

Produção e avaliação do peso médio teórico de cápsulas contendo vitamina C associada à carboximetilcelulose para a pré-avaliação de uma formulação de liberação modificada

Production and evaluation of theoretical average weight of capsules containing vitamin C associated with carboxymethylcellulose for the pre-evaluation of a modified release formulation

Producción y evaluación del peso promedio teórico de cápsulas que contienen vitamina C asociada a carboximetilcelulosa para la preevaluación de una formulación de liberación modificada

Recebido: 16/11/2022 | Revisado: 23/11/2022 | Aceitado: 24/11/2022 | Publicado: 01/12/2022

Luana Bárbara Cotrim

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9102-3114>

Universidade Evangélica de Goiás, Brasil

E-mail: lubarbara587@gmail.com

Roldão Oliveira de Carvalho Filho

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7303-9200>

Universidade Evangélica de Goiás, Brasil

E-mail: rocfilho@yahoo.com.br

Resumo

As vitaminas e minerais, coletivamente conhecidos como micronutrientes, são elementos essenciais para a sobrevivência dos organismos devido ao seu papel vital na manutenção da homeostase do organismo. O ácido ascórbico, comumente conhecido como vitamina C, é um importante micronutriente antioxidante hidrossolúvel envolvido na regulação de uma série de expressões gênicas. Os comprimidos e cápsulas podem liberar seu conteúdo minutos após a ingestão; estas são formulações de liberação imediata. A realização deste estudo possui como objetivo produzir e verificar o peso médio teórico de diferentes formulações de cápsulas contendo vitamina C associada à carboximetilcelulose como pré-avaliação de uma formulação de liberação modificada. A produção se deu no laboratório de manipulação da Farmácia-Escola da Universidade UniEvangélica, localizada em Anápolis-GO. Após o preparo das cápsulas, estas foram pesadas para a obtenção do peso médio, que foi de 197 mg. Os valores estatísticos encontram-se dentro da faixa de aceitação preconizada pela farmacopeia, que estabelece que o valor máximo permitido para o desvio-padrão relativo é de 4%, portanto o processo de manipulação atendeu aos requisitos estabelecidos. Os resultados do estudo demonstraram que é viável prosseguir com novos testes para verificar a adequação das formulações a um padrão de liberação modificada.

Palavras-chave: Vitamina C; Cápsulas; Liberação modificada.

Abstract

Vitamins and minerals, collectively known as micronutrients, are essential elements for the survival of organisms due to their vital role in maintaining the bodies homeotic. Ascorbic acid, commonly known as vitamin C, is an important water-soluble antioxidant micronutrient involved in regulating several gene expressions. Tablets and capsules may release their contents minutes after ingestion; these are immediate release formulations. The objective of this study is to produce and verify the theoretical average weight of different formulations of capsules containing vitamin C associated with carboxymethylcellulose as a pre-evaluation of a modified release formulation. The production took place in the manipulation laboratory of the Pharmacy-School of the UniEvangélica University, located in Anapolis-GO. After the preparation of the capsules, these were weighed to obtain the average weight, which was 197 mg. The statistical values are within the acceptance range recommended by the pharmacopoeia, which establishes that the maximum value allowed for the relative standard deviation is 4%, so the manipulation process met the established requirements. The results of the study demonstrated that it is feasible to continue with further tests to verify the adequacy of the formulations to a modified release pattern.

Keywords: Vitamin C; Capsules; Modified release.

Resumen

Las vitaminas y minerales, conocidos colectivamente como micronutrientes, son elementos esenciales para la supervivencia de los organismos debido a su papel vital en el mantenimiento de la homeotasa del cuerpo. El ácido ascórbico, comúnmente conocido como vitamina C, es un importante micronutriente antioxidante soluble en agua

involucrado en la regulación de una serie de expresiones génicas. Las tabletas y cápsulas pueden liberar su contenido minutos después de la ingestión; Estas son formulaciones de liberación inmediata. El objetivo de este estudio es producir y verificar el peso promedio teórico de diferentes formulaciones de cápsulas que contienen vitamina C asociada a carboximetilcelulosa como preevaluación de una formulación de liberación modificada. La producción se realizó en el laboratorio de manipulación de la Facultad de Farmacia de la Universidad UniEvangélica, ubicada en Anapolis-GO. Después de la preparación de las cápsulas, estas se pesaron para obtener el peso promedio, que fue de 197 mg. Los valores estadísticos están dentro del rango de aceptación recomendado por la farmacopea, que establece que el valor máximo permitido para la desviación estándar relativa es del 4%, por lo que el proceso de manipulación cumplió con los requisitos establecidos. Los resultados del estudio demostraron que es factible continuar con más pruebas para verificar la adecuación de las formulaciones a un patrón de liberación modificado.

Palabras clave: Vitamina C; Cápsulas; Versión modificada.

1. Introdução

As vitaminas e minerais, coletivamente conhecidos como micronutrientes, são elementos essenciais para a sobrevivência dos organismos devido ao seu papel vital na manutenção da homeostase do organismo (Ribeiro, Ferreira, Silva, 2022). O ácido ascórbico, comumente conhecido como vitamina C, é um importante micronutriente, com ação antioxidante, hidrossolúvel, e envolvido na regulação de uma série de expressões gênicas. Além disso, é um cofator essencial para várias classes de enzimas envolvidas na biossíntese de aminoácidos, neurotransmissores e hormônios (Costa et al., 2020).

A suplementação de vitamina C é recomendada para eliminar sua deficiência e, portanto, para processos celulares eficientes, uma vez que uma mutação que codifica a L-gulonolactona oxidase não permite sua síntese em humanos. A deficiência de vitamina C é comum mesmo em países desenvolvidos. Existe associação entre deficiência de vitamina C, funções imunológicas equilibradas e morbidade/mortalidade (Oliveira et al., 2018).

A ingestão de vitaminas e antioxidantes através da dieta e de alguns suplementos manufaturados adicionais é o mais importante para manter a saúde dos seres humanos. Acredita-se que o uso de vitaminas tóxicas e antioxidantes neutraliza os radicais livres (Prevedello, Comachio, 2021). As vitaminas também são benéficas para a pele por outros efeitos, como a produção de colágeno, eliminando o excesso de sebo, hematomas, melhorando a queratinização, despigmentação e efeitos anti-inflamatórios (Hoehne, Marmitt, 2019).

A vitamina C se degrada rapidamente, dependendo dos fatores ambientais, como pH, temperatura, luz e oxigênio (Johner, Goelzer, 2021). Em condições *in vivo*, é encontrado principalmente na forma reduzida ou aniônica de ascorbato, que pode ser reversivelmente oxidada em desidroascorbato e posteriormente em ácido 2,3-dicetogulônico inativo. Em humanos, a concentração corporal de vitamina C depende de sua ingestão, absorção intestinal, distribuição tecidual, reabsorção renal e excreção, a depender do tipo de comprimido ou cápsula utilizada (Pazinatto, Marques, Lima, 2021).

A vitamina C é uma substância doadora de elétrons solúvel em água onipresente e essencial na natureza (Machado, 2019). É sintetizado por todas as espécies, exceto por primatas de ordem superior, algumas espécies de morcegos, peixes e aves. Em todos estes últimos, o gene que codifica a i-gulonolactona oxidase, evoluiu para um estado não funcional devido ao acúmulo de mutações e/ou deleções; consequentemente, essas espécies dependem de um suprimento adequado de vitamina C em sua dieta (Oliveira et al., 2018).

Os seres humanos não podem sintetizar ácido ascórbico, pois não possuem uma enzima chamada gulonolactona oxidase. As concentrações no plasma e nos leucócitos refletem os níveis da dieta e os depósitos corporais dessa vitamina, respectivamente. Entre os alimentos com altos níveis de vitamina C estão tomates, batatas e frutas cítricas, como limas, laranjas e limões (Silva, 2021). A recomendação atual de ingestão diária de vitamina C é de 90 mg/d para homens e 75 mg/d para mulheres. Pacientes com doenças crônicas como câncer ou diabetes ou fumantes precisam de doses mais altas em sua dieta habitual (Ferraz et al., 2021).

Em todas as suas funções biológicas conhecidas, a vitamina C atua como redutor, ou seja, doa um elétron para um

substrato enquanto é oxidada a um radical ascorbilo, um radical livre relativamente estável. Duas moléculas de radical livre de ascorbilo podem se dismutar em 1 molécula de ascorbato e 1 molécula de ácido desidroascórbico, as formas totalmente reduzida e oxidada da vitamina C, respectivamente (Costa et al., 2020; Cunha et al., 2019).

O papel biológico da vitamina C está relacionado à sua forma reduzida, ascorbato, e pode ser separada em funções enzimáticas e não enzimáticas. A função enzimática mais conhecida da vitamina C é provavelmente como cofator para as dioxigenases ferrosas [Fe(II)] e 2-oxoglutarato dependentes na síntese de colágeno. Essas enzimas catalisam a hidroxilação de resíduos de lisina e prolina em cadeias de pró-colágeno desdobradas, que são os blocos de construção da estrutura helicoidal tripla do colágeno maduro e funcional (Diniz, Tavano, Ostolin, 2022).

Os comprimidos e cápsulas podem liberar seu conteúdo minutos após a ingestão; estas são formulações de liberação imediata. Comprimidos e cápsulas também podem liberar seu conteúdo após um intervalo de tempo, ou um pouco de cada vez, ou de alguma outra forma predeterminada; estas são formulações de liberação prolongada (Oliveira et al., 2021). Essas são associadas às vantagens adicionais de conveniência de dosagem, conformidade aprimorada e menor flutuação nos níveis sanguíneos ao longo do tempo (Carujo, 2022).

Entre as inúmeras abordagens para a formulação oral de liberação controlada, o sistema matricial de forma farmacêutica mostra-se potencial devido à sua simplicidade, facilidade de fabricação, baixo custo, alto nível de reprodutibilidade, estabilidade, facilidade de aumento de escala e validação do processo (Silva, Campos, Paiva, 2022). O desenvolvimento de formulações de liberação sustentada oral para fármacos altamente solúveis em água com taxa constante de liberação tornou-se um desafio para os tecnólogos farmacêuticos (Pereira et al., 2018). O fármaco de liberação rápida geralmente causa toxicidade se não for formulado como forma de dosagem de liberação prolongada. (Frota et al., 2018).

A realização deste estudo possui como objetivo produzir e avaliar o peso médio teórico de diferentes formulações como pré-avaliação para o desenvolvimento posterior de cápsulas de liberação modificada contendo ácido ascórbico. As cápsulas serão produzidas e avaliadas quanto ao parâmetro de peso médio, para servir de apoio a um estudo mais completo que posteriormente irá avaliar o desempenho de liberação da vitamina C a partir das formulações aqui testadas, através de testes *in vitro* que possibilitem compreender como poderá ser o comportamento *in vivo*.

2. Metodologia

Trata-se de um estudo experimental de natureza quantitativa, envolvendo o desenvolvimento farmacotécnico de diferentes formulações na forma farmacêutica cápsula de liberação modificada, contendo como ativo a vitamina C (Martelli et al., 2020). A produção se deu no laboratório de manipulação da Farmácia-Escola da Universidade UniEvangélica, localizada em Anápolis-GO. Foram manipuladas duas formulações, com o objetivo de verificar o peso médio teórico obtido para as preparações como forma de avaliar, em um trabalho futuro, a capacidade do polímero CMC (carboximetilcelulose) em fornecer um padrão adequado de liberação modificada da vitamina C.

A adequação do processo de manipulação foi verificada pela avaliação do peso médio das mesmas utilizando os métodos gerais da farmacopeia (Farmacopeia Brasileira, 6ª Edição). A eficiência do CMC sódico em prover uma adequada liberação modificada será testada futuramente, em um outro trabalho, utilizando o teste de dissolução para cápsulas de vitamina C descrito pela farmacopeia (Farmacopeia Brasileira, 6ª Edição).

Os insumos utilizados na produção da formulação foram os seguintes: vitamina C; vitamina E; dióxido de silício coloidal; CMC sódico; celulose microcristalina. As formulações avaliadas estão descritas no quadro 1 abaixo, sendo que foram manipuladas trinta cápsulas de cada, utilizando o processo manual de preenchimento de cápsulas pela capacidade volumétrica, utilizando cápsulas número três e encapsuladora manual.

Quadro 1 - Composição das formulações.

INSUMO	Formulação 1	Formulação 2
Vitamina C	100.0 mg	100.0 mg
Vitamina E	10.0 mg	10.0 mg
Dióxido de silício coloidal	1.0 mg	1.0 mg
Carboximetilcelulose	16.2 mg	32.4 mg
Celulose microcristalina	35.46 mg	18.46 mg

Fonte: Autores (2022).

3. Resultados e Discussão

Após o preparo das capsulas, estas foram pesadas para a obtenção do peso médio, que foi de 197 mg. Como descrito na farmacopeia brasileira (Brasil, 2010) quando a capsula possui peso inferior a 300 mg a variação pode ser de até 10% no peso (90 a 110%), entretanto, a variação foi inferior, aspecto que demonstra que as capsulas atendem este requisito (Quadro 2).

Quadro 2 - Pesos individuais das cápsulas manipuladas.

CÁPSULA	Formulação 1 (Peso individual)	Formulação 2 (Peso individual)
1	200 mg	197 mg
2	197 mg	205 mg
3	200 mg	213 mg
4	205 mg	215 mg
5	193 mg	201 mg
6	201 mg	197 mg
7	197 mg	192 mg
8	193 mg	202 mg
9	194 mg	198 mg
10	197 mg	198 mg
Peso médio	197,7 mg	201,8 mg

Fonte: Autores (2022).

As cápsulas e comprimidos são formas comuns de medicação oral, usadas para uma variedade de condições. Ambos funcionam fornecendo ao corpo medicamentos através do trato digestivo (Vasconcelos et al., 2022). A avaliação estatística do peso médio obtido apresentou os resultados de desvio-padrão e desvio-padrão relativo demonstrados no quadro 3.

Quadro 3 - Avaliação estatística do processo de manipulação.

PARÂMETRO	Formulação 1	Formulação 2
Peso médio	197,7 mg	201,8 mg
Desvio-padrão	± 3,86mg	± 7,31mg
Desvio-padrão relativo	1,95%	3,62%

Fonte: Dados da pesquisa (2022).

Os valores estatísticos encontram-se dentro da faixa de aceitação preconizada pela farmacopeia, que estabelece que o

valor máximo permitido para o desvio-padrão relativo é de 4%, portanto o processo de manipulação atendeu aos requisitos estabelecidos. O teste de verificação do perfil de dissolução das cápsulas será feito futuramente em novo trabalho, sendo que este teste será o fator que irá definir a eficiência ou não do CMC em manter uma liberação modificada da vitamina C.

O peso médio teórico também foi avaliado de acordo com os métodos gerais estabelecidos pela farmacopeia e, a partir da comparação entre o peso da cápsula mais leve e a cápsula mais pesada obtida em cada processo, pôde-se prever a variação percentual de teor da vitamina C, teor este que deve ser confirmado por teste físico-químico adequado e descrito em monografias farmacopeicas. O peso médio teórico esperado para as cápsulas é determinado pela seguinte equação:

$$\text{Peso teórico} = \text{Peso do ativo} + \text{Peso dos insumos} + \text{Peso da cápsula vazia}$$

Portanto, o peso médio teórico para cada uma das formulações produzidas terá o seguinte valor:

$$\text{Peso teórico formulação 1} = 100\text{mg} + 62,66\text{mg} + 36\text{mg} = 198,66\text{mg}$$

$$\text{Peso teórico formulação 2} = 100\text{mg} + 61,86\text{mg} + 36\text{mg} = 197,86\text{mg}$$

Para encontrar a variação de pesos do processo, faz-se a relação entre o peso das cápsulas (mais leve e mais pesada) e o peso teórico, portanto, os valores teóricos de teor encontrados para cada formulação ficaram conforme descrito no Quadro 4:

Quadro 4 - Variação teórica de teor das formulações.

	Formulação 1	Formulação 2
Cápsula mais leve	Teor = $(193/198,66) \times 100 = 97,2\%$	Teor = $(192/197,86) \times 100 = 97,2\%$
Cápsulas mais pesada	Teor = $(205/198,66) \times 100 = 103,2\%$	Teor = $(215/197,86) \times 100 = 108,7\%$
Referência	90% a 110%	90% a 110%

Fonte: Dados da pesquisa (2022).

Os valores estatísticos encontram-se dentro da faixa de aceitação preconizada pela farmacopeia, que estabelece que a faixa de variação permitida é de 90 a 110%. O teste de verificação do teor real de vitamina C das cápsulas será feito futuramente em novo trabalho.

4. Considerações Finais

O uso de vitaminas auxilia, além da reposição nutricional, a retardar a evolução de patologias variadas. As vitaminas também são benéficas para a pele por outros efeitos, como a produção de colágeno, eliminando o excesso de sebo, hematomas, melhorando a queratinização, despigmentação e efeitos anti-inflamatórios.

Portanto, produtos que facilitem a ingestão de vitaminas, como fórmulas farmacêuticas de liberação modificada, podem amplificar esses efeitos benéficos. As formulações de dosagem oral são consideradas as formas de dosagem farmacêuticas mais convenientes para quase todas as idades devido à sua simplicidade e administração não invasiva em comparação com outras formas de dosagem.

A formulação farmacêutica é o processo de várias etapas em que o medicamento ativo é misturado com todos os outros componentes, considerando os fatores de tamanho de partícula, polimorfismo, pH e solubilidade, tornando-se o medicamento benéfico final. Benefícios e restrições dos ingredientes farmacêuticos ativos, excipientes valiosos, interações associadas e

procedimento de fabricação são os quatro componentes básicos para uma formulação farmacêutica bem-sucedida (Vasconcelos et al., 2022).

A formulação muitas vezes funciona de uma maneira que inclui diferentes formas de dosagem. A forma farmacêutica é o produto farmacêutico comercializado para uso com uma mistura específica de ingredientes ativos e componentes inativos. Tem que ser uma configuração particular (Cápsula, por exemplo) e distribuída em uma determinada dose (Lima, Lima, 2020).

O estudo demonstrou que as formulações produzidas e avaliadas são viáveis para prosseguir com os futuros testes de perfil de dissolução e avaliação físico-química de teor do ativo, a fim de verificar a eficiência real das formulações como preparações de liberação modificada.

Com a realização deste estudo, espera-se que outros autores possam realizar pesquisas complementares com a temática aqui abordada, como a realização de teste de diluição para análise do CMC na cápsula, além de outros ensaios *in vitro* que forem necessários.

Referências

- Brasil (2010). *Farmacopeia Brasileira*. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 5.ed.
- Carujo, C. A. (2022). *Rejuvenhecer*. Clube de Autores.
- Costa, E. S., Moura, I. D. A., Santos, G. F. C., Prado, L. G. V. B., & Pascoal, D. R. D. C. (2020). A relação da Vitamina C com o fortalecimento do sistema imunológico. *SEMOC-Semana de Mobilização Científica-Envelhecimento em tempos de pandemias*.
- Cunha Soares, T., Vilarinho, M. D. F. S. B., da Cunha Soares, T., de Araújo Rocha, L., Santana, L. C. B., da Silva, L. A. A., & de Oliveira, V. A. (2019). Efeitos da suplementação das vitaminas C e E na prática de atividade física: uma revisão sistemática. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*, 11(7), e354-e354.
- Diniz, J. A., Tavano, O. L., & Ostolin, T. L. V. D. P. (2022). Substâncias bioativas dos alimentos e suas ações no antienvhecimento da pele: uma revisão narrativa de literatura. *Research, Society and Development*, 11(11), e526111133879-e526111133879.
- Ferraz, L., Albiero, C., Boechat, S. G., Fonseca, I. P., de Farias, V. P., Braga, A., & de Fátima Lopes, P. (2021). Micronutrientes e sua importância no período gestacional. *Saber Científico (1982-792X)*, 7(1), 68-82.
- Fruta, H., Menezes, J. E. S., Siqueira, S. M. C., Ricardo, N. M. P., Araújo, T. G., Souza, C. A. G. & Santos, H. S. D. (2018). Preparação, caracterização físico-química e liberação controlada de micropartículas de galactomanana contendo alantoina. *Química Nova*, 41, 544-549.
- Johner, K., & Goelzer, C. F. (2021). Análise dos fatores de risco para o envelhecimento da pele: aspectos nutricionais. *Brazilian Journal of Health Review*, 4(3), 10000-10018.
- Hoehne, L.; Marmitt, L. G. (2019) Métodos para a determinação de vitamina c em diferentes amostras. *Revista Destaques Acadêmicos*, 11.
- Lima, M. A. M. Lima, V. M. M. (2020). Diferentes dosagens de inoculante líquido e turfoso na soja. *Revista Eletrônica Interdisciplinar*, 12, 037-041.
- Machado, K. E. (2019). Associação do Microagulhamento a Ativos Cosméticos na Prevenção do Envelhecimento/Association of Cosmetic Active Microagulation in the Prevention of Aging. *Saúde em Foco*, 29-50.
- Martelli, A., de Oliveira Filho, A. J., Guilherme, C. D., Dourado, F. F. M., & Samudio, E. M. M. (2020). Análise de metodologias para execução de pesquisas tecnológicas. *Brazilian Applied Science Review*, 4(2), 468-477.
- Oliveira, A. C., de Oliveira Pinto, C. A., Baby, A. R., Velasco, M. V. R., & Bedin, V. (2018). Efeitos do ácido ascórbico no combate ao envelhecimento cutâneo. *BWS Journal*, 1, 1-7.
- Oliveira, J. M., de Melo, A. S. P., dos Passos, M. M. B., & Monteiro, M. S. D. S. B. (2021). Medicamentos inovadores para a pediatria: uma revisão da literatura Innovative medicines for pediatrics: a review of the literature. *Brazilian Journal of Development*, 7(7), 69403-69423.
- Pazinatto, B. C., Marques, D. T., & de Lima, C. P. (2021). Avaliação da atividade antioxidante e compostos bioativos presentes em extratos de beterraba. *Cadernos da Escola de Saúde*, 21.
- Pereira, K. C., Ferreira, D. C. M., Alvarenga, G. F., Pereira, M. S. S., Barcelos, M. C. S., & Costa, J. M. G. D. (2018). Microencapsulação e liberação controlada por difusão de ingredientes alimentícios produzidos através da secagem por atomização: revisão. *Brazilian Journal of Food Technology*, 21.
- Prevedello, M. T., & Comachio, G. (2021). Antioxidantes e sua relação com os radicais livres, e Doenças Crônicas Não Transmissíveis: uma revisão de literatura. *Brazilian Journal of Development*, 7(6), 55244-55285.
- Ribeiro, E. A., Ferreira, R., & da Silva, M. C. (2022). Os efeitos da ingestão precoce do ômega 3 na prevenção da obesidade e de doenças cardiovasculares. *Research, Society and Development*, 11(9), e21611931883-e21611931883.

Silva, K. J., Campos, E. S. S., Paiva, M. A., de Barros, N. B., & Martins, T. S. (2022). Sistemas de entrega de drogas baseados em nanotecnologia: nanopartículas poliméricas para tratamento de câncer. *Brazilian Journal of Development*, 8(4), 24770-24787.

Silva, L. C. (2021). Terapêutica antioxidante ortomolecular como estratégia para uma saúde equilibrada Orthomolecular antioxidant therapy as a strategy for balanced health. *Brazilian Journal of Health Review*, 4(4), 16370-16392.

Vasconcelos, A. F. Viana et al (2022). Desenvolvimento de chocolate medicamentoso contendo ácido fólico para terapêutica oncológica na pediatria. *Revista Multidisciplinar da Saúde*, 4 (3), 1-40.