)fluoranteno ( µg/L ) <sup>4</sup>	34	34	100,00%	<-0,0020	-	-	-
▶ Benzo(g,h,i)perileno ( µg/L ) <sup>4</sup>	34	34	100,00%	<-0,020	-	-	-
▶ Indeno(1,2,3-cd)pireno ( µg/L ) <sup>4</sup>	34	34	100,00%	<-0,025	-	-	-
Benzeno ( µg/L )	34	34	100,00%	<-0,30	1,0	0	100,00%
1,2-dicloroetano ( µg/L )	34	34	100,00%	<-0,10	3,0	0	100,00%
Pesticidas Individuais e total ( µg/L )	82	82	100,00%	-	0,50	0	100,00%
▶ 2,4-D ( µg/L )	23	23	100,00%	<-0,025	0,10	0	100,00%
▶ Amitrol ( µg/L )	18	18	100,00%	<-0,02	0,10	0	100,00%
▶ Cimoxanil ( µg/L )	74	74	100,00%	<-0,040	0,10	0	100,00%
▶ Desatilferbutazina ( µg/L )	23	23	100,00%	<-0,020	0,10	0	100,00%
▶ Dimetato ( µg/L )	74	74	100,00%	<-0,025	0,10	0	100,00%
▶ Dinurão ( µg/L )	23	23	100,00%	<-0,045	0,10	0	100,00%
▶ Linurão ( µg/L )	23	23	100,00%	<-0,025	0,10	0	100,00%
▶ Metaxil ( µg/L )	23	23	100,00%	<-0,060	0,10	0	100,00%
▶ Tebuconazole ( µg/L )	74	74	100,00%	<-0,025	0,10	0	100,00%
▶ Terbutifazina ( µg/L )	23	23	100,00%	<-0,070	0,10	0	100,00%

## Certificados de análise das matérias-primas

- **Estearato de Magnésio**

Fornecedor: DR.PAUL LOHMANN GMBH KG			
Lote de origem 624949			
Testes	Especificações	Resultados	Decisão
Descrição	Pó branco ou quase branco, muito fino, leve, gorduroso ao toque.	conforme	C
Identificação Composição em Ácidos Gordos	Os tempos de retenção dos principais picos da amostra são aproximadamente iguais aos dos principais picos no cromatograma da solução de referência.	positivo	C
Perda por Secagem	Max 6,0 %	3,8 %	C
Doseamento Composição em Ácidos Gordos Ácido Esteárico	Min 40,0 %	67,7 %	C
Doseamento Composição em Ácidos Gordos Ácido Esteárico e Palmítico	Min 90,0 %	99,2 %	C
Contagem total microbiológica aeróbia	Max 1000 CFU/g	<5 CFU/g	C
Contagem total de bolores e leveduras	Max 100 CFU/g	5 CFU/g	C
Escherichia coli	Ausência.	não revelou	C
Verificação do certificado de análise e especificações do fabricante.	Conforme.	conforme	C
Verificação do Notebook	Conforme.	conforme	C
C: conforme; NC: não conforme; * copiado do certificado do fornecedor			

• **Ácido Cítrico Anidro**

Fornecedor: ROCHE=DSM Lote de origem UJ725			
Testes	Especificações	Resultados	Decisão
Descrição	Cristais incolores, pó branco cristalino ou grânulos.	conforme	C
Solubilidade	Muito solúvel em água, livremente solúvel em álcool.	conforme	C
Identificação (IV)	O espectro da amostra corresponde ao espectro do padrão.	positivo	C
Identificação - Água (Karl-Fischer)	Max 1,0 %	0,2 %	C
Aspecto da Solução	A solução é límpida e não mais intensamente corada que a solução de referência Y7, BY7 ou GY7.	conforme	C
Substâncias Rapidamente Carbonizáveis	A solução não é mais intensamente corada que a solução de referência.	conforme	C
Ácido Oxálico	Max 360 ppm	<360 ppm	C
Sulfatos	Max 150 ppm	<150 ppm	C
Metais Pesados	Max 10 ppm	<10 ppm	C
Cinzas Sulfúricas	Max 0,1 %	0,0 %	C
Doseamento	99,5 - 100,5 %	100,0 %	C
C: conforme; NC: não conforme; * copiado do certificado do fornecedor			

- **Lactose monohidratada (Tabletose 80)**

Fornecedor: LUSIFAR, QUIMICO E COMERCIAL			
Lote de origem L0748A4003			
Testes	Especificações	Resultados	Decisão
Descrição	Pó cristalino branco ou quase branco.	conforme	C
Solubilidade	Livre mas lentamente solúvel em água. Praticamente insolúvel em etanol (96%).	conforme	C
Identificação A (IV)	O espectro da amostra corresponde ao espectro do padrão.	positivo	C
Identificação B Água (Karl-Fischer)	4,5 - 5,5 %	5,3 %	C
Aspecto da Solução	A solução é límpida e não mais intensamente corada que a solução de referência BY7.	conforme	C
Acidez ou Alcalinidade	Max 0,4 ml	0,2 ml	C
Rotação Específica (25°C) (Base Anidra)	+ 54,4° a + 55,9°	conforme	C
Absorvência (Máximo de Absorção: 210-220 nm)	Max 0,25	0,04	C
Absorvência (Máximo de Absorção: 270-300 nm)	Max 0,07	0,02	C
Absorvência (Máximo de Absorção: 400 nm)	Max 0,04	0,00	C
Metais Pesados	Max 5 ppm	<5 ppm	C
Cinzas Sulfúricas	Max 0,1 %	<0,1 %	C

Testes	Especificações	Resultados	Decisão
Tamanho de Partícula < 63 µm	Max 20 %	<20 %	C
Tamanho de Partícula < 400 µm	Min 85 %	>85 %	C
Tamanho de Partícula < 630 µm	Min 97 %	>97 %	C
Ângulo de repouso	Max 36 °	<36 °	C
Contagem Total Aeróbia	Max 100 CFU/g	5 CFU/g	C
Escherichia coli	Ausência.	não revelou	C

C: conforme; NC: não conforme; \* copiado do certificado do fornecedor

- **Bicarbonato de sódio**

Fornecedor: SOLVAY QUÍMICA S.L.  
Lote de origem TOS1370700

Testes	Especificações	Resultados	Decisão
Descrição	Pó branco ou quase branco, cristalino.	conforme	C
Solubilidade	Solúvel em água; praticamente insolúvel em álcool.	conforme	C
Identificação Química	Produz-se gás e a solução torna-se vermelha.	conforme	C
Identificação Carbonatos e Bicarbonatos	Forma-se um precipitado branco que se dissolve pela adição de excesso de ácido clorídrico R1.	conforme	C
Identificação Sódio	Forma-se um precipitado branco denso.	conforme	C
Aspecto da Solução	A solução S é límpida e incolor.	conforme	C
Carbonatos (pH)	Max 8,6	<8,6	C
Cloretos	Max 150 ppm	<150 ppm	C
Sulfatos	Max 150 ppm	<150 ppm	C
Amónio	Max 20 ppm	<20 ppm	C
Arsénio	Max 2 ppm	<2 ppm	C
Cálcio	Max 100 ppm	<100 ppm	C
Ferro	Max 20 ppm	<5 ppm	C

Testes	Especificações	Resultados	Decisão
Metais Pesados	Max 10 ppm	<5 ppm	C
Doseamento	99,0 - 101,0 %	99,9 %	C

C: conforme; NC: não conforme; \* copiado do certificado do fornecedor