UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Programa de Pós - Graduação em Fármaco e Medicamentos
Área de Produção e Controle Farmacêuticos

Desenvolvimento de comprimidos de paracetamol de
500 mg fabricados por compressão direta utilizando
o planejamento estatístico de mistura

Tiago Martinello

Dissertação para obtenção do grau de
MESTRE

Orientadora:
Prof^a Dr^a Vladi Olga Consigliere

São Paulo
2005

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Programa de Pós - Graduação em Fármaco e Medicamentos
Área de Produção e Controle Farmacêuticos

Desenvolvimento de comprimidos de paracetamol de
500 mg fabricados por compressão direta utilizando
o planejamento estatístico de mistura

Tiago Martinello

Dissertação para obtenção do grau de
MESTRE

Orientadora:
Prof^a Dr^a Vladi Olga Consigliere

São Paulo
2005

Tiago Martinello

Desenvolvimento de comprimidos de paracetamol de 500 mg
fabricados por compressão direta utilizando o planejamento
estatístico de mistura

Comissão Julgadora
da
Dissertação para obtenção do grau de Mestre

Prof^a Dr^a Vladi Olga Consigliere
Orientadora/presidente

Prof. Dr. José de Jesus Ribeiro Gomes de Pinho
1º. examinador

Prof^a Dr^a Cristina Helena dos Reis Serra
2º. examinador

São Paulo, 28 de março de 2005.

“O bem da humanidade deve consistir em que cada um goze o máximo de felicidade que possa, sem diminuir a felicidade dos outros”. (Aldous Huxley)

Agradecimentos

À Deus pelo dom precioso da vida, pela saúde, pela paz e por estar sempre iluminando meus caminhos.

Aos meus pais, Darci e Silvia, pelo incentivo, amor, carinho e por todos os ensinamentos que serão eternos.

Aos meus irmãos, Magnos e Diego e minha cunhada Roberta, pela amizade, alegria, companheirismo e desabafo.

À minha noiva Valeska pelo amor, incentivo, carinho e pela paciência e compreensão em meus períodos de ausência.

À Prof^a Dr^a Vladi Olga Consigliere, por sua maneira majestosa de orientar, mesclando amizade, competência, carinho e dedicação.

À Prof^a Dr^a Maria Elena Santos Taqueda, pela atenção e inestimável contribuição na realização do planejamento estatístico.

Às empresas Forlab Chitec, Basf, Colorcon e Chemyunion pelo fornecimento das matérias-primas.

À Leila Aparecida Bonadio e à Adriana de Almeida Barreiros, pela correção das referências.

Aos professores Cristina H. S. Serra, Telma Mary Kaneko, Maria Valéria R. V. de Paola, Humberto G. Ferraz, Valentina Porta, Terezinha de Jesus A. Pinto e Silvia Storpirtis por todo o conhecimento e experiência que me foi passado.

Aos amigos Rodrigo, George, Evelyn, Cláudia, Vanessa, Janaína, Jaqueline, André, Hélio, Cristiano, Carla, Claudinéia e todos os estagiários do laboratório de farmacotécnica, pelo auxílio e amizade.

Resumo

As formas orais sólidas são as mais utilizadas pela sua facilidade de administração e transporte, além de proporcionarem maior estabilidade, se comparadas às líquidas ou semi-sólidas. Dentre os sólidos orais, os comprimidos destacam-se por apresentarem processo de fabricação relativamente fácil, com alta produtividade e baixo custo. A compressão direta é o método preferencial para a produção de comprimidos pois economiza tempo e energia, é ambientalmente menos agressiva e reduz investimentos em equipamentos e na estrutura da área de produção, por requerer menor número de etapas no processamento que os métodos tradicionais de granulação. A principal limitação para a aplicação desse processo é a baixa capacidade de compactação dos fármacos que requerem altas concentrações para obtenção do efeito terapêutico.

Com o objetivo de desenvolver formulações contendo alto teor de fármaco por compressão direta foi utilizado o planejamento estatístico de mistura e o paracetamol como fármaco modelo, pelas propriedades deficientes de escoamento e compactação. O programa Design Expert[®] foi empregado e forneceu 19 formulações, que foram produzidas e avaliadas quanto ao índice de compressibilidade, ângulo de repouso, umidade, peso médio, friabilidade, dureza, doseamento, desintegração e dissolução. O programa Design Expert[®] foi alimentado com os resultados obtidos e as formulações foram otimizadas. A formulação otimizada que atendeu a todos os parâmetros de qualidade foi produzida e analisada. Os resultados encontrados foram muito próximos aos previstos pela análise de regressão, demonstrando que o projeto de mistura é uma ótima opção para a pesquisa e desenvolvimento, diminuindo o tempo despendido e o número de experimentos.

Palavras chaves: Paracetamol, compressão direta, planejamento estatístico de mistura, DOE, comprimidos.

Abstract

The solid oral forms are widely used, by easy administration and transport. They provide larger stability than a liquid or semi-solid. Among the solids orals the tablets appear for they present production process relatively easy, with high productivity and low cost. The direct compression is the preferential method for the production of tablets because is less aggressive for the environment, saves time and energy and reduces investments in equipments and in the structure of the production area, for requiring smaller number of stages in the production's process than the traditional methods of granulation. The main limitation for the application of that process is the low compaction capacity of the drugs that require high percentages for the therapeutic effect.

The aim of this study was developing formulations containing high amount of drug by direct compression using the statistical planning of mixture and the paracetamol as drug model, for the deficient flow and compaction properties. The program Design Expert® was used and supplied 19 formulations that were produced and the compressibility index, angle, humidity, weight, friability, hardness, assay, disintegration and dissolution were analyzed. The program Design Expert® was fed with the obtained results and the formulations were optimized. The formulation optimized that assisted all quality parameters was produced and analyzed. The obtained results were very close with the regression analysis, demonstrating that the mixture project is a great option for the research and development, reducing the spent time and the number of experiments.

Key words: Paracetamol, direct compression, mixture design, DOE, tablet.

Sumário

1.	INTRODUÇÃO.....	1
2.	REVISÃO DA LITERATURA	4
2.1.	Paracetamol.....	5
2.1.1.	Propriedades físico-químicas.....	6
2.1.2.	Propriedades farmacológicas	8
2.1.2.1.	Farmacologia clínica	8
2.1.2.2.	Farmacocinética	9
2.1.2.3.	Posologia	10
2.1.2.4.	Uso terapêutico.....	11
2.1.2.5.	Reações adversas e toxicologia	11
2.1.3.	Propriedades de interesse farmacotécnico.....	12
2.2.	Métodos para obtenção de comprimidos	14
2.3.	Diluentes diretamente compressíveis	20
2.3.1.	Celulose microcristalina	22
2.3.2.	Lactose <i>spray-dried</i> ou atomizada	26
2.3.3.	Polivinilpirrolidona	29
2.3.4.	Polietilenoglicol	30
2.4.	Desintegrantes ou superdesintegrantes	32
2.5.	Lubrificantes e deslizantes.....	33
2.6.	Planejamento estatístico.....	35
3.	OBJETIVOS	38
4.	MATERIAIS E MÉTODOS	40
4.1.	MATERIAIS	41

4.1.1.	Reagentes	41
4.1.2.	Matérias-primas	41
4.1.3.	Equipamentos e Acessórios	42
4.1.4.	Substância química de referência paracetamol	43
4.1.5.	Placebo.....	43
4.1.6.	Amostra	43
4.2.	MÉTODOS.....	44
4.2.1.	Validação do método espectrofotométrico UV para determinação do teor de paracetamol em comprimidos.....	44
4.2.1.1.	Preparo das soluções	44
4.2.1.1.1.	Solução de NaOH 0,1 M	44
4.2.1.1.2.	Solução de NaOH 0,01 M	44
4.2.1.1.3.	Solução padrão.....	45
4.2.1.1.4.	Solução placebo	45
4.2.1.1.5.	Solução amostra	46
4.2.1.2.	Especificidade e seletividade do método espectrofotométrico UV para determinação do teor de paracetamol em comprimidos	46
4.2.1.3.	Linearidade do método espectrofotométrico UV para determinação do teor de paracetamol em comprimidos	46
4.2.1.4.	Exatidão do método espectrofotométrico UV para determinação do teor de paracetamol em comprimidos.....	47
4.2.1.5.	Precisão - Repetibilidade do método espectrofotométrico UV para determinação do teor de paracetamol em comprimidos	47
4.2.2.	Validação do método espectrofotométrico UV para quantificação de paracetamol no ensaio de dissolução.....	48
4.2.2.1.	Preparo das soluções	48

4.2.2.1.1. Meio de dissolução - tampão fosfato pH 5,8.....	48
4.2.2.1.2. Solução padrão referência.....	48
4.2.2.1.3. Solução padrão referência filtrada	49
4.2.2.1.4. Solução placebo	49
4.2.2.1.5. Solução placebo filtrada.....	49
4.2.2.1.6. Solução amostra	49
4.2.2.1.7. Solução amostra filtrada	50
4.2.2.2. Especificidade e seletividade do método espectrofotométrico UV para quantificação de paracetamol no ensaio de dissolução.....	50
4.2.2.3. Estudo da influência da operação de filtração no método espectrofotométrico UV para quantificação de paracetamol no ensaio de dissolução.....	50
4.2.2.4. Linearidade do método espectrofotométrico UV para quantificação de paracetamol no ensaio de dissolução.....	51
4.2.2.5. Exatidão do método espectrofotométrico UV para quantificação de paracetamol no ensaio de dissolução.....	51
4.2.2.6. Precisão - Repetibilidade do método espectrofotométrico UV para quantificação de paracetamol no ensaio de dissolução.....	51
4.2.3. Determinação do tempo de mistura dos pós	52
4.2.4. Determinação do ângulo de repouso.....	52
4.2.5. Determinação da densidade aparente (d_0) e da densidade após compactação (d_{1125}).....	53
4.2.6. Cálculo do índice de compressibilidade.....	54
4.2.7. Determinação da umidade.....	55
4.2.8. Compressão das formulações	55
4.2.9. Determinação do peso médio	55
4.2.10. Determinação da dureza.....	55

4.2.11.	Determinação da friabilidade	56
4.2.12.	Determinação do tempo de desintegração	56
4.2.13.	Determinação do teor da substância ativa.....	57
4.2.14.	Ensaio de dissolução nos comprimidos	57
4.2.15.	Estudo preliminar das formulações.....	58
4.2.16.	Planejamento estatístico.....	60
5.	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	62
5.1.	Especificidade e seletividade do método espectrofotométrico UV para determinação do teor de paracetamol em comprimidos	63
5.2.	Linearidade do método espectrofotométrico UV para determinação do teor de paracetamol em comprimidos	65
5.3.	Exatidão do método espectrofotométrico UV para determinação do teor de paracetamol em comprimidos.....	67
5.4.	Precisão – Repetibilidade método espectrofotométrico UV para determinação do teor de paracetamol em comprimidos	68
5.5.	Especificidade e seletividade do método espectrofotométrico UV para quantificação de paracetamol no ensaio de dissolução.....	69
5.6.	Estudo da influência da operação de filtração no método espectrofotométrico UV para quantificação de paracetamol no ensaio de dissolução	70
5.7.	Linearidade do método espectrofotométrico UV para quantificação de paracetamol no ensaio de dissolução.....	72
5.8.	Exatidão do método espectrofotométrico UV para quantificação de paracetamol no ensaio de dissolução.....	74
5.9.	Precisão do método espectrofotométrico UV para quantificação de paracetamol em comprimidos no ensaio de dissolução.....	75
5.10.	Determinação do tempo de mistura dos pós	75

5.11.	Avaliação dos comprimidos obtidos após estudo preliminar das formulações	77
5.11.1.	Peso médio, dureza e friabilidade.....	78
5.11.2.	Teor, desintegração e dissolução	81
5.12.	Avaliação dos comprimidos obtidos com a aplicação do planejamento estatístico de mistura.....	85
5.12.1.	Ângulo de repouso, índice de compressibilidade e umidade	85
5.12.2.	Peso médio, dureza e friabilidade.....	88
5.12.3.	Teor, desintegração, dissolução	90
5.13.	Aplicação dos modelos estatísticos na análise da influência da composição sobre os parâmetros físico-químicos encontrados	93
5.13.1.	Influência da composição nos resultados de umidade.....	94
5.13.2.	Influência da composição nos resultados de ângulo de repouso....	95
5.13.3.	Influência da composição nos resultados de índice de compressibilidade	98
5.13.4.	Influência da composição nos resultados de peso médio.....	100
5.13.5.	Influência da composição nos resultados de dureza	102
5.13.6.	Influência da composição nos resultados de friabilidade	104
5.13.7.	Influência da composição nos resultados de teor	107
5.13.8.	Influência da composição nos resultados de desintegração.....	108
5.13.9.	Influência da composição nos resultados de dissolução	110
5.14.	Otimização da formulação	113
6.	CONCLUSÕES	116
7.	REFERÊNCIAS	118
8.	APÊNDICES.....	129

Lista de Figuras

Figura 1. Fórmula estrutural do paracetamol.	6
Figura 2. Equipamento para determinação do ângulo de repouso.	53
Figura 3. Espectro de absorção UV-Visível da solução de placebo em água para a validação do método espectrofotométrico UV para determinação do teor de paracetamol em comprimidos. Concentração final de placebo 3,50 µg/mL.....	63
Figura 4. Espectro de absorção UV-Visível da solução de padrão em água para a validação do método espectrofotométrico UV para determinação do teor de paracetamol em comprimidos. Concentração final de paracetamol 7,50 µg/mL.....	64
Figura 5. Espectro de absorção UV-Visível da solução de amostra em água para a validação do método espectrofotométrico UV para determinação do teor de paracetamol em comprimidos. Concentração final de paracetamol 7,50 µg/mL.....	64
Figura 6. Reta de calibração do método espectrofotométrico UV para determinação do teor de paracetamol em comprimidos, com concentrações de soluções padrão em água variando de 6,00 a 9,00 µg/mL.	66
Figura 7. Espectro de absorção UV-Visível da solução do placebo em solução tampão pH 5,8 para a validação do método do espectrofotométrico UV para quantificação de paracetamol no ensaio de dissolução.....	69
Figura 8. Espectro de absorção UV-Visível da solução do padrão em solução tampão pH 5,8 para a validação do método do espectrofotométrico UV para quantificação de paracetamol no ensaio de dissolução.....	69

Figura 9. Espectro de absorção UV-Visível da solução da amostra em solução tampão pH 5,8 para a validação do método do espectrofotométrico UV para quantificação de paracetamol no ensaio de dissolução.....	70
Figura 10. Espectro de absorção UV-Visível da solução filtrada do placebo em solução tampão de pH 5,8 para a validação do método espectrofotométrico UV para quantificação de paracetamol no ensaio de dissolução.....	71
Figura 11. Espectro de absorção UV-Visível da solução filtrada do padrão em solução tampão de pH 5,8 para a validação do método espectrofotométrico UV para quantificação de paracetamol no ensaio de dissolução.....	71
Figura 12. Espectro de absorção UV-Visível da solução filtrada da amostra em solução tampão de pH 5,8 para a validação do método espectrofotométrico UV para quantificação de paracetamol no ensaio de dissolução.....	72
Figura 13. Retas de calibração do método espectrofotométrico UV para quantificação de paracetamol no ensaio de dissolução com concentrações variando de 0,55 a 13,32 µg/mL.	74
Figura 14. Representação gráfica dos desvios padrão das médias do teor de paracetamol em função do tempo de mistura.....	77
Figura 15. Superfície de resposta para o ângulo de repouso (Kollydon [®] VA 64 17,50%, Flowlac [®] 12,50%, Kollydon [®] CL 5,00% e PEG 5,00%).....	97
Figura 16. Superfície de resposta para o índice de compressibilidade (Kollydon [®] VA 64 17,50%, Flowlac [®] 12,50%, Kollydon [®] CL 5,00% e PEG 5,00%).	99
Figura 17. Superfície de resposta para o peso médio (Kollydon [®] CL 5,00%, PEG 5,00%, Aerosil [®] 1,50% e estearato de magnésio 1,50%).....	102
Figura 18. Superfície de resposta para a dureza (Kollydon [®] CL 5,00%, PEG 5,00%, Aerosil [®] 1,50% e estearato de magnésio 1,50%).	104

Figura 19. Superfície de resposta para a friabilidade (Kollydon® CL 5,00%, PEG 5,00%, Aerosil® 1,50% e estearato de magnésio 1,50%).....	106
Figura 20. Superfície de resposta para a desintegração (Kollydon® CL 5,00%, PEG 5,00%, Aerosil® 1,50% e estearato de magnésio 1,50%).	110
Figura 21. Superfície de resposta para a dissolução (Flowlac® 12,50%, PEG 5,00%, Aerosil® 1,50% e estearato de magnésio 1,50%).	112
Figura 22. Desejabilidade da formulação otimizada pelo programa Design Expert®	114

Lista de Tabelas

Tabela 1 – Composição do placebo utilizado na validação analítica.	43
Tabela 2 – Composição das formulações produzidas em estudo preliminar (em mg).	59
Tabela 3 – Variação dos 200 mg de excipiente nas formulações de comprimidos de paracetamol para o planejamento experimental estatístico de mistura.	60
Tabela 4 – Composição (em mg) das formulações após planejamento experimental estatístico de mistura.....	61
Tabela 5 – Etapa de linearidade da validação do método espectrofotométrico UV para determinação do teor de paracetamol em comprimidos.....	65
Tabela 6 – Média das concentrações teóricas e obtidas na etapa de linearidade da validação na etapa de linearidade da validação do método espectrofotométrico UV para determinação do teor de paracetamol em comprimidos.....	66
Tabela 7 – Recuperação, média das recuperações e coeficiente de variação (CV) nas etapas de exatidão e precisão da validação do método espectrofotométrico UV para determinação do teor de paracetamol em comprimidos.....	67
Tabela 8 – Etapa de linearidade da validação do método espectrofotométrico UV para quantificação de paracetamol em comprimidos no ensaio de dissolução.	73
Tabela 9 – Médias das concentrações teóricas e obtidas na etapa de linearidade da validação do método espectrofotométrico UV para quantificação de paracetamol em comprimidos no ensaio de dissolução...	73

Tabela 10 – Recuperação, média das recuperações e coeficiente de variação (CV) nas etapas de exatidão e precisão da validação do método espectrofotométrico UV para quantificação de paracetamol em comprimidos no ensaio de dissolução	75
Tabela 11 – Determinação do tempo de mistura para comprimidos de 500 mg de paracetamol.	76
Tabela 12 – Ensaio físico de peso médio, dureza média e friabilidade das formulações obtidas após estudo preliminar.....	78
Tabela 13 – Teor de paracetamol, desintegração e dissolução das formulações obtidas após estudo preliminar.....	82
Tabela 14 – Porcentagens de fármaco dissolvido em cada comprimido das formulações obtidas após estudo preliminar em meio de dissolução tampão fosfato pH 5,8.....	84
Tabela 15 – Ângulo de repouso, índice de compressibilidade e umidade das formulações obtidas após planejamento estatístico de mistura.....	86
Tabela 16 – Ensaio físico de peso médio, dureza média e friabilidade das formulações obtidas após planejamento estatístico de mistura.....	90
Tabela 17 – Teor de paracetamol, desintegração e dissolução das formulações obtidas após planejamento estatístico de mistura.....	90
Tabela 18 – Porcentagens de fármaco dissolvido em cada comprimido das formulações obtidas após planejamento estatístico de mistura em meio de dissolução tampão fosfato pH 5,8.....	91
Tabela 19 – Análise de variância do modelo linear para a umidade.....	94
Tabela 20 – Análise de variância do modelo linear para o ângulo de repouso.....	96
Tabela 21 – Parâmetros da regressão do modelo linear para o ângulo de repouso.....	96
Tabela 22 – Análise de variância do modelo linear para o índice de compressibilidade.	98

Tabela 23 – Parâmetros da regressão do modelo linear para o índice de compressibilidade.	99
Tabela 24 – Análise de variância do modelo linear para o peso médio.	100
Tabela 25 – Parâmetros da regressão do modelo linear para o peso médio.....	101
Tabela 26 – Análise de variância do modelo linear para a dureza.....	103
Tabela 27 – Parâmetros da regressão do modelo linear para a dureza. ..	103
Tabela 28 – Análise de variância do modelo linear para a friabilidade.	105
Tabela 29 – Parâmetros da regressão do modelo linear para a friabilidade.	106
Tabela 30 – Análise de variância do modelo linear para o doseamento...	107
Tabela 31 – Análise de variância do modelo linear para a desintegração.	108
Tabela 32 – Parâmetros da regressão do modelo linear para a desintegração.	109
Tabela 33 – Análise de variância do modelo linear para a dissolução.....	111
Tabela 34 – Parâmetros da regressão do modelo linear para a dissolução	111
Tabela 35 – Composição por comprimido (em mg) da formulação otimizada (FO) pelo programa estatístico Design Expert®.	113
Tabela 36 – Resultados da otimização teórica executada pelo programa estatístico Design Expert® x formulação produzida.	115

Lista de Abreviaturas e Siglas

ANOVA= análise de variância

DEF = dicionário de especialidades farmacêuticas

d_0 = densidade aparente

d_{1225} = densidade após compactação

G.L. = Graus de liberdade

CV = Coeficiente de variação

nm = nanômetros

pH = potencial hidrogeniônico

RE = Resolução

R^2 = coeficiente de determinação

R^2 aj. = coeficiente de determinação ajustado

USP = United States Pharmacopeia

UV = Ultravioleta

V_0 = volume aparente

V_{500} = volume compactado após 500 batidas

V_{1225} = volume compactado após 1225 batidas

1. INTRODUÇÃO

O paracetamol é um fármaco amplamente utilizado na terapêutica pelas suas características analgésica e antitérmica. Na terapia infantil, é o fármaco de primeira escolha por possuir poucos efeitos tóxicos, quando comparado com outros analgésicos como o ácido acetilsalicílico. Pode-se encontrar o paracetamol sob várias formas farmacêuticas como soluções, elixires, comprimidos (revestidos ou não), cápsulas e supositórios. Apesar de ser estável em soluções (CORREA, 1991), os comprimidos são as apresentações mais comercializadas no mercado nacional. Existem cerca de 40 medicamentos nessa forma farmacêutica, entre medicamentos de referência, genéricos e similares (DEF, 2003/2004). Entre as principais propriedades farmacotécnicas do paracetamol estão a pouca habilidade de compressão, a tendência ao capeamento e o baixo escoamento como descrito por Hong-Guang e Ru-Hua (1995) e Yu *et al.* (1988). Essas características fazem com que sua fabricação na forma de comprimidos seja quase que exclusivamente por granulação úmida. Na granulação úmida, um agente aglutinante na forma de solução é adicionado à mistura de pós promovendo a formação do granulado. O granulado é submetido à secagem, calibrado por meio da passagem através de um tamiz de tamanho definido, misturado com o lubrificante e comprimido.

Na compressão direta os pós são misturados e comprimidos. A simplicidade desse processo em relação à granulação úmida traz inúmeras vantagens como a diminuição no tempo de fabricação, aumentando a produtividade, a eliminação de várias etapas de processamento diminuindo a probabilidade de contaminação cruzada, a diminuição do consumo de energia e a redução do custo final do produto (JIVRAJ; MARTINI; THOMSON, 2000; FACHAUX *et al.* 1995; PRISTA; ALVES; MORGADO, 1995). A compressão direta também requer uma área física menor e menor número de equipamentos e mão-de-obra, já que envolve somente três estágios: a pesagem dos pós componentes da formulação, a mistura destes e a compressão (PRISTA; ALVES; MORGADO, 1995; SHANGRAW, 1989). Além disso, o método de compressão direta é o que melhor preserva a

estabilidade dos componentes da formulação, quando comparado aos procedimentos que incluem granulação, já que não utiliza umidificação (adição de solução aglutinante) e aquecimento (secagem) durante a produção. Por isso é considerado adequado para o processamento de substâncias higroscópicas e termolábeis. Outra vantagem da compressão direta é a desintegração rápida do comprimido, onde as partículas do fármaco são liberadas facilmente dos excipientes do comprimido e ficam prontamente disponíveis para a dissolução (SHANGRAW, 1989). Por essas razões, o método de obtenção de comprimidos por compressão direta é muito utilizado e, cada vez mais, as indústrias farmacêuticas estão procurando desenvolver formulações que possam ser fabricadas por esse método visando aumentar a produtividade e diminuir custos. A principal limitação dessa técnica consiste em utilizar até 30% de princípio ativo, não sendo indicado para fármacos que apresentam baixo escoamento e segregação (JIVRAJ; MARTINI; THOMSON, 2000). Desta forma, a produção de comprimidos de paracetamol por compressão direta contendo alta quantidade de fármaco é de grande interesse para indústria farmacêutica, uma vez que poder-se-ia aumentar a produtividade, diminuir o tempo de fabricação e, conseqüentemente, o custo final do medicamento.

O desenvolvimento de uma formulação de comprimido fabricada por compressão direta e contendo alta quantidade de fármaco pouco compressível é bastante difícil. Desta maneira, é descartada a utilização de um modelo empírico baseado na tentativa e erro, pois pequenas alterações na quantidade de uma ou mais matérias-primas promovem grandes modificações nas características dos comprimidos. Para realizar esse desenvolvimento, optou-se por utilizar um método estatístico, o projeto de mistura, que pode fornecer subsídios na obtenção de formulações com todos os requisitos de qualidade desejáveis, por meio de suas ferramentas estatísticas, diminuindo o número de testes e o tempo dispendido no desenvolvimento de novas formulações.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1. Paracetamol

O paracetamol é um dos fármacos mais importantes utilizados no tratamento da dor leve a moderada quando não há necessidade de efeito antiinflamatório (KATZUNG, 2003). É o fármaco de primeira escolha para pacientes com úlceras ou alérgicos ao ácido acetilsalicílico (KOROLKOVAS; BURCKHALTER, 1988). Comparando seus efeitos tóxicos com os de outros analgésicos, como o ácido acetilsalicílico, admite-se que o paracetamol seja a melhor alternativa, particularmente na terapêutica infantil (CLISSOLD, 1986).

No mercado nacional, o paracetamol encontra-se sob várias apresentações como soluções, elixires, comprimidos (revestidos ou não), cápsulas e supositórios. Apesar de ser estável em soluções (CORREA, 1991) a maior parte das formas farmacêuticas contendo paracetamol no Brasil é de comprimidos (DEF, 2003/2004).

No mercado internacional pode-se encontrar o paracetamol com o nome de Acephen[®], Alba-Temp[®], Anuphen[®], Atasol[®], Bakase 2[®], Calpol[®], Campain[®], Datril[®], Dolanex[®], Exdol[®], Febrigesic[®], Febrilix[®], Hedex[®], Korum[®], Liquiprin[®], Lyteca[®], Nebs[®], Oraphen-PD[®], Paldesic[®], Pamol[®], Panadol[®], Panaleve[®], Panasorb[®], Panets[®], Panofen[®], Phenaphen[®], Phendex[®], Placidex[®], Proval[®], Q-Panol[®], Robigesic[®], Rounox[®], Salzone[®], SK-APAP[®], Tapar[®], Tempra[®], Ticelgesic[®], Tivrin[®], Tylenol[®], Valadol[®] (MOFFAT, 1986, MERCK INDEX, 2001). No Brasil, pode-se encontrar o paracetamol com o nome de Acetamil[®], Acetamol[®], Acetofen[®], Analgisen[®], Anatyl[®], Bromil Gripe[®], Cefabrina[®], Cetafrin[®], Contradol[®], Cyfenol[®], Dorfen[®], Dôrico[®], Emsgrip[®], Febrol[®], Fervex[®], Gripeonil[®], Gripotermom[®], Paracen[®], Paceflex[®], Pacemol[®], Paralgen[®], Paratermol[®], Piramin[®], Pyrimel[®], Termol[®], Termo-Ped[®], Thylon[®], Tyflex[®], Tyleflan[®], Tylenol[®], Tylephen[®], Tyolidol[®], Unigrip[®] (DEF, 2003/2004). Além desses existem 7 medicamentos genéricos contendo paracetamol e mais de 50 produtos contendo paracetamol em associações (DEF, 2003/2004).

2.1.1. Propriedades físico-químicas

(MOFFAT, 1986; KOROLKOVAS; BURCKHALTER, 1988; REMINGTON, 2000; MERCK INDEX, 2001; MARTINDALE, 2002; USP 26 ed., 2003).

Nome químico: 4'-Hidroxiacetanilida.

Sinônimos: acetamida, *N*-(4-hidroxifenil), *N*-acetil-*p*-aminophenol, *p*-acetamidofenol, acetaminofen.

Fórmula estrutural:

Figura 1. Fórmula estrutural do paracetamol

Fórmula química: C₈H₉NO₂

Peso molecular: 151,16 g/mol.

Faixa de fusão: entre 168-172°C.

pH (solução aquosa saturada): entre 5,3 e 6,5.

pKa: entre 9,0 e 9,5.

Preparação: é obtido por meio da redução do *p*-nitrofenol a *p*-amino-
fenol, que é acetilado por aquecimento de uma mistura de anidrido acético e
ácido acético glacial. Pode ser purificado por recristalização a partir de uma
solução hidroalcoólica.

Descrição: apresenta-se na forma de pó branco cristalino, inodoro, com
leve sabor amargo.

Solubilidade: à temperatura ambiente 70 partes de água solubilizam 1
parte de paracetamol, em água gelada é pouco solúvel, já em água quente,
20 partes solubilizam 1 parte de paracetamol. Solúvel em metanol, etanol,
dimetilformamida, dicloroetano, acetona, clorofórmio, glicerina e acetato de
etila. Pouco solúvel em éter e praticamente insolúvel em pentano e benzeno.

Estabilidade: Quando puro e seco é estável a temperaturas inferiores a
45°C.

Absorção no ultravioleta: O pico de máxima absorção no ultravioleta
em meio ácido é a 245 nm, e em meio básico, está a 257 nm com uma
absortividade molar de 13.000.

Sistema de classificação biofarmacêutica: segundo Lindenberg, Kopp e
Dressman (2004), o paracetamol é considerado no sistema de classificação
biofarmacêutica altamente solúvel e pouco permeável, sendo classificado no
grupo 3.

2.1.2. Propriedades farmacológicas

Desde que foi sintetizado em 1878, o paracetamol vem sendo intensamente utilizado como analgésico e antitérmico. Clinicamente tem sido reconhecido como a melhor alternativa nos casos em que os salicilatos são contra-indicados (CLISSOLD, 1986).

Em 1886, quase que simultaneamente com a descoberta dos salicilatos, a acetanilida foi introduzida com antipirético. Porém, esse produto foi considerado extremamente tóxico por formar metemoglobina (hemoglobina incapaz de transportar o oxigênio) e foi retirado da lista de fármacos oficiais. Entretanto, o paracetamol foi introduzido como analgésico e antipirético em 1893, por não apresentar os efeitos tóxicos da acetanilida, e desde 1977 está na lista de medicamentos essenciais (KOROLKOVAS; BURCKHALTER, 1988).

2.1.2.1. Farmacologia clínica

O paracetamol é classificado como antiinflamatório não esteroide, porém não apresenta atividade antiinflamatória, talvez pela sua dose-resposta com relação à prostaglandina envolvida nos diferentes processos de febre, dor e inflamação (GOODMAN *et al.* 2003).

O paracetamol é capaz de aliviar dores de intensidade leve a moderada, bem como abaixar a febre por meio de efeitos diretos ao nível dos centros termorreguladores. Alguns autores admitem que as atividades analgésica e antitérmica do paracetamol são resultantes de sua habilidade de inibir a biossíntese de prostaglandinas (CLISSOLD, 1986). Lipton e Clark (1986), sugerem o envolvimento de diferentes neurotransmissores, relacionados com o controle de antipiréticos endógenos circulantes, como os hormônios adrenocorticotrópico e melanócito estimulante (ACTH e MSH).

Katzung (2003), descreve o paracetamol como um inibidor fraco das prostaglandinas nos tecidos periféricos, que não possui nenhum efeito antiinflamatório significativo. A atividade antitérmica do paracetamol deve-se à estrutura aminobenzênica, sendo que a introdução de outros radicais na hidroxila fenólica do *p*-aminofenol e nos grupos amino livres da anilina reduz a toxicidade sem perda da ação farmacológica (GOODMAN *et al.* 2003). O efeito antipirético é produzido pela ativação do centro regulador da febre no hipotálamo (REMYINGTON, 2000).

2.1.2.2. Farmacocinética

É administrado por via oral e a absorção está relacionada à taxa de esvaziamento gástrico, sendo que as concentrações sanguíneas máximas habitualmente são alcançadas em 30-60 minutos (KATZUNG, 2003). Em crianças, os níveis máximos são obtidos após 30 minutos (GOODMAN *et al.* 2003). No plasma, a concentração terapêutica está na faixa de 10 a 20 µg/mL. (MOFFAT, 1986). Pequenas doses de paracetamol são rapidamente absorvidas, todavia a absorção de doses mais elevadas varia consideravelmente com o esvaziamento intestinal, a presença de alimento e a hora do dia. A biodisponibilidade é de 70 a 90% (MOFFAT, 1986).

A meia-vida plasmática do paracetamol é de 1,5 a 3 horas em adultos e de cerca de 5 horas em recém nascidos. Meia-vida plasmática maior que 4 horas pode indicar algum problema no fígado. O volume de distribuição é cerca de 1 litro/kg e o clearance cerca de 5 mL/min/kg. No plasma, o paracetamol liga-se às proteínas plasmáticas somente em concentrações maiores que 60 µg/mL (MOFFAT, 1986; KATZUNG, 2003). Na presença de quantidades tóxicas ou de hepatopatia, pode-se verificar um aumento de duas vezes ou mais na meia-vida plasmática (KATZUNG, 2003).

O paracetamol liga-se levemente às proteínas plasmáticas e é parcialmente metabolizado por enzimas microssomais hepáticas, além de que é convertido em sulfato e glicuronídeo de acetaminofeno que são farmacologicamente inativos (KATZUNG, 2003).

O paracetamol é largamente distribuído no corpo humano por meio dos fluidos biológicos sendo encontrado na mesma concentração na saliva e no plasma. Na eliminação pré-sistêmica é metabolizado por conjugação a uma forma glucoronizada e sulfatada. Em altas dosagens, o mecanismo de metabolização do paracetamol se dá por meio de oxidação a um metabólito reativo (*N*-acetil-*p*-benzoquinona), que parece ser o principal responsável pela necrose hepática em superdosagem. Cerca de 90% da dose terapêutica é excretada na urina em 24 horas, sendo 1 a 4% na forma original, 20 a 30% conjugado com sulfato, 40 a 60% conjugado com o ácido glucórico, 5 a 10% em metabólitos de 3-hidroxi-3-sulfato, 3-metoxiglucuronato e 3-metoxi-3-sulfato e 5 a 10% como conjugados do ácido mercaptúrico e da cisteína. O paracetamol é um metabólito dos fármacos benorilato e da fenacetina (MOFFAT, 1986; KATZUNG, 2003).

2.1.2.3. Posologia

A dose habitual varia de 300 mg a 1g diários, em intervalo de 4 horas (KOROLKOVAS; BURCKHALTER, 1988). A dor aguda e a febre podem ser tratadas com 325-500 mg, quatro vezes ao dia, com doses proporcionalmente menores em crianças (KATZUNG, 2003). Já Lindenbergl, Kopp e Dressman (2004), citam doses de 100 a 500 mg.

2.1.2.4. Uso terapêutico

Apesar de ser equivalente à aspirina como agente analgésico e antipirético, o paracetamol difere pela ausência de propriedades antiinflamatórias. Não afeta os níveis de ácido úrico e carece de propriedades inibidoras de plaquetas. Mostra-se útil para aliviar dor de intensidade leve a moderada como cefaléia, mialgia, dor pós-parto e outras circunstâncias. É efetivo no tratamento de condições reumáticas envolvendo dores musculares e ósseas e em doenças acompanhadas por desconforto, dor e febre como resfriados comuns e infecções virais. Para obter analgesia leve, constitui o fármaco preferido para pacientes alérgicos à aspirina ou quando os salicilatos são pouco tolerados. O paracetamol é preferível à aspirina para pacientes com hemofilia ou com histórico de úlcera péptica, bem como para aqueles em que a aspirina desencadeia broncoespasmo. Ao contrário da aspirina, o paracetamol não antagoniza os efeitos dos agentes uricosúricos, podendo ser utilizado concomitantemente com a probenecida no tratamento da gota. É preferível à aspirina em crianças com infecções virais (REMINGTON, 2000; KATZUNG, 2003).

2.1.2.5. Reações adversas e toxicologia

O paracetamol acabou substituindo a fenacetina em diversas formulações farmacêuticas por apresentar menor toxicidade (não apresenta metemoglobinemia) (KOROLKOVAS; BURCKHALTER, 1988). Apresenta menos efeitos colaterais quando comparado com outros analgésicos como os salicilatos (CLISSOLD, 1986).

Quando administrado em doses terapêuticas, pode-se verificar, algumas vezes, um leve aumento das enzimas hepáticas na ausência de icterícia: esse aumento é reversível quando suspende-se a utilização desse fármaco. Em doses maiores, observa-se a ocorrência de tonteira, excitação e desorientação (KATZUNG, 2003).

Tem DL_{50} de 338 mg/mL em ratos por via oral e de 500 mg/mL por via intra-peritonial. A dose letal mínima é cerca de 10 g do fármaco, sendo encontrados sintomas de necrose hepática após 12 horas. Porém, com doses plasmáticas de 120 a 300 μ g/mL pode-se verificar necrose hepática a partir de 4 horas da ingestão (MOFFAT, 1986). A ingestão de 15 g pode ser fatal, sendo a morte causada por hepatotoxicidade grave com necrose centrolobular, algumas vezes associada a necrose tubular renal aguda. Os sintomas iniciais da lesão hepática incluem náuseas, vômitos, diarreia, e dor abdominal. Dados recentes citam o paracetamol em raros casos de lesão renal sem comprometimento hepático (KATZUNG, 2003).

Em casos de superdosagens, além da terapia de apoio, o suprimento de grupos sulfidrílicos para neutralizar os metabólitos tóxicos constitui uma medida que se mostrou extremamente útil (KATZUNG, 2003).

2.1.3. Propriedades de interesse farmacotécnico

O paracetamol é um fármaco que exhibe baixa propriedade de escoamento, pouca habilidade de compressão e tendência ao capeamento (HONG-GUANG; RU-HUA, 1995). Há várias formas de paracetamol para compressão direta em misturas com vários tipos de granulado como gelatina, PVP, amido, entre outros (FACHAUX *et al.* 1995). Porém nessas misturas o paracetamol não está puro (à 100%), sendo que uma forma de paracetamol pura para compressão direta seria muito conveniente comercialmente. Já foi obtida uma forma de recristalização do paracetamol em solução de dioxano que proporciona uma estrutura sinterizada que favorece a compressão, porém é muito difícil a eliminação total do resíduo de dioxano (DI MARTINO *et al.* 1996).

Fachaux e colaboradores (1995), desenvolveram duas técnicas de obtenção de paracetamol puro para compressão direta, a primeira por cristalização de uma solução supersaturada e a segunda por transição de fase de uma suspensão densa. Em ambas as técnicas os autores obtiveram paracetamol sinterizado que é diretamente compressível. As limitações das duas técnicas foram a presença de resíduo do solvente orgânico dioxano, que variou de menos 50 ppm até 500 ppm, o baixo rendimento e o alto custo dos equipamentos e do processo, o que inviabiliza a produção de paracetamol por estas técnicas a nível industrial. Thompson e colaboradores (2004) estudaram os efeitos das impurezas durante a cristalização do paracetamol e verificaram que a presença das impurezas acetanilida e metacetamol altera a cristalização desse fármaco formando um cristal menor, aumentando ainda mais a característica de baixa compactação do paracetamol.

São conhecidas duas formas polimórficas do paracetamol: a monoclinica e a ortorrômbica. A primeira é a disponível comercialmente e se encontra nos medicamentos comerciais. Possui baixa capacidade de compressão, sendo geralmente granulada para a manufatura dos comprimidos. A estrutura ortorrômbica apresenta um outro tipo de plano com certa plasticidade, esta propriedade confere características necessárias à compressão direta. Todavia, para o processo de obtenção da forma ortorrômbica, a temperatura e o tempo de congelamento devem ser muito bem controlados. Mesmo assim, traços da forma monoclinica permanecem, além de haver uma conversão da forma ortorrômbica para a monoclinica após algum período de tempo (DI MARTINO *et al.* 1996).

Hong-Guang e Ru-Hua (1995), mostraram que os cristais de paracetamol na forma de agulhas tem maior dificuldade para serem comprimidos, aumentando as chances de laminação e capeamento.

Al-Zoubi, Kachrimanis e Malamataris (2002), obtiveram o paracetamol na forma ortorrômbica a partir de uma solução etanólica. Controlando-se a temperatura e o tempo de congelamento da solução etanólica contendo o paracetamol na forma monoclinica, conseguiram alta porcentagem de transformação para a forma ortorrômbica. Os autores também verificaram que os melhores resultados de transformação foram obtidos quando se utilizou menor temperatura (-20 °C) e maior tempo de congelamento (34 minutos). Apesar dos bons resultados, a forma monoclinica aparece em quantidades razoáveis durante o processo de secagem, provavelmente pela nucleação secundária estimulada pelo próprio solvente.

Garekani *et al.* (2000), demonstraram que o paracetamol cristalizado em presença de polivinilpirrolidona (PVP) numa concentração de 0,5% p/v tem as propriedades de compressão melhoradas quando comparado ao paracetamol não tratado. Os comprimidos produzidos com paracetamol cristalizado com PVP 10000 ou 50000 a 0,5% p/v tiveram a força de tensão aumentada e não demonstraram tendência a capear, mesmo em altas velocidades de compressão. Houve um aumento no grau de fragmentação durante a compressão, aumentando assim a força de ligação interparticular entre as partículas cristalizadas com PVP, fazendo esses comprimidos exibirem um comportamento mais plástico do que elástico.

2.2. Métodos para obtenção de comprimidos

Os comprimidos são preparações farmacêuticas de consistência sólida, forma variada, geralmente cilíndrica ou lenticular, obtidas por meio de mistura e compressão de várias substâncias medicamentosas secas (PRISTA; ALVES; MORGADO, 1995). Os comprimidos são responsáveis por mais de 80% das formas farmacêuticas administradas ao homem. As principais razões da grande utilização dos comprimidos são: a facilidade de produção, a conveniência da administração oral e sua estabilidade quando comparada à de um líquido ou semi-sólido (JIVRAJ; MARTINI; THOMSON, 2000).

A produção de comprimidos pode ser efetuada por meio de 3 métodos: a granulação úmida, a granulação seca e a compressão direta (ANSEL; POPOVICH; ALLEN, 1995; PRISTA; ALVES; MORGADO, 1995; REMINGTON, 2000; LACHMAN; LIEBERMAN; DANING, 2001).

A granulação úmida consiste em 4 etapas: o umedecimento dos pós, a granulação da massa úmida, a secagem do granulado obtido e a calibração do granulado seco em grãos de tamanho uniforme. Na etapa de umedecimento um agente aglutinante na forma de solução é adicionado à mistura de pós promovendo a formação uma pasta. Essa pasta é passada por um tamis ou uma placa perfurada obtendo-se vários grânulos. Os grânulos obtidos são submetidos ao processo de secagem. Após a secagem os grânulos são calibrados pela passagem através de tamises, o lubrificante é adicionado, uma nova mistura é executada e, finalmente, procede-se à compressão. Dentre as limitações da técnica de granulação úmida estão a impossibilidade de fabricação de comprimidos contendo substâncias termolábeis ou facilmente hidrolisáveis, a suscetibilidade a contaminações devido ao grande número de etapas, o elevado custo de produção pela necessidade de possuir vários equipamentos diferentes e de utilizar grande quantidade de energia elétrica para secagem.

A granulação seca, também conhecida por via seca ou dupla compressão, é um método de obtenção de comprimidos em que não se utiliza solução aglutinante. Os pós são misturados e submetidos a um processo de compactação em compressoras ou compactadores. Após a compactação são obtidos granulados irregulares comumente designados por briquetes. Os briquetes obtidos são fragmentados em moinhos e tamizados, obtendo-se grânulos de tamanho definidos. O lubrificante é adicionado e a mistura é comprimida. O processo de granulação a seco permite a preparação rápida de comprimidos, uma vez que não é necessária a etapa de secagem como na granulação úmida. Sua principal utilização é na fabricação de comprimidos contendo substâncias higroscópicas, substância termolábeis ou alteráveis na presença de umidade.

A compressão direta é uma técnica muito utilizada na manufatura de comprimidos e sua utilização tem aumentado muito nos últimos anos (NADA; GRAF, 1998; EISSENS *et al.* 2002; HAUSCHILD; PICKER, 2004). Entre suas vantagens estão: a diminuição no tempo de fabricação aumentando a produtividade, a eliminação de várias etapas de processamento diminuindo a probabilidade de contaminação cruzada, a diminuição do consumo de energia e a redução do custo final do produto (FACHAUX *et al.* 1995; PRISTA; ALVES; MORGADO, 1995; JIVRAJ; MARTINI; THOMSON, 2000; TERASHITA; IMAMURA, 2002). A compressão direta também requer uma área física menor e menor número de equipamentos e mão-de-obra, já que envolve somente três estágios: a pesagem dos pós que compõem a formulação, a mistura destes e a compressão (PRISTA; ALVES; MORGADO, 1995; SHANGRAW, 1989). Além disso, o método de compressão direta é o que melhor preserva a estabilidade dos componentes da formulação, quando comparado aos procedimentos que incluem granulação, já que não utiliza umidade (adição de solução aglutinante) e aquecimento (secagem) durante a produção. Por isso é considerado adequado para o processamento de substâncias higroscópicas e termolábeis. Outra vantagem da compressão direta é a otimização da desintegração do comprimido, onde cada partícula do fármaco é liberada da massa do comprimido e fica disponível para a dissolução (SHANGRAW, 1989).

Quando os fármacos são termolábeis a compressão direta é a técnica de escolha. Para certos fármacos a dissolução é mais rápida quando o comprimido é produzido por compressão direta, como por exemplo a norfloxacin. A principal limitação dessa técnica consiste em utilizar somente 30% ou menos de princípio ativo, não sendo indicado para fármacos de baixo escoamento e segregação (JIVRAJ; MARTINI; THOMSON, 2000).

A compressão direta é a mais popular forma de preparação de medicamentos na forma sólida pelo fato de ter alta produção e poucas etapas no processo de manufatura. Como o número de etapas de processamento por compressão direta é menor que em uma granulação úmida ou seca, a validação de um processo por compressão direta é mais rápida, fácil e barata (TERASHITA; IMAMURA, 2002). O sucesso do desenvolvimento e planejamento de um comprimido obtido por compressão direta se dá, principalmente, pela correta escolha dos excipientes. A compressibilidade desses excipientes depende das propriedades moleculares dos compostos (massa molecular, estrutura cristalina, propriedades termodinâmicas, entre outras) e das propriedades da partícula propriamente dita (tamanho da partícula, forma, entre outras) (WU; HO; SHEU, 2001).

A escolha dos excipientes ou adjuvantes para a composição de uma formulação para compressão direta merece cuidados para que seja mantida a estabilidade física dos comprimidos resultantes. Os diluentes são produtos inertes e estáveis, adicionados à formulação para originarem comprimidos de peso conveniente no caso de substâncias ativas em pequenas dosagens. A lactose é um exemplo de um diluente solúvel e a celulose microcristalina um diluente insolúvel (SHETH; BANDELIN; SHANGRAW, 1980; PRISTA; ALVES; MORGADO, 1995; LACHMAN; LIEBERMAN; DANING, 2001). Como os excipientes são apenas misturados à seco antes da compressão, é fundamental que os excipientes aglutinantes tenham certas características como boa compactação, para que os comprimidos estejam de acordo com os requerimentos de dureza e friabilidade; bom fluxo para atender às especificações de uniformidade de conteúdo; serem inertes para que não haja interação com outras substâncias; serem estáveis para atender ao prazo de validade estabelecido e átoxicos para conciliar os requerimentos regulatórios (EISSENS *et al.* 2002).

O mecanismo de obtenção de comprimidos por compressão é muito complexo. Misturas de pós podem ser consideradas como sistemas de duas fases. O componente em maior quantidade e/ou com o menor tamanho de partícula forma a fase contínua enquanto os outros componentes formam a fase dispersa. As propriedades de compressão são determinadas, em grande parte, pela fase contínua mas essa é dependente da composição da fase dispersa (GARZÓN; VILLAFUERTE, 2002).

Prista, Alves e Morgado (1995), Remington (2000) e Lachman, Lieberman e Daning (2001) citam que um material ao ser submetido à compressão pode deformar de várias maneiras:

a) Deformação elástica: quando o material, após a compressão, diminui de volume, mas logo retorna ao volume inicial assim que a força de compressão cessa. Assim, em materiais que deformam somente elasticamente, observa-se que após a compressão não há formação de ligações, isso leva a formação de um comprimido sem resistência mecânica.

b) Deformação plástica: quando o material após a compressão conserva o mesmo volume que se deu no momento da máxima compressão. Na fabricação de comprimidos é conveniente que haja uma deformação plástica, formando comprimidos com boa resistência mecânica. Quando os materiais são duros e quebradiços eles fragmentam quando submetidos à compressão. Esses fragmentos gerados ajudam a preencher os espaços vazios (poros) existentes auxiliando na consolidação da formulação.

De acordo com Jivraj, Martini e Thomson (2000), o processo de compactação de um comprimido por compressão direta pode ser descrito de acordo com os seguintes mecanismos:

a) Rearranjo: se as partículas se movem dentro da cavidade da matriz para ocupar os espaços que existem entre as partículas.

b) Deformação: ocorre quando as partículas não podem se rearranjar sozinhas então o material começa a deformar elasticamente.

c) Compactação: se dá quando o limite elástico do material é excedido, assim o material deforma plasticamente ou destrutivamente (fragmentação ou *brittle fracture*). A ocorrência dos mecanismos depende das características do material, da velocidade e força de compressão e do tamanho da partícula. A deformação plástica irá formar novas ligações pelo aumento da superfície de contato entre as partículas, enquanto a fragmentação cria novas superfícies que favorecem a formação de novas ligações.

d) Relaxamento: quando a força de compressão é cessada o comprimido é ejetado da matriz e sofre um relaxamento. Se as forças elásticas forem mais intensas que a força tensil do comprimido, a sua integridade será comprometida.

O sucesso da produção dos comprimidos está no balanço correto entre a deformação plástica e a fragmentação. Para isso deve haver uma boa mistura entre o fármaco (normalmente tem deformação elástica) os excipientes (com deformação plástica e fragmentação). Como exemplo, segue uma pequena classificação dos excipientes para compressão direta pela ordem decrescente de deformação plástica: celulose microcristalina > lactose *spray-dried* > β -lactose > α -lactose > α -lactose monohidratada > fosfato de cálcio diidratado (JIVRAJ; MARTINI; THOMSON, 2000).

Em vários estudos de compactação de misturas de pós os autores demonstram claramente três tipos de relação: a positiva, a negativa e a linear. Numa relação positiva há um aumento da força tensil, como entre a celulose microcristalina e excipientes fragmentáveis como a lactose *spray-dried*. Na negativa há um decréscimo na força tensil, como entre a celulose microcristalina e excipientes mais elásticos como a lactose monohidratada. Em outros casos há uma relação linear, onde o aumento da força tensil é proporcional à quantidade do excipiente, como por exemplo entre a celulose microcristalina e o fosfato de cálcio diidratado (GARZÓN; VILLAFUERTE 2002).

Segundo Sheth, Bandelin e Shangraw (1980), quando um fármaco estiver presente em alta dose em uma formulação de compressão direta e não possuir boas características de fluxo nem de compactação, a escolha dos excipientes (diluentes, lubrificantes, desintegrantes e deslizantes) será extremamente crítica para formar uma unidade compacta aceitável e fisicamente estável.

A adição de um aglutinante seco nas misturas para comprimir tem o objetivo de dar coesão e aumentar as propriedades elásticas-plásticas. A adição do aglutinante seco afeta a força tensil dos comprimidos em diferentes proporções, dependendo da quantidade e do tamanho das partículas. Normalmente, o aglutinante muda a natureza da área superficial disponível para a formação das pontes interparticulares; se a quantidade de aglutinante adicionada for suficiente as propriedades superficiais do material tornam-se idênticas às do aglutinante seco (ADOLFSSON; CAMELLA; NYSTRÖN, 1998).

2.3. Diluentes diretamente compressíveis

O desenvolvimento de novos excipientes para compressão direta vem crescendo muito nesses últimos anos. São muitos os autores que pesquisaram excipientes para compressão direta, alguns desenvolvendo novos excipientes, outros visando melhor desempenho ou redução de custo dos excipientes já existentes (NADA; GRAF, 1998; EISSENS *et al.* 2002).

Entre os novos excipientes introduzidos no mercado podem destacar-se a inulina, um tipo de carboidrato que consiste em cadeias lineares de unidades de frutose com ligações β -2-1. A inulina é obtida de plantas como a chicória arraiga, tubérculos de dália ou tubérculos de alcachofra de Jerusalém. Possui boa característica de compactação que estão relacionadas ao tamanho das partículas, ao grau de cristalinidade e de polimerização (EISSENS *et al.* 2002).

O Vitacel M80K[®] é um tipo de celulose recoberta com 2% de sílica coloidal. Exibe tamanho de partícula e características de fluxo similar ao Avicel[®], porém mostrou menor friabilidade, menor tempo de desintegração e maior dureza em comprimidos contendo paracetamol e cimetidina (NADA; GRAF, 1998).

O Era-Tab[®] um tipo de amido de arroz modificado que demonstrou boa fluidez e comprimidos mais duros e menos friáveis foram produzidos em comparação com a lactose spray-dried, amido pré-gelatinizado e fosfato de cálcio dibásico (HSU *et al.* 1997).

A maltodextrina é um polímero de celulose, solúvel em água, obtido a partir da reação do amido com ácido e/ou enzimas (VELASCO *et al.* 1995).

A hidroxipropilcelulose de baixa substituição apresenta boas propriedades de compactação e liberação, porém baixa propriedade de escoamento (ALVAREZ-LORENZO *et al.* 2000).

A maltose é um dissacarídeo muito utilizado na indústria de alimentos. A maltose utilizada para compressão direta é obtida por meio do processo de *spray-dried* (BOWE, 1998).

Novos excipientes como a lactose adicionada de amido de milho e submetida ao processo de *spray-dried*, recebendo o nome comercial de Starlac[®] (HAUSCHILD; PICKER, 2004).

Existem excipientes que proporcionam liberação controlada dos fármacos, como a lactose misturada ao alginato de sódio e submetidos ao processo de *spray-dried*, que gera um excipiente que é diretamente compressível (HIROFUMI *et al.* 1998). Schmidt e Zessin (1997) estudaram diferentes paredes de células vegetais para utilização em compressão direta e descobriram propriedades desintegrantes similares ao do Kollidon[®] CL.

O aumento da utilização da técnica de compressão direta nas indústrias farmacêuticas e pelos próprios pesquisadores, proporciona uma demanda cada vez maior por novos materiais que sejam diretamente compressíveis.

Apesar da incessante procura por novos excipientes para compressão direta, várias matérias-primas permanecem sendo muito utilizadas em função de características bastante favoráveis de estabilidade, compressibilidade e fluxo.

2.3.1. Celulose microcristalina

A celulose microcristalina apresenta-se na forma de pó branco, inodoro, insípido, de fluxo relativamente livre e praticamente isenta de contaminantes orgânicos e inorgânicos, inerte e não tóxica. É insolúvel em água, ácidos diluídos e na maioria dos solventes orgânicos. É praticamente insolúvel em soluções de hidróxido de sódio (MERCK INDEX, 2001).

Por suas características de excelente compactação, boa fluidez e habilidade de desintegração, a celulose microcristalina é um dos excipientes mais utilizados nas formulações de comprimidos por compressão direta, além de ser facilmente obtida por vários fornecedores em diversos países (WU; HO; SHEU, 2001; EDGE *et al.* 2000).

A celulose microcristalina é uma forma de celulose não fibrosa em que a parede celular da fibra natural do vegetal é fragmentada em pequenas partículas. É produzida a partir da alfa-celulose despolimerizada e purificada pelo processo de hidrólise ácida (USP 26 ed., 2003). Este processo de hidrólise foi patenteado no início dos anos 60 por Battista e Smith da *American Viscose Company*. A celulose microcristalina foi introduzida no mercado como excipiente farmacêutico em 1963 com o nome comercial Avicel®. A entidade responsável pela comercialização do Avicel® é a FMC Corporation (DOELKER, 1993).

Embora a celulose microcristalina possa ser utilizada em todos os métodos de produção de comprimidos, é mais eficaz na compressão direta. Devido à elevada pureza química e ao baixo conteúdo de umidade, melhora a estabilidade química e a cor dos comprimidos resultantes. Os parâmetros que favorecem a elevada compactação da celulose microcristalina são a alta ductibilidade (deformação plástica), baixa fragilidade (propensão à fragmentação), baixa elasticidade (deformação reversível), alta viscoelasticidade (comportamento tempo-dependente) (DOELKER, 1993).

A celulose microcristalina possui propriedades de diluente-desintegrante. Devido à capilaridade, a penetração mecânica de água para o interior do comprimido contendo a celulose microcristalina é favorecida. A água no estado líquido destrói as ligações de coesão das partículas (pontes de hidrogênio) provocando a desagregação do comprimido muito rapidamente (DOELKER, 1993). A capacidade de absorver água da celulose microcristalina é bastante elevada variando de 50% até 110% do seu peso seco, como demonstraram Tomer *et al.* (2001).

No estudo feito por Wu, Ho e Sheu (2001), houve a comprovação de que as propriedades da celulose microcristalina dependem do processo de fabricação. Industrialmente a celulose microcristalina é fabricada por hidrólise ácida e cujas condições de reação determinam os efeitos na morfologia, cristalinidade e peso molecular da celulose microcristalina. Os três principais fatores a serem controlados no processo de fabricação são: a temperatura, a concentração do ácido e a duração da hidrólise. O controle regular desses parâmetros diminui a variabilidade lote a lote minimizando as diferenças de massa molecular, de rugosidade e formato da partícula da celulose microcristalina. Desta maneira a variabilidade que esse excipiente pode causar na fabricação de comprimidos por compressão direta é minimizada.

Robert e Rowe (1986), estudaram o efeito da relação entre a velocidade do punção e o tamanho de partícula no comportamento de compactação de vários tipos de celulose microcristalina e verificaram que o aumento do tamanho dos agregados provoca maior fragmentação inicial das partículas tendendo a restringir o mecanismo principal de deformação plástica e diminuindo a sensibilidade à velocidade da força do punção. Monedero, Munõz-Ruiz e Velasco (1994), compararam métodos de avaliação do mecanismo de consolidação de materiais plásticos e viscoelásticos utilizados como excipientes em compressão direta e, conforme previsto, constataram que o mecanismo de consolidação da celulose microcristalina dá-se, principalmente, por deformação plástica. Morris e Schwartz (1995), estudaram o comportamento de deformação de um tipo de celulose microcristalina com mudanças na pressão de compressão e observaram que as alterações na densificação em função da pressão, nas fases de compressão e descompressão, podem ser utilizadas para interpretar o comportamento de deformação dos materiais.

Landín e colaboradores (1993), compararam dois tipos de celulose microcristalina, Avicel[®] PH-101 e Avicel[®] PH-102, como diluentes em comprimidos de hidroclorotiazida e verificaram que, embora o Avicel[®] PH-102 apresente melhor compressibilidade e fluxo, o tamanho maior de suas partículas (menor área superficial, menor porosidade) afeta negativamente o tempo de desintegração e a eficiência da dissolução dos comprimidos obtidos. O Avicel[®] PH-103 difere do Avicel[®] PH-101 apenas no conteúdo máximo de umidade (3%) e o Avicel[®] PH-105, embora apresente o mesmo conteúdo máximo de umidade do Avicel[®] PH-101, possui um tamanho médio de partículas de 20 µm. Devido ao maior tamanho médio das partículas, o Avicel[®] PH-102 apresenta melhores propriedades de fluxo que o Avicel[®] PH-101, 103 e 105 (DOELKER, 1993).

Ek, Alderborn e Nyström (1994) relatam que a celulose microcristalina é constituída de áreas amorfas e áreas cristalinas. A forma cristalina pode produzir alterações na sua compressibilidade, afetando a primeira fase da compactação. O grau ou índice de cristalinidade da celulose microcristalina foi estudado por vários pesquisadores. Sottys, Lisowski e Knapczyk (1984) observaram que a celulose microcristalina com partículas de menor tamanho apresenta um valor menor para o índice de cristalinidade, devido à maior probabilidade de defeitos na estrutura. Também observaram que uma característica importante da celulose microcristalina é a sua elevada higroscopicidade. Constataram que a adsorção permanente das moléculas de água pela celulose microcristalina é fundamentada pela maior área superficial associada à porosidade na superfície de suas partículas.

Segundo Sheth, Bandelin e Shangraw (1980), a umidade elevada provoca a ruptura das pontes de hidrogênio entre as partículas de celulose microcristalina, alterando as propriedades dos comprimidos. Malamataris, Goidas e Dimitriou (1991), estudaram a sorção de umidade em comprimidos obtidos com excipientes diretamente compressíveis e sugeriram que as mudanças nas propriedades mecânicas podem ser explicadas pelo efeito combinado da umidade nas forças interparticulares e intermoleculares. Amidon e Houghton (1995), estudaram o efeito da umidade nas propriedades mecânicas e de fluxo da celulose microcristalina e verificaram que a água age como um plastificante e influencia as propriedades mecânicas da celulose microcristalina.

A diferença entre os diversos tipos de celulose microcristalina está no tamanho médio das partículas e no conteúdo de umidade. Essa diferença de tamanho e conteúdo de umidade é obtida variando-se as condições de hidrólise, cisalhamento e secagem durante o processamento da alfa-celulose (DOELKER, 1993).

Segundo Doelker (1993), o conteúdo de umidade é um parâmetro importante para as propriedades mecânicas da celulose microcristalina. Alterando-se o conteúdo de umidade pode alterar-se, por exemplo, a compressibilidade da celulose microcristalina.

Estudos feitos por Edge *et al.* (2000) com a celulose microcristalina silificada, mostram que esse excipiente utilizado na compressão direta e na granulação úmida exibe uma melhor agregação que a celulose microcristalina sozinha.

Prista, Alves e Morgado (1995), recomendam a utilização de 15-25% de celulose microcristalina na composição de formulações fabricadas por compressão direta. Já Nada e Graf (1998), sugerem uma concentração de 25%. Shangraw (1989), demonstrou que é necessário utilizar a celulose microcristalina em níveis elevados (cerca de 65%) com fármacos que possuem características de compactação extremamente pobres. Doelker (1993), afirma que quando o fármaco estiver em altas doses e apresentar dificuldade de compactação, a celulose microcristalina deverá ser utilizada devido a sua notável propriedade de aglutinante seco. Neste caso, a quantidade de fármaco geralmente não ultrapassa 40-50%. Se o fármaco tiver compactação satisfatória ou, como ocorre mais freqüentemente, se a sua dose na formulação for baixa, a celulose microcristalina poderá ser utilizada na concentração de 20 a 40%, combinada com outros diluentes como lactose ou fosfato de cálcio dihidratado. Esta combinação com outros diluentes reduz o custo final dos comprimidos e melhora as propriedades de fluxo da formulação.

2.3.2. Lactose *spray-dried* ou atomizada

É um pó branco-creme, com uma massa cristalina, odor característico e um leve sabor doce. É estável quando em presença de ar, porém absorve odores facilmente. É considerado solúvel em água, onde 5 mL de água dissolvem 1 g de lactose (REMYNCTON, 2000). A lactose é um dissacarídeo composto por uma unidade de galactose e uma unidade de glicose. Pode ser encontrada sob várias formas sólidas, como a α -lactose monohidratada, a α -lactose anidra, a β -lactose anidra ou a lactose atomizada, de acordo com o processo de manufatura (BUSIGNIES *et al.*, 2004).

A lactose é o açúcar do leite e é isolada deste por cristalização. A forma mais comum, comercialmente disponível, é a α -lactose monohidratada. Essa forma de lactose é obtida pela cristalização de soluções supersaturadas em temperaturas inferiores a 93,5°C. Quando a cristalização ocorrer em temperaturas acima de 93,5°C será obtida a β -lactose anidra. As partículas de lactose atomizada medem entre 149 e 74 μm , correspondendo à faixa de 100 a 200 mesh (SHETH; BANDELIN; SHANGRAW, 1980). Robert e Rowe (1986), verificaram que a densificação da lactose durante a primeira fase de compactação deve-se a dois mecanismos simultâneos: a fragmentação das partículas e a deformação plástica nos pontos de contato.

A lactose *spray-dried* ou atomizada é o diluente mais antigo e amplamente utilizado em compressão direta (SHETH; BANDELIN; SHANGRAW, 1980; PRISTA; ALVES; MORGADO, 1995). A lactose atomizada apresenta boas características de escoamento, sendo frequentemente utilizada como diluente para compressão direta associada à celulose microcristalina em concentrações de 40 a 50% (PRISTA; ALVES; MORGADO, 1995).

O conteúdo de umidade da lactose atomizada é de 5%, grande parte correspondente à água de hidratação. A umidade de superfície é menor que 0,5% e não causa maiores problemas à formulação. É relativamente não-higroscópica. Quando a água de hidratação é removida, a lactose perde sua habilidade de compactação (SHETH; BANDELIN; SHANGRAW, 1980).

Doelker (1993), verificou que a lactose como único diluente ou associada à celulose microcristalina, proporciona um tempo de desintegração muito rápido dos comprimidos. No entanto, algumas formulações requerem adição de um agente desintegrante (2-3%) para reduzir o tempo de desintegração. Doelker (1993), também verificou que aumentando-se a proporção de lactose em relação à celulose microcristalina em presença de estearato de magnésio, ocorre uma diminuição na dureza dos comprimidos e este efeito é acentuado pelo tempo de mistura.

De acordo com o fabricante, a lactose atomizada Flowlac[®] é obtida por um processo de atomização resultando em partículas esféricas, formadas por pequenos cristais de α -lactose monohidratada associados às formas amorfas de lactose. A forma amorfa é a responsável pela excelente compressibilidade deste tipo de lactose e os comprimidos obtidos com ela apresentam dureza superior àqueles com a lactose clássica. A esfericidade e a estreita distribuição de tamanho das partículas da lactose atomizada conferem excelentes propriedades de fluxo e baixo potencial de segregação (PRISTA; ALVES; MORGADO, 1995).

Segundo Sheth, Bandelin e Shangraw (1980), a lactose atomizada apresenta um pobre potencial de diluição, principalmente quando adicionada a formulações com elevadas doses de uma substância ativa com natureza cristalina não compressível. Mittrivej, Nuttanan e Farrongasarn (1996), estudaram o comportamento de fluxo e as propriedades de dureza, desintegração, dissolução e potencial de diluição de excipientes diretamente compressíveis e observaram que os comprimidos obtidos com lactose apresentaram tempo de desintegração prolongado quando a concentração de lubrificante foi aumentada.

Busignies e colaboradores (2004), estudaram a habilidade de compactação da α -lactose monohidratada, α -lactose anidra, da β -lactose anidra e da lactose atomizada e verificaram que a estrutura cristalina e o pseudopolimorfismo das diferentes lactoses testadas influencia diretamente a compactação. Para conseguir boa compactação a α -lactose monohidratada necessita de uma maior força de compressão do que as outras, enquanto a lactose atomizada necessita menor força de compressão.

2.3.3. Polivinilpirrolidona

A polivinilpirrolidona é um polímero da N-vinilpirrolidona, solúvel em água e cuja polimerização acontece em altas temperaturas em presença de peróxido de hidrogênio. A polimerização pode ser parada em qualquer etapa, podendo-se dessa maneira produzir polímeros de vários tamanhos. Polímeros de baixo peso molecular são utilizados na fabricação de soluções injetáveis, enquanto os de médio e alto peso molecular são utilizados na indústria farmacêutica na forma de pó. Hoje em dia a polivinilpirrolidona solúvel, conhecida com o nome comercial de Kollidon[®], é um dos excipientes mais utilizados para fins farmacêuticos (BÜHLER, 2001).

A produção de polímeros insolúveis de N-vinilpirrolidona pode ser realizada na presença de um álcali formando uma ligação cruzada. Esses polímeros insolúveis são utilizados nas indústrias farmacêuticas como desintegrantes ou adsorventes, conhecidos como crospovidona. O Kollidon[®] CL é um exemplo de crospovidona, sendo conhecido como superdesintegrante, amplamente utilizado na fabricação de comprimidos. É um pó praticamente sem gosto e sem odor, com coloração branca e com ótimas propriedades de fluxo (BÜHLER, 2001).

Outro polímero solúvel conhecido como copovidona e com nome comercial de Kollidon[®] VA 64 é fabricado a partir do acetato de vinilpirrolidona. A reação de polimerização do Kollidon[®] VA 64 é executada em alta temperatura utilizando etanol ou isopropanol como solvente. O polímero formado é submetido ao processo de atomização, chamado de *spray dried*, gerando um pó fino, branco e com leve odor. O acetato de vinilpirrolidona polimerizado possui propriedade agregante para compressão direta e agente formador de filmes, de grande utilização na produção de formas farmacêuticas sólidas (BÜHLER, 2001).

Mais de 80% das partículas Kollidon® VA 64 possuem diâmetro entre 50 e 250 µm conferindo bom escoamento às formulações. Essa propriedade favorece sua utilização em cápsulas e comprimidos. Em comprimidos, além do bom escoamento, a propriedade agregante é muito útil nas preparações por compressão direta. Formulações contendo o Kollidon® VA 64 como agregante possuem boa plasticidade, o que diminui a tendência ao capeamento durante a compressão (BÜHLER, 2001). O capeamento (*capping*) é um fenômeno comum na manufatura de comprimidos, quando o topo dos comprimidos se desprende após o mesmo sair da máquina de compressão. Alguns autores têm desenvolvido métodos para quantificar a tendência das formulações em capear (YU *et al.* 1988; DJURIC; JOVANOVIC, 1991).

Mura, Faucci e Bettinetti (2001), estudaram a influência da polivinilpirrolidona em complexos de naproxeno e hidroxipropil-β-ciclodextrina. Neste estudo, observaram que a combinação da polivinilpirrolidona com a hidroxipropil-β-ciclodextrina resulta em um sinergismo que aumenta a solubilidade em água do naproxeno em cerca de 120 vezes.

2.3.4. Polietilenoglicol

Os polietilenoglicóis são utilizados em industriais farmacêuticas para as mais variadas formas farmacêuticas, como por exemplo em preparações de uso parenteral, tópico, oftálmico, oral ou retal. São polímeros do glicol e óxido de etileno e, de acordo com o tamanho do polímero, possuem utilização diferente. Comercialmente são conhecidos pelo nome de Macrogol®, Carbowax® e Lipoxol® ou simplesmente pela demoninação PEG. Quando sólidos, são substâncias de coloração branca, hidrofílicas, estáveis e não irritantes. Os polietilenoglicóis de alta massa molecular são utilizados em formulações de comprimidos como agregantes ou plastificantes (ROWE; SHESKEY; PAUL, 2003).

Os PEGs podem ser utilizados para aumentar o tempo de desintegração de formulações de liberação prolongada. Em formulações fabricadas por compressão direta contendo mais que 5% de PEG verificou-se um aumento no tempo de desintegração. Já em granulações úmidas, pode-se prolongar o tempo de desintegração utilizando-se o PEG 6000 de 10 a 15%. Quando o fármaco é pouco solúvel, utilizam-se os polietilenoglicóis para aumentar a solubilidade do fármaco por meio de uma dispersão sólida (LLOYD; CRAIG; SMITH, 1999; ROWE; SHESKEY; PAUL, 2003).

Lloyd, Craig e Smith (1999), comprovaram que o PEG 4000 aumenta a solubilidade do fármaco paracetamol tanto em misturas simples como em dispersões sólidas. Para a produção de dispersões de fármacos pouco solúveis, os autores sugeriram a utilização do PEG 4000, para aumentar os níveis de liberação desse tipo de fármaco.

Em comprimidos com fármacos solúveis os polietilenoglicóis podem agir como lubrificantes. A ação como lubrificante não pode ser comparada à do estearato de magnésio, porém, um pequeno efeito antiaderente pode ser evidenciado (ROWE; SHESKEY; PAUL, 2003).

Os polietilenoglicóis são utilizados em dispersões ou para incorporar ativos como mostrou Wulff e Aldén (1999), quando em seus estudos incorporaram a indometacina e a griseofulvina em dispersões sólidas de polietilenoglicol 6000 e vários tipos de ciclodextrinas. Em alguns tipos de formulação onde não se podem utilizar lubrificantes lipossolúveis, como em comprimidos efervescentes, o polietilenoglicol é uma boa alternativa pois possui propriedades agregantes e lubrificantes além de ser solúvel em água. Rotthäuser, Kraus e Schmidt (1998), verificaram o efeito da L-leucina e do polietilenoglicol em formulações de comprimidos efervescentes e concluíram que uma formulação contendo 2% de L-leucina e 3% de polietilenoglicol comprimida à 68,6 KN possui boas características físicas, como dureza, e rápida desintegração.

Rodriguez *et al.* (2002) utilizaram o PEG 4000 como excipiente em formulações de comprimidos de diclofenaco preparados por três métodos de granulação. O PEG 4000 foi escolhido como excipiente para esse estudo por suas características físico-químicas de hidrofiliidade e baixo ponto de fusão. O estudo mostrou a vantagem da granulação por vapor e que o PEG 4000 é um excipiente adequado para qualquer tipo de granulação aumentando a porcentagem de dissolução do diclofenaco.

2.4. Desintegrantes ou superdesintegrantes

Os desintegrantes são adicionados à formulação de um comprimido para proporcionar a quebra ou desagregação deste quando em presença de água. A função do desintegrante é neutralizar a ação do diluente e das forças físicas de compressão necessárias para formar o comprimido. Compreendem um grupo de materiais, que em contato com a água, intumescem, hidratam, mudam de volume ou posição ou reagem quimicamente. A croscarmelose é um exemplo de desintegrante (SHETH; BANDELIN; SHANGRAW, 1980; PRISTA; ALVES; MORGADO, 1995; LACHMAN; LIEBERMAN; DANING, 2001).

Os superdesintegrantes correspondem a uma variedade de agentes desintegrantes que estão disponíveis comercialmente. Os superdesintegrantes melhoram acentuadamente a desintegração das formulações, porém a sua eficiência depende do processo de fabricação (granulação ou compressão direta) e/ou das características físico-químicas dos componentes da formulação do comprimido (FERRERO *et al.*, 1997).

O Kollidon[®] CL aumenta a dissolução e a biodisponibilidade de vários fármacos por meio das suas propriedades de desintegração. Em alguns casos, o Kollidon[®] CL pode formar complexos com o fármaco pelo simples processo de mistura e, assim, aumentar os níveis de dissolução do mesmo, como no caso da indometacina (BÜHLER, 2001).

O mecanismo de desintegração do Kollidon[®] CL é por meio de intumescimento. Esse tipo de desintegrante pode ser adicionado antes ou depois da granulação úmida, sem perder suas propriedades desintegrantes. Em alguns fármacos solúveis como o atenolol, a adição de parte do Kollidon[®] CL na granulação úmida aumenta a desintegração dos grânulos melhorando a dissolução destes comprimidos. O Kollidon[®] CL também exerce efeito positivo na dureza e na friabilidade de comprimidos contendo trisilicato de magnésio, aumentando a dureza e diminuindo a friabilidade, sem alterar o tempo de desintegração. Em comprimidos de hidroclortiazida, utilizando-se a mesma força de compressão, verificou-se que o Kollidon[®] CL apresenta melhor dureza quando comparado com a carboximetilcelulose sódica e o amido. Desta maneira é possível produzir comprimidos com boa dureza e baixos tempos de desintegração (BÜHLER, 2001).

2.5. Lubrificantes e deslizantes

Os lubrificantes e os deslizantes são utilizados em uma formulação de comprimidos para diminuir o atrito entre os punções e a matriz, facilitando a ejeção e diminuindo o desgaste da matriz e dos punções. O tamanho das partículas, bem como o tipo e o tempo de mistura dos lubrificantes e deslizantes nas formulações são fatores importantes na utilização destes adjuvantes. Podem ser divididos em duas categorias: lubrificantes hidrófobos (ou anti-aderentes) e lubrificantes hidrofílicos ou solúveis (deslizantes) (SHETH; BANDELIN; SHANGRAW, 1980; PRISTA; ALVES; MORGADO, 1995; LACHMAN; LIEBERMAN; DANING, 2001).

Os lubrificantes são adicionados às formulações farmacêuticas com a finalidade de reduzir a fricção do granulado ou da mistura de pós com as paredes da matriz e com as superfícies dos punções, permitindo uma fácil ejeção dos comprimidos, além de conferir aspecto brilhante e não-pulverulento aos mesmos. O estearato de magnésio e o ácido esteárico são exemplos de lubrificantes (SHETH; BANDELIN; SHANGRAW, 1980; PRISTA; ALVES; MORGADO, 1995).

Os deslizantes são adicionados à formulação farmacêutica para melhorar as propriedades de fluxo, pela redução da fricção interparticular, facilitando o enchimento da matriz da máquina de compressão. Os efeitos produzidos pelos deslizantes dependem da sua natureza física e química, como tamanho e forma das partículas, conteúdo de umidade e temperatura. Os derivados do ácido silícico são exemplos de deslizantes (SHETH; BANDELIN; SHANGRAW, 1980; PRISTA; ALVES; MORGADO, 1995).

Ohta e colaboradores (2003) compararam as estruturas geométricas de várias sílicas utilizadas como deslizantes e verificaram que a dureza dos comprimidos depende da estrutura geométrica do deslizante utilizado e da presença ou ausência de um lubrificante. Pequenas partículas como as do Aerosil® 200 e Aerosil® 50 causam um efeito deletério sobre a dureza dos comprimidos sem lubrificante, ou seja diminuem a dureza. Já em comprimidos produzidos com lubrificantes, a presença da sílica como deslizante promove um aumento na dureza dos comprimidos.

Veen e colaboradores (2005) estudaram as propriedades de compactação da celulose microcristalina adicionada do deslizante Aerosil® 200 e da celulose microcristalina co-processada com o Aerosil® 200, na presença e na ausência do lubrificante estearato de magnésio. Quando na ausência do estearato de magnésio, os autores encontraram um pequeno efeito negativo na formação das pontes interpartículas para a celulose microcristalina adicionada de Aerosil® 200. Já para as formulações lubrificadas, não houve diferença nas propriedades de compactação. Dessa forma, os autores concluíram que não há vantagem em co-processar a celulose microcristalina e o Aerosil® 200 para melhorar as propriedades de compactação.

O estearato de magnésio e o ácido esteárico são lubrificantes amplamente utilizados. O ácido esteárico não deve ser utilizado com sais alcalinos de compostos orgânicos. Já o estearato de magnésio é menos reativo que os outros estearatos, como o de sódio ou de zinco, podendo ser utilizado até com penicilinas. Apresenta granulometria muito menor que a do ácido esteárico, o que resulta em melhores propriedades de revestimento (filme lubrificante) (SHETH; BANDELIN; SHANGRAW, 1980; PRISTA; ALVES; MORGADO, 1995).

Alguns autores têm estudado os efeitos da deteriorização do estearato de magnésio sobre a resistência mecânica dos comprimidos. Materiais que compactam predominantemente por fragmentação são menos sensíveis à adição de lubrificantes que os materiais que tem compactam plasticamente. O grau de fragmentação dos materiais não está relacionado diretamente à sensibilidade ao estearato de magnésio. A fragmentação dos excipientes contribui pouco para o aumento da dureza dos comprimidos, independente desse mecanismo, a adição de materiais que fragmentam diminui a sensibilidade da celulose microcristalina frente aos lubrificantes (GARZÓN; VILLAFUERTE, 2002). Van der Watt e Villiers (1997), verificaram que na fabricação de comprimidos por compressão direta, quando a celulose microcristalina está misturada com o estearato de magnésio, o volume do misturador em “V” tem influência direta sobre os valores de dureza e friabilidade dos comprimidos.

2.6. Planejamento estatístico

O desenho experimental estatístico conhecido por DOE (*Design Of Experiment*) é uma ferramenta amplamente utilizada para o planejamento, execução e informação sobre experimentos. É utilizado para determinar a influência de variáveis no processo de produção (como por exemplo a temperatura, pressão e tempo) e desta forma monitorá-los e otimizá-los.

No desenvolvimento de formulações farmacêuticas e nos seus processos de fabricação há o envolvimento de muitas variáveis, o que torna sugestiva a utilização de técnicas de otimização, como por exemplo os desenhos experimentais (ROTTHÄUSER; KRAUS; SCHMIDT, 1998; LACHMAN; LIEBERMAN; DANING, 2001).

A utilização do DOE em indústrias vem crescendo muito nos últimos anos. Atualmente, muitos produtos químicos são manufaturados por meio de técnicas de DOE, como por exemplo o planejamento experimental de mistura. Produtos farmacêuticos, gasolinas, plásticos, tintas e alimentos são exemplos da utilização do planejamento experimental de mistura (ERIKSSON; JOHANSSON; WIKSTRÖN, 1998).

Uma das técnicas do planejamento experimental estatístico é conhecida como mistura, onde vários componentes são misturados e a influência de cada componente é investigada nas propriedades da mistura final. A qualidade final de um produto manufaturado depende da quantidade de cada componente na mistura. Quando um ingrediente está presente na composição de um produto, sua proporção em relação a quantidade final do produto é sempre positiva, dessa forma as respostas variam de acordo com a porcentagem de cada ingrediente (CORNELL, 1990; ERIKSSON; JOHANSSON; WIKSTRÖN, 1998).

Uma das características do planejamento experimental de mistura é que a soma de todos os componentes que serão analisados deverá ser 100%. Isto significa que estes componentes não podem ser manipulados independente um do outro, e suas proporções devem ser algo entre 0 e 1. Essa característica de que a soma dos componentes deve ser 100% introduz algumas diferenças em relação aos desenhos experimentais comuns. Entre elas não se pode descrever as regiões de contorno da mistura em termos de quadrados, cubos ou hipercubos, normalmente descreve-se em termos de triângulos. Outra diferença é que os fatores de mistura não podem ser analisados separadamente pelo método clássico de regressão linear múltipla, porém pode-se aplicar outros métodos como a

análise de variáveis (CORNELL, 1990; ERIKSSON; JOHANSSON; WIKSTRÖN, 1998).

O planejamento experimental de mistura utiliza alguns modelos para o desenho experimental. O primeiro modelo é o linear que apresenta uma utilização freqüente no desenvolvimento inicial (*screening*) e em ensaios de robustez. Já os modelos quadrático e cúbico especial são mais utilizados na otimização (ERIKSSON; JOHANSSON; WIKSTRÖN, 1998).

O método de desenho fatorial 2^3 é bastante utilizado na otimização de formulações. Prakobvaitayakit e Nimmannit (2003) utilizaram esse método para o desenvolvimento e otimização de nanopartículas contendo itraconazol e conseguiram respostas observadas muito próximas às previstas pelo método 2^3 . Já Alavi, Squillante, Mehta (2002) utilizaram o modelo de superfície de resposta, por meio do programa estatístico chamado de “S-matrix”, para o desenvolvimento e otimização de micropartículas enterosolúveis contendo a enzima lactase. Os resultados da otimização foram satisfatórios, na qual conseguiram 88% de atividade da enzima lactase encapsulada. Alguns modelos podem ser utilizados quando há respostas não-lineares ou vários pontos fora de distribuição normal (*outliers*). Estes modelos são denominados redes artificiais neurais e mostraram resultados comparáveis ao método clássico de superfície de resposta (BORQUIN *et al.*, 1998a; BORQUIN *et al.*, 1998b)

Huang e colaboradores (2004) utilizaram o programa Design Expert® e o planejamento experimental de mistura para desenvolver e otimizar formulações de liberação controlada de propanolol. Uma formulação otimizada foi obtida, atendendo todos os requisitos anteriormente requeridos pelos autores.

3. OBJETIVOS

Desenvolver formulações na forma de comprimido, contendo alta quantidade de fármaco (acima de 50%), pelo processo de compressão direta utilizando como modelo o paracetamol.

Empregar o *design of experiment* (DOE) por meio do planejamento experimental de mistura e do programa estatístico Design Expert[®], para planejar as formulações, estudar as influências da composição e otimizar as formulações a fim de obter formulações que tenham estabilidade física (dureza e friabilidade) e boas características de peso médio, ângulo de repouso, índice de compressibilidade, umidade, teor de paracetamol, desintegração e dissolução.

Validar os métodos analíticos de determinação do teor e de dissolução de comprimidos de paracetamol, comprovando especificidade, seletividade, linearidade, exatidão e precisão.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1. MATERIAIS

4.1.1. Reagentes

Foram empregados os seguintes reagentes, de grau analítico de pureza:

- ❖ Fosfato de potássio monobásico, Merck, lote A217973;
- ❖ Hidróxido de sódio em pastilhas, Nuclear, lote 91523.

4.1.2. Matérias-primas

Foram empregadas as seguintes matérias-primas, de grau farmacêutico de pureza, no preparo dos comprimidos:

- ❖ Aerosil[®] (dióxido de silício coloidal), Blanver, lote 1232;
- ❖ Compremix[®] (mistura de fosfato de cálcio, celulose microcristalina, derivado de açúcar, derivado de amido, dióxido de silício coloidal e estearato de magnésio), Chemyunion, lote CHN000611 01;
- ❖ Estearato de magnésio, Aspen Farmacêutica, lote 425;
- ❖ Explocel[®] (croscarmelose sódica), Blanver, lote 54823;
- ❖ Explosol[®] (amido glicolato de sódio) Blanver, lote 19140/01;
- ❖ Flowlac[®] (lactose *spray-dried*), Meggle, lote L030A4921;
- ❖ Kollydon[®] VA 64 (60% de 1-vinil-2-pirrolidona e 40% de vinil acetato), Basf, lote 62612536W;
- ❖ Kollydon[®] CL 30 (crospovidona), Basf, lote 65-0845;
- ❖ Ludipress[®] (93% de α -lactose monohidratada, 3,5% de polivinilpirrolidona e 3,5% de polivinilpirrolidona reticulada), Basf, lote 91-1263;
- ❖ Microcel[®] 102 (celulose microcristalina), Colorcon, lote 1176A/02;
- ❖ Microcel[®] 302 (celulose microcristalina) Colorcon, lote 1715/02;
- ❖ Microcel[®] 500 (celulose microcristalina) Colorcon, lote 1176A/02;
- ❖ Paracetamol, Huzhou Konch Pharmaceutical Co. Ltda, lote 0306115058;
- ❖ Polietilenoglicol 4000, Synth, lote 21097;

- ❖ Starch[®] 1500 (amido parcialmente pré gelatinizado), Colorcon, lote IN503521;
- ❖ Starlac[®] (85% de α -lactose monohidratada e 15% de amido de milho seco), Meggle, lote L0040 A9165;
- ❖ Vivapur[®] 200 (celulose microcristalina) Forlab, lote 5620010937.

4.1.3. Equipamentos e Acessórios

- ❖ Aparelho para determinação do ângulo de repouso desenvolvido pelo próprio laboratório de farmacotécnica da Universidade de São Paulo segundo descrição de Prista, Alves, Morgado, 1995; Lachman, Lieberman, Daning, 2001;
- ❖ Aparelho para determinação da desintegração, Ética, modelo 301AC;
- ❖ Aparelho de dissolução Hanson Research modelo SR-6;
- ❖ Analisador de umidade por infravermelho, Gehaka, modelo IV2002;
- ❖ Balança analítica Sartorius, modelo BL 2105;
- ❖ Balança analítica Marte, modelo 2000C;
- ❖ Compressora Fabbe de punção simples com conjunto de punção superior e inferior de 12 mm e de 14 mm;
- ❖ Durômetro Nova Ética, modelo 298;
- ❖ Espectrofotômetro UV-Vis da marca Bechman Coulter, modelo DU640;
- ❖ Filtro Technicon, 15 μ m, lote A33214;
- ❖ Friabilômetro Ética, modelo H3CR;
- ❖ Peagâmetro Digimed, modelo DM-20;
- ❖ Tap Density Tester, Logan Instruments Corp, modelo TAP-2.

4.1.4. Substância química de referência paracetamol

A matéria-prima Paracetamol, Huzhou Konch Pharmaceutical Co. Ltda, lote 0306115058, de potência declarada de 100,0% foi empregada como substância química de referência nas determinações analíticas.

4.1.5. Placebo

Para as análises de validação foi produzido um placebo contendo todos os componentes utilizados no desenvolvimento das formulações menos o fármaco paracetamol. A composição do placebo está descrita na Tabela 1.

Tabela 1 – Composição do placebo utilizado na validação analítica

Componentes	Quantidade (mg)
Microcel [®] 102	90,0
Kollydon [®] VA 64	25,0
Flowlac [®]	25,0
Kollydon [®] CI 30	10,0
Polietilenoglicol 4000	10,0
Estearato de Magnésio	2,5
Aerosil [®]	3,0

4.1.6. Amostra

As amostras utilizadas para as validações analíticas foram os próprios comprimidos de paracetamol de 500 mg desenvolvidos, sendo 20 comprimidos triturados em gral com auxílio de um pistilo até a formação de um pó homogêneo.

4.2. MÉTODOS

4.2.1. Validação do método espectrofotométrico UV para determinação do teor de paracetamol em comprimidos

O método espectrofotométrico UV para determinação do teor de paracetamol em comprimidos foi validado de acordo com Resolução RE 899 (Brasil, 2003) e com a Farmacopéia Americana (USP 26 ed., 2003). Os parâmetros analisados foram especificidade e seletividade, linearidade, exatidão e precisão.

O doseamento foi realizado de acordo com Farmacopéia Britânica (BRITISH PHAMACOPOEIA, 1999) para comprimidos de paracetamol. A leitura das soluções contendo paracetamol na concentração final de 7,50 µg/mL de paracetamol foi efetuada em espectrofotômetro UV-Visível, a 257 nm.

4.2.1.1. Preparo das soluções

4.2.1.1.1. Solução de NaOH 0,1 M

Foram pesados cerca de 4,0 g de hidróxido de sódio para um bécker, dissolveram-se em água destilada e completou-se o volume para 1000 mL, em balão volumétrico com mesmo solvente.

4.2.1.1.2. Solução de NaOH 0,01 M

Foram transferidos volumetricamente 100 mL da solução de NaOH 0,1 M, preparada conforme descrito no item 4.2.1.1.1., e completou-se o volume para 1000 mL com água destilada.

4.2.1.1.3. Solução padrão

Foram pesados exatamente cerca de 150 mg de paracetamol, substância química de referência, e transferidos quantitativamente para um balão volumétrico de 200 mL. Adicionaram-se 50 mL de NaOH 0,01 M e 100 mL de água destilada e homogeneizou-se. Agitou-se a solução por 15 minutos em agitador mecânico e completou-se o volume com água destilada. Foram transferidos volumetricamente 10 mL da solução anterior para um balão volumétrico de 100 mL e completou-se o volume com água destilada. Desta última solução foram transferidos volumetricamente 10 mL para um balão volumétrico de 100 mL, adicionaram 10 mL de NaOH 0,01 M e completou-se o volume com água destilada, obtendo-se uma concentração final de 7,50 µg/mL de paracetamol.

4.2.1.1.4. Solução placebo

Foram pesados exatamente cerca de 60 mg de placebo, preparado conforme descrito no item 4.1.5, e transferidos quantitativamente para um balão volumétrico de 200 mL. Adicionaram-se 50 mL de NaOH 0,01 M e 100 mL de água destilada e homogeneizou-se. Agitou-se a solução por 15 minutos em agitador mecânico e completou-se o volume com água destilada. Foram transferidos volumetricamente 10 mL da solução anterior para um balão volumétrico de 100 mL e completou-se o volume com água destilada. Desta última solução foram transferidos volumetricamente 10 mL para um balão volumétrico de 100 mL, adicionaram-se 10 mL de NaOH 0,01 M e completou-se o volume com água destilada.

4.2.1.1.5. Solução amostra

Foram pesados exatamente cerca de 210 mg de amostra, preparada conforme descrito no item 4.1.6, e transferidos quantitativamente para um balão volumétrico de 200 mL. Adicionaram-se 50 mL de NaOH 0,01 M e 100 mL de água destilada e homogeneizou-se. Agitou-se a solução por 15 minutos em agitador mecânico e completou-se o volume com água destilada. Foram transferidos volumetricamente 10 mL da solução anterior para um balão volumétrico de 100 mL e completou-se o volume com água destilada. Desta última solução foram transferidos volumetricamente 10 mL para um balão volumétrico de 100 mL, adicionaram 10 mL de NaOH 0,01 M e completou-se o volume com água destilada, obtendo-se uma concentração final de 7,50 µg/mL de paracetamol.

4.2.1.2. Especificidade e seletividade do método espectrofotométrico UV para determinação do teor de paracetamol em comprimidos

Para verificar se os excipientes poderiam influenciar na determinação espectrofotométrica do paracetamol, foram obtidos os espectros de absorção na região UV-Vísivel da solução placebo, da solução padrão e da solução amostra em espectrofotômetro.

4.2.1.3. Linearidade do método espectrofotométrico UV para determinação do teor de paracetamol em comprimidos

Para a avaliação da linearidade foi construída uma reta de calibração nas concentrações equivalentes a 80, 90, 100, 110 e 120% da concentração da solução padrão de referência de paracetamol preparada conforme o item 4.2.1.1.3. As concentrações finais de paracetamol foram de 6,00 µg/mL, 6,75 µg/mL, 7,50 µg/mL, 8,25 µg/mL e 9,00 µg/mL, respectivamente. Todas as soluções foram preparadas em triplicata.

4.2.1.4. Exatidão do método espectrofotométrico UV para determinação do teor de paracetamol em comprimidos

As soluções correspondentes a 80, 100 e 120% da concentração da solução padrão referência de paracetamol foram avaliadas quando a sua concentração obtida e calculou-se média das três concentrações.

A exatidão (E) pode ser calculada pela fórmula a seguir:

$$E = \frac{Co \times 100}{Ct} \quad (\text{Equação 1})$$

Onde:

Co = Concentração obtida

Ct = Concentração teórica

4.2.1.5. Precisão - Repetibilidade do método espectrofotométrico UV para determinação do teor de paracetamol em comprimidos

Para a avaliação da precisão - repetibilidade as soluções correspondentes a 80, 100 e 120% da concentração da solução padrão de paracetamol foram avaliadas quanto ao coeficiente de variação (CV) calculado por meio da equação a seguir:

$$CV = \frac{DP \times 100}{Média} \quad (\text{Equação 2})$$

Onde:

DP = Desvio padrão

4.2.2. Validação do método espectrofotométrico UV para quantificação de paracetamol no ensaio de dissolução

O método espectrofotométrico UV para quantificação de paracetamol no ensaio de dissolução foi validado de acordo com a Resolução RE 899 (Brasil, 2003) e com a Farmacopéia Americana (USP 26 ed., 2003). Os parâmetros analisados foram especificidade e seletividade, influência da filtração, linearidade, exatidão e precisão.

O método de dissolução utilizado foi o descrito na Farmacopéia Americana (USP 26 ed., 2003) para comprimidos de paracetamol, sendo a determinação analítica realizada a 244 nm, em espectrofotômetro UV-Visível, utilizando-se de soluções de paracetamol de concentração final de 11,10 µg/mL.

4.2.2.1. Preparo das soluções

4.2.2.1.1. Meio de dissolução - tampão fosfato pH 5,8

Foram pesados cerca de 6,80 g de fosfato de potássio monobásico para um bécker, dissolveram-se em água destilada e completou-se o volume para 1000 mL em balão volumétrico, com mesmo solvente. O pH foi acertado para 5,8 com NaOH 1M.

4.2.2.1.2. Solução padrão referência

Foram pesados exatamente cerca de 55,5 mg de paracetamol, substância química de referência e transferidos quantitativamente para um balão volumétrico de 100 mL, dissolveram-se e completou-se o volume com tampão fosfato pH 5,8 (solução A). Desta última solução foram transferidos volumetricamente 2 mL para um balão volumétrico de 100 mL e completou-se o volume com tampão fosfato pH 5,8 (solução B).

4.2.2.1.3. Solução padrão referência filtrada

A solução padrão referência A, preparada conforme o item 4.2.2.1.2., foi filtrada com o auxílio de filtro Technicon 15 µm. Desta última solução, foram transferidos volumetricamente 2 mL para um balão volumétrico de 100 mL e completou-se o volume com tampão fosfato pH 5,8.

4.2.2.1.4. Solução placebo

Foram pesados exatamente cerca de 22,2 mg de placebo e transferidos quantitativamente para um balão volumétrico de 100 mL, dissolveram-se e completou-se o volume com tampão fosfato pH 5,8 (solução C). Desta última solução foram transferidos volumetricamente 2 mL para um balão volumétrico de 100 mL e completou-se o volume com tampão fosfato pH 5,8 (solução D).

4.2.2.1.5. Solução placebo filtrada

A solução placebo C, preparada conforme o item 4.2.2.1.4., foi filtrada com o auxílio de filtro Technicon 15 µm. Desta última solução, foram transferidos volumetricamente 2 mL para um balão volumétrico de 100 mL e completou-se o volume com tampão fosfato pH 5,8.

4.2.2.1.6. Solução amostra

Foram pesados exatamente cerca de 77,7 mg de amostra e transferidos quantitativamente para um balão volumétrico de 100 mL, dissolveram-se e completou-se o volume com tampão fosfato pH 5,8 (solução E). Desta última solução foram transferidos volumetricamente 2 mL para um balão volumétrico de 100 mL e completou-se o volume com tampão fosfato pH 5,8 (solução F).

4.2.2.1.7. Solução amostra filtrada

A solução amostra E, preparada conforme o item 4.2.2.1.6., foi filtrada com o auxílio de filtro Technicon 15 μm . Desta última solução, foram transferidos volumetricamente 2 mL para um balão volumétrico de 100 mL e completou-se o volume com tampão fosfato pH 5,8.

4.2.2.2. Especificidade e seletividade do método espectrofotométrico UV para quantificação de paracetamol no ensaio de dissolução

Para verificar se os excipientes poderiam influenciar na determinação espectrofotométrica do paracetamol, foram obtidos os espectros de absorção na região UV-Vísivel das soluções do placebo, do padrão e da amostra, com o auxílio de um espectrofotômetro.

4.2.2.3. Estudo da influência da operação de filtração no método espectrofotométrico UV para quantificação de paracetamol no ensaio de dissolução

O estudo da influência da operação de filtração na quantificação do paracetamol no ensaio de dissolução teve como objetivo verificar se o filtro Technicon utilizado para a filtração das amostras poderia alterar a quantificação do fármaco. Para realizar o estudo da filtração foram obtidos os espectros de absorção na região UV-Vísivel da solução placebo filtrada, da solução padrão filtrada e da solução amostra filtrada.

4.2.2.4. Linearidade do método espectrofotométrico UV para quantificação de paracetamol no ensaio de dissolução

Para a avaliação da linearidade no método espectrofotométrico UV para quantificação de paracetamol no ensaio de dissolução foi construída uma reta de calibração nas concentrações equivalentes a 5, 20, 50, 80, 100 e 120% da concentração da solução padrão de referência preparada conforme o item 4.2.2.1.2. As concentrações finais de paracetamol foram de 0,55 µg/mL, 2,22 µg/mL, 5,55 µg/mL, 8,88 µg/mL, 11,10 µg/mL e 13,32 µg/mL, respectivamente. Todas as soluções foram preparadas em triplicada.

4.2.2.5. Exatidão do método espectrofotométrico UV para quantificação de paracetamol no ensaio de dissolução

As soluções correspondentes a 5, 80 e 120% da concentração da solução padrão referência de paracetamol foram avaliadas quando a sua concentração obtida, média das três concentrações e exatidão, que é calculada pela equação 1, conforme descrito no item 4.2.1.4.

4.2.2.6. Precisão - Repetibilidade do método espectrofotométrico UV para quantificação de paracetamol no ensaio de dissolução

Para a avaliação da precisão - repetibilidade, as soluções correspondentes a 5, 80 e 120% da concentração da solução padrão de referência de paracetamol foram avaliadas quanto ao coeficiente de variação, conforme a equação 2, descrita no item 4.2.1.5.

4.2.3. Determinação do tempo de mistura dos pós

A determinação do tempo de mistura foi realizada em misturador do tipo duplo cone. O tempo de mistura adequado é alcançado quando for mantido um determinado grau de homogeneidade de mistura dos pós. Para avaliar esse tempo foram coletadas alíquotas de amostras em quantidades suficientes para determinação do teor de fármaco, em intervalos de tempo pré-estabelecidos e de diferentes locais do misturador. Em seguida, o fármaco foi quantificado, determinando-se a média e desvio-padrão de todos os resultados obtidos para cada período de tempo. À medida que o grau de homogeneidade aumenta, os valores de desvio-padrão diminuem. Essa metodologia foi descrita por Prista, Alves e Morgado (1995).

Foram retiradas alíquotas nos tempos de 5, 10, 15, 20, 25 e 30 minutos da superfície, meio e fundo do misturador. A quantificação de paracetamol nas amostras de pó foi realizada empregando o mesmo método para determinação de teor de paracetamol, conforme descrito no item 3.2.12. Os limites de concentração estabelecidos foram de 90 a 110%, como recomendado na literatura (USP 26 ed., 2003; BRITISH PHARMACOPOEIA, 1999).

4.2.4. Determinação do ângulo de repouso

O ângulo de repouso foi determinado segundo o método descrito por Prista, Alves e Morgado (1995) e Lachman, Lieberman e Daning (2001). O equipamento utilizado foi montado no Laboratório de Farmacotécnica da Universidade de São Paulo. Consistiu em uma base horizontal, com um suporte fixo em um dos lados, com adaptador para um funil de vidro. Possuía uma escala na haste com a qual foi determinada a altura do cone formado pelo empilhamento do pó que passa através do funil, conforme Figura 2.

Figura 2. Equipamento para determinação do ângulo de repouso segundo Prista, Alves e Morgado (1995)

A determinação do ângulo de repouso foi efetuada em triplicada, utilizando-se cerca de 20 g de pó para cada formulação. O material foi vertido através do funil de vidro formando um cone. Dividindo-se, hipoteticamente, o cone em dois triângulos, o cateto oposto ao ângulo da base formado pelo empilhamento do pó corresponde à altura do cone (h). O cateto adjacente corresponde à metade da base do cilindro (r). A relação trigonométrica entre o cateto oposto (altura) e cateto adjacente (raio) é a tangente do ângulo (α) que é determinada pela função inversa da tangente, ou seja, pela arquitangente.

4.2.5. Determinação da densidade aparente (d_0) e da densidade após compactação (d_{1125})

O volume aparente de um pó é igual à soma do volume ocupado pelas suas partículas com o volume de ar intersticial. Este volume é influenciado pela forma e dimensão das partículas constituintes do pó.

O volume aparente e o volume após a compactação foram determinados em triplicata, considerando três estágios, segundo descrito em literatura (USP 26 ed., 2003).

Foram pesadas cerca de 30 g de amostra de cada formulação, para cada determinação, e transferida cuidadosamente para uma proveta de 100 mL. No estagio inicial (repouso) o volume ocupado pelo pó foi chamado de V_0 (volume aparente antes da compactação ou volume bruto). O estágio intermediário (V_{500}) foi alcançado após 500 quedas da proveta no aparelho *tapped density*. Para garantir total arranjo das partículas, as amostras são submetidas a mais 725 batidas, representando o estágio final, chamado V_{1225} (volume aparente após a compactação ou volume reduzido). A diferença entre o volume ocupado no estágio V_{500} não deve ser maior que 1% em relação ao V_{1225} , garantindo assim que não se tem alteração significativa no volume ocupado pelo pó. O V_0 foi utilizado para calcular a densidade bruta (d_0) e o V_{1225} foi utilizado para calcular a densidade após compactação (d_{1225}). Para calcular o d_0 e o d_{1225} foi utilizada a equação a seguir, onde a massa é medido em gramas e o volume em mL, sendo o resultado expresso em g/mL.

$$d = \frac{Massa}{Volume} \quad (Equação 3)$$

4.2.6. Cálculo do índice de compressibilidade

O índice de compressibilidade (IC) foi calculado a partir da densidade aparente e da densidade após compactação segundo Lachman, Lieberman e Daning (2001) e Velasco *et al.* (1995), de acordo com a equação a seguir:

$$IC(\%) = \frac{d_{1225} - d_0}{d_{1225}} \times 100 \quad (Equação 4)$$

Onde:

d_{1225} = Densidade após compactação

d_0 = Densidade aparente

4.2.7. Determinação da umidade

A umidade foi determinada por meio do aparelho analisador de umidade por infravermelho, com uma alíquota de cerca de 2 g de amostra. A umidade foi determinada pela diferença entre o peso inicial e o peso final da amostra após aplicação de calor até peso constante.

4.2.8. Compressão das formulações

As formulações foram comprimidas em máquina compressora de punção simples com conjunto de punção superior e inferior de 12 mm ou de 14 mm, com força de compressão nominal de 30 kgf. Produziram-se cerca de 100 comprimidos de cada formulação, ajustando a máquina compressora de acordo com o peso teórico de cada formulação.

4.2.9. Determinação do peso médio

O peso médio foi determinado com a pesagem de 20 comprimidos individualmente, em balança analítica, como descrevem a Farmacopéia Americana e a Farmacopéia Brasileira 4 ed. (1988). O peso médio foi obtido calculando-se a média aritmética das 20 determinações de peso. Também foram calculados os coeficientes de variação.

4.2.10. Determinação da dureza

A dureza foi determinada em 10 comprimidos, como especificado na Farmacopéia Americana (USP 26 ed., 2003) e na Farmacopéia Brasileira 4 ed. (1988). Foram calculados os coeficientes de variação.

4.2.11. Determinação da friabilidade

A friabilidade foi determinada com a pesagem de 10 comprimidos em balança analítica (peso inicial) como cita a Farmacopéia Americana (USP 26 ed., 2003) e a Farmacopéia Brasileira 4 ed. (1988) e submetidas a 100 quedas em friabilômetro. Após as 100 quedas os 10 comprimidos foram pesados novamente (peso final) e determinou-se a friabilidade de acordo com a fórmula a seguir:

$$Friabilidade = \frac{Pi - Pf \times 100}{Pi} \quad (Equação 5)$$

Onde:

Pi = peso inicial

Pf = peso final

4.2.12. Determinação do tempo de desintegração

O tempo de desintegração foi realizado de acordo com método descrito na Farmacopéia Americana (USP 26 ed., 2003), no qual 6 comprimidos são colocados no aparelho de desintegração, empregando água como solvente, e o tempo necessário para desintegração dos comprimidos foi determinado em segundos com o auxílio de um cronômetro.

4.2.13. Determinação do teor da substância ativa

O método analítico utilizado para determinação do teor de substância ativa foi o descrito na Farmacopéia Britânica (British Pharmacopoeia, 1999) para comprimidos de paracetamol e validado conforme item 4.2.1. Para calcular a concentração de paracetamol nas amostras utilizou-se a fórmula a seguir:

$$\text{Paracetamol}(\%) = \frac{Aa \times Mp \times 700 \times 100}{Ap \times Ma \times 500} \quad (\text{Equação 6})$$

Onde:

Aa = Absorbância da amostra

Mp = Massa do padrão (em mg)

700 = Peso médio teórico do comprimido (em mg)

100 = Para obter os resultados em porcentagem

Ap = Absorbância do padrão

Ma = Massa da amostra (em mg)

500 = Massa teórica (em mg) de paracetamol em cada comprimido

4.2.14. Ensaio de dissolução nos comprimidos

O método analítico utilizado para determinação da dissolução foi o descrito na Farmacopéia Americana (USP 26 ed., 2003) para comprimidos de paracetamol e validado conforme item 4.2.2. Para calcular a concentração de paracetamol nas amostras utilizou-se a fórmula a seguir:

$$\text{Paracetamol}(\%) = \frac{Aa \times 55,5 \times 100}{Ap \times Mp} \quad (\text{Equação 7})$$

Onde:

Aa = Absorbância da amostra

55,5 = Massa teórica (em mg) a ser pesada do padrão

100 = Para obter os resultados em porcentagem

Ap = Absorbância do padrão

Mp = Massa do padrão

4.2.15. Estudo preliminar das formulações

O desenvolvimento de uma formulação de comprimido de paracetamol que possa ser fabricado por compressão direta é muito conveniente comercialmente. Para tanto, as grandes limitações são a baixa propriedade de escoamento, a pouca habilidade de compressão e a tendência ao capeamento exibidas pelo paracetamol, fármaco cuja dose terapêutica é elevada o que não permite a adição de grande quantidade de excipiente para correção dessas características (HONG-GUANG; RU-HUA, 1995). Em vista destes problemas, realizou-se um estudo preliminar para coletar dados, como por exemplo o tamanho, a espessura e o peso médio dos comprimidos. Diversas matérias-primas convencionalmente descritas em literatura e em catálogos de fornecedores de insumos foram utilizadas para analisar as características que essas matérias-primas iriam exibir frente ao paracetamol. Assim verificou-se a possibilidade de produzir um comprimido de 500 mg de paracetamol por compressão direta. Após a fabricação, os comprimidos foram avaliados. As composições das formulações deste estudo preliminar estão descritas na Tabela 2.

Tabela 2 – Composição das formulações produzidas em estudo preliminar (em mg)

For	Par	Com	Viva	Star	Emg	CL30	M500	Ecel	M300	Aero	VA64	M102	Lud	Esol	S1500	PEG	Total
1	500	200	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	700
2	500	300	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	800
3	500	400	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	900
4	500	50	300	50	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	900
5	500	-	300	90	10	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	900
6	500	-	300	40	10	50	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	900
7	500	-	-	-	10	-	300	80	-	10	-	-	-	-	-	-	900
8	500	-	-	-	9	-	-	20	300	9	41	-	21	-	-	-	900
9	500	-	-	-	9	-	-	-	-	9	40	300	22	20	-	-	900
10	500	-	-	-	9	-	-	-	-	5	20	300	56	10	-	-	900
11	500	-	-	-	9	-	-	-	-	5	36	300	35	15	-	-	900
12	500	-	-	-	9	-	-	-	-	5	76	200	100	10	-	-	900
13	500	-	-	-	9	-	-	-	-	9	36	250	22	24	-	-	850
14	500	-	-	-	10	-	-	-	-	5	36	250	22	24	-	-	850
15	500	-	-	-	9	-	-	-	-	9	36	186	22	24	40	-	850
16	500	-	-	24	8	-	-	-	-	8	30	148	22	20	40	-	800
17	500	-	-	-	3	21	-	-	-	4	35	137	-	-	-	-	700
18	500	-	-	-	-	15	-	-	-	2	20	150	-	-	-	15	702

Legenda: For = Formulação, Par = Paracetamol, Com = Compemix[®], Viva = Vivapur[®] 200, Star = Starlac[®], Emg = Estearato de magnésio, CL30= Kollydon[®] CL30, M500 = Microcel[®] 500, Ecel = Explocel[®], M300 = Microcel[®] 300, Aero = Aerosil[®], VA64 = Kollidon[®] VA 64, M102 = Microcel[®] 102, Lud = Ludipress[®], Esol = Explosol[®], S1500 = Starch 1500[®], PEG = Polietileno Glicol 4000.

4.2.16. Planejamento estatístico

Verificando-se que o desenvolvimento de comprimidos de paracetamol de 500 mg, com um peso final de 700 mg, por compressão direta é um grande desafio, optou-se por utilizar técnicas estatísticas para obter as formulações desejadas com menor número de experimentos, a partir de subsídios do estudo preliminar. A fim de desenvolver formulações que atendessem às especificações farmacopeicas e estudar a influência da composição nas características físico-químicas dos comprimidos, utilizou-se do planejamento experimental de mistura com o auxílio do programa estatístico Design Expert®.

Para a realização do planejamento experimental de mistura a quantidade do fármaco paracetamol foi fixado em 500 mg. A quantidade total de excipientes que constituíram a mistura totalizaram 200 mg e foram variados de acordo com a Tabela 3, seguindo a regras de restrição da formulação descritas por Cornell (1990). Os valores máximo e mínimo da variação foram determinados de acordo com a quantidade normal de utilização de cada excipiente descrito em literatura. O programa Design Expert® forneceu as propostas de formulação, por meio da técnica de mistura, descritas na Tabela 4. A composição em porcentagem de cada excipiente pode ser observada no Apêndice A.

Tabela 3 – Variação dos 200 mg de excipiente nas formulações de comprimidos de paracetamol para o planejamento experimental estatístico de mistura

Excipiente	Variação (%)
A - Microcel® 102	50,0-90,0
B - Kollydon® VA 64	10,0-25,0
C - Flowlac®	0,0-25,0
D - Kollydon® CL 30	0,0-10,0
E - Polietilenoglicol 4000	0,0-10,0
F - Aerosil®	0,0-3,0
G - Estearato de magnésio	0,5-2,5

Tabela 4 – Composição (em mg) das formulações após planejamento experimental estatístico de mistura

Formulação	Paracetamol	A- Microcel® 102	B- Kollydon® VA 64	C- Flowlac®	D- Kollydon® CL 30	E- PEG 4000	F- Aerosil®	G- Estearato de magnésio	Total
19	500	115,5	33,24	24,94	10,06	10,06	3,14	3,08	700,02
20	500	123	50	0	0	20	6	1	700,00
21	500	100	50	49	0	0	0	1	700,00
22	500	100	50	5	20	20	0	5	700,00
23	500	119	50	0	20	0	6	5	700,00
24	500	100	20	49	0	20	6	5	700,00
25	500	175	20	0	0	0	0	5	700,00
26	500	115,5	33,24	24,94	10,06	10,06	3,14	3,08	700,02
27	500	100	20	49	20	0	6	5	700,00
28	500	105	20	50	0	20	0	5	700,00
29	500	173	20	0	0	0	6	1	700,00
30	500	119	50	0	0	20	6	5	700,00
31	500	115,5	33,24	24,94	10,06	10,06	3,14	3,08	700,02
32	500	100	50	49	0	0	0	1	700,00
33	500	139	20	0	20	20	0	1	700,00
34	500	115,5	33,24	24,94	10,06	10,06	3,14	3,08	700,02
35	500	139	20	0	20	20	0	1	700,00
36	500	103	20	50	20	0	6	1	700,00
37	500	115,5	33,24	24,94	10,06	10,06	3,14	3,08	700,02

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1. Especificidade e seletividade do método espectrofotométrico UV para determinação do teor de paracetamol em comprimidos

A especificidade e seletividade é a capacidade que o método possui de medir exatamente um composto em presença de outros componentes como placebo, impurezas ou compostos de degradação (USP 26 ed., 2003; BRASIL, 2003). As Figuras 3, 4 e 5 mostram os resultados da especificidade e seletividade do método espectrofotométrico UV para determinação do teor de paracetamol em comprimidos.

As Figuras de 3 a 5 demonstram que o método para determinação do teor UV de paracetamol em comprimidos é específico e seletivo, pois não houve influência do placebo no pico de absorção máxima do paracetamol a 257 nm.

Figura 3. Espectro de absorção UV-Visível da solução de placebo em água para a validação do método espectrofotométrico UV para determinação do teor de paracetamol em comprimidos. Concentração final de placebo 3,50 $\mu\text{g/mL}$

Figura 4. Espectro de absorção UV-Visível da solução de padrão em água para a validação do método espectrofotométrico UV para determinação do teor de paracetamol em comprimidos. Concentração final de paracetamol 7,50 $\mu\text{g/mL}$

Figura 5. Espectro de absorção UV-Visível da solução de amostra em água para a validação do método espectrofotométrico UV para determinação do teor de paracetamol em comprimidos. Concentração final de paracetamol 7,50 $\mu\text{g/mL}$

5.2. Linearidade do método espectrofotométrico UV para determinação do teor de paracetamol em comprimidos

A linearidade é a capacidade de um método analítico em apresentar resposta diretamente proporcional à concentração do analito na amostra, dentro de um intervalo especificado (USP 26 ed., 2003; BRASIL, 2003).

Na Tabela 5 verifica-se que houve recuperação individual variando entre 98,1 e 102,3% e média das recuperações variando entre 99,6 e 101,9%. Estes valores são considerados aceitáveis pela USP 26 ed., (2003) e pela Resolução 899 (BRASIL, 2003).

Tabela 5 – Etapa de linearidade da validação do método espectrofotométrico UV para determinação do teor de paracetamol em comprimidos

Amostras	Concentração teórica (µg/mL)	Concentração obtida (µg/mL)	Recuperação (%)	Média das recuperações (%)
80%	5,96	6,05	101,5	100,0
	6,12	6,03	98,6	
	6,15	6,14	99,9	
90%	6,60	6,61	100,1	99,6
	6,75	6,62	98,1	
	6,92	6,95	100,5	
	7,73	7,91	102,3	
100%	7,65	7,79	101,8	101,9
	7,46	7,57	101,5	
	8,25	8,26	100,1	
110%	8,03	8,19	102,0	100,5
	8,10	8,06	99,5	
	9,09	9,19	101,2	
120%	8,76	8,91	101,7	101,2
	8,80	8,86	100,7	

Para a construção da reta de calibração (Figura 6) foram utilizadas as médias das concentrações teóricas e das concentrações obtidas como descrito na Tabela 6.

Tabela 6 – Média das concentrações teóricas e obtidas na etapa de linearidade da validação do método espectrofotométrico UV para determinação do teor de paracetamol em comprimidos

Amostras	Média das concentrações teóricas (µg/mL)	Média das concentrações obtidas (µg/mL)
80%	6,08	6,08
90%	6,76	6,73
100%	7,57	7,76
110%	8,13	8,17
120%	8,88	8,99

Figura 6. Reta de calibração do método espectrofotométrico UV para determinação do teor de paracetamol em comprimidos, com concentrações de soluções padrão em água variando de 6,00 a 9,00 µg/mL

O método foi considerado linear pois houve a obtenção de uma reta com coeficiente de determinação - R^2 igual a 0,9965, descrito na Figura 6. Verificou-se também que a reta passa pela origem, ou seja, a interseção da reta apresenta valor não significativo para $p=95\%$ (teste t) com uma equação da reta igual a $y = 1,0212x$. Assim, foi comprovado que o método obedece à Lei de Lambert-Beer, que preconiza que a resposta medida em absorbância é diretamente proporcional à concentração do analito.

5.3. Exatidão do método espectrofotométrico UV para determinação do teor de paracetamol em comprimidos

A exatidão é a proximidade dos resultados obtidos pelo método em estudo em relação ao valor verdadeiro (USP 26 ed., 2003; BRASIL, 2003).

Tabela 7 – Recuperação, média das recuperações e coeficiente de variação (CV) nas etapas de exatidão e precisão da validação do método espectrofotométrico UV para determinação do teor de paracetamol em comprimidos

Amostras	Recuperação (%)	Média das recuperações (%)	CV (%)
80%	101,5	100,0	1,45
	98,6		
	99,9		
100%	102,3	101,9	0,40
	101,8		
	101,5		
120%	101,2	101,2	0,49
	101,7		
	100,7		

As soluções correspondentes a 80, 100 e 120% da concentração da solução padrão referência de paracetamol foram avaliadas quando a sua concentração obtida e a média das três concentrações. Os resultados mostrados na Tabela 7 demonstram que a variação da recuperação individual foi de 98,6 a 102,3% e a média das recuperações foi de 100,0 a 101,9%. Estes valores são considerados satisfatórios segundo a USP 26 ed., 2003 e a RE 899 (BRASIL, 2003) e comprovam a exatidão do método.

5.4. Precisão – Repetibilidade método espectrofotométrico UV para determinação do teor de paracetamol em comprimidos

A precisão é a avaliação da proximidade dos resultados obtidos em uma série de medidas de uma amostragem múltipla de uma mesma amostra (USP 26 ed., 2003; BRASIL, 2003). A precisão é considerada em três níveis:

Repetibilidade: concordância entre os resultados dentro de um curto período de tempo com o mesmo analista e mesma instrumentação.

Precisão intermediária: concordância entre os resultados dentro de um mesmo laboratório mas obtidos em dias diferentes, com analistas diferentes e equipamentos diferentes.

Reprodutibilidade: concordância entre os resultados obtidos por laboratórios diferentes.

Para a avaliação da precisão foi avaliada somente a repetibilidade do método, visto que as análises futuras seriam executadas sempre no mesmo dia em paralelo com soluções padrões preparadas da mesma forma.

As soluções correspondentes a 80, 100 e 120% da concentração da solução padrão de paracetamol foram avaliadas quanto ao coeficiente de variação e os resultados encontrados foram de 1,45%, 0,40% e 0,49% (Tabela 7). Coeficientes de variação menores que 5% são considerados aceitáveis para a técnica espectrofotométrica (USP 26 ed., 2003; BRASIL, 2003) e comprovam a precisão (repetibilidade) do método em questão.

5.5. Especificidade e seletividade do método espectrofotométrico UV para quantificação de paracetamol no ensaio de dissolução

Nas Figuras de 7, 8 e 9 são apresentados os resultados de especificidade e seletividade do método espectrofotométrico UV para quantificação de paracetamol no ensaio de dissolução. Pode-se considerar este método específico e seletivo pois não houve interferência do placebo no pico de absorção máxima do paracetamol a 244 nm.

Figura 7. Espectro de absorção UV-Visível da solução de placebo em solução tampão pH 5,8 para a validação do método do espectrofotométrico UV para quantificação de paracetamol no ensaio de dissolução

Figura 8. Espectro de absorção UV-Visível da solução de padrão em solução tampão pH 5,8 para a validação do método do espectrofotométrico UV para quantificação de paracetamol no ensaio de dissolução

Figura 9. Espectro de absorção UV-Visível da solução de amostra em solução tampão pH 5,8 para a validação do método do espectrofotométrico UV para quantificação de paracetamol no ensaio de dissolução

5.6. Estudo da influência da operação de filtração no método espectrofotométrico UV para quantificação de paracetamol no ensaio de dissolução

Os resultados do estudo da influência da operação de filtração estão nas Figuras 10, 11 e 12. Não há aparecimento de picos interferentes das soluções filtradas e não filtradas. Também não há variação na intensidade do pico (absorbância) do paracetamol em 244 nm comparando-se com as Figuras 7, 8 e 9. Esses resultados comprovam que o filtro Technicon de 15 μm não exerceu nenhuma influência na quantificação do fármaco.

Figura 10. Espectro de absorção UV-Visível da solução filtrada de placebo em solução tampão de pH 5,8 para a validação do método espectrofotométrico UV para quantificação de paracetamol no ensaio de dissolução

Figura 11. Espectro de absorção UV-Visível da solução filtrada de padrão em solução tampão de pH 5,8 para a validação do método espectrofotométrico UV para quantificação de paracetamol no ensaio de dissolução

Figura 12. Espectro de absorção UV-Visível da solução filtrada de amostra em solução tampão de pH 5,8 para a validação do método espectrofotométrico UV para quantificação de paracetamol no ensaio de dissolução

5.7. Linearidade do método espectrofotométrico UV para quantificação de paracetamol no ensaio de dissolução

Na Tabela 8 estão os resultados da linearidade do método em questão. Observa-se que houve uma recuperação individual variando entre 98,7 e 102,3% e uma média das recuperações variando entre 99,2 e 100,8%. Segundo a USP 26 ed. (2003) e a RE 899 (BRASIL, 2003) estes valores são considerados aceitáveis.

Para a construção da reta de calibração apresentada na Figura 13, foram utilizadas as médias das concentrações teóricas e das concentrações obtidas, como mostra a Tabela 9. O método foi considerado linear pois houve a formação de uma reta e obteve-se coeficiente de determinação - R^2 igual a 0,9999. Verificou-se também que a reta passa pela origem, ou seja, a interseção da reta apresenta valor não significativo para $p=95\%$ (teste t) com uma equação da reta igual a $y = 0,9952x$.

Tabela 8 – Etapa de linearidade da validação do método espectrofotométrico UV para quantificação de paracetamol em comprimidos no ensaio de dissolução

Amostras	Concentração teórica (µg/mL)	Concentração obtida (µg/mL)	Recuperação (%)	Média das Recuperações (%)
5%	0,84	0,83	99,2	99,8
	0,86	0,86	100,0	
	0,86	0,86	100,0	
20%	2,22	2,23	100,3	100,8
	2,64	2,65	100,2	
	2,56	2,61	101,8	
50%	5,58	5,56	99,6	101,0
	5,72	5,79	101,2	
	5,60	5,73	102,3	
80%	8,88	8,76	98,7	99,3
	8,78	8,78	100,0	
	8,86	8,79	99,2	
100%	11,20	11,07	98,8	99,2
	10,62	10,60	99,8	
	10,98	10,87	99,0	
120%	13,26	13,14	99,1	99,5
	12,74	12,71	99,8	
	13,02	12,97	99,6	

Tabela 9 – Médias das concentrações teóricas e obtidas na etapa de linearidade da validação do método espectrofotométrico UV para quantificação de paracetamol em comprimidos no ensaio de dissolução

Amostras	Média das concentrações teóricas (µg/mL)	Média das concentrações obtidas (µg/mL)
5%	0,85	0,85
20%	2,47	2,49
50%	5,63	5,69
80%	8,84	8,78
100%	10,93	10,85
120%	13,01	12,94

Figura 13. Retas de calibração do método espectrofotométrico UV para quantificação de paracetamol no ensaio de dissolução com concentrações variando de 0,55 a 13,32 µg/mL

5.8. Exatidão do método espectrofotométrico UV para quantificação de paracetamol no ensaio de dissolução

As soluções correspondentes a 5, 80 e 120% da concentração da solução padrão referência de paracetamol foram avaliadas quanto a sua concentração obtida e a média das três concentrações. Os resultados estão apresentados na Tabela 10 e verifica-se uma variação da recuperação individual de 98,7 a 100,2% e média das recuperações de 99,3 a 99,8%. Estes valores segundo a USP 26 ed. (2003) e a RE 899 (BRASIL, 2003) são satisfatórios e comprovam a exatidão do método.

Tabela 10 – Recuperação, média das recuperações e coeficiente de variação (CV) nas etapas de exatidão e precisão da validação do método espectrofotométrico UV para quantificação de paracetamol em comprimidos no ensaio de dissolução

Amostras	Recuperação (%)	Média das recuperações (%)	CV (%)
5%	99,2	99,8	0,57
	100,2		
	100,1		
80%	98,7	99,3	0,68
	100,0		
	99,2		
120%	99,1	99,5	0,36
	99,8		
	99,6		

5.9. Precisão do método espectrofotométrico UV para quantificação de paracetamol em comprimidos no ensaio de dissolução

Os coeficientes de variação obtidos, demonstrados na Tabela 10, foram de 0,57%, 0,68% e 0,36% correspondentes as soluções de 5, 80 e 120% da concentração da solução padrão referência de paracetamol. Coeficientes de variação menor que 5% são considerados aceitáveis (USP 26 ed., 2003; BRASIL, 2003), comprovando a precisão (repetibilidade) do método espectrofotométrico UV para quantificação de paracetamol no ensaio de dissolução.

5.10. Determinação do tempo de mistura dos pós

A determinação do tempo de mistura é de extrema importância no desenvolvimento de formas farmacêuticas sólidas para obter-se um grau de homogeneidade satisfatório.

Procedeu-se conforme descrito no item 4.2.7 calculando-se as médias, desvio-padrão e coeficientes de variação para cada tempo, os resultados obtidos estão na Tabela 11, a seguir:

Tabela 11 – Determinação do tempo de mistura para comprimidos de 500 mg de paracetamol

Tempo de mistura (minutos)	Média (mg de paracetamol)	Desvio padrão	Coeficiente de variação (%)
5	501,18	37,57	7,50
10	487,13	26,04	5,34
15	493,48	19,61	3,97
20	494,22	9,04	1,83
25	497,64	5,76	1,16
30	499,81	5,65	1,13

Limites: 450 a 550 mg de paracetamol

À medida que aumenta o grau de homogeneidade os valores dos desvios padrão diminuem até se tornarem constantes. O tempo de mistura ideal ficou entre 20 e 30 minutos, período no qual inicia-se a formação de um platô quando traçado em um gráfico de desvio padrão versus tempo de mistura (Figura 14). Optou-se pelo tempo de 25 minutos de mistura pois, nesse tempo, já se encontra uma estabilização da curva, além de que os resultados de desvio padrão e o coeficiente de variação ficarem muito próximos ao do tempo final de 30 minutos. Segundo Prista, Alves e Morgado (1995) e a Farmacopéia Americana (USP 26 ed., 2003), coeficientes de variação menores que 6% são perfeitamente compatíveis com as exigências do “Ensaio de Uniformidade de Conteúdo”, comprovando a homogeneidade da mistura.

Figura 14. Representação gráfica dos desvios padrão das médias do teor de paracetamol em função do tempo de mistura

5.11. Avaliação dos comprimidos obtidos após estudo preliminar das formulações

As 18 formulações produzidas no estudo preliminar foram submetidas a ensaios físico-químicos. As formulações 1 a 4 não obtiveram estabilidade física e não puderam ser submetidas aos ensaios físico-químicos, uma vez que os comprimidos não foram formados adequadamente. O peso médio de uma formulação determina qual será o tamanho do comprimido e sua facilidade de administração via oral, desta maneira quanto menor o comprimido mais facilmente este poderá ser deglutido. Em vista disto, as primeiras formulações foram fabricadas utilizando-se punções de 14 mm com um peso médio final em torno de 800 a 900 mg. Já as formulações 17 e 18 foram fabricadas utilizando-se punções de 12 mm com um peso médio final em torno de 700 mg. Estas duas últimas formulações apresentaram-se visualmente mais atrativas e com maior facilidade de administração oral.

5.11.1. Peso médio, dureza e friabilidade

Na Tabela 12 são apresentados os resultados dos ensaios físicos de peso médio, dureza e friabilidade dos comprimidos obtidos após estudo preliminar.

Tabela 12 – Ensaio físicos de peso médio, dureza média e friabilidade das formulações obtidas após estudo preliminar

Formu- lação	Peso médio teórico (mg)	Peso médio (mg)	CV*	Dureza média (kgf)	CV*	Friabilidade (%)
5	900	893,5	4,24	4,8	12,81	11,73
6	900	922,1	3,69	5,5	9,11	1,81
7	900	871,0	3,53	9,1	15,30	0,96
8	900	912,7	1,84	9,5	17,05	0,75
9	900	891,2	4,10	4,8	12,47	24,53
10	900	915,0	2,71	7,8	13,17	2,06
11	900	891,4	2,27	6,4	24,32	7,51
12	900	907,4	1,61	7,3	10,05	2,64
13	850	871,5	2,54	5,0	14,58	9,16
14	850	871,4	3,45	6,9	27,63	3,77
15	850	863,6	2,29	3,1	13,93	5,82
16	800	803,2	2,80	3,7	13,29	2,87
17	700	734,7	5,20	5,8	27,10	1,55
18	702	702,2	3,80	14,3	26,24	2,10

* CV = Coeficiente de variação.

De acordo com a Farmacopéia Americana (USP 26 ed., 2003) a variação aceitável de peso médio para comprimidos com mais de 250 mg é de 5%. Desta forma os comprimidos com um peso médio teórico de 900 mg podem variar de 855 a 945 mg, os com 850 mg de 807,5 a 892,5 mg, os de 800 mg de 760 a 840 mg e os com 700 mg de 665 a 735 mg. Assim todas as formulações estão com o peso médio dentro do especificado na Farmacopéia Americana. A Farmacopéia Americana (USP 26 ed., 2003), no capítulo sobre uniformidade de conteúdo, descreve que o coeficiente de variação para o ensaio de peso médio deve ser igual ou inferior a 6,0%. Desta maneira, todas as formulações atenderem esse critério.

A determinação da dureza de um comprimido avalia a sua resistência à quebra. Do ponto de vista tecnológico, trata-se de uma avaliação indireta do grau de consolidação dos comprimidos (formação de ligações sólido-sólido, devido à diminuição da energia livre de superfície das partículas sólidas) (LACHMAN; LIEBERMAN; DANING, 2001). A Farmacopéia Brasileira 4 ed. (1988) determina o limite mínimo de 3,0 kgf para dureza média de comprimidos. De acordo com os valores de dureza média apresentados na Tabela 12, verifica-se que todos os comprimidos estão com esses valores maiores que 3,0 kgf. Desta forma todos estão atendendo as especificações farmacopéicas. Todavia, houve uma grande variação individual dos valores de dureza que é comprovada pelos altos resultados de coeficientes de variação. Esse fato, pode ser explicado pela utilização de uma máquina compressora sem controle da força de compressão, produzindo uma variação na força aplicada durante a compressão de cada comprimido, resultando em variação nos valores de dureza. Segundo Miller *et al.* apud Bühler (2001) comprimidos de paracetamol contendo 2% de Kollidon[®] CL, fabricados a uma baixa força de compressão, obtiveram valores de dureza maiores que comprimidos contendo outros desintegrantes além de um menor tempo de desintegração. As formulações de número 6, 17 e 18 continham o Kollidon[®] CL, o resultado obtido para a formulação 18 está de acordo com o autor, pois apresentou um dureza superior as outras formulações.

A determinação da friabilidade de um comprimido avalia a sua resistência ao rolamento. A friabilidade fornece indicações úteis quanto à resistência ao desgaste por atrito dos comprimidos nas operações de embalagem e transporte ou outras operações tecnológicas, como no revestimento. De maneira geral, a friabilidade é um indicador da compactação do material além de ser condicionante da aceitação da forma farmacêutica pelo consumidor (PRISTA; ALVES; MORGADO, 1995).

A Farmacopéia Brasileira 4 ed. (1988) determina o limite máximo de 1,5% para a friabilidade, enquanto a Farmacopéia Americana (USP 26 ed., 2003) coloca como limite máximo 1,0%. De acordo com os valores de friabilidade mostrados na Tabela 12, verifica-se que apenas as formulações 7 e 8 estão com os valores de friabilidade dentro do especificado pela Farmacopéia Brasileira. Durante a compressão e no ensaio de friabilidade também foi observado que somente as formulações 17 e 18 não apresentaram capeamento. O formato do punção também é muito importante para determinar a tendência dos comprimidos a capear. Qualquer modificação no formato dos comprimidos, desde uma lasca no punção até a mudança na face de curvatura, implica em alteração das propriedades mecânicas dos mesmos (NEWTON; HARIRIAN; PODCZECK, 2000). O punção de 14 mm foi utilizado para comprimir as formulações 1 a 16 e seu formato era bicôncavo, enquanto o punção de 12 mm utilizado para as formulações 17 e 18 era biplanar. De acordo com Newton, Haririan e Podczek (2000), essa modificação de punção pode alterar as propriedades mecânicas dos comprimidos e assim explicar os melhores resultados de friabilidade das formulações 17 e 18.

Akande *et al.* (1997), mostraram que a celulose microcristalina (Avicel[®] PH 101) é sensível à velocidade de compressão por ser um material visco-elástico. Alterações na velocidade e força de compressão produzem comprimidos com força tensil diferentes. Novamente a utilização de uma máquina compressora sem controle da força de compressão resultou em variação nos valores de friabilidade. Outro motivo do capeamento é a falta de aglutinante, Terashita e Imamura (2002), utilizaram celulose microcristalina, sorbitol e amido parcialmente pré-gelatinizado para a fabricação de comprimidos de paracetamol de 200 mg por compressão direta. Porém para formulações com mais de 50% do fármaco, substituíram a celulose microcristalina (Avicel[®] PH 302) por Kollidon[®] VA 64 para aumentar o poder aglutinante da mistura. Os resultados obtidos para a friabilidade e dureza foram satisfatórios, enquanto o tempo de desintegração foi maior para os comprimidos com Kollidon[®] VA 64 em relação aos

comprimidos contendo Avicel[®] PH 302. Assim, misturas de celulose microcristalina com o Kollidon[®] VA 64, podem produzir comprimidos de paracetamol por compressão direta com bons resultados de friabilidade, dureza e desintegração.

O Avicel[®] (celulose microcristalina) é capaz de aumentar a deformação plástica quando submetido à força externa, deixando as partículas com maior contato, podendo criar pontes de hidrogênio. Por outro lado, o paracetamol exibe fragmentação durante a compressão, onde geralmente novas áreas de superfície são criadas para interações partícula-partícula. Yu e colaboradores (1988), mostraram em seu estudo que comprimidos compostos de paracetamol e Avicel[®] PH101 contendo pelo menos 15% de Avicel[®] PH101 produzem comprimidos que não capeam. Porém, a friabilidade de comprimidos contendo menos que 50% de Avicel[®] PH101 está fora do limite aceitável de friabilidade de menos de 1%. Foi sugerido nesse trabalho, que a mistura de 50% (p/p) de paracetamol e Avicel[®] PH101 é a melhor combinação para a obtenção de comprimidos com boa força tensil, sem tendência a capear e com baixa friabilidade. Neste presente estudo, não seria possível fabricar um comprimido contendo 500 mg de paracetamol em uma mistura de 50% (p/p) de paracetamol e Avicel[®] PH101, pois, o peso final do comprimido seria 1000 mg e sua deglutição tornar-se-ia difícil. Várias das formulações produzidas apresentaram o fenômeno de capeamento, mesmo contendo mais de 15% de celulose microcristalina. Esses resultados são diferentes dos encontrados por Yu e colaboradores (1988), todavia, os autores não citam em seus estudos o peso final dos comprimidos, podendo ser esse o motivo da diferença de resultados.

5.11.2. Teor, desintegração e dissolução

Na Tabela 13 estão apresentados os resultados dos ensaios de teor de paracetamol, desintegração e dissolução dos comprimidos obtidos após estudo preliminar.

Tabela 13 – Teor de paracetamol, desintegração e dissolução das formulações obtidas após estudo preliminar

Formulação	Teor (%)	Desintegração (s)	Dissolução (%)	CV*
5	91,7	753	63,9	9,14
6	99,4	257	74,3	13,20
7	99,1	284	80,9	10,63
8	99,2	213	75,3	10,59
9	95,3	198	93,6	3,02
10	96,9	177	86,9	6,64
11	98,8	145	85,2	3,92
12	98,0	289	74,3	10,81
13	97,7	160	92,2	5,39
14	95,9	132	90,5	8,40
15	96,0	125	95,6	4,22
16	96,2	156	98,7	5,49
17	99,6	187	98,9	4,29
18	98,7	207	97,5	3,85

* CV = Coeficiente de variação.

De acordo com a Farmacopéia Americana (USP 26 ed., 2003) e com a Farmacopéia Britânica (BRITISH PHAMACPOEIA, 1999) os valores de teor de paracetamol em comprimidos devem estar entre 90 e 110%. Dessa forma, pode-se observar na Tabela 13 que os resultados variaram de 91,7 a 99,6%, demonstrando que todas as formulações desenvolvidas estão atendendo este critério.

A Farmacopéia Brasileira 4 ed. (1988) preconiza que o tempo limite para a desintegração de comprimidos de liberação convencional deve ser inferior a 30 minutos. Todos os comprimidos desintegraram em menos de 30 minutos, variando entre 126 e 753 segundos, como verifica-se na Tabela 15.

Segundo Farmacopéia Americana (USP 26 ed., 2003) a quantidade de fármaco (Q) de paracetamol dissolvida em 30 minutos não deve ser inferior a 80% da quantidade declarada. Para atender ao Estágio 1 (S1), os 6 comprimidos de paracetamol deverão dissolver mais de 85% (Q + 5%). Caso isso não ocorra, procede-se o Estágio 2 (S2), onde 6 novos comprimidos são submetidos ao ensaio de dissolução. A média dos 12 comprimidos analisados deverá ser maior ou igual a 80% (Q) e nenhuma unidade poderá

apresentar dissolução menor que 65% ($Q - 15\%$). Verificando-se os resultados demonstrados na Tabela 14, as formulações 10, 11 e 14 poderiam ser submetidas ao Estágio 2 para cumprir as exigências Farmacopeicas. Se mesmo assim não forem atendidos os requisitos analíticos mais 12 comprimidos deverão ser analisados no Estágio 3 (S3). Será considerado aprovado o lote cuja dissolução nas 24 unidades (S1 + S2 + S3) for maior ou igual a 80% (Q), não mais que duas unidades apresentarem dissolução menor que 65% ($Q - 15\%$) e nenhuma unidade apresentar valor menor que 55% ($Q - 25\%$). Todavia, em se tratando de desenvolvimento pretende-se que as formulações consigam atender às exigências já no Estágio 1. Na Tabela 13 verifica-se que as formulações 6, 7, 8 e 12 não cumprem as exigências de dissolução, já as formulações 9, 13, 15, 16, 17 e 18, estão dentro dos parâmetros de qualidade exigidos, como observa-se nas Tabelas 13 e 14.

A celulose microcristalina é o excipiente para compressão direta mais utilizado, por suas características de alta compactabilidade, alto potencial de diluição e ótimas propriedades de dissolução. Porém quando se utiliza em concentrações inferiores a 7% os comprimidos mostram uma tendência a capearem. A estrutura porosa da celulose microcristalina aumenta a formação de microcristais individuais que promovem a formação de pontes de hidrogênio entre as partículas. Outro inconveniente desse excipiente é a baixa fluidez (JIVRAJ; MARTINI; THOMSON, 2000). Esse problema pode ser contornado utilizando as celulosas de alta granulometria ou utilizar conjuntamente com outros excipientes de bom escoamento. Uma boa solução para o problema de capeamento seria substituir uma parte da celulose microcristalina pelo Kollidon® VA 64 ou outros aglutinantes como a lactose *spray-dried* ou o polietileglicol.

Tabela 14 – Porcentagens de fármaco dissolvido em cada comprimido das formulações obtidas após estudo preliminar em meio de dissolução tampão fosfato pH 5,8

Formulação	Dissolução (%) em cada comprimido					
5	60,0	66,7	73,5	65,4	59,4	58,2
6	68,8	59,7	88,5	79,9	76,0	73,0
7	79,3	67,7	90,5	84,2	75,1	88,4
8	72,0	69,7	90,5	77,8	70,1	71,9
9	95,2	89,6	90,4	95,1	95,4	96,0
10	96,9	83,7	86,6	86,2	79,6	88,4
11	87,7	84,7	85,7	81,4	90,0	81,8
12	73,2	66,5	89,7	72,0	74,0	70,1
13	91,0	85,6	99,5	95,9	88,8	92,1
14	97,3	84,2	92,5	97,2	78,4	93,2
15	102,1	91,9	97,3	97,4	92,6	92,4
16	106,6	97,0	102,2	100,0	91,2	95,3
17	93,7	104,3	98,2	97,6	95,8	103,6
18	93,1	102,1	94,0	97,3	101,6	96,7

Assim, após este estudo preliminar verificou-se que nenhuma das 18 formulações atendeu os requisitos de qualidade descritos nas Farmacopeias. Um dos grandes problemas de uma formulação de comprimidos de paracetamol com 500 mg fabricados por compressão direta é a baixa compactação, como já descrito em literatura (YU *et al.*, 1988; HONG-GUANG; RU-HUA, 1995) que é detectado principalmente no ensaio de friabilidade. Entretanto algumas formulações, como a 17 e 18, apresentaram-se muito próximas de requerimentos Farmacopeicos, demonstrando que é possível desenvolver uma formulação de comprimido de paracetamol com 500 mg por compressão direta, mas é necessário um melhor ajuste nas formulações, na tentativa de melhorar as especificações. Verificou-se que pequenas alterações na quantidade de uma ou mais matérias-primas promovem grandes modificações nas características dos comprimidos. Lachman, Lieberman e Daning (2001) sugerem a utilização de técnicas estatísticas para o desenvolvimento farmacotécnico apropriado, para diminuir a variabilidade e o custo final da formulação. Desta maneira, para obter formulações com menor número de experimentos, optou-se por utilizar um método estatístico, que pode fornecer formulações, por meio da

mistura dos componentes, com os requisitos de qualidade desejáveis. Além de, por meio de suas ferramentas estatísticas, houvesse a possibilidade de visualizar a influência que cada componente da fórmula iria exercer nas características físico-químicas dos comprimidos. Nos ensaios preliminares também foi possível selecionar as matérias-primas que seriam as mais convenientes para desenvolver o planejamento estatístico e que a utilização do punção de 12 mm biplano proporcionou a obtenção de comprimidos com melhores características de friabilidade e dureza em relação ao de 14 mm bicôncavo.

5.12. Avaliação dos comprimidos obtidos com a aplicação do planejamento estatístico de mistura

5.12.1. Ângulo de repouso, índice de compressibilidade e umidade

O fluxo (ou fluidez) de um pó é um parâmetro crítico para a produção de comprimidos, uma vez que esse tipo de forma farmacêutica necessita de uniformidade na alimentação da matriz. Variações na quantidade de pó que preenchem a matriz irão gerar comprimidos com um peso pouco uniforme implicando em uma variação de dose. A fluidez de um pó pode ser medida por meio do ângulo de repouso (PRISTA; ALVES; MORGADO, 1995; LACHMAN; LIEBERMAN; DANING, 2001; VELASCO *et al.*, 1995). Na Tabela 15 estão os resultados referentes ao ângulo de repouso e à umidade das formulações produzidas após aplicação do planejamento estatístico.

A mistura de pós de uma formulação de comprimido para compressão direta que apresenta baixos valores de ângulo de repouso, representa escoamento adequado para o preenchimento da matriz. As formulações que continham o excipiente Aerosil® (Formulações 19, 20, 23, 24, 26, 27, 29, 30, 31, 34, 36, 37) apresentam baixos valores de ângulo de repouso variando de

14,07 a 21,87. O efeito positivo do Aerosil® no escoamento dos pós foi evidenciado na fabricação dos comprimidos, uma vez que as formulações sem esse excipiente (Formulações 21, 22, 25, 28, 32, 33 e 35) não puderam ser comprimidas devido ao preenchimento irregular da matriz, mostrando valores de ângulo de repouso variando de 39,67 a 48,10° que são considerados valores altos de acordo com Velasco *et al.* (1995), que citam que valores maiores que 45° causam muitos problemas na fabricação de comprimidos. Também Prista, Alves e Morgado (1995) advertem que valores de até 30° traduzem uma boa capacidade de escoamento, enquanto valores acima de 40° mostram grande dificuldade em escoar.

Tabela 15 – Ângulo de repouso, índice de compressibilidade e umidade das formulações obtidas após planejamento estatístico de mistura

Formulação	Ângulo de Repouso (°)	Índice de Compressibilidade (%)	Umidade (%)
19	20,93	30,49	2,38
20	18,87	27,49	2,40
21	43,87	31,46	2,35
22	45,80	35,91	2,35
23	12,23	30,65	2,87
24	10,73	30,75	2,45
25	42,90	33,25	2,25
26	16,97	30,45	1,79
27	16,90	29,97	2,50
28	39,67	33,82	1,54
29	14,07	30,05	2,51
30	14,60	30,46	2,15
31	16,43	31,34	1,50
32	45,43	34,12	2,25
33	43,77	35,35	2,19
34	18,00	29,66	1,97
35	48,10	34,43	2,15
36	16,93	30,09	1,65
37	21,37	30,21	2,05

O índice de compressibilidade fornece uma idéia da facilidade da formulação em escoar, uma vez que, quanto mais arredondada é uma partícula menores serão os espaços de ar dentro da mistura de pós, facilitando assim o seu rolamento e conseqüentemente seu escoamento. Quanto menor o índice de compressibilidade, melhor será o escoamento da formulação. Prista, Alves e Morgado (1995) e Lachman, Lieberman e Daning (2001) afirmam que valores de índice de compressibilidade inferiores a 15% refletem um escoamento fácil, enquanto que valores superiores a 25% indicam um escoamento difícil. Todavia, Alvarez-Lorenzo e colaboradores (2000), ao estudarem a hidroxipropilcelulose como excipiente para compressão direta, encontraram valores de índice de compressibilidade variando de 42,26 até 56,82%, o que já era esperado em se tratando de um excipiente. Já Al-Meshal e Bayomi (1995), encontram valor de 31,6% para a compressibilidade de uma formulação 2:1 de aminofilina:albumina de ovo, valor que foi considerado satisfatório. Os valores de índice de compressibilidade encontrados variaram de 27,49 a 35,91% (Tabela 15) e indicam um escoamento difícil. Observou-se também que esses resultados estão condizentes com os valores de ângulo de repouso, uma vez que as Formulações 19, 20, 23, 24, 26, 27, 29, 30, 31, 34, 36 e 37 demonstram resultados variando de 27,49 a 31,34% que são inferiores aos valores de 31,46 a 35,91% encontrados para as Formulações 21, 22, 25, 28, 32, 33 e 35, comprovando, novamente, o efeito positivo do excipiente Aerosil® no escoamento dos pós.

Segundo Doelker (1993), a umidade influencia negativamente o escoamento, porém a presença de água na superfície das partículas de celulose microcristalina não deve ser excluída, podendo-se com isto alterar a magnitude e a natureza das forças atrativas entre o excipiente e lubrificante. Os valores de umidade (Tabela 15) demonstram uma variação de 1,50 a 2,87% e estão de acordo com Prista, Alves e Morgado (1995), que declaram que valores de umidade entre 1,5 e 3,0% são aceitáveis para formulações que serão produzidas por compressão direta

5.12.2. Peso médio, dureza e friabilidade

De acordo com a Farmacopéia Americana (USP 26 ed., 2003), a variação aceitável de peso médio para comprimidos com mais de 250 mg é de 5%. O valor teórico de peso para as formulações foi de 700 mg, sendo que os limites de variação permitidos para essas formulações são de 665 mg a 735 mg. Os resultados de peso médio estão na Tabela 16, na qual verifica-se que todas as formulações estão com o peso médio de acordo ao especificado nessa Farmacopéia. O coeficiente de variação para o ensaio de peso médio deve ser igual ou inferior a 6,0% de acordo com Farmacopéia Americana (USP 26 ed., 2003), desta maneira, todas as formulações atenderem esse critério.

Segundo a Farmacopéia Brasileira 4 ed. (1988) o limite mínimo para dureza média de comprimidos é de 3,0 kgf. De acordo com os resultados de dureza média demonstrados na Tabela 16, verifica-se que todos os comprimidos apresentam os valores de dureza média maiores que 3,0 kgf. Desta forma, todos se encontram dentro das especificações farmacopeicas.

Bühler (2001) demonstrou que formulações de paracetamol contendo 3,5% de Kollidon VA 64[®] são muito mais duras que formulações contendo a mesma porcentagem de Kollidon 30[®] ou maltodextrina. Ferrero e colaboradores (1997), observaram que a dureza é dependente da pressão aplicada durante a compressão. Terashita e Imamura (2002), também verificaram que a força de compressão aplicada durante a produção de comprimidos de paracetamol por compressão direta, influencia diretamente sobre os valores de dureza e friabilidade. Como os comprimidos foram produzidos em uma máquina compressora sem controle eletrônico de pressão, pode ter havido diferença na pressão aplicada em cada ciclo de compressão, estes fatores explicam os altos coeficientes de variação nos valores de dureza demonstrados na Tabela 16.

Doelker (1993), verificou que a diminuição da dureza de comprimidos obtidos com Avicel[®] PH-200 pode também ser atribuída a sua maior sensibilidade à adição de lubrificantes hidrófobos como o estearato de magnésio. A variação dos valores de estearato de magnésio nas

formulações também pode ter influenciado nos valores de dureza dos comprimidos.

A Farmacopéia Brasileira 4 ed. (1988) determina o limite máximo de 1,5% para a friabilidade, enquanto a Farmacopéia Americana (USP 26 ed., 2003) preconiza 1,0% como limite máximo. De acordo com os valores de friabilidade mostrados na Tabela 16, verifica-se que apenas a formulação 20 apresentou valor de friabilidade de acordo ao especificado por ambas farmacopéias.

O paracetamol é um fármaco com baixa compactação e como está em alta quantidade nas formulações (71,5%) era esperado que houvesse problemas na friabilidade. De acordo com Wiederkehr - von Vincenz apud Doelker (1993), os materiais podem ser classificados conforme suas propriedades de compactação. Nessa classificação, a lactose encontra-se na categoria de materiais frágeis, quebradiços, que fragmentam com a compactação e que, geralmente, conferem menor dureza aos comprimidos e diminuem sua resistência a fragmentação. Verificou-se que as formulações contendo lactose (Formulações 19, 24, 26, 27, 31, 34, 36 37) apresentaram altos valores de friabilidade variando de 3,24 a 11,74%. Segundo Nada e Graf (1998), utilizando-se concentrações em torno de 25% de celulose microcristalina (Avicel® PH 101) em uma formulação de paracetamol produzida por compressão direta, há a prevenção do fenômeno de capeamento e de delaminação dos comprimidos. A Formulação 25 possuía 25% de celulose microcristalina, porém não foi possível comprimir essa formulação devido à ausência do excipiente Aerosil®. A Formulação 29 possuía aproximadamente 25% de celulose microcristalina e durante sua compressão não foi observado o fenômeno de capeamento como citado por Nada e Graf (1998).

Tabela 16 – Ensaio físico de peso médio, dureza média e friabilidade das formulações obtidas após planejamento estatístico de mistura

Formulação	Peso Médio (mg)	CV*	Dureza Média (kgf)	CV*	Friabilidade (%)
19	695,8	2,46	9,8	14,8	3,24
20	693,7	2,35	11,1	12,8	0,55
23	675,7	3,66	7,4	29,4	8,35
24	699,0	3,06	6,1	17,2	9,96
26	704,7	2,04	7,2	23,8	6,16
27	696,1	2,56	5,5	16,1	11,74
29	678,0	4,15	7,4	32,3	4,60
30	687,4	2,68	7,1	30,9	9,38
31	704,7	2,40	6,0	26,9	6,86
34	719,4	3,03	6,4	24,2	3,99
36	714,5	2,36	8,3	14,4	5,96
37	706,9	2,44	6,1	21,5	5,06

*CV = Coeficiente de variação.

5.12.3. Teor, desintegração, dissolução

De acordo com a Farmacopéia Americana (USP 26 ed., 2003) os valores de teor de comprimidos de paracetamol devem estar entre 90 e 110%. Pode-se observar na Tabela 17 que os resultados de teor variaram de 96,6 a 103,0%, demonstrando que todas as formulações desenvolvidas após o planejamento estatístico atenderam a este critério.

Tabela 17 – Teor de paracetamol, desintegração e dissolução das formulações obtidas após planejamento estatístico de mistura

Formulação	Teor (%)	Desintegração (s)	Dissolução (%)	CV*
19	98,0	116	92,0	3,70
20	99,0	302	91,4	2,76
23	97,5	105	87,9	4,80
24	98,6	413	92,2	2,53
26	96,6	280	93,1	3,26
27	98,6	482	92,3	4,14
29	97,2	265	92,8	3,04
30	103,0	131	87,4	3,69
31	100,9	125	95,1	3,43
34	100,5	143	95,6	4,13
36	98,7	203	93,0	1,53
37	100,5	189	94,0	4,72

*CV = Coeficiente de variação.

A Farmacopéia Brasileira 4 ed. (1988) determina que o tempo limite para a desintegração de comprimidos é de 30 minutos ou 1800 segundos. Nos experimentos de Miller *et al.* (1998) apud Bühler (2001), comprimidos de paracetamol contendo 2% de Kollidon[®] CL, fabricados a uma baixa força de compressão, obtiveram um menor tempo de desintegração em comparação com outros desintegrantes. Segundo Sheth, Bandelin e Shangraw (1980), comprimidos duros constituídos por celulose microcristalina desintegram rapidamente devido à rápida passagem de água (capilaridade) dentro do comprimido.

Tabela 18 – Porcentagens de fármaco dissolvido em cada comprimido das formulações obtidas após planejamento estatístico de mistura em meio de dissolução tampão fosfato pH 5,8

Formulação		Dissolução (%) de cada comprimido				
19	89,2	94,6	95,6	95,0	88,4	89,1
20	88,5	95,2	92,6	91,8	88,7	91,5
23	85,0	91,3	86,0	82,0	90,3	92,9
24	93,8	88,6	94,8	90,5	91,8	93,6
26	95,4	95,7	92,6	87,6	92,3	94,8
27	85,7	91,6	91,2	94,0	95,0	96,5
29	87,9	93,9	93,9	91,3	93,8	96,0
30	86,9	84,7	83,2	87,4	91,2	90,9
31	95,4	97,8	98,7	91,0	96,4	91,3
34	96,7	98,9	98,3	89,5	91,9	98,4
36	94,7	92,7	91,1	92,0	93,1	94,6
37	94,6	95,9	96,7	87,7	89,7	99,4

A capilaridade da celulose microcristalina favorece a penetração mecânica de água nos comprimidos. Doelker (1993), verificou que a desintegração varia marcadamente com o fármaco incorporado à formulação e que o tempo de desintegração de formulações contendo um fármaco relativamente insolúvel em água não diferiu significativamente de formulações placebo. Nas formulações que continham fármaco hidrossolúvel, o tempo de desintegração aumentou drasticamente, naquelas

cuja porcentagem de celulose microcristalina era menor que 75%. Como se verifica na Tabela 17, todos os comprimidos desintegraram em menos de 30 minutos, variando entre 105 e 482 segundos e estão de acordo com Sheth, Bandelin e Shangraw (1980) e Doelker (1993), comprovando que a presença de celulose microcristalina e de um fármaco solúvel como o paracetamol contribui para o baixo tempo de desintegração das formulações.

Como descrito no item 5.11.2 a Farmacopéia Americana (USP 26 ed., 2003) determina que a quantidade de fármaco (Q) de paracetamol dissolvida em 30 minutos não deve ser inferior a 80% da quantidade especificada. Para atender ao Estágio 1 (S1), os 6 comprimidos de paracetamol deverão dissolver mais de 85% ($Q + 5\%$). Na Tabela 18 verifica-se que as Formulações 23 e 30 não cumprem as exigências farmacopeicas do estágio 1 de dissolução e deveriam ser submetidas ao Estágio 2. Esses resultados podem ser explicados pelo baixo peso médio da Formulação 23 (675,7 mg) e pela ausência do desintegrante Kollidon[®] CL na formulação 30. Todavia, em tratando-se de desenvolvimento farmacotécnico, pretende-se que as formulações consigam atender às especificações no Estágio 1.

O paracetamol é considerado um fármaco solúvel em água (MERCK INDEX, 2001; MARTINDALE, 2002; LINDENBERG; KOPP; DRESSMAN, 2004), portanto o próprio paracetamol contribuiu para a boa dissolução dos comprimidos. Ao diminuir o peso médio dos comprimidos perde-se um pouco a compactação, porém melhora-se a dissolução pela redução da quantidade de excipientes, como pode ser observado comparando-se a dissolução dos comprimidos desenvolvidos no estudo preliminar (Tabela 14) com os comprimidos desenvolvidos após o planejamento estatístico (Tabela 18).

5.13. Aplicação dos modelos estatísticos na análise da influência da composição sobre os parâmetros físico-químicos encontrados

O propósito da utilização do planejamento experimental de mistura é obter dados sobre o experimento e modelar a superfície de resposta por meio de equações matemáticas (regressão). Dessa forma predições das respostas podem ser feitas empiricamente para qualquer combinação dos componentes. O objetivo primário do planejamento experimental de mistura é estudar os efeitos dos componentes em algumas características mensuráveis (respostas) e com base nesses dados encontrar uma mistura que produza as melhores respostas. As respostas encontradas em um experimento de mistura dependem somente das proporções relativas dos componentes presentes na mistura e não da quantidade total da mistura (CORNELL, 1990).

Na superfície de resposta, cada componente do experimento pode ser colocado em um dos vértices de um triângulo equilátero. Cada vértice representa o componente puro (dentro das restrições impostas pelas formulações). O centro do triângulo, chamado de centróide, representa a mistura dos componentes em mesmas proporções ($1/3$, $1/3$ e $1/3$) e o interior do triângulo representa pontos onde os componentes estão presentes em quantidades superiores a 0. No presente estudo, houve 5 réplicas do centro do triângulo que auxiliam na verificação da reprodutibilidade de resultados.

A utilização do planejamento experimental estatístico de mistura trouxe a possibilidade de avaliação da influência de cada excipiente nos resultados físico-químicos encontrados. Após a escolha do modelo adequado, que no presente estudo pode ser o linear ou quadrático, há a aplicação da análise de variância (ANOVA), na qual hipóteses são criadas e verificadas quanto à significância do modelo por meio do teste F. Gráficos de superfícies de respostas são originados com os dados dos coeficientes estimados, verificando as relações entre as respostas nesses gráficos. Pode-se otimizar

uma formulação prevendo quais seriam os resultados de uma composição não testada, utilizando-se de um modelo significativo.

Cada parâmetro físico-químico (resposta) foi verificado quanto à presença de pontos fora da distribuição normal chamados de *outliers*. Todos os pontos ficaram dentro da distribuição normal como verifica-se no Apêndice B.

5.13.1. Influência da composição nos resultados de umidade

Não foi possível obter um modelo significativo para os resultados de umidade. Para demonstrar esse fato, a análise de variância do modelo linear para os resultados de umidade, está descrita na Tabela 19. O valor de F encontrado foi 0,88, indicando que o modelo linear não é significativo. O modelo mais indicado para o planejamento estatístico de mistura é o linear, no qual as relações entre os componentes estudados mostram respostas diretamente proporcionais, além de possuir um nível de complexidade mais baixo em relação aos outros modelos. O modelo quadrático também mostrou um valor de F não significativo, enquanto os modelos cúbico e cúbico especial não são indicados para esse estudo pelo reduzido número de amostras analisadas. Desta forma a hipótese nula foi aceita, indicando que alterações nas proporções de excipientes não causam uma mudança significativa no valor da umidade das formulações.

Tabela 19 – Análise de variância do modelo linear para a umidade

Fonte de variação	Soma dos Quadrados	G.L.*	Quadrado Médio	Razão F	Probabilidade
Modelo	0,70	6	0,12	0,88	0,5383
Resíduo	1,59	12	0,13		
Falta de ajuste	1,16	6	0,19	2,70	0,1259
Erro puro	0,43	6	0,071		

*G.L. = graus de liberdade

$R^2_{aj.} \cong 0$

Uma outra maneira de verificar a adequação do modelo aplicado é por meio do coeficiente de determinação ajustado (R^2 aj.), que possui valores entre 0 a 1. De acordo com Cornell (1990), quanto maior o valor do coeficiente de determinação ajustado, maior é a adequação do modelo aplicado para os pontos testados. Na Tabela 19, está transcrito o valor de R^2 aj. (aproximadamente zero), comprovando novamente que o modelo não é adequado.

Como observa-se na Tabela 15, houve uma pequena variação nos valores de umidade das formulações (de 1,50 a 2,87%). A umidade das formulações foi determinada basicamente pelo paracetamol, que constituiu maior parte das mesmas (71,5%). Desta maneira, não houve mudanças significativa nos valores de umidade das formulações, mesmo alterando os excipientes, tornando os modelos estatísticos não aplicáveis.

5.13.2. Influência da composição nos resultados de ângulo de repouso

A análise de variância aplicada para avaliar o modelo linear nos resultados de ângulo de repouso está descrita na Tabela 20. O valor de F encontrado foi 13,88, que é significativo. Um valor significativo indica que a hipótese nula foi rejeitada, desta forma, alterações nas concentrações dos excipientes promovem uma mudança no valor do ângulo de repouso das formulações. Essas alterações nos valores de ângulo de repouso foram verificadas na prática de acordo com o item 4.12.1. Ao adicionar o excipiente Aerosil® nas formulações, os valores de ângulo de repouso diminuem possibilitando um bom escoamento e preenchimento da matriz.

De acordo com Cornell (1990), valores de coeficiente de determinação ajustado maiores ou iguais a 0,90, são fortes indicativos de que o modelo é adequado e pode ser utilizado como uma ferramenta de predição (otimização), já valores entre 0,6 e 0,9 são bons indicativos que o modelo é adequado. O valor obtido para o coeficiente de determinação ajustado foi de

0,8111, como verifica-se na Tabela 20. Desta forma, 81,11% dos pontos explicam o modelo apresentado.

Tabela 20 – Análise de variância do modelo linear para o ângulo de repouso

Fonte de variação	Soma dos Quadrados	G.L.*	Quadrado Médio	Razão F	Probabilidade
Modelo	3103,91	6	517,32	13,88	0,0001
Resíduo	447,21	12	37,27		
Falta de ajuste	415,89	6	69,32	13,28	0,0031
Erro puro	31,32	6	5,22		

*G.L. = graus de liberdade

R^2 aj.= 0,8111

Na Tabela 21 estão apresentados os valores da regressão pelo modelo linear para os resultados de ângulo de repouso. A equação desse modelo para o ângulo de repouso (AR) é $AR = 42,91A + 44,95B + 40,39C + 46,65D + 42,78E - 341,13F - 14,39G$. A equação demonstra que os coeficientes F (Aerosil®) e G (estearato de magnésio) são negativos, indicando que esses excipientes diminuem os valores de ângulo de repouso, o que vai de acordo com os conhecimentos farmacotécnicos, uma vez que o Aerosil® é um deslizante e o estearato de magnésio um lubrificante.

Tabela 21 – Parâmetros da regressão do modelo linear para o ângulo de repouso

Componente	Coeficiente estimado	G.L.*	Erro padrão
A - Microcel® 102	42,91	1	4,66
B - Kollydon® VA 64	44,95	1	7,95
C - Flowlac®	40,39	1	4,88
D - Kollydon® CL	46,65	1	11,94
E - PEG	42,78	1	12,11
F - Aerosil®	- 341,13	1	42,47
G - Estearato de magnésio	- 14,39	1	65,42

*G.L. = graus de liberdade

Na Figura 15 está apresentada a superfície de resposta dos resultados de ângulo de repouso, com os valores de Kollydon® VA 64, Flowlac®, Kollydon CL® e PEG fixados em 17,50%, 12,50%, 5,00%, 5,00%, respectivamente. Há uma pequena área com os valores de ângulo de repouso entre 15 e 35 graus. Ao aproximar-se do ápice do triângulo contendo Aerosil® os valores de ângulo de repouso decrescem, comprovando a influência que esse excipiente exerce sobre a diminuição do ângulo de repouso.

Figura 15. Superfície de resposta para o ângulo de repouso (Kollydon® VA 64 17,50%, Flowlac® 12,50%, Kollydon® CL 5,00% e PEG 5,00%)

5.13.3. Influência da composição nos resultados de índice de compressibilidade

Na Tabela 22 está apresentada à análise de variância do modelo linear aplicado para o índice de compressibilidade. O valor de F encontrado foi 6,79, que é um valor significativo, indicando que alterações nas concentrações dos excipientes promovem mudanças no valor de índice de compressibilidade. Já o valor de R^2 aj. encontrado foi de 0,6558, onde 65,58% dos pontos experimentais explicam o modelo.

Tabela 22 – Análise de variância do modelo linear para o índice de compressibilidade

Fonte de variação	Soma dos Quadrados	G.L.*	Quadrado Médio	Razão F	Probabilidade
Modelo	69,70	6	11,62	6,79	0,0025
Resíduo	20,52	12	1,71		
Falta de ajuste	15,08	6	2,51	2,77	0,1202
Erro puro	5,44	6	0,91		

*G.L. = graus de liberdade R^2 aj.= 0,6588

Na Tabela 23 estão apresentados os valores da regressão pelo modelo linear para os resultados de índice de compressibilidade. A equação do modelo para o índice de compressibilidade (IC) é $IC = 32,99A + 31,85B + 32,39C + 37,19D + 44,63E - 22,56F + 48,33G$. A equação demonstra que o coeficiente F (Aerosil®) é negativo, indicando que esse excipiente diminui os valores de índice de compressibilidade, o que era esperado em tratando-se de um excipiente deslizante.

Tabela 23 – Parâmetros da regressão do modelo linear para o índice de compressibilidade

Componente	Coefficiente estimado	G.L.*	Erro padrão
A - Microcel® 102	32,99	1	1,00
B - Kollydon® VA 64	31,85	1	1,70
C - Flowlac®	32,39	1	1,04
D - Kollydon® CL	37,19	1	2,56
E - PEG	34,63	1	2,59
F - Aerosil®	- 22,56	1	9,10
G - Estearato de magnésio	48,33	1	14,01

*G.L. = graus de liberdade

Figura 16. Superfície de resposta para o índice de compressibilidade (Kollydon® VA 64 17,50%, Flowlac® 12,50%, Kollydon® CL 5,00% e PEG 5,00%)

A Figura 16 mostra a superfície de resposta dos resultados de índice de compressibilidade, com os valores de Kollydon® VA 64 em 17,50%, Flowlac® em 12,50%, Kollydon® CL em 5,00% e PEG em 5,00%. Verifica-se uma superfície de resposta muito similar à do ângulo de repouso (Figura 15), e ao aproximar-se do ápice contendo o excipiente aerosil®, os valores de índice de compressibilidade diminuem, comprovando que ao aumentar a quantidade de Aerosil® há um melhor escoamento, demonstrando novamente a importância desse excipiente no escoamento desse tipo de formulações.

5.13.4. Influência da composição nos resultados de peso médio

Na Tabela 24 observa-se à análise de variância do modelo linear aplicado para os resultados de peso médio. O valor de F encontrado para o modelo foi 4,12, que é significativo. A hipótese nula foi rejeitada, indicando que alterações nas porcentagens dos excipientes promovem uma mudança no valor de peso médio das formulações. O valor encontrado para o coeficiente de determinação ajustado foi de 0,6301, indicando que 63,01% dos pontos experimentais explicam o modelo apresentado para o peso médio.

Tabela 24 – Análise de variância do modelo linear para o peso médio

Fonte de variação	Soma dos Quadrados	G.L.*	Quadrado Médio	Razão F	Probabilidade
Modelo	1601,51	6	266,92	4,12	0,0708
Resíduo	323,73	5	64,75		
Falta de ajuste	19,80	1	19,80	0,26	0,6366
Erro puro	303,94	4	75,98		

*G.L. = graus de liberdade $R^2_{aj.} = 0,6301$

Na Tabela 25 estão apresentados os valores da regressão pelo modelo linear para os resultados de peso médio. A equação do modelo linear para o

peso médio (PM) é $PM = 770,12A + 2289,42B + 1726,02C - 1475,46D - 1446,82E - 442,76F + 601,75G$. De acordo com a equação acima os excipientes Microcel[®], Kollydon[®] VA 64, Flowlac[®] e estearato de magnésio promovem aumento no peso médio, enquanto o Kollydon[®] CL, PEG e Aerosil[®] promovem diminuição do peso médio.

Tabela 25 – Parâmetros da regressão do modelo linear para o peso médio

Componente	Coefficiente estimado	G.L.*	Erro padrão
A - Microcel [®] 102	770,12	1	100,77
B - Kollydon [®] VA 64	2289,42	1	2187,15
C - Flowlac [®]	1726,02	1	1371,30
D - Kollydon [®] CL	- 1475,46	1	3062,80
E - PEG	- 1446,82	1	3046,94
F - Aerosil [®]	- 442,76	1	1222,00
G - Estearato de magnésio	601,75	1	294,46

*G.L. = graus de liberdade

Na Figura 17 está apresentada a superfície de resposta dos resultados de peso médio com os valores de Kollydon[®] CL, PEG, Aerosil[®] e estearato de magnésio fixados em 5,00%, 5,00%, 1,50% e 1,50%, respectivamente. Há uma faixa no centro do triângulo onde os valores de peso médio estão dentro do especificado pela USP 26 ed. (2003), que permite 5% de variação para cima (735 mg) ou para baixo (665 mg) do valor declarado. Dessa maneira, existem várias combinações dentro dessa faixa onde se obtém o peso médio especificado por essa Farmacopéia.

Figura 17. Superfície de resposta para o peso médio (Kollydon[®] CL 5,00%, PEG 5,00%, Aerosil[®] 1,50% e estearato de magnésio 1,50%)

5.13.5. Influência da composição nos resultados de dureza

O valor de F encontrado foi 3,81 (Tabela 26), para o modelo linear, que é significativo e fez a hipótese nula ser rejeitada. Um valor significativo indica que as alterações nas proporções dos excipientes promovem uma mudança no valor de dureza das formulações. Esse resultado era esperado pois existem matérias-primas que possuem características aglutinantes como a celulose microcristalina, a lactose *spray-dried*, a polivinilpirrolidona e o polietilenoglicol, e dependendo da quantidade de cada aglutinante na formulação resultará em um maior ou menor valor de dureza, uma vez que a força de compressão foi igual para todas as formulações (força nominal de 30 kgf). O valor encontrado para o R^2 aj. foi de 0,6055, sendo assim, 60,55% dos pontos experimentais atenderam ao modelo.

Tabela 26 – Análise de variância do modelo linear para a dureza

Fonte de variação	Soma dos Quadrados	G.L.*	Quadrado Médio	Razão F	Probabilidade
Modelo	21,61	6	3,60	3,81	0,0817
Resíduo	4,72	5	0,94		
Falta de ajuste	0,33	1	0,33	0,30	0,6123
Erro puro	4,39	4	1,10		

*G.L. = graus de liberdade R^2 aj.= 0,6055

Na Tabela 27 estão apresentados os valores da regressão pelo modelo linear para os resultados de dureza. A equação do modelo linear para a dureza (D) é $D = 12,11A + 1117,90B + 72,94C - 136,53D - 131,89E - 49,34F - 33,66G$. De acordo com a equação acima os excipientes Microcel[®], Kollydon[®] VA 64 e Flowlac[®] promovem aumento na dureza, esse fato está de acordo com literatura pois esses excipientes são aglutinantes e melhoram a dureza de comprimidos. Já o PEG demonstrou um coeficiente estimado negativo indicando que sua utilização promove diminuição da dureza. Apesar do PEG 4000 também possuir característica aglutinante, seu melhor desempenho é na solubilização de fármacos aumentando sua dissolução, como mostraram os trabalhos de Lloyd, Craig e Smith (1999) e Rodriguez *et al.* (2002).

Tabela 27 – Parâmetros da regressão do modelo linear para a dureza

Componente	Coeficiente estimado	G.L.*	Erro padrão
A - Microcel [®] 102	12,11	1	12,17
B - Kollydon [®] VA 64	1117,90	1	264,14
C - Flowlac [®]	72,94	1	165,61
D - Kollydon [®] CL	- 136,53	1	369,89
E - PEG	- 131,89	1	367,98
F - Aerosil [®]	- 49,34	1	147,58
G - Estearato de magnésio	- 33,66	1	35,56

*G.L. = graus de liberdade

Figura 18. Superfície de resposta para a dureza (Kollydon® CL 5,00%, PEG 5,00%, Aerosil® 1,50% e estearato de magnésio 1,50%)

Na Figura 18 pode-se verificar a superfície de resposta dos resultados de dureza com os valores de Kollydon® CL, PEG, Aerosil® e estearato de magnésio, fixados em 5,00%, 5,00%, 1,50%, 1,50%, respectivamente. Segundo a Farmacopéia Brasileira 4 ed. (1988), o limite mínimo para dureza média de comprimidos é de 3,0 kgf, no triângulo existem várias faixas onde os valores de dureza estão acima de 3,0 kgf. Dessa maneira, inúmeras combinações são possíveis para atender o critério de dureza mínima especificado na Farmacopéia Brasileira 4 ed. (1988).

5.13.6. Influência da composição nos resultados de friabilidade

Na Tabela 28 está apresentada a análise de variância do modelo linear para os resultados de friabilidade. O valor de F encontrado foi 8,63 que é significativo. Um valor significativo indica que a hipótese nula foi rejeitada e que as alterações nas quantidades dos excipientes promovem uma mudança no valor de friabilidade das formulações. O valor encontrado para o

R^2 aj. foi de 0,7810, sendo assim, 78,10% dos pontos experimentais atendem ao modelo linear para a friabilidade. Esse resultado era esperado pois, existem matérias-primas que possuem características aglutinantes como a celulose microcristalina, a lactose *spray-dried*, a polivinilpirrolidona e o polietilenoglicol e, dependendo da quantidade de aglutinante na formulação, resultará em um maior ou menor valor de friabilidade. Assim como a dureza, o ensaio de friabilidade avalia a resistência mecânica dos comprimidos, mais especificamente ao atrito e queda.

Tabela 28 – Análise de variância do modelo linear para a friabilidade

Fonte de variação	Soma dos Quadrados	G.L.*	Quadrado Médio	Razão F	Probabilidade
Modelo	98,43	6	16,41	7,54	0,0213
Resíduo	10,88	5	2,18		
Falta de ajuste	1,97	1	1,97	0,89	0,3997
Erro puro	8,91	4	2,23		

*G.L. = graus de liberdade R^2 aj.= 0,7810

A equação do modelo linear para a friabilidade (F) foi obtida a partir dos coeficientes estimados (Tabela 29). A equação é $F = 19,79A + 408,12B + 260,74C - 577,21D - 578,69E - 180,25F - 180,31G$. De acordo com a equação acima os excipientes Microcel[®], Kollydon[®] VA 64 e Flowlac[®] promovem aumento no valor de friabilidade, enquanto os outros excipientes promovem diminuição no valor de friabilidade. Esses resultados estão em desacordo com literatura, pois os excipientes Microcel[®], Kollydon[®] VA 64 e Flowlac[®] são aglutinantes e deveriam diminuir a friabilidade dos comprimidos. De acordo com a Farmacopéia Americana (USP 26 ed., 2003) quando os comprimidos são submetidos ao teste de friabilidade, não pode haver quebra dos mesmos. No presente estudo, vários comprimidos quebraram durante a execução desse ensaio. Mesmo assim, os resultados de friabilidade foram utilizados para a construção do modelo estatístico, que por sua vez não descreveu exatamente os resultados farmacotécnicos esperados.

Tabela 29 – Parâmetros da regressão do modelo linear para a friabilidade

Componente	Coeficiente estimado	G.L.*	Erro padrão
A - Microcel® 102	19,79	1	18,47
B - Kollydon® VA 64	408,12	1	400,98
C - Flowlac®	260,74	1	251,41
D - Kollydon® CL	- 577,21	1	561,52
E - PEG	- 578,69	1	558,61
F - Aerosil®	- 180,25	1	224,04
G - Estearato de magnésio	- 180,31	1	53,98

*G.L. = graus de liberdade

Figura 19. Superfície de resposta para a friabilidade (Kollydon® CL 5,00%, PEG 5,00%, Aerosil® 1,50% e estearato de magnésio 1,50%)

Na Figura 19 pode-se verificar a superfície de resposta dos resultados de friabilidade com os valores de Kollydon[®] CL, PEG, Aerosil[®] e estearato de magnésio fixado em 5,00%, 5,00%, 1,50% e 1,50%, respectivamente. De acordo com a Farmacopéia Brasileira 4 ed. (1988) o limite máximo para a friabilidade de comprimidos é de 1,5%. O triângulo formado possui uma faixa estreita onde os valores de friabilidade estão entre 0 e 1,5%. Para atender ao critério de friabilidade, os comprimidos precisam estar dentro desta faixa estreita, comprovando que a obtenção de comprimidos de paracetamol de 500 mg por compressão direta com baixos valores de friabilidade é um grande desafio.

5.13.7. Influência da composição nos resultados de teor

A análise de variância pelo modelo linear aplicado para os resultados de teor está apresentada na Tabela 30. O valor de F encontrado foi 0,56 que é não significativo. Mesmo aplicando outros modelos, como o quadrático, o valor de F encontrado é não significativo. Na Tabela 30, pode-se verificar que o valor de R^2 aj. foi de aproximadamente 0, demonstrando novamente que o modelo não é adequado. Desta forma a hipótese nula foi aceita, indicando que alterações nas proporções de excipientes não causam uma mudança significativa no valor do doseamento das formulações.

Tabela 30 – Análise de variância do modelo linear para o doseamento

Fonte de variação	Soma dos Quadrados	G.L.*	Quadrado Médio	Razão F	Probabilidade
Modelo	14,69	6	2,45	0,56	0,7521
Resíduo	21,98	5	4,40		
Falta de ajuste	7,56	1	7,56	2,10	0,2211
Erro puro	14,42	4	3,61		

*G.L. = graus de liberdade R^2 aj. $\cong$ 0

O teor de paracetamol nos comprimidos depende principalmente da quantidade de fármaco adicionado à formulação. Todas as formulações foram fabricadas para conter 500 mg de paracetamol por comprimido. Desta maneira, o acerto da máquina foi executado para os comprimidos possuírem os 500 mg de paracetamol. Como o próprio paracetamol constituiu a maior parte das formulações (71,5%), pode-se observar que os resultados de teor variam de 96,6 a 103,0% (Tabela 17). Desta maneira, não houve mudanças significativas nos valores de teor das formulações, mesmo alterando os excipientes, tornando os modelos estatísticos não aplicáveis.

5.13.8. Influência da composição nos resultados de desintegração

A análise de variância do modelo linear aplicado para os resultados de desintegração está apresentada na Tabela 31. O valor de F encontrado foi 5,92, que é significativo, sendo a hipótese nula rejeitada. Um valor significativo indica que as alterações na proporção dos excipientes promovem uma mudança no tempo de desintegração das formulações. O valor encontrado para o R^2 aj. foi de 0,7287, sendo assim, 72,87% dos pontos experimentais atendem ao modelo linear para a desintegração.

Tabela 31 – Análise de variância do modelo linear para a desintegração

Fonte de variação	Soma dos Quadrados	G.L.*	Quadrado Médio	Razão F	Probabilidade
Modelo	144900	6	24156,59	5,92	0,0350
Resíduo	20385	5	4077,09		
Falta de ajuste	2256,25	1	2256,25	0,50	0,5194
Erro puro	18129,20	4	4532,20		

*G.L. = Graus de liberdade

R^2 aj.= 0,7287

A equação do modelo linear para a desintegração (DE) foi obtida a partir dos coeficientes estimados, que estão apresentados na Tabela 32. A equação é $DE = - 2760,15A - 61692,83B - 38310,15C + 85869,95D + 85785,02E + 37071,01F - 6606,46G$. O componente D representado pelo Kollydon[®] CL possui coeficiente estimado positivo, indicando que ao adicionar esse excipiente na formulação os valores de tempo de desintegração são aumentados. O Kollydon[®] CL é um desintegrante e esperava-se diminuição no tempo de desintegração quando houvesse a presença do mesmo. Esse fato pode ser explicado pela presença de alta concentração de paracetamol nas formulações, fármaco esse solúvel em água e que auxilia na rápida desintegração dos comprimidos. Além de que, o Microcel[®] 102, o Kollydon[®] VA 64 e o Flowlac[®] foram descritos pelo modelo com coeficientes estimados negativos, demonstraram características desintegrantes, que podem ter mascarado o efeito do Kollydon[®] CL.

Tabela 32 – Parâmetros da regressão do modelo linear para a desintegração

Componente	Coeficiente estimado	G.L.*	Erro padrão
A - Microcel [®] 102	- 2760,15	1	799,61
B - Kollydon [®] VA 64	- 61692,83	1	17355,79
C - Flowlac [®]	- 38310,15	1	10881,77
D - Kollydon [®] CL	85869,95	1	24304,33
E - PEG	85785,02	1	24178,54
F - Aerosil [®]	37071,01	1	9696,97
G - Estearato de magnésio	- 6606,46	1	2336,60

*G.L. = graus de liberdade

Figura 20. Superfície de resposta para a desintegração (Kollydon[®] CL 5,00%, PEG 5,00%, Aerosil[®] 1,50% e estearato de magnésio 1,50%)

Na Figura 20, está apresentada a superfície de resposta dos resultados de desintegração com os valores de Kollydon[®] CL, PEG, Aerosil[®] e estearato de magnésio fixado em 5,00%, 5,00%, 1,50% e 1,50%, respectivamente. Pode-se observar que o triângulo possui uma faixa onde os valores de desintegração estão entre 0 e 1800 segundos, que é o determinado pela Farmacopéia Brasileira 4 ed. (1988). Qualquer combinação dentro dessa faixa atenderá o requisito farmacopeico de desintegração.

5.13.9. Influência da composição nos resultados de dissolução

A análise de variância do modelo linear aplicado para os resultados de dissolução está apresentada na Tabela 33. A hipótese nula foi rejeitada uma vez que valor de F encontrado foi 3,92, que é um valor significativo. Um valor significativo indica que as alterações nas quantidades dos excipientes promovem uma mudança no valor de dissolução das formulações. O valor

encontrado para o R^2 aj. foi de 0,6140, sendo assim, 61,40% dos pontos experimentais atendem ao modelo linear para a dissolução.

Tabela 33 – Análise de variância do modelo linear para a dissolução

Fonte de variação	Soma dos Quadrados	G.L.*	Quadrado Médio	Razão F	Probabilidade
Modelo	45,47	6	7,58	3,92	0,0778
Resíduo	9,67	5	1,93		
Falta de ajuste	1,10	1	1,10	0,51	0,5129
Erro puro	8,57	4	2,14		

*G.L. = graus de liberdade R^2 aj.= 0,6140

A equação do modelo linear para a dissolução (DI) foi obtida a partir dos coeficientes estimados, que estão apresentados na Tabela 34. A equação é $DI = + 77,62A - 358,06B - 183,08C + 730,16D + 725,62E + 277,47F - 8,99G$. A dissolução de um comprimido depende da solubilidade do fármaco e da capacidade do comprimido em desagregar-se. A desagregação é obtida pela presença de desintegrantes. O Kollydon[®] Cl é um desintegrante, sua presença nas formulações faz os comprimidos desagregarem e o paracetamol pode ser solubilizado no meio de dissolução. Desta forma, na equação do modelo linear para a dissolução, o Kollydon[®] Cl possui coeficiente estimado positivo, confirmando que a presença do mesmo elevou os valores de dissolução.

Tabela 34 – Parâmetros da regressão do modelo linear para a dissolução

Componente	Coeficiente estimado	G.L.*	Erro padrão
A - Microcel [®] 102	77,62	1	17,42
B - Kollydon [®] VA 64	-358,06	1	378,09
C - Flowlac [®]	-183,08	1	237,06
D - Kollydon [®] CL	730,16	1	529,47
E - PEG	725,62	1	526,73
F - Aerosil [®]	277,47	1	211,25
G - Estearato de magnésio	8,99	1	50,90

*G.L. = graus de liberdade

A superfície de resposta dos resultados de dissolução com os valores de Flowlac[®], PEG, Aerosil[®] e estearato de magnésio fixado em 12,50%, 5,00%, 1,50% e 1,50% respectivamente está demonstrada na Figura 21. Pode-se observar que o triângulo possui uma faixa onde os valores de dissolução estão acima de 85%, que é o determinado pela USP 26 ed. (2003). Também é possível verificar que os valores de dissolução são maiores direcionando-se ao ápice contendo o Kollidon[®] CL.

Figura 21. Superfície de resposta para a dissolução (Flowlac[®] 12,50%, PEG 5,00%, Aerosil[®] 1,50% e estearato de magnésio 1,50%)

5.14. Otimização da formulação

Por meio das equações de cada resposta é possível obter formulações otimizadas. Para tanto, todos os resultados esperados para a formulação final são colocados no programa Design Expert[®], que fornece a composição das formulações com as características mais próximas das esperadas. Quanto mais próximo forem os resultados alcançados pelo programa em relação resultados esperados maior é a desejabilidade.

Por esse processo, foi obtida uma formulação otimizada (FO) cuja fórmula encontra-se descrita na Tabela 37. Sua desejabilidade, que está apresentada na Figura 22, é uma característica que avalia (em %) o atendimento às características (respostas) desejadas pela formulação otimizada (AKHNAZAROVA; KAFAROV, 1982). O programa também forneceu as respostas esperadas para os ensaios físico-químicos da formulação FO (Tabela 36).

Tabela 35 – Composição por comprimido (em mg) da formulação otimizada (FO) pelo programa estatístico Design Expert[®]

Componente	Quantidade (mg)
Paracetamol	500,0
Microcel 102 [®]	123,9
Kollydon VA 64 [®]	50,0
Kollydon CL 30 [®]	4,0
Polietilenoglicol 4000	16,4
Aerosil [®]	4,7
Estearato de magnésio	1,0

Figura 22. Desejabilidade da formulação otimizada pelo programa Design Expert®

Quando há várias respostas em um processo de otimização, a desejabilidade é o principal critério para verificar o atendimento à essa otimização. A escala utilizada para a desejabilidade está entre 0,00-1,00, onde 0,00 corresponde ao não atendimento ao requisito, enquanto 1,00 corresponde ao total atendimento ao requisito (AKHNAZAROVA; KAFAROV, 1982). A desejabilidade encontrada foi de 0,62, que corresponde ao atendimento de 62% dos requisitos colocados para o programa. Prakobvaitayakit e Nimmannit (2003), obtiveram desejabilidade de 0,60 na otimização de nanopartículas contendo itraconazol e consideraram esse valor satisfatório.

Tabela 36 – Resultados da otimização teórica executada pelo programa estatístico Design Expert® x formulação produzida

Ensaio	Respostas teóricas*	Respostas observadas**
Índice de Compressibilidade (%)	32,0	29,8
Umidade (%)	2,3	2,1
Ângulo de repouso (°)	21	18
Peso médio (mg)	700,0	724,1
Dureza média (kgf)	11,2	16,0
Friabilidade (%)	1,03	0,91
Teor (%)	99,7	97,4
Desintegração (s)	137	154
Dissolução (%)	91,9	92,0

* Respostas esperadas segundo o programa estatístico Design Expert®.

** Respostas obtidas nas análises físico-químicas.

A formulação FO foi produzida e avaliada quanto às características físico-químicas, cujos resultados foram confrontados com as respostas teóricas, na Tabela 36. Verifica-se que os resultados obtidos foram bem próximos aos resultados gerados pelo Design Expert®, mesmo para as respostas de umidade e teor, nas quais não foi obtido um modelo estatístico adequado para a predição dos resultados. Adicionalmente, todas as características atenderam às especificações descritas nas Farmacopéias, demonstrando que o planejamento experimental de mistura pode fornecer resultados fidedignos em desenvolvimentos farmacotécnicos. Guimarães (2001), utilizou o planejamento experimental de mistura por meio do programa Design Expert® e conseguiu encontrar as melhores condições de liberação do cetoconazol em cremes óleo em água. Huang e colaboradores (2004) utilizaram o planejamento experimental de mistura e o programa supracitado para desenvolver e otimizar comprimidos de liberação controlada de propranolol. Os resultados obtidos foram bastante próximos das respostas teóricas, demonstrando novamente o grande auxílio que esse planejamento pode proporcionar em desenvolvimentos farmacotécnicos.

6. CONCLUSÕES

Em comprimidos de paracetamol de 500 mg fabricados por compressão direta é necessária a presença de um deslizante nas formulações, como por exemplo o excipiente Aerosil[®], para que haja escoamento suficiente para preenchimento da matriz. A celulose microcristalina mostrou-se um aglutinante adequado para esse tipo de formulação, porém necessita-se de outros aglutinantes como o Kollydon[®] VA 64 ou o PEG 4000 para que boas propriedades de compactação sejam obtidas.

O planejamento experimental de mistura foi uma ferramenta estatística extremamente útil na obtenção de formulação de comprimidos de paracetamol de 500 mg fabricados por compressão direta. Por meio da utilização dessa técnica foi possível desenvolver uma formulação otimizada com todas as características físico-químicas atendendo às especificações farmacopeicas.

O planejamento experimental de mistura permitiu avaliar a influência de cada excipiente sobre a maioria das características físico-químicas das formulações. Além de que, o emprego dessa técnica, permite um ganho de tempo com diminuição no número de ensaios e redução no custo da pesquisa.

Por meio da validação analítica foi possível verificar que os métodos empregados para determinação do teor de paracetamol nos comprimidos e no ensaio de dissolução, são específicos, seletivos, lineares, exatos e precisos.

7. REFERÊNCIAS

ALAVI, A.K.; SQUILLANTE, E.; MEHTA, K.A. Formulation of enterosoluble microparticles for an acid labile protein. **J. Pharm. Pharm. Sci.**, Edmonton, v.5, n.3, p.234-244, 2002. Disponível em: <http://www.ualberta.ca/~csps/Journals/JPPS.htm>. Acesso em: 23 out. 2004.

ADOLFSSON, A.; CARAMELLA, C.; NYSTRÖN, C. The effect of milling and addition of dry binder on the interparticulate bonding mechanisms in sodium chloride tablets. **Int. J. Pharm.**, Amsterdam, v.160, p.160-195, 1998.

AL-MESHAL, M.A.; BAYOMI, M.A. Evaluation of egg albumin as filler for prolonged released direct compressed tablets. **Drug. Dev. Ind. Pharm.**, Monticello, v.21, n.6, p.739-745, 1995.

AKHNAZAROVA, S.; KAFAROV, V. **Experiment optimization in chemistry and chemical engineering**. Moscow, Mir Publishers, 1982.

AL-ZOUBI, N.; KACHRIMANIS, S.; MALAMATARIS, S. Effects of harvesting and cooling on crystallization and transformation of orthorhombic paracetamol in ethanolic solution. **Eur. J. Pharm. Sci.**, Amsterdam, v.17, p.13-21, 2002.

AMIDON, G.E.; HOUGHTON, M.E. The effect of moisture on the mechanical and powder flow properties of microcrystalline cellulose. **Pharm. Res.**, Dordrecht, v.12, n.6, p.923-929, 1995.

ANSEL, H.C.; POPOVICH, N.G.; ALLEN Jr., L.V. **Pharmaceutical dosage forms and drug delivery systems**. 6.ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1995. p.55-225.

As referências estão de acordo com a norma NBR6023/2002 preconizada pela Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT), e as abreviaturas dos títulos dos periódicos seguem o Chemical Abstracts Service Source.Index (CASSI) 2004.

AKANDE, O.F.; RUBISTEIN, M.H.; ROWE, P.H.; FORD, J.L. Effect of compression speeds on the compaction properties of a 1:1 paracetamol-microcrystalline cellulose moisture prepared by single compression and by combinations of pre-compression and main-compression. **Int. J. Pharm.**, Amsterdam, v.157, p.127-136, 1997.

ALVAREZ-LORENZO, C.; GÓMEZ-AMOZA, J.L.; MARTÍNEZ-PACHECO, R.; SOUTO, C.; CONCEIRO, A. Evaluation of low-substituted hydroxypropylcelluloses (L-HPCs) as filler-binders for direct compression. **Int. J. Pharm.**, Amsterdam, v.197, p.107-116, 2000.

BOLTON, S. **Pharmaceutical statistics**: practical and clinical applications. 2.ed. New York: Library of Congress, 1990. p.263-337. (Drugs and the pharmaceutical sciences, v.44).

BORQUIN, J.; SCHMIDLI, H.; HOOGEVEST, P.V.; LEUENBERGER, H. Advantages of artificial neural networks (ANNs) as alternative modeling technique for data sets showing non-linear relationships using data from a galenical study on a solid dosage form. **Eur. J. Pharm. Sci.**, Amsterdam, v.7, p.5-16, 1998a.

BORQUIN, J.; SCHMIDLI, H.; HOOGEVEST, P.V.; LEUENBERGER, H. Pitfalls of artificial neural networks (ANN) modeling technique for data sets containing outlier measurements using a study on mixture properties of a direct compressed dosage form. **Eur. J. Pharm. Sci.**, Amsterdam, v.7, p.17-28, 1998b.

BOWE, K.E. Recent advances in sugar-based excipients. **Pharm. Sci. Technol. Today**, Oxford, v.1, n.4, p.166-173, 1998.

BRASIL. Resolução RE n.899, de 29 maio de 2003. O adjunto da diretoria colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária estabelece o Guia Para Validação de Métodos Analíticos e Bioanalíticos. **Diário Oficial da União**, Brasília, n.104, 2 jun. 2003. Seção I, p.56.

BRITISH Pharmacopoeia. London: Her Majesty's Stationary Office, 1999. p.2016.

BÜHLER, V. Kollidon - Polyvinylpyrrolidone for the pharmaceutical industry. 6.ed. Ludwigshafen: Basf, 2001. 588p.

BUSIGNIES, V.; TCHORELOFF, P.; LECLERE, B.; BESNARD, M.; COUARRAZE, G. Compaction of crystallographic forms of pharmaceutical granular lactoses. I. Compressibility. **Eur. J. Pharm. Biopharm.**, Amsterdam, v.58, p. 569-574, 2004.

CLISSOLD, S.P. Paracetamol and phenacetin. **Drugs**, Auckland, v.32, n.4, p.45-59, 1986.

CORNELL, J.A. **How to run mixture experiments for product quality**. Milwaukee: ASQC, 1990. 96p. (The ASQC basic references in quality control, v.5).

CORREA, M.A. **Paracetamol em solução**: tecnologia de obtenção e estabilidade térmica. São Paulo, 1991. 94p. Dissertação de Mestrado - Faculdade de Ciências Farmacêuticas - Universidade de São Paulo.

DEF 2003/2004: dicionário de especialidades farmacêuticas. 32.ed. Rio de Janeiro: Publicações Científicas, 2003. p.34.

DI MARTINO, P.; GUYOT-HERMANN, A.-M.; CONFLANT, P.; DRACHE, M.; GUYOT, J.C. A new pure paracetamol for direct compression: the orthorhombic form. **Int. J. Pharm.**, Amsterdam, v.128, p.1-8, 1996.

DJURIC, L.J.T.Z.; JOVANOVIĆ, M. The influence of compression force on the physical characteristics of Paracetamol tablets. **Pharmazie**, Eschborn, v.46, p.226-227, 1991.

DOELKER, E. Comparative compaction properties of various microcrystalline celluloses types and generic products. **Drug. Dev. Ind. Pharm.**, Monticello, v.19, n.17, p.2399-2471, 1993.

EDGE, S.; STEELE, D.F.; CHEN, A.; TOBYN, M.J.; STANIFORTH, J.N. The mechanical properties of compacts of microcrystalline cellulose and silicified microcrystalline cellulose. **Int. J. Pharm.**, Amsterdam, v.200, p.67-72, 2000.

EK, R.; ALDERBORN, G.; NYSTRÖN, C. Particle analysis of microcrystalline cellulose: differentiation between individual particles and their agglomerates. **Int. J. Pharm.**, Amsterdam, v.111, p.43-50, 1994.

EISSENS, A.C.; BOLHUIS, G.K.; HINRICHS, W.L.J.; FRIJLINK, H.W. Inulin as filler-binder for tablets prepared by direct compaction. **Eur. J. Pharm. Sci.**, Amsterdam, v.15, p.31-38, 2002.

ERIKSSON, I.; JOHANSSON, E.; WIKSTRÖN, C. Mixture design – design generation, PLS analysis, and model usage. **Chemom. Intell. Lab. Syst.**, Amsterdam, v.43, p.1-24, 1998.

FACHAUX, J.M.; GUYOT-HERMANN, A.M.; GUYOT, J.C.; CONFLANT, P.; DRACHE, M.; VEESLER, S.; BOISTELLE, R. Pure paracetamol for direct compression. Part I. Development of sintered-like crystals of paracetamol. **Powder Technol.**, Amsterdam, v.82, p.123-128, 1995.

FARMACOPÉIA Brasileira. 4.ed. São Paulo: Atheneu, 1988. p. V.1.1-V.1.4.

FERRERO, C.; MUÑOZ, N.; VELASCO, M.V.; MUÑOZ-RUIZ, R.; JIMÉNEZ-CATELLANOS, R. Disintegrating efficiency of croscarmellose sodium in a direct compression formulation. **Int. J. Pharm.**, Amsterdam, v.147, p.11-21, 1997.

GAREKANI, H.A.; FORD, J.L.; RUBINSTEIN, M.H.; RAJABI-SIAHBOOMI, A.R. Highly compressible paracetamol. II. Compression properties. **Int. J. Pharm.**, Amsterdam, v.208, p.101-110, 2000.

GARZÓN, M.L.; VILLAFUERTE, L. Compactibility of mixtures of calcium carbonate and microcrystalline cellulose. **Int. J. Pharm.**, Amsterdam, v.231, p.33-41, 2002.

GOODMAN, L.S.; GILMAN, A.G.; HARDMAN, J.G.; LIMBIRD, L.E. **Goodman & Gilman as bases farmacológicas da terapêutica**. 10.ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2003. p.450-478.

GUIMARÃES, M. **Avaliação de liberação e permeação em membrana sintética do cetoconazol em cremes O/A**. São Paulo, 2001. 163p. Dissertação de Mestrado - Faculdade de Ciências Farmacêuticas - Universidade de São Paulo.

HAUSCHILD, K.; PICKER-FREYER, K.M. Evaluation of a new coprocessed compound based on lactose and maize starch for tablet formulation. **AAPS PharmSciTech**, Arlington, v.6, n.2, art.16, 2004. Disponível em: <http://www.aapspharmsci.org/view.asp?art=ps060216>. Acesso em: 23 out. 2004.

HIROFUMI, T.; TAKEHIKO, Y.; HINO, T.; YAMAMOTO, H.; KAWASHIMA, Y. Spray-dried composite particles of lactose and sodium alginate for direct tableting and controlled releasing. **Int. J. Pharm.**, Amsterdam, v.174, p.91-100, 1998.

HONG-GUANG, W.; RU-HUA, Z. Compaction behavior of paracetamol powders of different crystal. **Int. J. Pharm.**, Amsterdam, v.21, n.7, p.863-868, 1995.

HSU, S.-H.; TSAI, T.-R.; CHUO, W.-H.; CHAM, T.-M. Evaluation of era-tab as a direct compression excipient. **Drug. Dev. Ind. Pharm.**, Monticello, v.23, n.7, p.711-716, 1997.

HUANG, Y.-B.; TSAI, Y.-H.; YANG, W.-C.; CHANG, J.-S.; WU, P.-C.; TAKAYAMA, K. Once-daily propranolol extended-release tablet dosage form:

formulation design and in vitro/in vivo investigation. **Eur. J. Pharm. Biopharm.**, Amsterdam, v.58, p.607-614, 2004.

JIVRAJ, M.; MARTINI, L.G.; THOMSON, C.M. An overview of the different excipients for the direct compression of tablets. **Pharm. Sci. Technol. Today**, Oxford, v.3, p.58-63, 2000.

KATZUNG, B.G., ed. **Farmacologia básica & clínica**. 8.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003. p.534-535.

KOROLKOVAS, A.; BURCKHALTER, J.H. **Química farmacêutica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1988. p.16-23, 191-193.

LACHMAN, L.; LIEBERMAN, H.A.; KANIG, J.L. **Teoria e prática na indústria farmacêutica**. Lisboa: Fundação Lacoste Gulbenkian, 2001. 899p.

LANDÍN, M.; GONZÁLEZ, M.P.; SOUTO, C.; CONCHEIRO, A.; GOMEZ-AMOZA, J.L.; MARTINEZ-PACHECO, R. Comparison of two varieties of microcrystalline cellulose as filler-binders. II. Hydrochlorothiazide tablets. **Drug. Dev. Ind. Pharm.**, Monticello, v.19, n.10, p.1211-1220, 1993.

LINDENBERG, M.; KOPP, S.; DRESSMAN, J. Classification of orally administered drugs on the World Health Organization Model list of Essential Medicines according to the biopharmaceuticals classification system. **Eur. J. Pharm. Biopharm.**, Amsterdam, v.58, p.265-278, 2004.

LIPTON, J.M.; CLARCK, W.G. Neurotransmitters in temperature control. **Annu. Rev. Physiol.**, Palo Alto, v.48, p.613-623, 1986.

LLOYD, G.R.; CRAIG, D.Q.M.; SMITH, A. A calorimetric investigation into the interaction between paracetamol and polyethylene glycol 4000 in physical mixes and solid dispersions. **Eur. J. Pharm. Biopharm.**, Amsterdam, v.48, p.59-65, 1999.

MALAMATARIS, S.; GOIDAS, P.; DIMITRIOU, A. Moisture sorption and tensile strength of some tableted direct compression excipients. **Int. J. Pharm.**, Amsterdam, v.68, p.51-60, 1991.

MARTINDALE: the complete drug reference. 33.ed. London: Pharmaceutical Press, 2002. p.71-74.

MERCK index. 13.ed. Withehouse Station: Merck Research, 2001. p.46.

MITRIVEJ, A.; NUTTANAN, S.; FARRONGASARNG, D. Spray-dried rice starch: comparative evaluation of direct compression fillers. **Drug. Dev. Ind. Pharm.**, Monticello, v.22, n.7, p.587-594, 1996.

MOFFAT, A.C.; JACKSON, J.V.; MOSS, M.S.; WIDDOP, B.; GREENFIELD, E.S., eds. **Clark's Isolation and identification of drug in pharmaceuticals, body fluids, and post mortem material**. 2.ed. London: Pharmaceutical Press, 1986. 1223p.

MONEDERO, M.C.P.; MUNÓZ-RUIZ, A.; VELASCO, M.V.A. Analysis comparative of methods to evaluate consolidation mechanisms in plastic and viscoelastic materials used as direct compression excipients. **Drug. Dev. Ind. Pharm.**, Monticello, v.20, n.3, p.327-342, 1994.

MORRIS, L.E.; SCHWARTZ, J.B. Isolation of densification regions during powder compression. **Drug. Dev. Ind. Pharm.**, Monticello, v.21, n.4, p.427-446, 1995.

MURA, P.; FAUCCI, M.T.; BETTINETTI, G.P. The influence of polyvinylpyrrolidone on naproxen complexation with hydroxypropyl- β -cyclodextrin. **Eur. J. Pharm. Sci.**, Amsterdam, v.13, p.187-194, 2001.

NEWTON, J.M.; HARIRIAN, I.; PODCZECK, F. The influence of punch curvature on the mechanical properties of compacted powders. **Powder Technol.**, Amsterdam, v.107, p.79-83, 2000.

NADA, A.H.; GRAF, E. Evaluation of vitacel M80K as new direct compressible vehicle. **Eur. J. Pharm. Biopharm.**, Amsterdam, v.46, p.347-353, 1998.

OHTA, K.M.; FUHI, M.; TAKEI, T.; CHIKAZAWA, M. Effect of geometric structure and surface wettability of glidant on tablet hardness. **Int. J. Pharm.**, Amsterdam, v.262, p.75-82, 2003.

PRAKOBVAITAYAKIT, M.; NIMMANNIT, U. Optimization of polylactic-co-glycolic acid nanoparticles containing itraconazole using 2^3 factorial design. **AAPS PharmSciTech**, Arlington, v.4, n.4, art.71, 2003. Disponível em: http://www.aapspharmstech.org/view.asp?art=pt040471_&pdf=yes. Acesso em: 23 out. 2004.

PRISTA, L.N.; ALVES, A.C.; MORGADO, R. **Tecnologia farmacêutica**. 5.ed. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 1995. v.1, p.199-478.

REMINGTON'S the science and practice of pharmacy. 20.ed. Easton: Mack, 2000. p.1455.

ROBERT, R.J.; ROWE, R.C. The effect of the relationship between punch velocity and particle size on the compaction behavior of materials with varying deformation mechanisms. **J. Pharm. Pharmacol.**, Wallingford, v.38, p.567-571, 1986.

RODRIGUEZ, L.; CAVALLARI, C.; PASSERINI, N.; ALBERTINI, B.; GONZÁLEZ-RODRÍGUEZ, M.L.; FINI, A. Preparation and characterization by morphological analysis of diclofenac/PEG 4000 granules obtained using three different techniques. **Int. J. Pharm.**, Amsterdam, v.242, p.285-289, 2002.

ROTTHÄUSER, B.; KRAUS, G.; SCHMIDT, P.C. Optimization of an effervescent tablet formulation containing spray dried L-leucine and polyethylene glycol 6000 as lubricants using a central composite design. **Eur. J. Pharm. Sci.**, Amsterdam, v.46, p.85-94, 1998.

ROWE, R.C.; SHESKEY, P.J.; WELLER, P.J., eds. **Handbook of pharmaceutical excipients**. 4.ed. London: Pharmaceutical Press, 2003. p.454-459.

SCHMIDT, J.; ZESSIN, G. Investigation of different vegetable cell walls as disintegrants in direct compression of tablets. **Drug. Dev. Ind. Pharm.**, Monticello, v.23, n.6, p.527-532, 1997.

SHANGRAW, R.F. In: **Pharmaceutical dosage forms: tablets**. New York: Marcel Dekker, 1989. v.1, p.195-246.

SHETH, B.B.; BANDELIN, F.J.; SHANGRAW, R.F. In: **Pharmaceutical Dosage Forms: tablets**. New York: Marcel Dekker, 1980. v.1, p.109-185.

SOTTYS, J.; LISOWSKI, Z.; KNAPCZYK, J. X-Ray diffraction study of the crystallinity index and the structure of the microcrystalline cellulose. **Acta Pharm. Technol.**, Stuttgart, v.30, n.2, p.174-180, 1984.

TERASHITA, K.; IMAMURA, K. Preparation of antipyretic analgesic by direct compression and its evaluation. **Chem. Pharm. Bull.**, Tokyo, v.50, n.12, p.1542-1549, 2002.

THOMPSON, C.; DAVIES, M.C.; ROBERTS, C.J.; TENDLER, S.J.B.; WILKINSON, M.J. The effects of additives on the growth and morphology of paracetamol (acetaminophen) crystals. **Int. J. Pharm.**, Amsterdam, v.280, p. 135-150, 2004.

TOMER, G.; PATEL, G.T.H.; PODCZECK, F.; NEWTON, J.M. Measuring the water retention capacities (MRC) of different microcrystalline cellulose grades. **Eur. J. Pharm. Sci.**, Amsterdam, v.12, p.321-325, 2001.

UNITED States Pharmacopeia: USP 26, National Formulary: NF 21. Rockville: United States Pharmacopeial Convention, 2003. p.18-19, 2439-2442.

VAN DER WATT, J.G.; VILLIERS, M.M. The effect of V-mixer scale-up on the mixing of magnesium stearate with direct compression microcrystalline cellulose. **Eur. J. Pharm. Sci.**, Amsterdam, v.43, p.91-94, 1997.

VELASCO, M.V.; MUÑOZ-RUIZ, A.; MONEDERO, M.C.; JIMÉNEZ-CASTELLANOS, R. Flow studies on maltodextrins as directly compressible vehicles. **Drug. Dev. Ind. Pharm.**, Monticello, v.21, n.10, p.1235-1243, 1995.

VENN, B.; BOLHUIS, G.K.; WU, Y.S; ZUURMAN, K.; FRIJLINK, H.W. Compaction mechanism and tablet strength of unlubricated and lubricated (silicified) microcrystalline cellulose. **Eur. J. Pharm. Sci.**, Amsterdam, v.59, p.133-138, 2005.

YU, H.C.M.; RUBISTEIN, M.H.; JACKSON, I.M.; ELSABBAGH, H.M. Multiple compression and plasto behavior of paracetamol and microcrystalline cellulose mixtures. **J. Pharm. Pharmacol.**, Wallingford, v.40, p.669-673, 1988.

WU, J.-S.; HO, H.-O.; SHEU, M.-T. A statistical design to evaluate the influence of manufacturing factors on the material properties and functionalities of microcrystalline cellulose. **Eur. J. Pharm. Sci.**, Amsterdam, v.12, p.417-425, 2001.

WULFF, M.; ALDÉN, M. Solid state studies of drug-cyclodextrin inclusion complexes in PEG 6000 prepared by a new method. **Eur. J. Pharm. Sci.**, Amsterdam, v.8, p.269-281, 1999.

8. APÊNDICES

APÊNDICE A

Tabela 1A – Composição das misturas geradas pelo Programa Design Expert® por meio do planejamento experimental estatístico de mistura (em %)

Ordem	A- Microcel® 102	B- Kollydon® VA 64	C- Flowlac®	D- Kollydon® CL 30	E- PEG 4000	F- Aerosil®	G- Estearato de magnésio
1	57,75	16,62	12,47	5,03	5,03	1,57	1,54
2	61,50	25,00	0,00	0,00	10,00	3,00	0,50
3	50,00	25,00	24,50	0,00	0,00	0,00	0,50
4	50,00	25,00	2,50	10,00	10,00	0,00	2,50
5	59,50	25,00	0,00	10,00	0,00	3,00	2,50
6	50,00	10,00	24,50	0,00	10,00	3,00	2,50
7	87,50	10,00	0,00	0,00	0,00	0,00	2,50
8	57,75	16,62	12,47	5,03	5,03	1,57	1,54
9	50,00	10,00	24,50	10,00	0,00	3,00	2,50
10	52,50	10,00	25,00	0,00	10,00	0,00	2,50
11	86,50	10,00	0,00	0,00	0,00	3,00	0,50
12	59,50	25,00	0,00	0,00	10,00	3,00	2,50
13	57,75	16,62	12,47	5,03	5,03	1,57	1,54
14	50,00	25,00	24,50	0,00	0,00	0,00	0,50
15	69,50	10,00	0,00	10,00	10,00	0,00	0,50
16	57,75	16,62	12,47	5,03	5,03	1,57	1,54
17	69,50	10,00	0,00	10,00	10,00	0,00	0,50
18	51,50	10,00	2500	10,00	0,00	3,00	0,50
19	57,75	16,62	12,47	5,03	5,03	1,57	1,54

APÊNDICE B

Tabela 1B - Análise de *Outlier* para os resultados de ângulo de repouso

Tabela 2B - Análise de *Outlier* para os resultados de índice de compressibilidade

Tabela 3B - Análise de *Outlier* para os resultados de peso médio Tabela 4B - Análise de *Outlier* para os resultados de dureza

Tabela 5B - Análise de *Outlier* para os resultados de friabilidade Tabela 6B - Análise de *Outlier* para os resultados de desintegração

Tabela 7B - Análise de *Outlier* para os resultados de dissolução