

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JULIO DE MESQUITA FILHO"
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
CÂMPUS DE ARARAQUARA

**“AVALIAÇÃO DE PROCESSOS PARA OBTENÇÃO DE COMPRIMIDOS
DE β -CICLODEXTRINA-PARACETAMOL”**

NELSON PEREIRA DA SILVA JÚNIOR

Dissertação apresentada ao programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Área de Pesquisa e Desenvolvimento de Fármacos e Medicamentos, da Faculdade de Ciências Farmacêuticas, UNESP, como parte dos requisitos para a obtenção do Título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

ORIENTADOR: Profa. Dra. MARIA PALMIRA DAFLON GREMIÃO

CO-ORIENTADOR: Profa. Dra. ANA DÓRIS DE CASTRO

ARARAQUARA - SP

2006

Ficha Catalográfica

Elaborada Pelo Serviço Técnico de Biblioteca e Documentação
Faculdade de Ciências Farmacêuticas
UNESP – Campus de Araraquara

S586a Silva Júnior, Nelson Pereira da
Avaliação de processos para obtenção de comprimidos de β -
ciclodextrina--paracetamol / Nelson Pereira da Silva Júnior. – Araraquara,
2006.
77 f.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Estadual Paulista. “Júlio de
Mesquita Filho”. Faculdade de Ciências Farmacêuticas. Programa de Pós
Graduação em Ciências Farmacêuticas

Orientador: Maria Palmira Daflon Gremião

Co-orientador: Ana Dóris de Castro

1. Beta Ciclodextrina. 2. Comprimidos. 3. Tecnologia farmacêutica.
I. Gremião, Maria Palmira Daflon, orient. .II. Castro, Ana Dóris, co-orient.
III. Título.

CDD: 615.4

CAPES:40300005

NELSON PEREIRA DA SILVA JÚNIOR

**Avaliação de processos para obtenção de comprimidos de beta-ciclodextrina-
paracetamol**

A comissão julgadora dos trabalhos de defesa da dissertação de mestrado, em sessão pública em 28/07/2006 considera o candidato:

REPROVADO

APROVADO

- 1) Examinador (Profa. Dra. Leila Aparecida Chiavacci): _____
- 2) Examinador (Prof. Dr. Osvaldo de Frietas): _____
- 3) Examinador (Profa. Dra. Maria Palmira Daflon Gremião): _____

Araraquara, 28 de julho de 2006.

AGRADECIMENTOS

À Deus, por me dar a oportunidade da vida, por me dar uma família especial, por me conceder obstáculos para que eu pudesse crescer, por me mostrar o caminho, pelo amor incondicional.

À minha família por ter acreditado que meu sonho era possível, por estarem ao meu lado nos momentos mais importantes, por dividirem comigo este momento tão especial.

À Profa Dra Maria Daflon Gremião e Profa Dra Ana Dóris de Castro pela oportunidade a mim concedida, pela amizade, pelos ensinamentos e dedicação colaborando dessa forma para que eu pudesse ser um profissional melhor.

Ao Prof. Dr. Luís Alexandre de Pedro de Freitas e Prof. Dr. Marcos Vinícius Chaud pela contribuição concedida no exame geral de qualificação.

À todos os professores que me deram a oportunidade da convivência nesses anos de pesquisa.

Às secretárias do programa de pós graduação, Cláudia, Laura e Sônia pelo auxílio, disposição e atenção constantes.

À Keila , secretária do departamento de fármacos e medicamentos.

À todos os funcionários do Serviço Técnico de Biblioteca e documentação e ao Serviço de apoio da Faculdade de Ciências farmacêuticas da UNESP-Araraquara pelo auxílio na atualização das referências e correção bibliográfica assim como colaboração na formatação da dissertação. Em especial aos funcionários Moacir, Sônia, Ana, Lucas, Max, Irani e Ana Cristina.

Aos técnicos da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Araraquara-UNESP, Fátima, Angélica, Eduardo, Osmar e Zenaide pela amizade e confiança.

Aos técnicos da Faculdade de Ciências Farmacêuticas- USP- Ribeirão Preto- Franklin e Paulo.

À Professora Dra. Leila Aparecida Chiavacci do departamento de físico-química do Instituto de Química da UNESP-Araraquara pelos ensinamentos, colaboração e discussão em análises.

À Profa Dra Beatriz S. Cury, pela paciência, dedicação e amizade que dispensou a mim.

Aos estagiários e amigos Renan, Amanda, Fernanda, Daniel, Denis e Alexandre, pelo auxílio no desenvolvimento desse trabalho.

Aos amigos que proporcionaram momentos especiais e tornaram minha vida mais feliz em especial: Arnóbio, Cristina, Luana, Daniela Longo, Helen, Andréia, Daniele Michelin, Rubiana, Tina, Marlus, Gustavo, Thalita, Kelly, Thiago, Priscila, Fernando, Mara, Gisele, Maria Carolina, Vanessa, Ednir, Thais, Karen e Traudi.

Very very thanks à Wagner e Sandro pelas correções de inglês e amizade

Aos amigos Edson e Osvaldo, que mesmo longe me auxiliaram.

Às amigas Adélia, Ana, Margareth e Palmira

Não Sei...

Cora Coralina

Não sei.....se a vida é curta ou longa demais para nós,
Mas sei que nada do que vivemos tem sentido,
Se não tocamos o coração das pessoas.

Muitas vezes basta ser:

 Colo que acolhe,
 Braço que envolve,
 Palavra que conforta,
 Silêncio que respeita,
 Alegria que contagia,
 Lágrima que corre,
 Olhar que acaricia,
 Desejo que sacia,
 Amor que promove.

E isso não é coisa de outro mundo, é o que dá sentido à vida.
 É o que faz com que ela não seja nem curta,
 nem longa demais,mas que seja intensa,
 verdadeira, pura..... Enquanto durar.

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS	i
LISTA DE TABELAS	iv
RESUMO	v
ABSTRACT	vi
ABREVIATURAS	vii
1. INTRODUÇÃO	01
1.1. Ciclodextrinas	01
1.1.1. Formação de complexos	05
1.1.2. Diagrama de solubilidade	07
1.2. Comprimidos	08
1.2.1. Características físicas dos comprimidos	13
1.3. Técnicas termoanalíticas	15
1.4. Difração de raios-X	15
1.5. Processos de obtenção de comprimidos	17
2. OBJETIVOS	24
3. MATERIAIS	25
3.1. Matérias-primas	25
3.2. Equipamentos	25
4. MÉTODOS	27
4.1. Metodologia analítica	27
4.2. Determinação da solubilidade do paracetamol em solução aquosa de β -CD	27
4.3. Obtenção do granulado em estufa (Processo I)	28
4.4. Obtenção do granulado em leito jorro (Processo II)	30

4.5. Avaliação dos granulados obtidos pelos processos I e II	33
4.5.1. Umidade	33
4.5.2. Análise morfológica	34
4.5.3. Distribuição Granulométrica	34
4.5.4. Escoamento	35
4.5.5. Densidades aparentes bruta e compactada, índice de compressibilidade percentual e fator de <i>Hausner</i>	36
4.5.6. Difração de raios X do granulado obtido pelo processo II	38
4.5.7. Obtenção das curvas de DSC do granulado obtido pelo processo II	38
4.6. Avaliação dos comprimidos obtidos a partir dos processos I e II	39
4.6.1. Aspecto	39
4.6.2. Variação do peso	39
4.6.3. Espessura	39
4.6.4. Resistência mecânica	39
4.6.5. Tempo de desintegração	40
4.7. Análise estatística	40
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	41
5.1. Metodologia analítica	41
5.2. Determinação da solubilidade do paracetamol em solução aquosa de β -CD	42
5.3. Avaliação dos granulados obtidos pelo processo I	44
5.4. Compressão dos granulados obtidos pelo processo I	53
5.5. Avaliação do granulado obtido pelo processo II	55
5.6. Compressão do granulado obtido pelo processo II	64
5.7. Avaliação dos comprimidos obtidos a partir dos processos I e II	64

5.8. Análise estatística	70
6. CONCLUSÕES	72
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	73

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1: Detalhe da ligação α -1,4 entre duas unidades de glicose de uma molécula de CD	01
FIGURA 2: Representação esquemática da estrutura funcional das CDs	02
FIGURA 3: Formação de dextrinas cíclicas e acíclicas a partir do amido	02
FIGURA 4: Estrutura de α , β e γ -CDs	04
FIGURA 5: Esquema da associação da molécula hospedeira (CD) e da molécula hóspede (p-xileno);	06
FIGURA 6: Isotermas de solubilidade	07
FIGURA 7: Etapas da compressão	11
FIGURA 8: Deformações (a) tênsil (b) por compressão (c) por cisalhamento	12
FIGURA 9 Esquema do processo usual de obtenção de comprimidos contendo CDs	20
FIGURA 10: Diagrama esquemático do regime de jorro	23
FIGURA 11: Esquema do primeiro processo para obtenção de grânulos secos em leito estático (estufa).	28
FIGURA 12: Esquema do segundo processo para obtenção de grânulos secos em leito fluidizado (leito de jorro).	30
FIGURA 13: Diagrama esquemático do leito de jorro e periféricos	31
FIGURA 14: Espectro de absorção do paracetamol em solução aquosa no UV	41
FIGURA 15: Curva analítica do paracetamol em água destilada	42
FIGURA 16: Isoterma de solubilidade	43
FIGURA 17: Fotomicrografia do GLE-amido	45
FIGURA 18: Fotomicrografia do GLE-celulose	45
FIGURA 19: Fotomicrografia do GLE-lactose	46

FIGURA 20: Distribuição do tamanho de partículas do GLE- amido GLE- celulose GLE- lactose	47
FIGURA 21: Cotangente do ângulo de escoamento: GLE- amido, GLE- celulose e GLE-lactose. Abertura do funil de escoamento: 12mm	48
FIGURA 22: Velocidade de escoamento: GLE- amido, GLE- celulose e GLE- lactose. Abertura do funil de escoamento:12mm	49
FIGURA 23: Cotangente do ângulo de escoamento: GLE- amido, GLE- celulose e GLE-lactose. Abertura do funil de escoamento: 9mm	50
FIGURA 24: Velocidade de escoamento: GLE- amido, GLE- celulose e GLE- lactose. Abertura do funil de escoamento:9mm	50
FIGURA 25: Fotomicrografia do paracetamol	56
FIGURA 26: Fotomicrografia da β -CD	56
FIGURA 27: Fotomicrografia do GLJ- amido (750x)	57
FIGURA 28: Fotomicrografia do GLJ-amido (aumento 3500x)	57
FIGURA 29: Distribuição do tamanho de partículas do GLJ- amido	58
FIGURA 30: Difratoograma do paracetamol, β -CD e do GLJ- amido	61
FIGURA 31: Difratoograma da mistura física e do GLJ- amido	62
FIGURA 32: Curvas DSC: amido, paracetamol, β -CD, mistura física e GLJ- amido	63
FIGURA 33: Comprimidos obtidos do GLE-amido	64
FIGURA 34: Comprimidos obtidos do GLE-celulose	65
FIGURA 35: Comprimidos obtidos do GLJ-amido	65
FIGURA 36: Comprimidos obtidos do GLE-lactose	65
FIGURA 37: Variação de peso dos comprimidos: GLE- amido, GLE- celulose e GLJ- amido	67
FIGURA 38: Espessura dos comprimidos: GLE- amido, GLE- celulose e GLJ- amido	68

FIGURA 39: Dureza dos comprimidos: GLE- amido, GLE- celulose e GLJ- amido 68

FIGURA 40: Tempo de desintegração dos comprimidos: GLE- amido, GLE- celulose e GLJ- amido. 70

ÍNDICE DE TABELAS

TABELA 1: Limites de variação de peso	13
TABELA 2: Composição das amostras	29
TABELA 3: Condições operacionais empregadas na secagem do material	32
TABELA 4: Número dos tamises e abertura da malha	35
TABELA 5: Valores das absorvâncias das soluções aquosa do paracetamol obtidas por espectrofotometria no $\lambda = 243$ nm	42
TABELA 6: Influência da β -CD na solubilidade do paracetamol	44
TABELA 7: Densidade aparente bruta do GLE- amido, GLE- celulose e GLE- lactose	51
TABELA 8: Densidade aparente compactada do GLE- amido, GLE- celulose e GLE- lactose	51
TABELA 9: Índice de compressibilidade percentual e fator de <i>Hausner</i> do GLE- amido, GLE- celulose e GLE- lactose	53
TABELA 10: Densidade aparente bruta do GLJ- amido	59
TABELA 11: Densidade aparente compactada do GLJ- amido	60
TABELA 12: Índice de compressibilidade percentual e fator de <i>Hausner</i> do GLJ- amido.	60
TABELA 13: Medidas da largura em determinados ângulos do difratograma (mistura física)	63
TABELA 14: Medidas da largura em determinados ângulos do difratograma (GLJ-amido)	63
TABELA 15: Análise de variância para peso	70
TABELA 16: Análise de variância para espessura	70
TABELA 17: Análise de variância para dureza	71
TABELA 18: Análise de variância para tempo de desintegração	71
TABELA 19: Valores médios	71

RESUMO

Ciclodextrinas (CD) têm sido relatadas em inúmeros estudos por interagir com muitos fármacos para a formação de complexos de inclusão com o objetivo de aumentar a solubilidade, estabilidade e biodisponibilidade. No processo usual para obtenção de comprimidos contendo β -CD, as dispersões líquidas de fármaco/ β -CD são submetidas a processos de secagem por liofilização, evaporação ou *spray-drying* e o material seco é incorporado a vários excipientes. O objetivo principal deste trabalho foi avaliar processos de obtenção de comprimidos de β -CD/paracetamol. O paracetamol foi utilizado como fármaco modelo por ser pouco solúvel em água. No primeiro processo, a dispersão líquida de β -CD/paracetamol foi incorporada ao amido de milho, celulose microcristalina ou lactose monoidratada e o material foi granulado e submetido à secagem em leito estático (estufa). No segundo processo, a dispersão líquida de β -CD/paracetamol foi incorporada ao amido de milho e o material submetido à secagem em leito fluidizado (leito de jorro). Os materiais obtidos em ambos os processos foram comprimidos. Comparando os três excipientes utilizados no primeiro processo, tanto o amido quanto celulose são os excipientes que possibilitariam a incorporação de quantidade maior de fármaco. Como resultados, os granulados obtidos a partir dos excipientes amido e celulose apresentaram boas características de escoamento e compressibilidade. O segundo processo, originou um material que apresentou boas características de compressibilidade e comprimidos que apresentaram as melhores características físicas durante o processo de compactação. Concluiu-se que ambos processos representam uma estratégia tecnologicamente viável para obtenção de comprimidos contendo β -CD.

PALAVRAS-CHAVE: β -ciclodextrinas, comprimidos, leito de jorro, leito estático.

ABSTRACT

Cyclodextrins (CDs) have been reported in a number of studies in the pharmaceutical field since it interact with many drugs to form water soluble inclusion complexes, thus improving not only the solubility but also the stability and bioavailability of various drugs. In order to obtain β -CD tablets, liquid dispersions of drug/ β -CD are usually submitted to different drying process, like *spray drying*, freeze-drying or slow evaporation and further added to several excipients. In this work we evaluated different process for the preparation of β -CD/ acetaminophen tablets. Due to its low solubility, we have used acetaminophen as a drug model. In the first process, an aqueous β -CD/ acetaminophen dispersion were added to corn starch, microcrystalline cellulose or monohydrated lactose and the material was dried in a static bed. In the second process, an aqueous β -CD/ acetaminophen dispersion were added to corn starch and further dried in a fluidized bed (spouted bed). As a result, in the first process the use of starch or cellulose led to mixtures with higher amount of drug with good flowability and compressibility, whereas the second process led to a mixture of good compressibility and to tablets that presented the best physical proprieties. In conclusion, both process represent viable technological approaches to obtain β -CD tablets.

KEYWORDS: β -cyclodextrins, tablets, spouted bed, static bed.

ABREVIATURAS

Å	Angstrom
Abs	Absorvâncias
CD	Ciclodextrina
α - CD	Alfa ciclodextrina
β - CD	Beta ciclodextrina
γ - CD	Gama ciclodextrina
CGTase	Ciclodextrina-glicosil-transferase
CV	Coefficiente de variação
DSC	Calorimetria exploratória diferencial
Fc	Distribuição probabilidade calculada
FH	Fator de <i>Hausner</i>
FV	Fator de variação
GL	Grau de liberdade
m/m	Massa/massa
GLE	Granulado obtido em leito estático
GLJ	Granulado obtido em leito de jorro
IC	Índice de compressibilidade
QM	Quadrado médio
SQ	Soma de quadrado
\bar{x}	Média
σ	Desvio padrão
λ	Comprimento de onda

1. INTRODUÇÃO

1.1. Ciclodextrinas

As ciclodextrinas (CDs) são oligossacarídeos cíclicos formados por 6 a 12 unidades de glicose. As unidades de glicose que constituem as CDs encontram-se unidas por ligações do tipo α -1,4 como mostra a Figura 1.

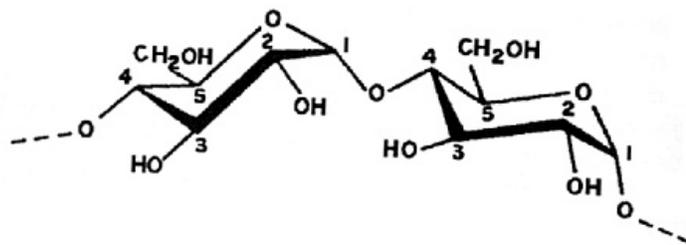


Figura 1: Detalhe da ligação α -1,4 entre duas unidades de glicose de uma molécula de CD (Adaptado por FERNANDES e VEIGA, 1999).

As CDs possuem uma forma tronco-cônica com uma cavidade hidrófoba (Figura 2) na qual pode ser incluída uma grande variedade de moléculas-hóspedes de tamanho e forma adequados, resultando em uma associação estável sem a formação de ligações covalentes, formando complexos de inclusão. As CDs têm sido largamente empregadas em tecnologia farmacêutica para aumentar a solubilidade, velocidade de dissolução, estabilidade e biodisponibilidade de várias substâncias ativas em diferentes formas farmacêuticas como, por exemplo, comprimidos (FERNANDES e VEIGA, 1999).

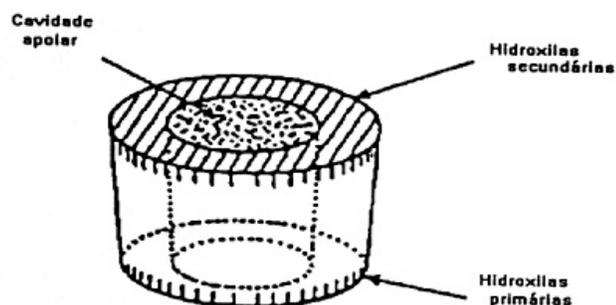


Figura 2: Representação esquemática da estrutura funcional das CDs (SZEJTLI, 1990).

As CDs são obtidas a partir do amido por ação da enzima ciclodextrina-glicosil-transferase (CGTase) que atua no substrato a partir das extremidades redutoras e, ao mesmo tempo, catalisa as ligações α -1,4, promovendo a ciclização do amido (Figura 3) (VETTER e THORN, 1992).

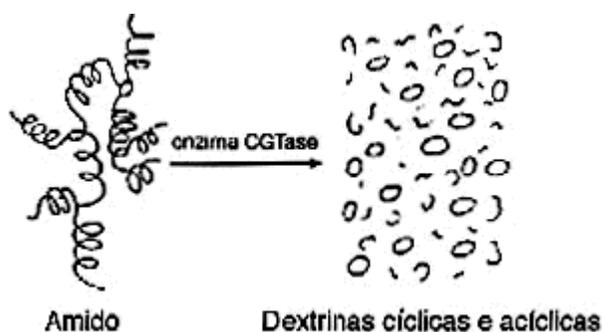


Figura 3: Formação de dextrinas cíclicas e acíclicas a partir do amido (Adaptado por FERNANDES e VEIGA, 1999).

Diversos tipos de CDs são conhecidos, a α -CD, que contém 6 unidades de glicopirranose, a β -CD com 7 unidades de glicopirranose e a γ -CD com 8 unidades de glicopirranose (Figura 4). Todas são produzidas industrialmente como substâncias cristalinas homogêneas (SZEJTLI, 1982). As quantidades relativas das α -CD, β -CD e γ -CD dependem do tipo de microorganismo que produz as enzimas envolvidas no processo de obtenção e das condições de reação (SAENGER, 1980). A enzima CGTase produzida pelo *Bacillus macerans* e *Klebsiella pneumoniae* produz preferencialmente a α -CD, enquanto que, a proveniente do *Bacillus alcalofilico* produz principalmente β -CD. Quando a conversão enzimática do amido se processa na presença de tolueno e em determinadas condições de pH, temperatura e o tempo de reação, o principal produto obtido é a γ -CD. A adição de decanol tem revelado que este é o agente mais indicado para aumentar a produção de α -CD, enquanto que a presença de metiletilcetona conduz a um maior rendimento na obtenção de γ -CD (SZEJTLI, 1994). A γ -CD é a mais hidrossolúvel a 25°C (23g se dissolvem em 100ml de água), enquanto a β -CD é a menos hidrossolúvel (1,85g se dissolvem em 100ml de água). A solubilidade da α -CD é 15g em 100 ml de água (CHATJIGAKIS et al., 1993).

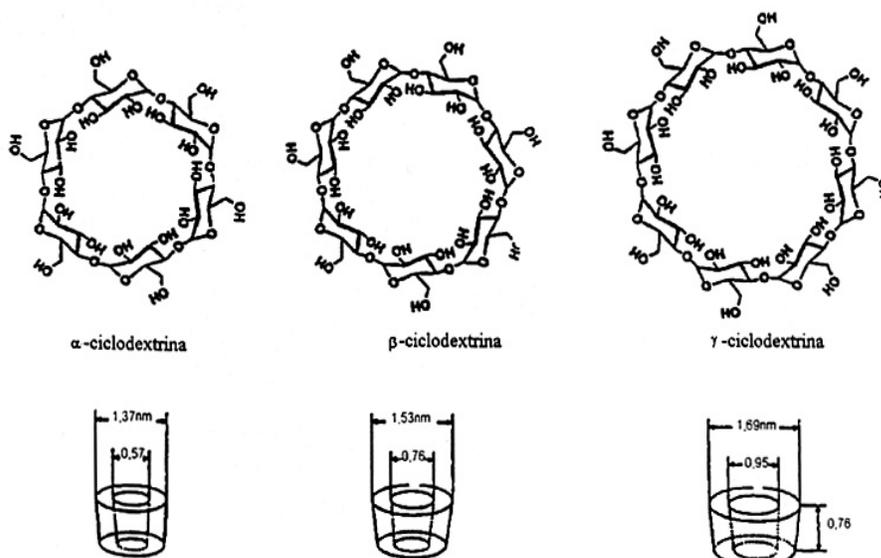


Figura 4: Estrutura de α , β e γ -CDs (PSZCZOLA, 1988).

As modificações químicas das CDs podem possibilitar o aumento da capacidade de inclusão (UEKAMA, 1982).

A substituição dos grupos hidroxila por grupos metílicos no C2, C3 ou C6 (Figura 1), originam as CDs metiladas. Essas substituições, impedem a formação de ligações de hidrogênio intramoleculares, o que torna a estrutura molecular mais flexível, originando alterações relacionadas com a solubilidade. As hidrossolubilidades a 25°C da dimetil- β -CD (57g/100ml de água) e a trimetil- β -CD (31 g/100ml de água) são muito superiores à da α -CD, β -CD e γ -CD (DUCHENE e WOUESSIDJEWE, 1990).

Como exemplos das CDs hidroxialquiladas temos a 2-hidroxietil- β -CD, a 2-hidroxipropil- β -CD, a 3-hidroxipropil- β -CD e a 2,3-dihidroxipropil- β -CD cujas solubilidades em água a 25°C são superiores a 50g em 100ml. A preparação destes derivados ocorre de forma não seletiva e processa-se por condensação com os referidos agentes hidroxialquilantes em meio alcalino (DUCHENE e WOUESSIDJEWE, 1990).

As CDs ramificadas podem ser obtidas por síntese química, mas na maioria dos casos são preparadas por via enzimática. Podem ser subdivididas em duas categorias. As CDs ramificadas homogêneas, cujas cadeias laterais são constituídas por unidades de glicose, tais como, a glicosil- β -CD, a maltosil- β -CD, a maltotriosil- β -CD ou a dimaltosil- β -CD e as CDs ramificadas heterogêneas, que possuem uma ou mais unidades de galactosil ou unidades similares na cadeia lateral da CD. Todas apresentam solubilidade em água a 25° C superiores a 50g em 100 ml (DUCHENE e WOUESSIDJEWE, 1990).

As CDs etiladas têm como principal função controlar a velocidade de dissolução de fármacos solúveis em água. São exemplos deste tipo a *heptakis* (2,6-di-O-etil)- β -CD e a *heptakis* (2,3,6-tri-O-etil)- β -CD que apresentam solubilidade em água a 25° C inferiores a 0,005g em 100 ml (DUCHENE e WOUESSIDJEWE, 1990).

A substituição dos grupos hidroxila das CDs por grupos ionizáveis confere a CDs ionizáveis uma hidrofília e uma capacidade de complexação dependentes do pH. A carboximetiletil- β -CD pode ser utilizada como agente complexante de fármacos solúveis que sejam instáveis em pH baixo e/ou irritantes para a mucosa gástrica e cuja absorção se verifique no intestino (HORIUCHI, 1991).

1.1.1. Formação de complexos

Devido à estrutura das CDs, estas apresentam a habilidade de formar complexos com compostos sólidos, líquidos e gasosos. Na Figura 5, é apresentado o esquema de formação de complexo de inclusão de CD com uma substância líquida, sendo o p-xileno a molécula hóspede.

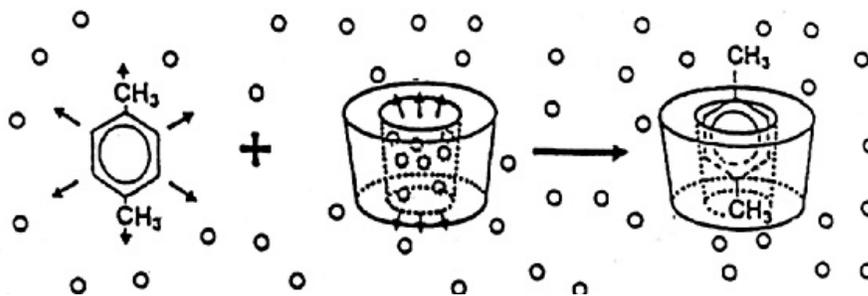


Figura 5: Esquema da associação da molécula hospedeira (CD) e da molécula hóspede (p-xileno); os pequenos círculos representam as moléculas de água (SZEJTLI, 1990).

Uma das condições para que ocorra a complexação é que o tamanho da molécula a ser complexada seja compatível com a cavidade da CD em questão. A α -CD é utilizada essencialmente para complexar moléculas pequenas ou cadeias laterais de moléculas grandes (por exemplo, prostaglandinas), enquanto a β -CD é muito utilizada para complexar moléculas contendo grupamento fenila ou com massa molecular entre 200 a 800 e a γ -CD é mais utilizada na complexação de moléculas grandes, como antibióticos macrolídeos e esteróides (LOFTSSON e BREWSER, 1996).

Outra condição a ser observada é a polaridade da molécula hóspede e sua competição com os demais compostos no meio. As moléculas muito hidrofílicas, muito pequenas ou muito grandes ou, ainda, que estejam ionizadas, dificilmente se complexam (LOFTSSON e BREWSER, 1997). Os compostos inorgânicos não são, na sua maioria, adequados para a complexação com CDs, embora existam algumas exceções como ácidos não dissociados, halogênios e outros gases, tais como o dióxido de carbono e o propano. As moléculas apolares, cujas dimensões sejam inferiores às da cavidade da CD, podem ser incluídas nessa cavidade (SZETJTI, 1994).

1.1.2. Diagrama de solubilidade

Os valores de concentração da molécula-hóspede podem ser representados graficamente em função das concentrações de CD. Podem ser obtidos dois grandes tipos de isotermas de solubilidade: o tipo A e o tipo B (Figura 6).

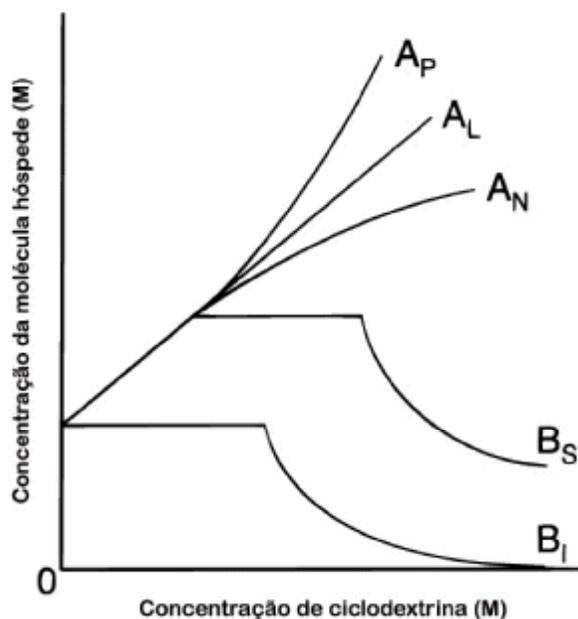


Figura 6: Tipos de isotermas de solubilidade, de acordo com Fromming e Szejtli, (1994).

A isoterma do tipo A indica que a solubilidade da molécula-hóspede aumenta com as concentrações crescentes da CD, enquanto que o diagrama tipo B indica a formação de um complexo de solubilidade limitada e inferior à da CD. No tipo A vários comportamentos podem ser observados. O tipo A_L , que se caracteriza por um aumento linear da solubilidade, indica que se formam complexos solúveis de composição constante. O tipo A_P com um desvio positivo de linearidade reflete a formação de complexos de maior ordem molecular, significando que mais do que uma molécula de CD é complexada com

uma molécula-hóspede. O tipo A_N é idêntico ao anterior, mas com desvio negativo, que corresponde ao estabelecimento de interações soluto/soluto e soluto/solvente. No tipo B pode-se observar dois tipos de comportamento: tipo B_S e tipo B_I . No primeiro, onde inicialmente há um aumento da solubilidade do soluto, seguido de um platô e posterior diminuição da solubilidade em altas concentrações de CD, geralmente é ocasionado por uma precipitação do complexo. No tipo B_I , o complexo de inclusão é praticamente insolúvel, o que justifica a ausência da parte inicial da curva de solubilidade (SZETJTI, 1994).

1.2. Comprimidos

Dentre as formas farmacêuticas destinadas à administração pela via oral, a forma farmacêutica sólida comprimido tem sido o sistema de liberação de fármacos preferido para obtenção de efeito sistêmico e é a forma farmacêutica mais difundida por apresentar as maiores vantagens em relação ao seu uso. Dentre estas vantagens, podem ser citadas a grande precisão de dosagem, a baixa variabilidade do conteúdo e a facilidade de administração (BANKER e ANDERSON, 2001).

De modo geral, as formulações de comprimidos são compostas por um ou mais fármacos além dos excipientes que devem exercer diversas funções (BANKER e ANDERSON, 2001). A inclusão de excipientes na fórmula do medicamento é necessária para que a formulação possa ser processada ou para que se consiga o desejado efeito farmacológico ou farmacocinética adequada (MORETON, 1996). Os excipientes mais utilizados em comprimidos serão citados a seguir:

Os diluentes são substâncias inertes usadas como “enchimento” para criar volume desejado (ANSEL et al., 2000). A lactose é um diluente de baixo custo que não reage com a maioria dos fármacos, quer seja utilizada na forma anidra ou na forma hidratada. A lactose anidra apresenta a vantagem sobre a lactose hidratada por não levar ao acastanhamento e descoloração quando em presença de certos fármacos com grupos amina. O amido, que pode ser obtido de milho, de trigo ou de batata é usado também como diluente em comprimidos.

A celulose microcristalina é um excipiente para compressão direta com características de escoamento muito boas. É um material utilizado como diluente em concentrações elevadas, sendo geralmente combinado com outros excipientes (BANKER e ANDERSON, 2001).

Os aglutinantes são substâncias usadas para promover aderência das partículas de pó nas granulações de comprimidos. São citados como exemplo o a carboximetilcelulose sódica, a etilcelulose, a gelatina, a povidona, o amido pré-gelatinizado, a metilcelulose e outros (ANSEL et al., 2000).

Os desintegrantes são substâncias adicionadas à maioria das formulações para facilitar a ruptura ou desintegração dos comprimidos quando estes entram em contato com líquidos. Os desintegrantes podem atuar promovendo a absorção de água pelo comprimido, o qual intumescce até à sua desintegração (BANKER e ANDERSON, 2001). O amido é um desintegrante muito utilizado por ser acessível e apresentar baixo custo (GADALLA et al., 1989).

Gadalla e colaboradores (1989) estudaram o efeito de diferentes tipos e concentrações de amido (milho, arroz, batata e trigo) nas propriedades *in vitro* de

comprimidos de aspirina obtidos por dupla compressão. Os autores comprovaram que nenhum tipo ou concentração dos amidos estudados exerce efeito acentuado na uniformidade de peso dos comprimidos, mas apresentam desempenhos diferentes quanto ao tempo de desintegração dos comprimidos; o amido de milho foi o que promoveu a desintegração dos comprimidos em menores tempos e o amido de arroz em maiores tempos.

Os lubrificantes são substâncias capazes de transmitir ao sistema particulado, propriedades deslizantes (facilitar o deslizamento, ou seja, o escoamento do sistema particulado do alimentador para a câmara de compressão) e/ou antiaderentes (minimizar ou anular a tendência de aderência do sistema particulado aos punções e matrizes) facilitando, portanto, a compressão e a ejeção dos comprimidos da máquina (PRISTA et al., 2002). Entre os mais utilizados, citamos o talco, os carbowaxes, os estearatos e gorduras.

Comprimidos podem ser definidos como formas farmacêuticas sólidas unitárias obtidas por compactação em equipamentos adequados. O processo físico de compactação pode ser definido como a compressão e consolidação de um sistema bifásico (pó e gás) quando é aplicada uma força. A compressão traduz-se por uma redução do volume do pó, como resultado do deslocamento da fase gasosa, enquanto que, a consolidação tem como resultado o aumento da força mecânica do material devido a interações entre as partículas (MARSHALL, 2001).

Quando se aplicam forças mecânicas sobre uma mistura de pós, verifica-se normalmente uma alteração do empacotamento das partículas do pó e na maioria dos casos, este é o mecanismo principal que explica a redução do volume no início do processo (Figura 7). Com o aumento da força, o rearranjo das partículas torna-se mais difícil e

provoca uma deformação dessas partículas, em maior ou menor grau. Se, por remoção da força aplicada a deformação é reversível, isto é, se o material se comporta como borracha, diz-se que ocorreu uma deformação elástica (MARSHALL, 2001).

Quando as forças aplicadas ultrapassam o limite elástico, ou ponto de cedência observa-se uma deformação que não é reversível após a remoção da força. A redução do volume desses materiais resulta numa deformação plástica (MARSHALL, 2001).

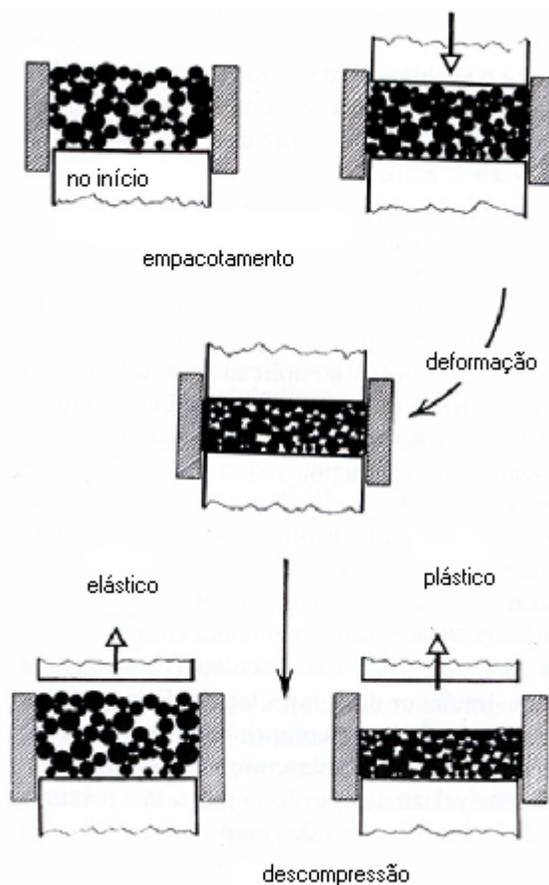


Figura 7: Etapas da compressão (MARSHALL, 2001).

Este mecanismo predomina em materiais para os quais a tensão de corte é inferior à força tênsil ou de ruptura (Figura 8). Quando a tensão de cisalhamento é superior ao seu limite de cedência, as partículas fraturam-se em vez de se deformarem e os fragmentos resultantes ajudam a preencher os vazios existentes. A predisposição de um material para se deformar de uma maneira determinada depende da organização dos seus átomos ou moléculas e da presença de planos de fratura fracos nessa estrutura (MARSHALL, 2001).

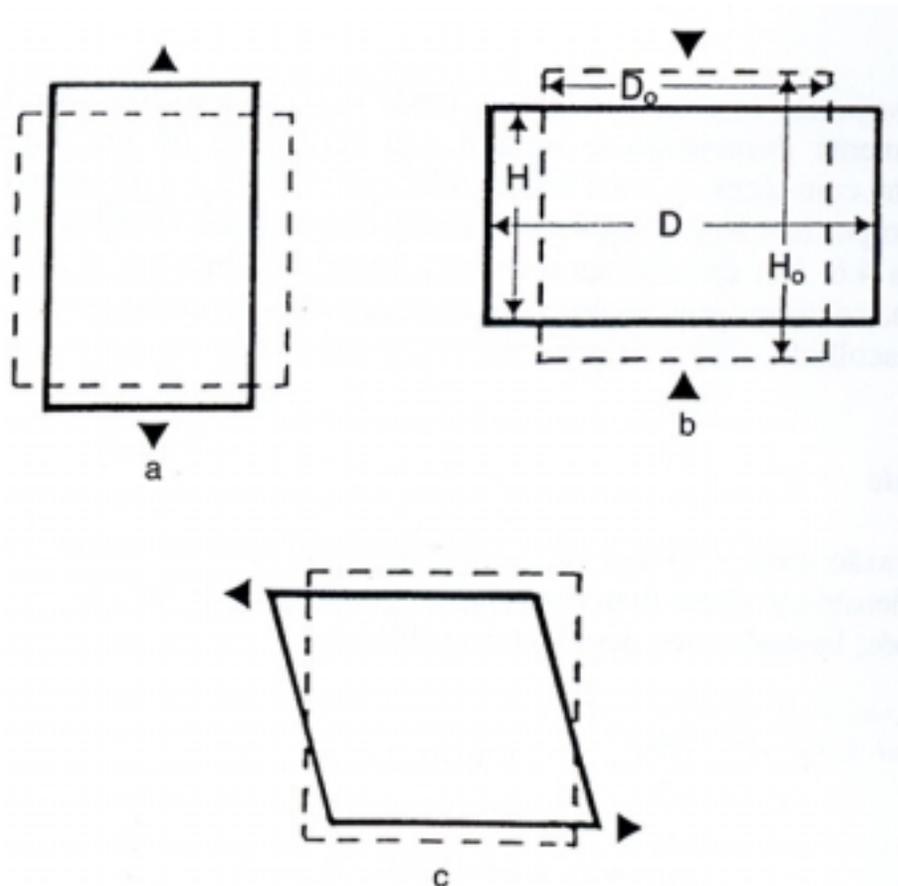


Figura 8: Deformações (a) tênsil (b) por compressão (c) por cisalhamento (MARSHALL, 2001).

1.2.1. Características físicas dos comprimidos

O peso do comprimido é regulado em função do enchimento volumétrico da câmara de compressão, considerando no ajuste, um peso teórico previamente determinado (RUDNIC e SCHWARTZ, 1995).

Trata-se de um parâmetro de consideração primordial na produção de comprimidos, pois está diretamente relacionado à uniformidade de dose (considerando-se uniformidade de mistura) e também indiretamente implica na uniformidade dos demais parâmetros físicos de qualidade como friabilidade, dureza e desintegração (MARSHALL e RUDNIC, 1990).

Por mais moderno e automatizado que seja o equipamento de compressão, é impossível manter um mesmo peso em todas as unidades produzidas. Por esta razão, existem normas farmacopéicas que estabelecem limites de variação de peso. A Tabela 1 mostra os limites de variação de peso segundo a Farmacopéia Brasileira, (1988).

Tabela 1: Limites de variação de peso

Peso médio dos comprimidos (mg)	% diferença permitida
Até 80	± 10
80-250	± 7,5
Maior que 250	± 5

A espessura desejada para um comprimido deve ser combinada com o volume do material colocado na matriz, com o diâmetro dessa matriz e com a pressão aplicada ao enchimento pelos punções. Para produzir comprimidos de espessura uniforme durante a produção e entre produções da mesma formulação, é preciso ter o cuidado de empregar o mesmo volume de enchimento e a mesma pressão. É preciso salientar que, a pressão

aplicada afeta não só a espessura do comprimido, mas também sua dureza e, este último fator é, provavelmente, o mais importante (ANSEL et al., 2000).

Após a sua obtenção, os comprimidos podem ser submetidos a processos de revestimento, acondicionamento, transporte e, por estas razões, é importante que apresentem uma adequada resistência às solicitações mecânicas tais como, pressão, rolamento, choque e atritos (RUDNIC e SCHWARTZ, 1995).

A resistência mecânica é, geralmente, avaliada pela medida da dureza e da friabilidade. A dureza avalia a resistência do comprimido ao esmagamento sob pressão radial ou axial, ou seja, a força requerida para fraturar o comprimido. A friabilidade indica a porcentagem de perda de peso dos comprimidos em função da liberação de partículas, quando eles são submetidos a choques, rolamentos e atritos produzidos por processos de agitação ou rolamento e queda (BANKER e ANDERSON, 2001).

Por outro lado, aceita-se como princípio geral que um fármaco para ser absorvido pelo organismo tem que estar em solução. Para a maioria dos comprimidos, antes do fármaco se dissolver, terá que ocorrer a quebra do comprimido em pequenas partículas ou grânulos, um processo conhecido como desintegração (BANKER e ANDERSON, 2001).

É importante salientar que a desintegração não implica na completa dissolução da forma farmacêutica, nem mesmo do princípio ativo, porém, é fato que a dissolução de um fármaco a partir de um comprimido fragmentado é mais rápida e completa (MARSHALL e RUDNIC, 1990).

O tempo de desintegração adequado para cada comprimido dependerá do tipo de ação desejada, havendo uma variação desde tempos extremamente curtos como 5 minutos (analgésicos), mas a maioria dos comprimidos apresenta um tempo de desintegração mais longo (BANKER e ANDERSON, 2001).

1.3. Técnicas termoanalíticas

Um conjunto de técnicas muito utilizado para verificar a interação entre os componentes da formulação é a análise térmica. A análise térmica compreende um conjunto de técnicas nas quais propriedades físicas de uma substância é medida como função da temperatura, enquanto a substância é submetida a um programa controlado de temperatura (GIOLITO e IONASHIRO, 1988).

A DSC é a técnica que pode fornecer informações qualitativas e quantitativas sobre o estado físico-químico do fármaco. A ausência do pico de fusão do fármaco em termogramas, assim como não alteração da temperatura de transição vítrea, pode indicar se o fármaco encontra-se em estado amorfo ou em estado cristalino menos ordenado (MU e FENG e 2001).

De acordo com a definição de análise térmica citada anteriormente, algumas técnicas como a difração de raios-X ou espectroscopia no infravermelho podem, quando utilizadas de maneira específica, fornecer informação termoanalítica, mas esse caso não será considerado na utilização da técnica de difração de raios-X a seguir (GIOLITO e IONASHIRO, 1988).

1.4. Difração de raios-X

A difração de raios-X é fundamentada na condição de interferência construtiva estabelecida pela lei de Bragg:

$$2d_{hkl} \sin\theta = n\lambda \quad \text{Equação [1]}$$

onde : n = número de ondas

d = distância entre os planos de índice de Miller hkl

λ = comprimento de onda no feixe monocromático

θ = ângulo de difração

Esta é a lei fundamental da cristalografia de raios-X e estabelece que para um dado comprimento de onda (λ), o raio refletido emergirá apenas nos ângulos (θ) para os quais a relação acima é satisfeita. Cada pico de difração é produzido por um certo conjunto de planos que satisfaça esta condição. Como conjuntos semelhantes de planos estão dispostos no cristal de acordo com a sua simetria, os arranjos dos pontos no padrão de Laue reflete a simetria do cristal, permitindo a identificação do composto cristalino (KLUG e ALEXANDER, 1974).

Através da Equação de Scherrer (Equação 2) que permite calcular o tamanho dos cristais isolados, uma relação pode ser estabelecida entre L e a largura à meia altura de um determinado pico.

$$L = \frac{K\lambda}{\beta \cos\theta} \quad \text{Equação [2]}$$

onde :

L = dimensão dos cristais

K = constante

λ = comprimento de onda

β = largura a meia altura

θ = ângulo de incidência

Supondo que os átomos da estrutura cristalina definem uma série de conjuntos de planos p paralelos igualmente espaçados por uma distância d , seja uma onda plana, de comprimento de onda λ , incidente sobre um conjunto de planos paralelos p separados de uma distância d , uma relação entre $L_{hkl} = pd$ e a largura à meia altura pode ser estabelecida. Como o tamanho do cristalito está relacionado com a extensão do grau de cristalinidade, quanto maior o tamanho do cristalito, maior o número de planos cristalográficos nas direções hkl e portanto maior o grau de cristalinidade.

1.5. Processos de obtenção de comprimidos

Os processos de obtenção de comprimidos podem ser divididos em dois grupos: compressão direta e compressão após processo de granulação (ARNAUD et al., 1998, MARSHALL e RUDNIC, 1990)

Se, por um lado, a compressão direta apresenta vantagens importantes como número reduzido de operadores, menor número de etapas durante o processamento, menor número de equipamentos, menor área de produção e processo totalmente executado a seco, por outro lado, apresenta certas limitações importantes que restringem sua escolha como método para a produção de comprimidos. São poucos os fármacos que se apresentam como substâncias cristalinas que reúnem o conjunto de características que possibilitam a compressão direta. Muitos materiais apresentam atração intermolecular relativamente fraca o que dificulta a compressão. Mesmo que estas substâncias apresentem aptidão para coesão, facilitando a compressão, provavelmente os comprimidos obtidos teriam alguma

dificuldade para desintegrar e liberar o fármaco. Se a desintegração não é problemática, outros componentes a serem incluídos na formulação podem interferir na compressibilidade do fármaco e impossibilitar a aplicação do método. Aplicar a técnica de compressão direta para produzir comprimidos que contenham fármacos não compressíveis é uma tarefa em que nem sempre se logra êxito. Se o fármaco é de dose elevada, isto pode implicar na adição de quantidades tão elevadas de diluentes de compressão direta que levaria à obtenção de comprimidos de grandes dimensões que dificultam a deglutição, além de encarecer o produto. Por sua vez, como os fármacos de dose baixa necessitam do uso de diluentes que são substâncias inertes usadas como “enchimento” para criar volume desejado e, se misturas uniformes de fármacos com diluentes não podem ser obtidas, o processo torna-se pouco viável. Já a mistura uniforme de excipientes para a compressão direta com fármacos de doses intermediárias torna o processo bastante atrativo para produzir comprimidos (BANKER e ANDERSON, 2001).

Além destas dificuldades e por causa das características inadequadas de escoamento e compressão, os fármacos freqüentemente necessitam ser granulados antes de serem comprimidos. Assim, é comum o emprego do processo de granulação como uma das fases da produção de comprimidos (MURAKAMI et al., 2001).

A granulação é a operação unitária farmacêutica de aglomeração de partículas que implica em aumento de tamanho das partículas de pós ou da mistura de pós. O processo de granulação objetiva obter partículas coesas compostas pelos componentes da mistura dos pós e como conseqüência, melhorar as características de compressão incluindo fluidez e compressibilidade (BADAWY et al., 2000). Assim, o emprego da granulação melhora o escoamento e aumenta a coesão do sistema particulado de modo a possibilitar uma

compressão mais eficiente às custas de menor esforço do equipamento de comprimir e resulta em produtos de maior resistência mecânica (MURAKAMI et al., 2001; SYMECKO e RHODES, 1995).

A técnica utilizada para preparar granulados compostos por fármacos sensíveis ao calor, à umidade, ou a ambos, é a granulação por via seca. Este processo envolve a compactação dos componentes da fórmula do comprimido em máquinas de comprimir ou em compactadores, seguida de processo de moagem, uniformização do tamanho dos grânulos e adição da fase lubrificante antes da compressão final. Quando a mistura inicial dos pós é submetida à compressão em máquinas de comprimir, são aplicadas altas pressões através dos punções e obtêm-se compactos conhecidos como *slugs*. São os *slugs* que serão submetidos à moagem para a obtenção dos grânulos. Eventualmente, uma única pré-compressão pode não ser suficiente para conferir ao granulado as características desejáveis; neste caso, outras compressões seguidas de moagem, calibração e adição de lubrificante devem ser executadas (BANKER e ANDERSON, 2001).

A preparação de granulados por via úmida principia-se pela obtenção de mistura homogênea das substâncias pulverulentas da fórmula. Em seguida, umedece-se a mistura com um líquido e obtém-se a massa que irá atravessar as malhas do equipamento de granulação para a obtenção do granulado. Os grânulos assim formados devem ser secos até adquirirem teor de umidade adequado (BANKER e ANDERSON, 2001).

Os grânulos podem ser secos em estufas de circulação forçada de ar (secadores de leito estático). Nas estufas, não existe movimento das partículas do sólido submetido à secagem (RANKELL et al., 2001). Assim, o sistema de circulação forçada de ar consegue eliminar as bolsas estagnadas de ar altamente carregado de umidade formada dentro da

estufa, pois a circulação forçada provoca a sua renovação constante por novas camadas de ar mais seco. Por outro lado, a circulação forçada aumenta a velocidade da corrente de ar que passa sobre o material a secar, o que permite que a secagem se processe mais facilmente quando comparado com uma estufa sem a circulação forçada de ar (PRISTA et al., 2002).

No processo usual de obtenção de comprimidos contendo fármacos e β -CD, as dispersões líquidas de fármaco/ β -CD são submetidas a processos de secagem por liofilização, *spray-drying* ou evaporação para eliminação do solvente e o material seco é incorporado a excipientes de comprimido. A Figura 9 representa o esquema do processo usual de obtenção de comprimidos contendo CDs.

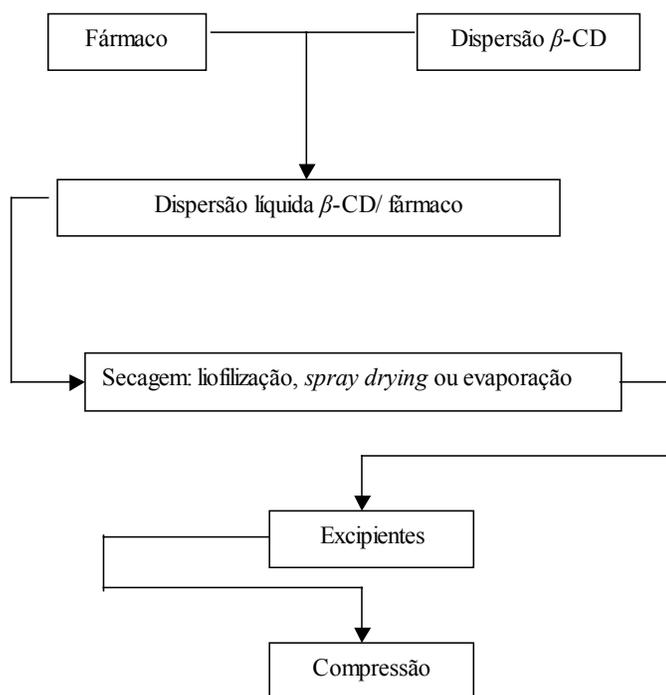


Figura 9: Esquema do processo usual de obtenção de comprimidos contendo CDs

Tasic e colaboradores (1992), após secagem da dispersão líquida de paracetamol/ β -CD em *spray-dryer*, incorporaram vários excipientes à dispersão sólida obtida. Os autores incorporaram Avicel® PH101 como diluente para compressão direta, o Aerosil 200 como deslizante. O Ac-Di-Sol, que é um derivado da carboximetilcelulose reticulada, foi empregado como desintegrante e o estearato de magnésio como lubrificante na dispersão sólida. Com a incorporação destes excipientes, os autores obtiveram comprimidos com características físicas adequadas.

A secagem pelo método de *spray drying* envolve a formação de um material sólido particulado através da atomização de um líquido, que pode apresentar características físicas diversas (solução, suspensão), no interior de uma câmara de secagem, na qual também é inserida uma corrente gasosa (MASTERS, 1985).

Os secadores de leito fluidizado são equipamentos em que as partículas sólidas são parcialmente suspensas numa corrente de gás ascendente. As partículas são elevadas caindo então de maneira aleatória de modo que a mistura resultante do sólido e do gás atua como um líquido em ebulição (RANKELL, 2001).

O secador do tipo leito de jorro foi desenvolvido, no ano de 1954, por Gisher e Mathur. Esse equipamento foi inicialmente projetado para a secagem de grãos de trigo em um processo que permite a aplicação de maiores quantidades de calor sem a ocorrência de perda da qualidade do material. Em seguida, os pesquisadores em questão, prevendo o grande potencial de aplicação da nova técnica, iniciaram um estudo mais profundo sobre o regime fluidodinâmico de jorro e concluíram que: “O mecanismo de fluxo dos sólidos assim como de fluxo do ar no leito de jorro é diferente ao observado para a fluidização,

entretanto, o leito de jorro possui as mesmas aplicações do leito fluidizado, só que para partículas de dimensões mais elevadas” (MATHUR e EPSTEIN, 1974).

O leito de jorro é constituído por uma câmara de secagem cilíndrica conectada a uma base cônica, a qual possui em sua extremidade inferior um orifício de reduzida dimensão, através do qual o fluido de jorro é alimentado ao sistema (PALLAI et al., 1995).

O regime de jorro é estabelecido pela entrada de um jato de fluido em um leito de sólidos particulados. Após a entrada do fluido, normalmente constituído por ar, observa-se aceleração das partículas sólidas com a formação de um canal central diluído, onde as mesmas apresentam elevada velocidade. Essa região é denominada de região de jorro. Ao redor do canal central, verifica-se a presença de um leito denso de partículas, que se deslocam contra o fluxo ascendente de ar, traçando uma trajetória parabólica em relação à região central do equipamento. A região que compreende esse leito deslizante recebe a denominação de ânulo ou região anular. A desaceleração das partículas provenientes da região de jorro ocorre após as mesmas atingirem a superfície do leito (região de fonte), e resulta em sua queda sobre a região anular. Por fim, essas partículas descreverão uma trajetória anular de volta para a região de jorro, seja após atingirem a base do leito (próximo ao orifício de entrada do ar) seja através de fluxo cruzado (na interface jorro-ângulo) (MATHUR, 1974).

A Figura 10, ilustra esquematicamente a movimentação cíclica e ordenada das partículas em um leito de jorro convencional.

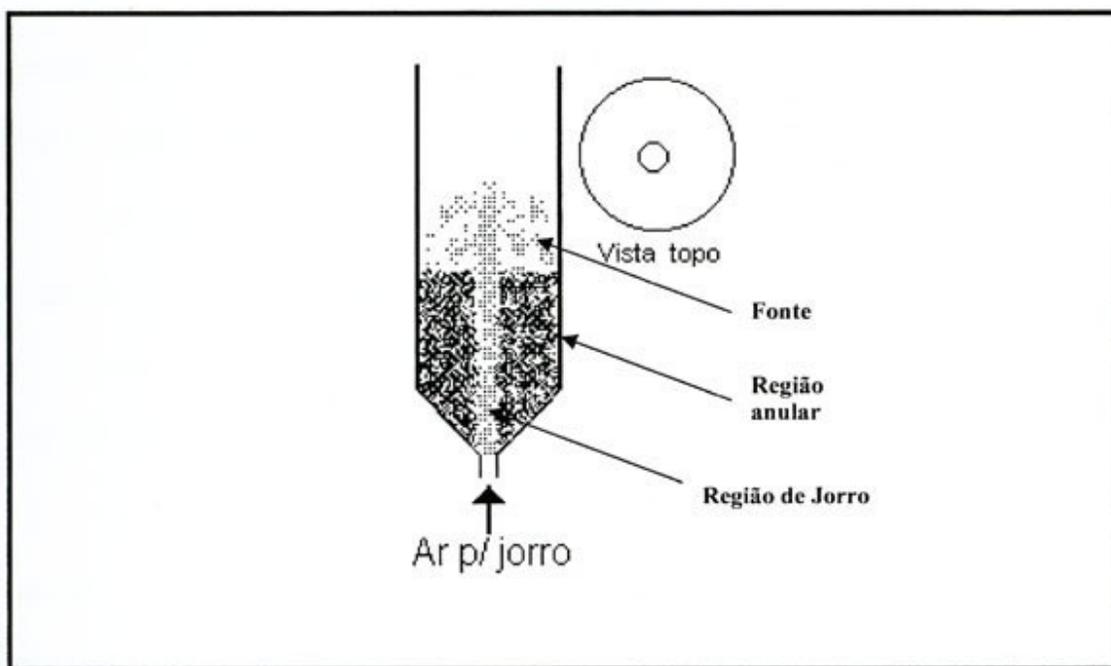


Figura 10: Diagrama esquemático do regime de jorro

Lin e Kao (1989) obtiveram partículas sólidas de β -CD e paracetamol utilizando a técnica do *spray-drying*. As partículas apresentaram características de escoamento e compressibilidade ruins devido ao tamanho de partículas formado pelo processo de *spray-drying*. Tendo em vista os problemas de escoamento, compressibilidade e a necessidade da incorporação de vários excipientes para obtenção de comprimidos de fármaco/ β -CD no processo usual, este trabalho objetiva avaliar novos processos de obtenção de materiais com características de escoamento e compressibilidade adequadas através da incorporação da dispersão líquida de β -CD e paracetamol diretamente em excipientes.

2. OBJETIVOS

O objetivo principal deste trabalho foi avaliar processos de obtenção de comprimidos com a incorporação da dispersão de paracetamol e β -CD diretamente em excipiente.

Para tanto, este trabalho foi planejado nas seguintes etapas:

- Avaliação da influência da β -CD na solubilidade do paracetamol;
- Incorporação da dispersão líquida de paracetamol e β -CD em excipientes, granulação e secagem em leito estático (estufa), denominado processo I;
- Avaliação dos granulados e comprimidos obtidos pelo processo I;
- Incorporação da dispersão líquida de paracetamol e β -CD em excipiente e secagem em leito fluidizado (leito de jorro), denominado processo II;
- Avaliação dos granulados e comprimidos obtidos pelo processo II.

3. MATERIAIS

3.1. Matérias-primas

- paracetamol – Henrifarma- Lote NR 0206003
- β -ciclodextrina-Kleptose[®] -Roquette
- amido de milho- Henrifarma- Lote FEO 43
- celulose microcristalina- Henrifarma- Lote NR 71066
- lactose monohidratada- Synth- Lote 86770

3.2. Equipamentos

- Agitador magnético *Phoemix*[®] AP-56
- Balança analítica *Ohaus*[®] - AS200
- Balança de infra-vermelho *Mettler*[®] (PL200/LP11)
- Centrífuga *Du Pont*[®] – Sorvall TC 6
- Desintegrador *Erweka*[®] (modelo ZT-502)
- Difrátômetro de raio-X -Siemens[®] D-5000
- DSC 50-SHIMADZU[®]
- Durômetro *Schleuniger Pharmatron*[®] 6D
- Espectrofotômetro HP[®] 8453
- Estufa com circulação de ar *Fabbe*[®] (modelo 170)
- Friabilômetro tipo Roche, *Erweka*[®] (modelo TA 20)
- Granulate Flow tester *Erweka*[®] (GWF)
- Leito de jorro –Faculdade Ciências Farmacêuticas Ribeirão Preto-USP
- Máquina de comprimir de excêntrico *Erweka*[®]-*Korsh EKO*

- Micrômetro digital *Mitutoyo*[®]
- Microscópio eletrônico de varredura JSM T330A- JEOL[®]
- Microscópio Estereoscópio Leica[®] (modelo MZAPO)
- Microscópio óptico DMRXA (Leica[®])
- Purificador de água Milli-Q Plus- Millipore[®]
- Tamises números: 18, 20, 30, 50, 60, 80, 120 e coletor
- *Tapped Volumeter Erweka*[®] (SVM 12)
- Ultrassom Branson[®]-modelo 1210
- Vibrador de tamises (*Produtest*[®])

4. MÉTODOS

4.1. Metodologia analítica

A partir de uma solução aquosa de paracetamol na concentração de 50µg/ml, foram preparadas diluições para obter soluções de concentrações de 2,5; 5,0; 7,5; 10,0; 12,5 e 15,0µg/ml. Colocaram-se 2,0 ml das soluções em uma cubeta de quartzo e as leituras das absorvâncias foram realizadas em espectrofotômetro em comprimento de onda 243 nm. Elaborou-se um gráfico relacionando as absorvâncias com a concentração de paracetamol. Com os valores experimentais, por regressão linear, calculou-se a equação da reta e o coeficiente de correlação.

4.2. Determinação da solubilidade do paracetamol em solução aquosa de β -CD

O método para avaliação da solubilidade de fases descrito por Higuchi e Connors (1965), é fundamentado nas alterações de solubilidade da molécula-hóspede por adição de CD. Excesso de paracetamol foi adicionado a concentrações variadas de CD de 0 até 16mM, que corresponde a solubilidade aquosa da mesma. Os frascos foram lacrados, protegidos da luz e submetidos à agitação constante sob temperatura controlada de 25°C, por 48 h. Finalizada a agitação, as amostras foram centrifugadas a 3.000 rpm por 15 minutos em Centrífuga Du Pont[®] Sorvall TC 6, filtradas em membrana de acetato de celulose (0,45µm) e a concentração do paracetamol determinada por espectrometria na região do UV. Com os valores obtidos, construiu-se um diagrama de solubilidade.

4.3. Obtenção do granulado em estufa (Processo I)

150 ml de uma dispersão líquida de β -CD de concentração 18,5 mg/ml foi preparada em água destilada a 70°C e após total solubilização da β -CD foi adicionado paracetamol na concentração de 18,5 mg/ml. A dispersão β -CD/ paracetamol ficou sob agitação magnética até atingir a temperatura ambiente.

A Figura 11 representa o primeiro processo (Processo I), com a incorporação da dispersão líquida de β -CD/paracetamol em excipientes, obtenção do granulado e secagem em leito estático (estufa).

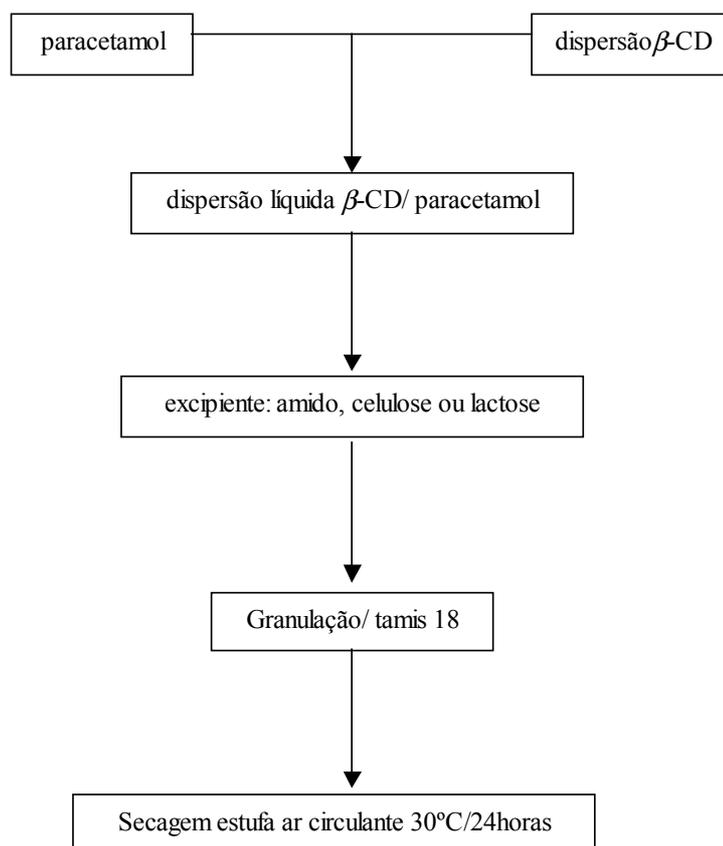


Figura 11: Esquema do processo (I) para obtenção de grânulos secos em leito estático (estufa).

Três excipientes, amido de milho, lactose monohidratada ou celulose microcristalina doravante denominados de amido, lactose e celulose, foram gradualmente umedecidos com a dispersão até obtenção de massa úmida, apropriada para granular. Os lotes foram preparados com as respectivas massas de excipientes e quantidades de dispersão aquosa de β -CD/ paracetamol utilizadas conforme a Tabela 2.

Tabela 2: Composição das amostras

Excipientes	Massa (g)	Dispersão β -CD/ paracetamol (ml)	Água (ml)
AMIDO	150	50	40
CELULOSE	150	50	30
LACTOSE	250	50	--

A massa úmida obtida foi granulada em um tamis 18 (abertura de malha = 1,00 mm). A secagem dos granulados foi realizada em estufa provida de circulação forçada de ar (Fabbe[®]-modelo 170), mantida a 30° C, por 24 horas, até que o teor de umidade residual fosse menor que 5%. Os grânulos secos foram calibrados em tamis 18 (abertura de malha =1,00 mm), tamis 120 (abertura de malha = 0,125 mm) e montados sobre o coletor. O material que ficou retido no coletor foi considerado como “pó fino” e não foi utilizado. Finalizado o processo, os granulados foram denominados GLE- amido, GLE- celulose, GLE- lactose.

A compressão do GLE- amido, GLE- celulose e GLE- lactose foi conduzida em máquina de comprimir de excêntrico Erweka[®] Korsh EKO, montada com jogo de matriz e punções planos de 12 mm de diâmetro e ajustada para produzir comprimidos de peso teórico de 0,500g. O equipamento possui uma escala arbitrária de força (0 a 10). Para a

compressão do GLE- amido, GLE- celulose, GLE- lactose o equipamento foi ajustado no nível 10 da escala do equipamento.

4.4. Obtenção do granulado em leito jorro (Processo II)

250ml de uma dispersão líquida de β -CD de concentração 18,5 mg/ml foi preparada em água destilada a 70°C e após total solubilização da β -CD foi adicionado paracetamol na concentração de 18,5 mg/ml. A dispersão β -CD/ paracetamol ficou sob agitação magnética até atingir a temperatura ambiente e incorporada a 200g de amido. O amido de milho foi escolhido como excipiente devido aos resultados apresentados pelos granulados obtidos pelo processo I, por apresentar um baixo custo e levando-se em conta também que a CD é obtida a partir do amido. A Figura 12 representa o segundo processo (Processo II) com a incorporação da dispersão líquida de β -CD/paracetamol em excipiente e secagem em leito fluidizado (leito de jorro).

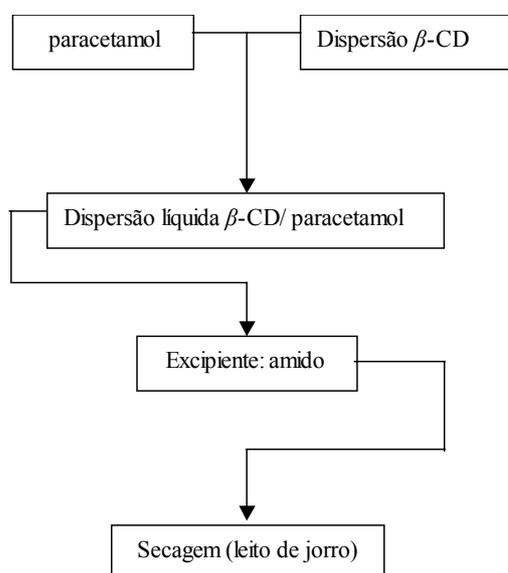


Figura 12: Esquema do processo II para obtenção de grânulos secos em leito de jorro

O secador tipo leito de jorro utilizado neste trabalho é composto por uma coluna cilíndrica de 140 mm de diâmetro e 830 mm de altura, acoplada a uma base cônica com ângulo interno de 60° e altura de 95 mm. O diâmetro do orifício de entrada do ar é de 22mm e a dispersão foi introduzida no sistema através de gotejamento controlado por uma bomba peristáltica digital (Masterflex[®]) com fluxo de 10 ml/min.

O sistema operacional, esquematizado na Figura 13, é constituído de um compressor, responsável pela alimentação do ar que vai promover o movimento de jorro no leito. O ar passa por um aquecedor e tem sua temperatura fixada e controlada (HW 2000, COEL LTDA).

Esferas de vidro de 2,6 mm de diâmetro foram empregadas como material inerte. A altura máxima de jorro estável e a velocidade mínima de jorro foram estabelecidas através do emprego dos métodos clássicos (MATHUR e EPSTEIN,1974).

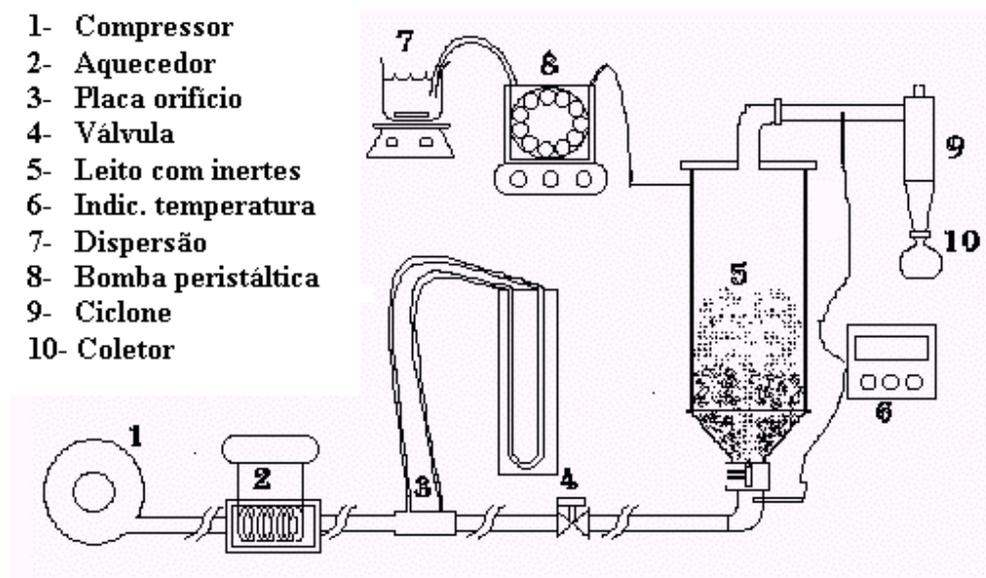


Figura 13: Diagrama esquemático do leito de jorro e periféricos

A vazão do ar é controlada por uma válvula gaveta e medida por uma placa de orifício calibrada. Estabelecido o jorro, iniciou-se o aquecimento do ar. Atingida a temperatura desejada, iniciou-se o processo de granulação. As condições operacionais empregadas são encontradas na Tabela 3.

Tabela 3: Condições operacionais empregadas na granulação do material

LEITO DE JORRO					
H_{\max} (m)	H/H_{\max}	V_{mj} (m ³ /min)	V/V_{mj}	T_i (°C)	T_s (°C)
0,28	0,33	0,0252	1,2	80	61

H_{\max} = altura máxima de jorro; H/H_{\max} = relação entre a altura utilizada (14 cm) e a altura máxima de jorro estável determinada (28 cm); V_{mj} = velocidade mínima de jorro; V/V_m = relação entre a velocidade empregada e a velocidade mínima de jorro; T_i = temperatura de entrada; T_s = temperatura de saída.

A vazão do ar foi calculada através do emprego de uma placa de orifício conectada a um tubo em U contendo mercúrio como fluido manométrico, segundo a equação 3:

$$V_0 = A \cdot C_d \sqrt{\frac{2(\rho_m \cdot g \cdot h)}{\rho(1 - \beta^4)}} \quad \text{Equação [3]}$$

onde:

V_0 = vazão volumétrica do ar (m³/s)

A = área do orifício (0,00005102m²)

C_a = coeficiente de calibração (0,61)

ρ = densidade do ar (Kg/ m^3)

ρ_m = densidade do fluido manométrico (Kg/ m^3)

g = aceleração da gravidade (m/s^2)

h = altura da coluna de mercúrio (0,144m)

β = relação entre o diâmetro do orifício e do tubo (0,40625)

Finalizado o processo, o granulado foi recolhido do coletor indicado na Figura 13 e denominado GLJ- amido.

A compressão do GLJ- amido foi conduzida em máquina de comprimir de excêntrico Erweka[®] Korsh EKO, montada com jogo de matriz e punções planos de 12 mm de diâmetro e ajustada para produzir comprimidos de peso teórico de 0,500g. O equipamento possui uma escala arbitrária de força (0 a 10). Para a compressão do GLJ- amido o equipamento foi ajustado no nível 8 da escala do equipamento.

4.5. Avaliação dos granulados obtidos pelos processos I e II

4.5.1. Umidade

A perda por dessecação do GLE- amido, GLE- celulose, GLE- lactose e do GLJ- amido foi determinada por método gravimétrico, empregando-se balança analítica com sistema de secagem por infravermelho. Amostras de aproximadamente 1g foram pesadas em bandejas de alumínio taradas, dessecadas por temperatura entre 75 e 100°C, sendo a leitura feita até se atingir peso constante (FRANCO, 2001).

4.5.2. Análise morfológica

A análise morfológica do GLE- amido, GLE- celulose e GLE- lactose foi realizada por captação de imagens , através de Lupa DMRXA (Leica[®]) utilizando o programa Leica[®] Qwin Image Systems e aumento de 80 vezes.

A análise morfológica da CD, paracetamol e GLJ- amido foi realizada por fotomicrografias obtidas por microscopia eletrônica (Microscópio eletrônico de varredura JSM T330A- JEOL[®]) de varredura. As amostras foram distribuídas sobre uma fita dupla-face aderida a um suporte de metal, revestidas sob atmosfera de argônio, com ouro coloidal e analisadas. As imagens fotomicrografadas obtidas foram avaliadas.

4.5.3. Distribuição Granulométrica

A determinação da granulometria (tamanho e distribuição), dependendo do tamanho da partícula, pode ser realizada por tamisação, microscopia óptica e eletrônica, por espalhamento de luz, por difração de laser entre outros métodos (BARBER, 1993).

A determinação da granulometria do GLE- amido, GLE- celulose e GLE-lactose foi realizada seguindo a metodologia prevista na Farmacopéia Brasileira (1988). O procedimento foi desenvolvido mecanicamente empregando-se um vibrador de tamises (Produtest[®]), acionado no ponto 8 da escala arbitrária (0 a 10) do equipamento e tamises padronizados superpostos, partindo-se das aberturas de malha maior diâmetro ao menor. Neste ensaio, cerca de 70g do GLE- amido, GLE- celulose e GLE-lactose foram colocados no tamis de maior malha e submetido à vibração, repetindo-se o procedimento em triplicata, durante 15 minutos. Os tamises utilizados, com suas respectivas aberturas de malha, são apresentados na Tabela 4.

Tabela 4: Número dos tamises e abertura da malha empregados na determinação granulométrica dos materiais secos em leito estático.

Número do tamis	Abertura da malha (mm)
20	0,840
30	0,590
50	0,297
60	0,250
80	0,177

Padrão <U.S.> proposto pelo National Bureau of Standards

A determinação da distribuição do tamanho das partículas do GLJ- amido foi realizada por captação de imagens, através de microscópio óptico DMRXA (Leica[®]), utilizando o programa Leica[®] Qwin Image Systems para quantificação. Foram medidos os diâmetros de uma amostragem mínima de 200 partículas, usando o método de Feret (PRISTA et. al., 2002).

Para a construção do gráfico de distribuição do tamanho de partículas o número de classes foi calculado, utilizando-se a equação 4 (VIEIRA, 1980):

$$k = 1 + 3,22 \log n \quad \text{Equação [4]}$$

onde:

k: número de classes

n: é o número de dados

4.5.4. Escoamento

Para estudar as características de escoamento do GLE- amido, GLE- celulose e GLE- lactose, utilizou-se o equipamento Granulate Flow tester Erweka[®] (GWF), que mede

o ângulo de escoamento e o tempo necessário para o material escoar. Foram utilizados os diâmetros de abertura de 12 mm e 9 mm. Para estudar as características de escoamento do GLJ- amido utilizou-se somente o diâmetro de abertura do funil de 12 mm.

4.5.5. Densidades aparentes bruta e compactada, índice de compressibilidade percentual e fator de Hausner

As densidades aparentes do GLE- amido, GLE- celulose, GLE- lactose e GLJ- amido foram determinadas, indiretamente, através das medidas de seus volumes aparentes.

Para o ensaio da densidade aparente bruta, o material foi colocado em uma proveta de 250 mL do equipamento Tapped Volumeter Erweka[®] (SVM 12), determinando-se a massa em balança semi-analítica Ohaus[®], modelo PL 400 (HANCOCK et al., 2001). A densidade aparente bruta foi calculada através da equação 5:

$$db = \frac{m}{Vb} \quad \text{Equação [5]}$$

onde:

db = densidade bruta

m = massa (g)

Vb = volume bruto (mL)

Para a determinação da densidade aparente compactada, procedeu-se da seguinte forma: o material foi colocado em uma proveta de 250mL do equipamento Tapped Volumeter (Erweka[®] SVM 12); após a colocação do material na proveta, esta foi inserida no equipamento. A cada 1250 batidas, realizou-se a leitura do volume ocupado pelo

material. Este procedimento foi repetido até que o volume aparente sofresse uma redução inferior a 2%, considerando-se volume compactado aquele lido na penúltima determinação e determinando-se a massa em balança semi-analítica Ohaus[®], modelo PL 400 (HANCOCK et al., 2001). A densidade aparente compactada foi calculada através da seguinte equação 6:

$$dc = \frac{m}{Vc} \quad \text{Equação [6]}$$

onde:

dc = densidade compactada (g/ml)

m = massa (g)

Vc = volume compactado (ml)

A partir dos valores de densidades aparentes brutas e compactadas, foi possível calcular o índice de compressibilidade percentual, IC%, através da equação 7 (VACHON e CHULIA, 1998).

$$IC\% = \frac{dc - db}{dc} \cdot 100 \quad \text{Equação [7]}$$

onde: IC% = Índice de Compressibilidade Percentual (%)

dc = densidade aparente compactada (g/mL)

db = densidade aparente bruta (g/mL)

Segundo a metodologia referendada por Guo (1985), o fator de Hausner foi determinado através do quociente entre as densidades de compactação e bruta, conforme equação 8:

$$FH = \frac{dc}{db} \quad \text{Equação [8]}$$

onde: FH = fator de Hausner
dc = densidade aparente compactada (g/mL)
db = densidade aparente bruta (g/mL)

4.5.6. Difração de raios X do GLJ- amido

A identificação da estrutura cristalina do paracetamol, da β -CD, da mistura física e do GLJ- amido foi realizada por difração de raios-X. Os difratogramas foram obtidos em um difratômetro de raios-X para policristais Siemens[®]D-5000, radiação $\text{CuK}\alpha$ monocromatizada por cristal grafite. Os dados foram tratados usando-se o programa Winmetric[®] e o refinamento dos parâmetros cristalográficos foi feito a partir dos dados de difração (2θ e intensidade). A velocidade de varredura usada foi de 0,3 segundos a cada $0,02^\circ$ em um intervalo de 20° até 120° .

4.5.7 Obtenção das curvas de DSC do GLJ- amido

Aproximadamente 2,6mg de paracetamol, β -CD, amido, mistura física e GLJ- amido foram colocados em cadinho de alumínio selado (DSC 50-SHIMADZU[®]). As curvas foram obtidas sob atmosfera de nitrogênio e razão de aquecimento de $10^\circ \text{C}/\text{min}$.

4.6. Avaliação dos comprimidos obtidos a partir dos processos I e II

4.6.1. Aspecto

Foram observados os caracteres visuais da forma farmacêutica obtida em relação à forma geométrica, superfície, coloração e presença de partículas ou material estranho à formulação.

4.6.2. Variação do peso

Foram pesados 20 comprimidos em balança analítica Ohaus[®] (modelo AS 200) e calculados a média e o desvio padrão.

4.6.3. Espessura

A espessura dos comprimidos foi medida em Micrômetro digital Mitutoyo[®] (precisão de 0,001 mm) em 20 unidades, em triplicata.

4.6.4. Resistência mecânica

Para avaliar a resistência mecânica dos comprimidos à pressão radial, mediu-se a dureza de 20 comprimidos através do Durômetro Schleuniger Pharmatron[®] (modelo 6D). Para o teste de friabilidade empregou-se friabilômetro tipo Roche, Erweka[®] (modelo TA 20). O teste foi realizado através da determinação do peso de 20 comprimidos isentos de pó e estes são submetidos a 100 quedas livres de uma altura de cerca de 13 cm dentro do tambor rotativo do equipamento. Depois do rolamento, determinou-se o peso dos comprimidos isentos de pó, exprimindo-se a friabilidade em função da percentagem de pó separado (Farmacopéia Brasileira, 1988).

4.6.5. Tempo de desintegração

Determinou-se o tempo necessário para os comprimidos desintegrarem. Foram analisadas 18 unidades em aparelho para medir tempo de desintegração Erweka[®] (modelo ZT-502), de acordo com os critérios estabelecidos pela Farmacopéia Brasileira, 1988. O equipamento é constituído por 6 tubos de vidro com 7,5 cm de comprimento, abertos e fixos em redes de 10 “mesh” no fundo dos mesmos. Para determinar o tempo de desintegração, colocou-se um comprimido em cada tubo e o suporte dos cestos foi mergulhado num recipiente de 1 litro com água, a $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ de modo que os comprimidos permanecessem 2,5 cm abaixo da superfície do líquido durante o seu movimento ascendente não se aproximando mais do que 2,5 cm do fundo do recipiente.

4.7. Análise estatística

Os resultados foram expressos estatisticamente por meio da análise de variância, Teste F e Teste Tukey utilizando o programa Sisvar, desenvolvido pelo Departamento de Ciências Exatas, Universidade Federal de Lavras (UFLA).

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1. Metodologia analítica

A metodologia analítica empregada foi a espectrofotometria sendo que a Figura 14 mostra que o comprimento de onda de máxima absorção do paracetamol foi de 243nm, resultado obtido a partir de uma varredura de uma solução aquosa de paracetamol de concentração 20 $\mu\text{g/ml}$ em espectrofotômetro na faixa de comprimento de onda de 200 a 400nm.

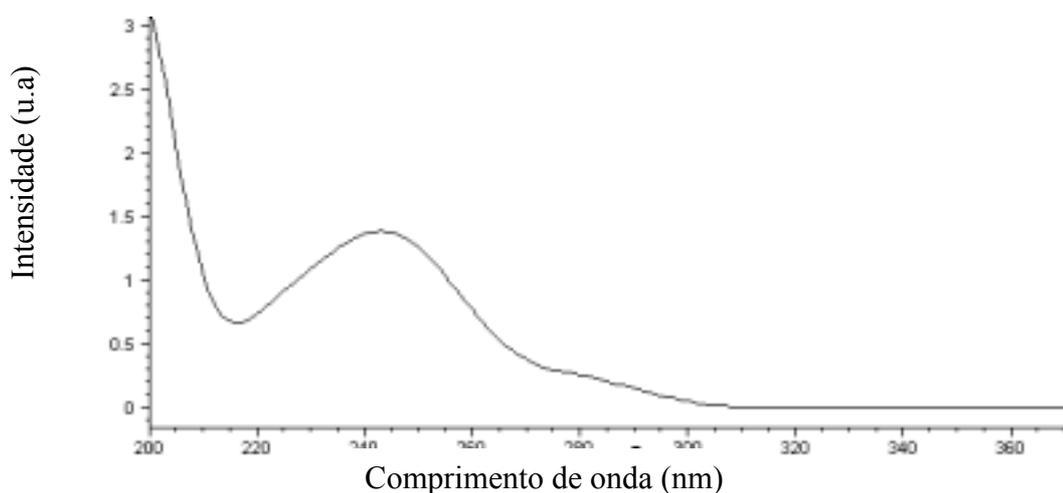


Figura 14: Espectro de absorção do paracetamol em solução aquosa na região do UV.

Através da análise dos valores de absorvâncias correspondentes às concentrações conhecidas de paracetamol em água destilada, expressos na Tabela 5, foi construída a curva analítica do paracetamol como mostra a Figura 15, em 243 nm, que corresponde ao comprimento de onda de máxima absorção do paracetamol na região do UV.

Tabela 5. Valores das absorvâncias das soluções aquosa do paracetamol obtidas por espectrofotometria no $\lambda = 243 \text{ nm}$.

Concentração ($\mu\text{g/ml}$)	Abs 1	Abs 2	Abs 3	\bar{x}	σ	CV
2,5	0,1552	0,1605	0,1624	0,159	0,0037	2,327
5,0	0,3240	0,3173	0,3108	0,317	0,0066	2,082
7,5	0,4668	0,4578	0,4995	0,475	0,0219	4,611
10,0	0,6295	0,6347	0,6153	0,627	0,0100	1,595
12,5	0,7540	0,7682	0,7634	0,762	0,0072	0,944
15,0	0,9075	0,9017	0,9072	0,906	0,0033	0,364

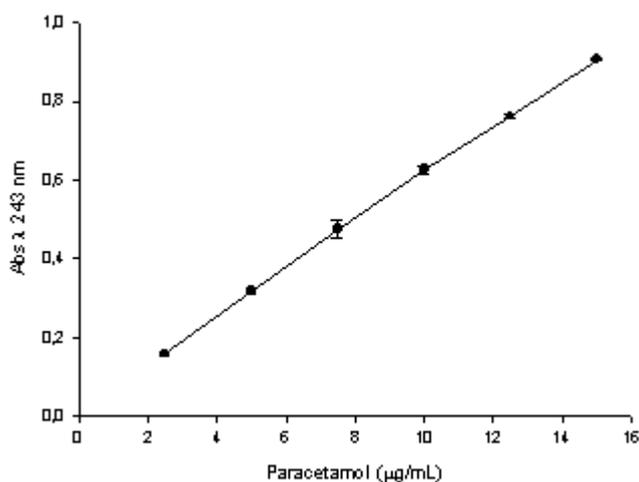


Figura 15: Curva analítica do paracetamol em água destilada (equação da reta: $y = 0,06469x + 0,00536$, $r^2 = 0,9997$)

5.2. Determinação da solubilidade do paracetamol em solução aquosa de β -CD.

A determinação da solubilidade do paracetamol em soluções aquosas de concentrações crescentes foi útil para avaliar a influência da β -CD na quantidade de fármaco solubilizado.

Na Figura 16, está representada uma isoterma de solubilidade, sendo evidente o aumento da concentração de paracetamol em água com o concomitante aumento da concentração de β -CD, indicando que as moléculas estão interagindo. Baseado nos dados da literatura, o aumento da solubilidade do paracetamol foi verificado até valores próximos ao limite de solubilidade da β -CD em água, que é de cerca de 16mM (FROMMING e SZEJTLI, 1994). A análise deste experimento evidencia uma isoterma do tipo A_p , com um discreto desvio positivo de linearidade que ocorre próximo ao limite de solubilidade da β -CD em água, sugerindo que mais de uma molécula de CD é complexada com uma molécula-hóspede.

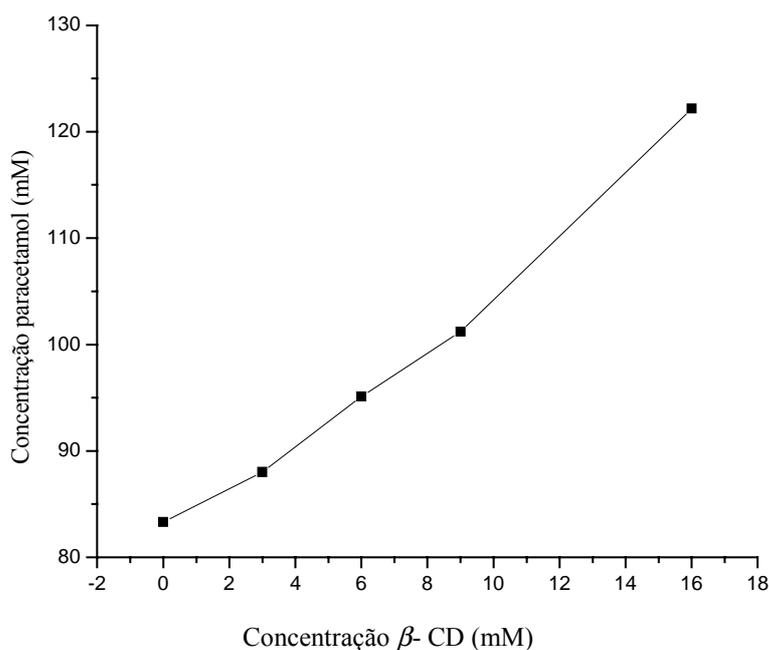


Figura 16: Isotherma de solubilidade

A Tabela 6 apresenta os resultados das concentrações do paracetamol em soluções aquosas de concentrações crescentes de β -CD. Verificou-se um aumento aproximadamente de 46% no valor da solubilidade do paracetamol em solução aquosa de β -CD 16 mM em relação à solubilidade do paracetamol em água.

Tabela 6: Influência da β -CD na solubilidade do paracetamol

Concentração de β -CD (mM)	Concentração paracetamol (mM)
0	83,3
3	88,0
6	95,11
9	101,20
16	122,16

5.3. Avaliação do granulado obtido pelo processo I

A análise dos resultados da quantidade da dispersão líquida de β -CD/paracetamol utilizada nos excipientes para obtenção do granulado e secagem em leito estático, Tabela 2 (p.29), demonstra que uma vez fixados 50ml de dispersão líquida de β -CD/paracetamol como líquido granulante, verificou-se a possibilidade de incorporar um volume maior de líquido para umedecimento tanto do amido quanto da celulose no que diz respeito ao ponto de granulação. Assim, foram adicionados 40 ml e 30 ml de água destilada, respectivamente, para completar o umedecimento do amido e da celulose. Por sua vez, o mesmo volume da dispersão líquida de β -CD/paracetamol (50 ml) foi considerado excessivo para umedecer 150g de lactose; experimentalmente, verificando-se para este volume de dispersão líquida de β -CD/paracetamol eram necessários 250g de lactose. A substituição da quantidade de água utilizada para se obter a massa para granulação pela dispersão líquida de β -CD/paracetamol no amido (40ml) e na celulose (30ml), implica em que tanto o amido quanto a celulose permitiriam mais fármaco incorporado.

- **Teor de umidade**

Trata-se de uma determinação importante, pois, a ausência total de umidade e o excesso podem dificultar a compressão do granulado. Os valores de umidade encontrados

no GLE- amido, GLE- celulose e GLE- lactose foram respectivamente, 1,29%; 4,3% e 0,5%. O tempo e a temperatura de secagem foram fixados em 24 horas a 30° C.

- **Análise morfológica**

As Figuras 17, 18 e 19 mostram que os granulados obtidos do GLE- amido, GLE- celulose e do GLE-lactose apresentam homogeneidade de formas de grânulos.

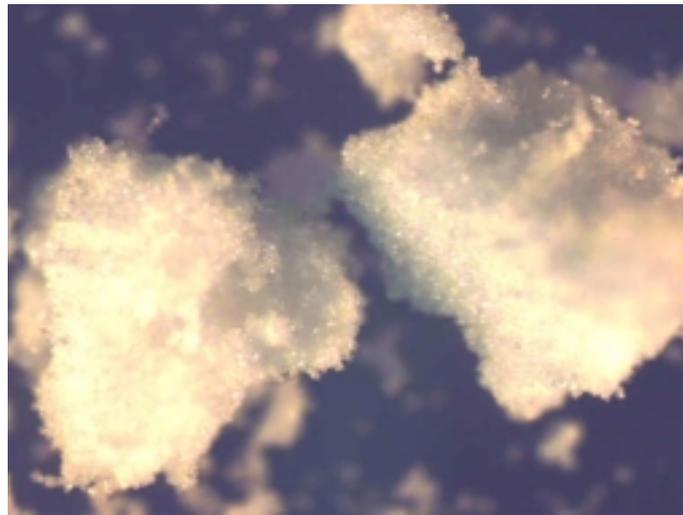


Figura 17: Fotomicrografia do GLE-amido (aumento 80x)

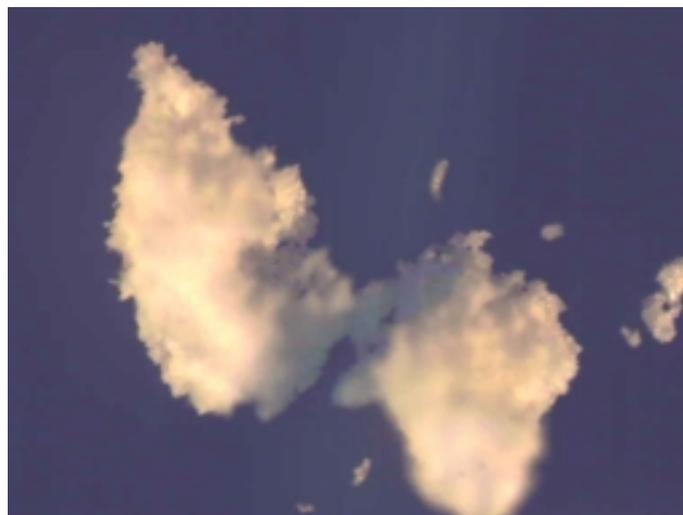


Figura 18: Fotomicrografia do GLE-celulose (aumento 80x)

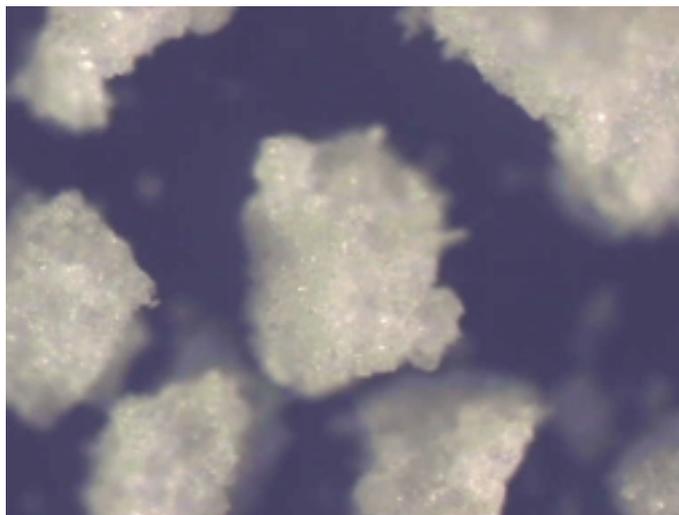


Figura 19: Fotomicrografia do GLE-lactose (aumento 80x)

- **Distribuição Granulométrica**

A análise granulométrica do GLE-amido, GLE-celulose e GLE-lactose foi realizada através do processo de tamisação. É um dos processos mais simples e provavelmente, o mais utilizado para a determinação de tamanho de partículas por ser econômico e rápido, embora o limite de aplicação seja normalmente considerado $50\mu\text{m}$, tamises com micromalhas estão disponíveis no mercado permitindo analisar partículas com menores dimensões (PARROT, 2001).

Como se vê na Figura 20, o GLE- amido, GLE- celulose e GLE- lactose apresentaram a mesma tendência de distribuição de tamanho, com maior porcentagem de grânulos retidos na faixa granulométrica acima de $250\mu\text{m}$

O GLE- amido apresentou a maior porcentagem de partículas com tamanhos maiores que $250\mu\text{m}$ (92,94%), o GLE- lactose apresentou um percentual de 88,30% e o GLE- celulose em torno de 66,50%. Segundo Staniforth (2005), partículas com tamanhos maiores que $250\mu\text{m}$ apresentam, normalmente, características de escoamento livre.

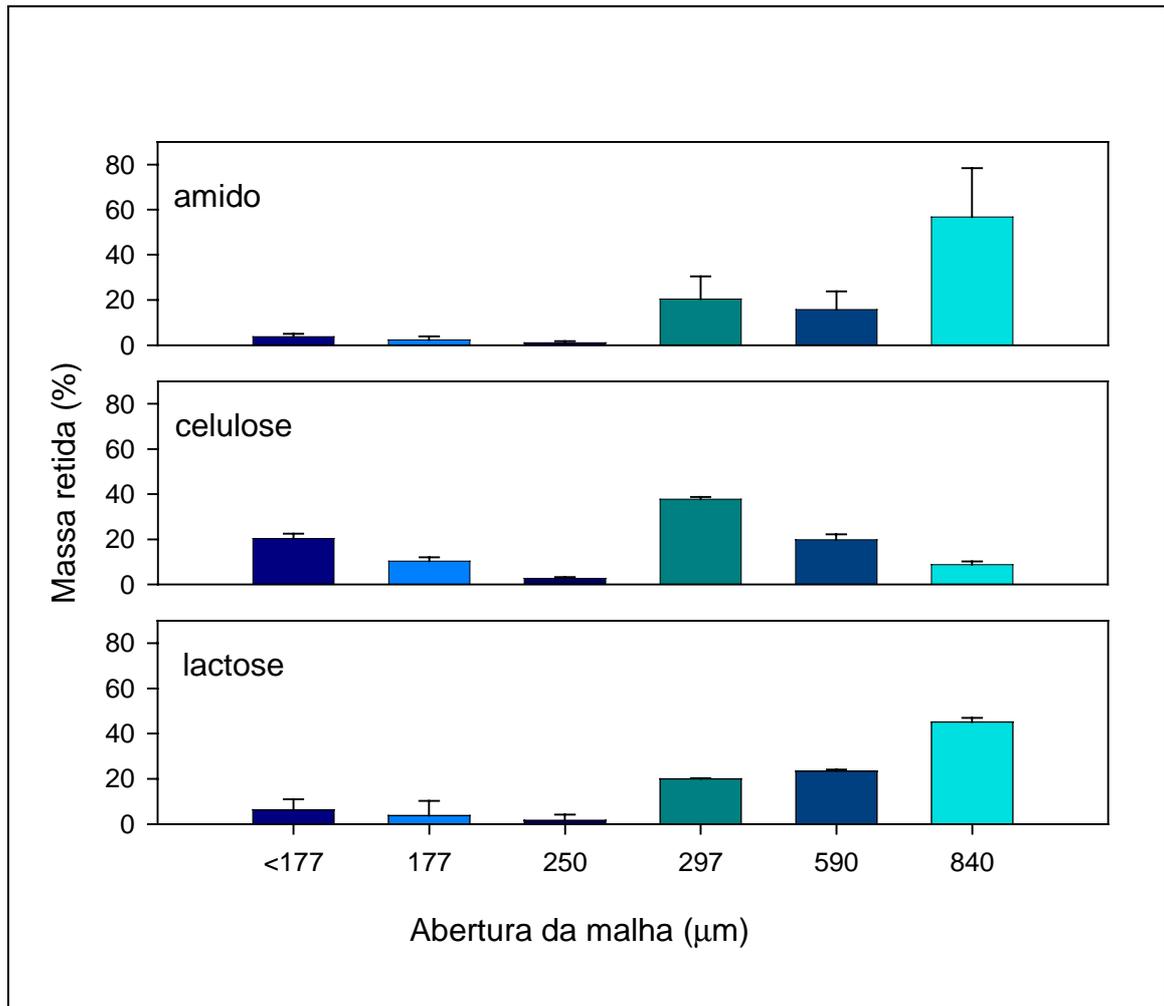


Figura 20: Distribuição do tamanho de partículas do GLE- amido, GLE- celulose e GLE- lactose

- **Características de escoamento**

As características de escoamento do GLE- amido, GLE- celulose e GLE- lactose foram avaliadas através das medidas da cotangente do ângulo de escoamento (Figura 21) e da velocidade de escoamento (Figura 22). Quanto menor é a cotangente do ângulo de escoamento e, portanto, maior o ângulo, melhor é o escoamento do material. Os GLE- amido, GLE- celulose e GLE- lactose apresentaram um escoamento livre e ininterrupto quando se utilizou abertura do funil de escoamento diâmetro de 12 mm. Um dos objetivos da granulação é, promover melhoria nas características de escoamento de materiais

particulados. Pós muito finos são comumente coesivos e, por esta razão, costumam apresentar dificuldade para escoar.

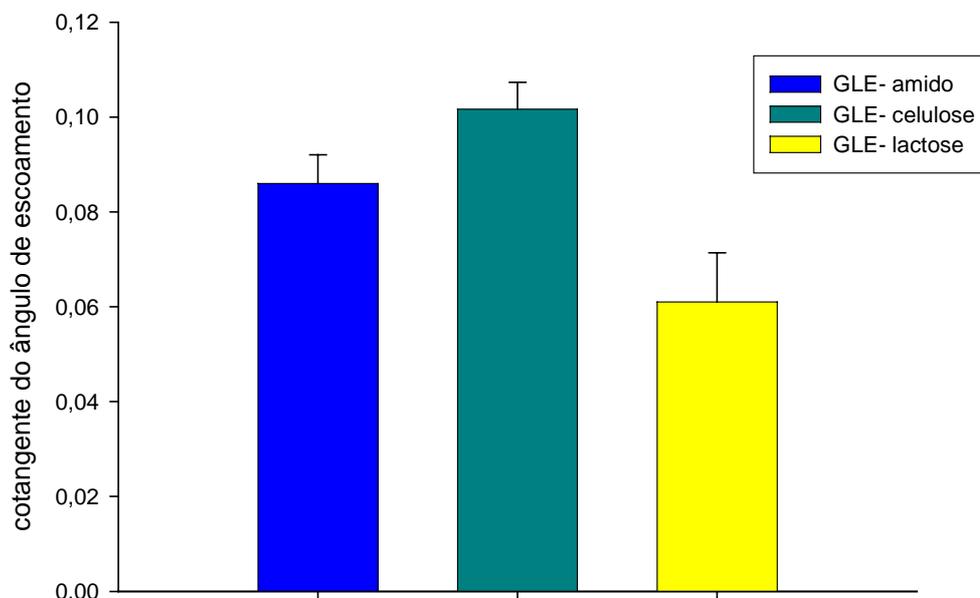


Figura 21: Cotangente do ângulo de escoamento: GLE- amido, GLE- celulose e GLE-lactose.

Abertura do funil de escoamento: 9mm. Valores médios (n=3) e desvio-padrão (barra de erro).

Comparativamente, pode-se dizer que os granulados GLE- lactose apresentaram o melhor escoamento, isto é, maior velocidade (16,76 g/s) e menor cotangente do ângulo de escoamento seguido do amido e da celulose. Este fato pode estar relacionado com dois fatores: umidade dos granulados (0,5% para o GLE- lactose, 1,29% para o GLE- amido e 4,3% para o GLE- celulose) e como se verá a seguir, a maior densidade dos granulados do GLE- lactose. Considerando-se que uma umidade residual nos granulados pode, dentro de certos limites, auxiliar a aglutinação das partículas no momento da compressão assim como o excesso de umidade pode prejudicar a habilidade para escoar.

Os resultados obtidos na análise da velocidade de escoamento (Figura 22) confirmam os resultados da cotangente do ângulo de escoamento (Figura 21).

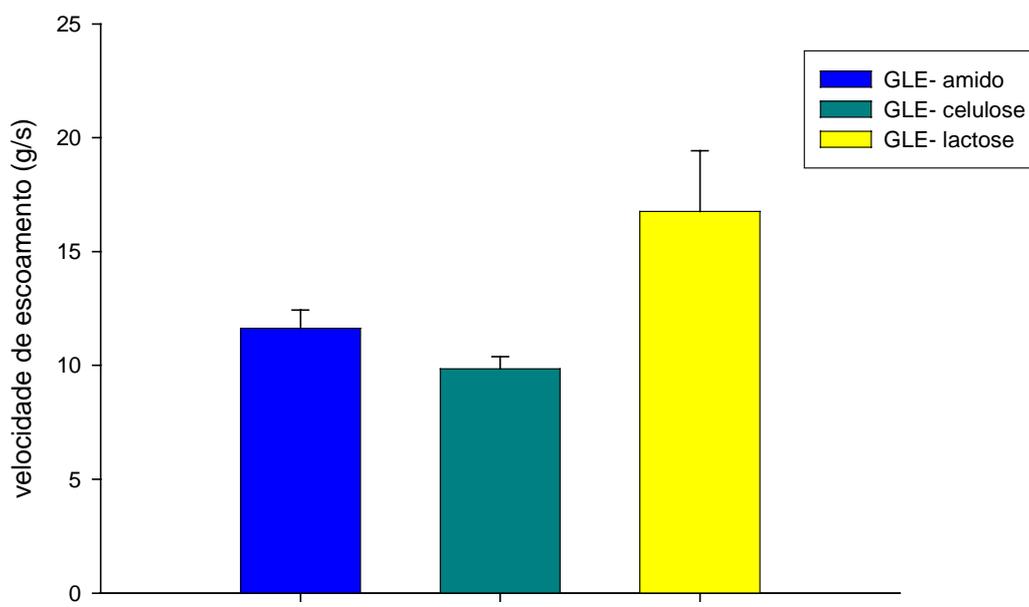


Figura 22: Velocidade de escoamento: GLE- amido, GLE- celulose e GLE- lactose. Abertura do funil de escoamento: 12mm. Valores médios (n=3) e desvio-padrão (barra de erro).

As Figuras 23 e 24 mostram os valores da cotangente do ângulo de escoamento e a velocidade de escoamento do GLE- amido, GLE- celulose e GLE- lactose, respectivamente, utilizando a abertura do funil de 9mm. A diminuição na abertura do funil de escoamento implicou em queda da velocidade de escoamento e brusco aumento da cotangente do ângulo de escoamento assim como diminuição nos valores do ângulo de escoamento. Todos os granulados secos em estufa, quando testados quanto ao escoamento na abertura do funil de 9mm, apresentaram velocidades de escoamento menores que 4g/s, porém o escoamento ainda foi livre e sem momentos de bloqueio.

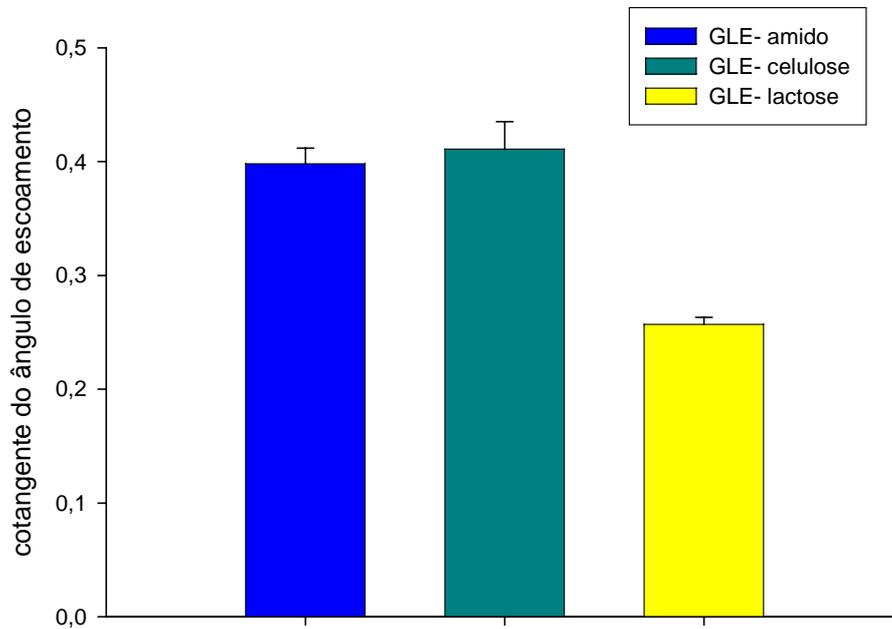


Figura 23: Cotangente do ângulo de escoamento: GLE- amido, GLE- celulose e GLE-lactose.

Abertura do funil de escoamento: 9mm. Valores médios (n=3) e desvio-padrão (barra de erro).

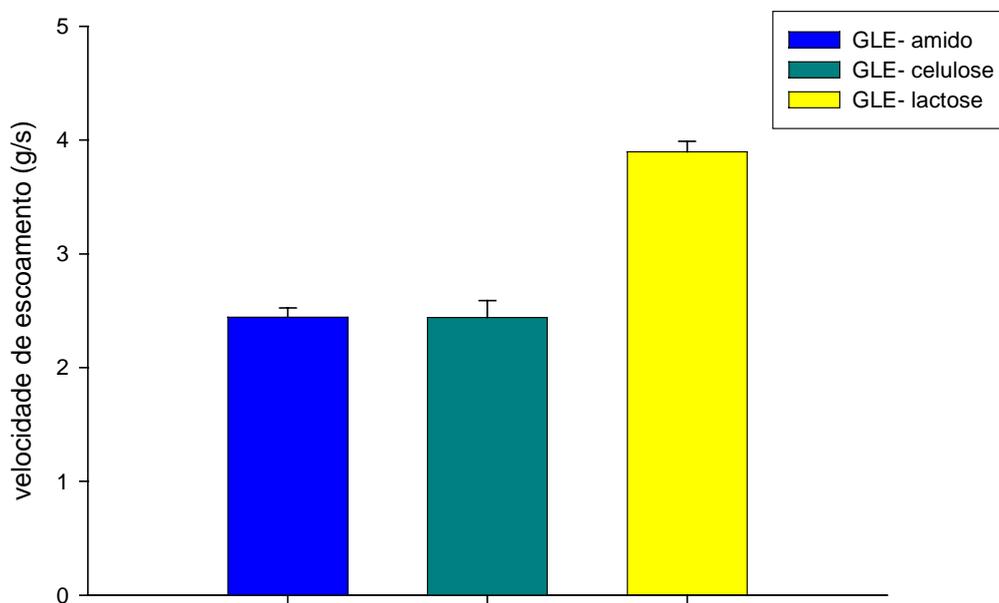


Figura 24: Velocidade de escoamento: GLE- amido, GLE- celulose e GLE- lactose. Abertura do

funil de escoamento:9mm. Valores médios (n=3) e desvio-padrão (barra de erro).

- **Densidades aparentes bruta e compactada**

Os resultados das densidades do GLE- amido, GLE- celulose e GLE- lactose a seguir (Tabelas 7 e 8), confirmam os resultados de velocidade de escoamento (Figura 22). Os granulados do GLE- lactose apresentaram a maior velocidade de escoamento o que condiz com os dados de densidades pois é sabido que o escoamento de um pó ou granulado ocorre sob a influência da força gravitacional e as partículas densas são normalmente menos coesivas que as partículas de menor densidade, porém, de mesmo tamanho e forma (STANIFORTH, 2005).

Tabela 7: Densidade aparente bruta do GLE- amido, GLE- celulose e GLE- lactose

DENSIDADE APARENTE BRUTA (g/ml)			
AMOSTRA	GLE- AMIDO	GLE- CELULOSE	GLE- LACTOSE
1	0,3516	0,2550	0,4815
2	0,3568	0,2661	0,4870
3	0,3538	0,2726	0,4908
\bar{x}	0,354	0,265	0,486
σ	0,0026	0,0089	0,0047

Tabela 8: Densidade aparente compactada do GLE- amido, GLE- celulose e GLE- lactose.

DENSIDADE APARENTE COMPACTADA (g/ml)			
AMOSTRA	GLE- AMIDO	GLE- CELULOSE	GLE- LACTOSE
1	0,4107	0,2951	0,5279
2	0,4168	0,3108	0,5339
3	0,4293	0,3185	0,5381
\bar{x}	0,419	0,308	0,533
σ	0,0095	0,0119	0,0051

- **Determinação do fator de *Hausner* e índice de compressibilidade percentual.**

Através dos resultados de densidades aparente bruta e densidade aparente compactada mostrados nas Tabelas 7 e 8 calculou-se o índice de compressibilidade (IC%) e o fator de *Hausner* (FH). Segundo Marshall (2001), valores de índice de compressibilidade inferiores a 15% refletem, normalmente, um escoamento fácil das partículas da amostra, enquanto que, valores superiores a 25% são obtidos com materiais cujas características de compressão são inadequadas. O GLE- amido, GLE- celulose e GLE- lactose apresentaram valores para o índice de compressibilidade menores que 25%, indicando que os granulados apresentam boas características de compressão.

Os valores calculados do fator de *Hausner* (FH) e do índice de compressibilidade (IC%) para o GLE- amido, GLE- celulose e GLE- lactose são mostrados na Tabela 9. Para *Hausner*, a razão entre a densidade aparente compactada e a densidade aparente bruta estava relacionada com o atrito entre as partículas (STANIFORTH, 2005). Pós em que o atrito é mínimo apresentam razões de densidades aproximadamente 1,2; enquanto que pós de maior coesividade apresentam razões de *Hausner* superiores a 1,6. Aceita-se que valores menores que 1,25 indicam um bom escoamento enquanto valores maiores que 1,25 indicam que o material apresenta dificuldade para escoar. O GLE- amido, GLE- celulose e GLE- lactose apresentaram fator de *Hausner* inferior a 1,25 o que está de acordo com os resultados obtidos com o índice de compressibilidade e com velocidade, ângulo e cotangente do ângulo de escoamento, sugerindo que os granulados apresentam um escoamento adequado e são compressíveis. Mais uma vez, os resultados apontam para uma vantagem na lactose sobre os demais excipientes.

Tabela 9: Índice de compressibilidade percentual e fator de *Hausner* do GLE- amido, GLE- celulose e GLE- lactose

GRANULADOS	IC (%)	FATOR DE <i>HAUSNER</i>
GLE- AMIDO	15,48	1,18
GLE- CELULOSE	14,14	1,16
GLE- LACTOSE	8,70	1,10

5.4. Compressão do granulado obtido pelo processo I

O peso teórico estabelecido para os comprimidos foi 500mg. Quando submetido à compressão, o GLE- lactose originou comprimidos com *capping*. *Capping* ou descabeçamento é o termo usado para descrever a separação parcial ou completa das coroas superior ou inferior do resto do comprimido. Laminação significa a divisão do comprimido em duas ou mais camadas distintas. Normalmente, estes problemas de processamento são detectados imediatamente após a compressão; no entanto, o descabeçamento ou laminação pode ocorrer horas ou mesmo dias após a formação do comprimido. O fenômeno tem sido descrito como resultante da retenção de ar no comprimido, o qual pode estar sob pressão aproximadamente igual à da pressão de compressão, o que durante a ejeção do comprimido poderia ocasionar a quebra das ligações formadas entre as partículas. A retenção de ar tem tendência a ocorrer, sobretudo quando se usam materiais que tenham partículas de dimensões reduzidas (MARSHALL, 2001).

Uma recuperação elástica acentuada, que permita liberar as várias tensões existentes num comprimido quando associada a um material com ligações fracas, é outro fator importante. Alguma solução que permita reduzir a elasticidade do material deve ser utilizada, como a inclusão de excipientes na formulação que aumentem a força de ligação entre as partículas e que proporcione ao material em compressão um componente que se

deforme plasticamente, libertando as tensões que surgem. Redução da força de compressão, velocidades mais lentas de compressão e teor de umidade adequado são alguns fatores que permitem minimizar ou eliminar o problema de descabeçamento (MARSHALL, 2001).

As causas do descabeçamento nos comprimidos do GLE- lactose podem estar relacionadas à excessiva força de compressão que foi utilizada, cujo valor na escala arbitrária do equipamento foi de 10 e à baixa umidade residual do granulado cujo valor foi de 0,5% . Segundo Prista e colaboradores (2002), como regra geral, os valores de umidade dos granulados devem estar entre 1 a 3%, sendo que um teor de umidade muito alto favorece a aglomeração das partículas, desfavorecendo o fluxo na máquina de comprimir e valores inferiores a 1% podem afetar o comportamento desses materiais e do produto final, provavelmente impedindo a formação de pontes líquidas entre as partículas e conseqüentemente a não consolidação do compacto.

O GLE- amido apresentou o valor de umidade de 1,29%, o qual se encontra na faixa sugerida por Prista e colaboradores (2002), favorecendo a formação de pontes líquidas entre as partículas e contribuindo na formação do compacto. O GLE- celulose apresentou valor de 4,3% de umidade, sugerindo que mesmo um valor acima de 3% pode não prejudicar a formação do compacto.

O valor teórico de paracetamol incorporado em cada comprimido do GLE- amido e GLE- celulose, foi de aproximadamente 3,08mg sendo que para massas iguais de amido e celulose foram utilizados a mesma quantidade de dispersão líquida β -CD/paracetamol (50ml). Em cada comprimido do GLE- lactose o valor teórico de paracetamol incorporado é de aproximadamente 1,85 mg, sendo que para um volume de 50 ml de dispersão líquida de β -CD/paracetamol foram necessários 250g de lactose. É importante ressaltar que, se a quantidade de água utilizada fosse substituída por uma mesma quantidade de dispersão

líquida β -CD/paracetamol, o amido e a celulose seriam os excipientes que possibilitariam a incorporação de mais fármaco.

5.5. Avaliação do granulado obtido pelo processo II

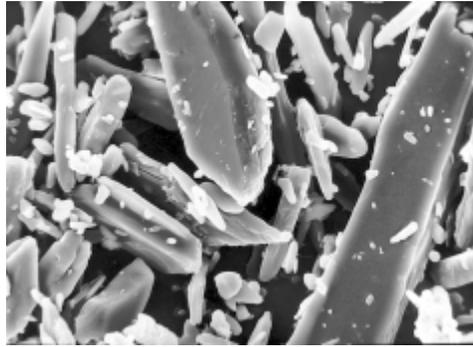
A quantidade da dispersão líquida de β -CD/paracetamol utilizada no excipiente para obtenção do granulado em leito de jorro foi 250 ml da dispersão líquida de β -CD/paracetamol em 200g de amido. Esta quantidade de dispersão líquida de β -CD/paracetamol foi necessária para obtenção de uma dispersão β -CD/paracetamol /amido para que o sistema, controlado por uma bomba peristáltica digital, conseguisse introduzir através de gotejamento a referida dispersão no leito de jorro.

- **Teor de umidade**

O valor de umidade encontrado no GLJ- amido foi de 3,6%. Conforme já discutido, este teor de umidade, se não prejudicar o escoamento, pode auxiliar a compressão do material.

- **Análise morfológica da CD, paracetamol e GLJ- amido**

A Figura 25 mostra a forma cristalina do paracetamol. O paracetamol apresenta um sistema cristalino monoclinico e prismático (MERCK INDEX, 2001). A Figura 26 mostra os cristais típicos de β - CD. Tais cristais possuem dimensões de algumas dezenas de micra, superfície lisa e contornos bem definidos (JESUS, 2006).



‘ **Figura 25:** Fotomicrografia do paracetamol (aumento 750x)

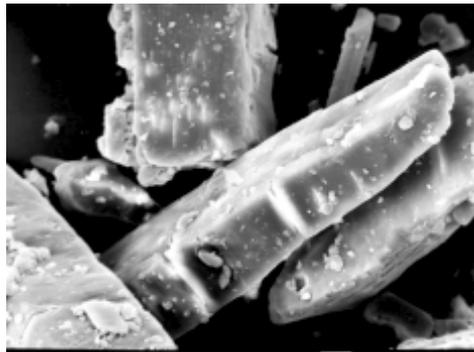


Figura 26: Fotomicrografia da β -CD (aumento 750x)

Summers e Aulton (2005), que reportam que grânulos produzidos em leito fluidizado são semelhantes aos produzidos a partir de granulação por tamisação, porém são mais porosos. O que se vê nas Figuras 27 e 28 são grânulos bastante regulares quanto à forma e ao tamanho e de superfície pouco rugosa.

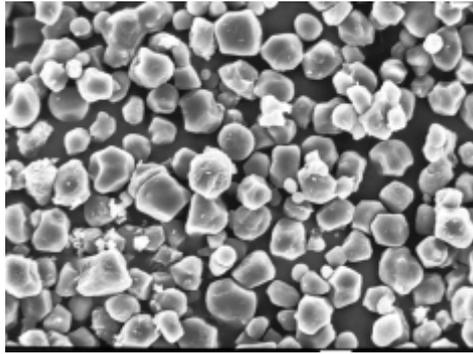


Figura 27: Fotomicrografia do GLJ- amido (aumento 750x)

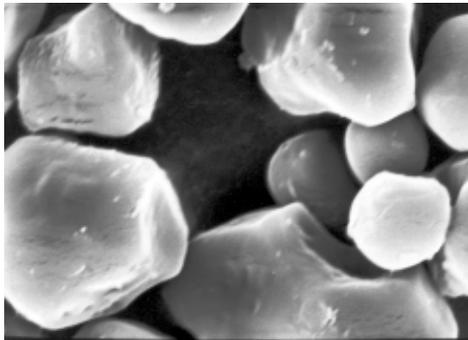


Figura 28: Fotomicrografia do GLJ-amido (aumento 3500x)

- **Distribuição Granulométrica**

A Figura 29 apresenta a distribuição do tamanho de partículas do GLJ- amido. Através desta análise, foi possível verificar que a totalidade das amostras apresentou distribuição do tamanho de partículas praticamente uniforme, pois mais de 80% do material apresentou diâmetro de Feret, que é a distância entre duas tangentes traçadas nas extremidades da partícula e que são paralelas a uma direção previamente especificada (PRISTA et al., 2002), compreendido entre 3 e 11,0 μm .

Considerando o ponto médio das classes de frequência de tamanho de partículas, podemos observar que os valores de moda que é o evento ou categoria de eventos que ocorre com maior frequência e mediana, que é o valor da variável aleatória a partir do qual metade dos casos se encontra acima do valor e metade se encontra abaixo, foi de 9 (nove). A média aritmética pode ser considerada um resumo de distribuição como um todo dos valores foi de 8,7. A proximidade dos valores observados de moda, mediana e média aritmética confirma uma distribuição do tamanho de partículas bem uniforme.

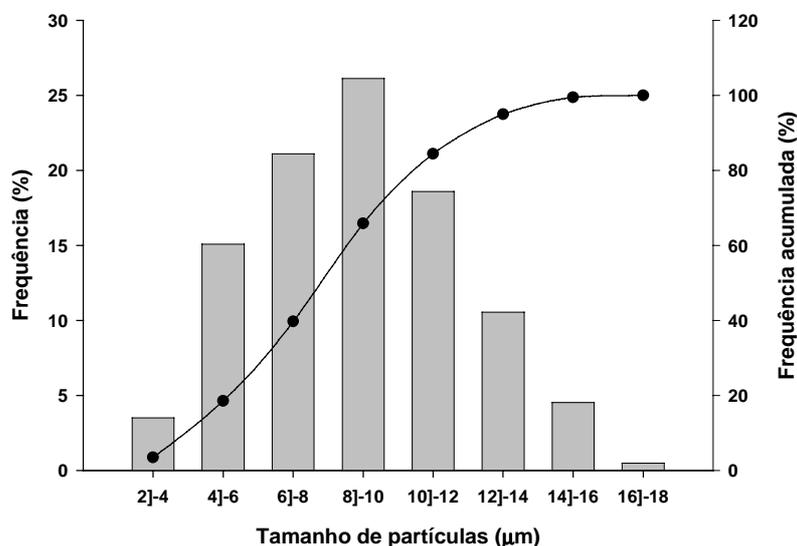


Figura 29: Distribuição do tamanho de partículas do GLJ- amido

A uniformidade do tamanho de partículas apresentada é uma característica extremamente importante, pois origina maior uniformidade na velocidade de dissolução das partículas levando conseqüentemente a uma velocidade de liberação mais uniforme do fármaco (ANSEL et al., 2000).

- **Características de escoamento**

A habilidade de escoamento do GLJ- amido foi avaliada nas mesmas condições dos granulados secos em estufa. Verificou-se que o GLJ- amido não escoar na abertura de 12 mm. A coesão e a adesão são fenômenos que ocorrem na superfície e, por isso, o tamanho de partícula influi no escoamento. Segundo Staniforth (2005), a medida que o tamanho de partícula torna-se menor que 100 μm , os pós tendem a serem coesivos e os problemas de fluxo surgem com maior probabilidade. A Figura 29 mostra que, na distribuição do tamanho de partículas do GLJ- amido mais de 80% das partículas apresentam entre 3 e 11,0 μm o que pode justificar a dificuldade do material escoar.

Lin e Kao (1989) obtiveram partículas sólidas de β -CD e paracetamol utilizando a técnica do *spray-drying*. Os autores reportam que as partículas apresentaram tamanho em torno de 9,6 μm e elevada porosidade, ocasionando um escoamento ruim.

- **Densidades aparentes bruta e compactada**

As Tabelas 10 e 11 mostram resultados de densidades aparente bruta e densidade aparente compactada do GLJ- amido e esses resultados também foram empregados para o cálculo do índice de compressibilidade (IC) e do fator de *Hausner* (FH) apresentados na Tabela 12.

Tabela 10: Densidade aparente bruta do GLJ- amido

DENSIDADE APARENTE BRUTA (g/ml)	
AMOSTRA	GLJ- AMIDO
1	0,4499
2	0,4566
3	0,4568
\bar{x}	0,454
σ	0,0040

Tabela 11: Densidade aparente compactada do GLJ- amido

DENSIDADE APARENTE COMPACTADA (g/ml)	
AMOSTRA	GLJ- AMIDO
1	0,5328
2	0,5136
3	0,5139
\bar{x}	0,520
σ	0,0110

- **Determinação do fator de *Hausner* e índice de compressibilidade percentual**

Observa-se que o GLJ- amido apresentou valor para o IC (%) menores que 15% e valor de FH inferior a 1,25 indicando também que o granulado apresenta boas características de compressão.

Tabela 12: Índice de compressibilidade percentual e fator de *Hausner* do GLJ- amido.

MATERIAL	IC (%)	FATOR DE <i>HAUSNER</i>
GLJ- AMIDO	12,71	1,15

- **Difração de raios X**

As análises de difração de raios X podem ser utilizadas para avaliar qualquer mudança no grau de cristalinidade das substâncias. A Figura 30 apresenta os difratogramas de raios X das amostras de paracetamol, β -CD e GLJ- amido. O paracetamol é um fármaco que se apresenta na forma cristalina e o difratograma apresenta picos finos de grande intensidade em $2\theta = 23^\circ$, $2\theta = 24^\circ$ e $2\theta = 26^\circ$, bem como a β -CD, que apresenta um pico de crescimento preferencial da estrutura cristalina com grande intensidade em $2\theta = 19^\circ$. No difratograma observamos que o GLJ- amido não apresenta picos finos, indício de sua natureza amorfa.

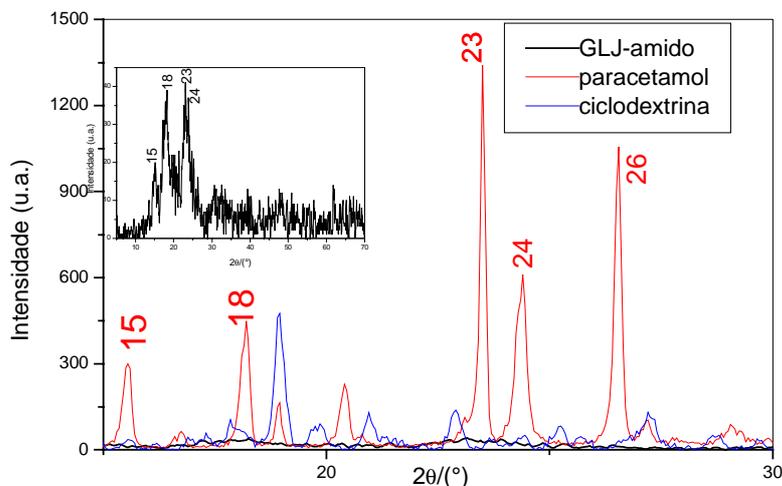


Figura 30: Difratograma do paracetamol , β -CD e GLJ- amido

Na Figura 31, verificamos a presença nos difratogramas da mistura física dos picos característicos do paracetamol e β -CD e no GLJ-amido uma mudança na intensidade dos picos na faixa de absorção padronizada. Esses picos são menos intensos e mais largos no GLJ-amido o que poderia ser um indicativo da ocorrência de uma diluição. No entanto, os resultados expressos nas Tabelas 13 e 14 demonstram que a meia altura de determinados picos no difratograma do GLJ- amido é maior que a largura à meia altura dos picos no difratograma da mistura física. De acordo com a equação de Scherrer (Equação 2, pág. 16), a largura à meia altura e o tamanho do cristal são grandezas inversamente proporcionais. Como o tamanho do cristal está relacionado com a extensão do grau de cristalinidade, quanto maior o tamanho do cristal, maior o número de planos cristalográficos nas direções hkl e, portanto, maior o grau de cristalinidade. Este fato sugere que o difratograma do GLJ-amido por apresentar picos em que a largura à meia altura são maiores, apresenta cristais com dimensões menores e conseqüentemente, um menor grau de cristalinidade (KLUG e ALEXANDER, 1974). Com esses resultados, descarta-se a ocorrência de diluição.

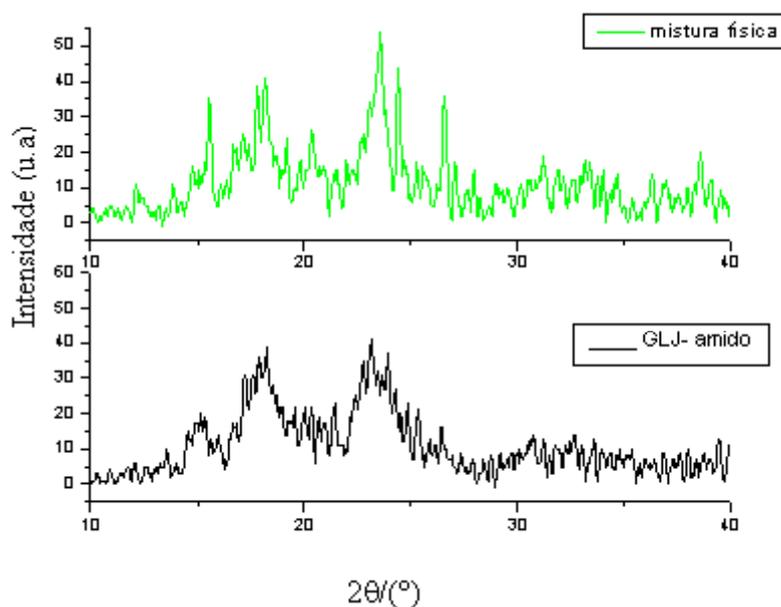


Figura 31: Difratograma da mistura física e do GLJ- amido

Tabela 13. Medidas da largura em determinados ângulos do difratograma (mistura física)

MISTURA FÍSICA	
(2θ)	LARGURAS (Å)
15,536	0,21652
18,050	0,59435
23,487	1,0974

Tabela 14. Medidas da largura em determinados ângulos do difratograma (GLJ-amido)

GLJ- amido	
(2θ)	LARGURAS (Å)
15,208	1,4276
18,013	1,1837
23,296	1,5441

- **Obtenção das curvas de DSC**

Em uma revisão sobre análises térmicas de CDs e complexos de inclusão, Giordano e colaboradores (2001) mostraram que um termograma da β -CD pode ser dividido em 3 partes: (1) um primeiro pico referente à perda de moléculas de água de solvatação para o

ambiente, em temperaturas até 120 °C; (2) um segundo pico onde ocorre a degradação térmica, acompanhada de oxidação pelo ar, e que se inicia em temperaturas acima de 250°C no estado sólido e continua no estado líquido (após a fusão, que ocorre próximo a 300°C) e (3) combustão, em temperaturas acima de 300°C.

O termograma da β -CD, entre 50°C e 250°C está representado na Figura 32, onde é possível observar um pico em 88,60°C, provavelmente relativo à perda das águas de solvatação da cavidade.

Observando-se a curva DSC do paracetamol, verificamos um pico endotérmico em 169,45°C, correspondente ao ponto de fusão do fármaco. A curva DSC do amido, mostra um pico endotérmico largo entre 40 e 150 °C, referente à desidratação.

O desaparecimento do pico endotérmico do paracetamol no GLJ- amido em relação à mistura física pode ser atribuído a mudança do estado cristalino do paracetamol para o estado amorfo, dados que estão em concordância com os resultados da difração de raios-X.

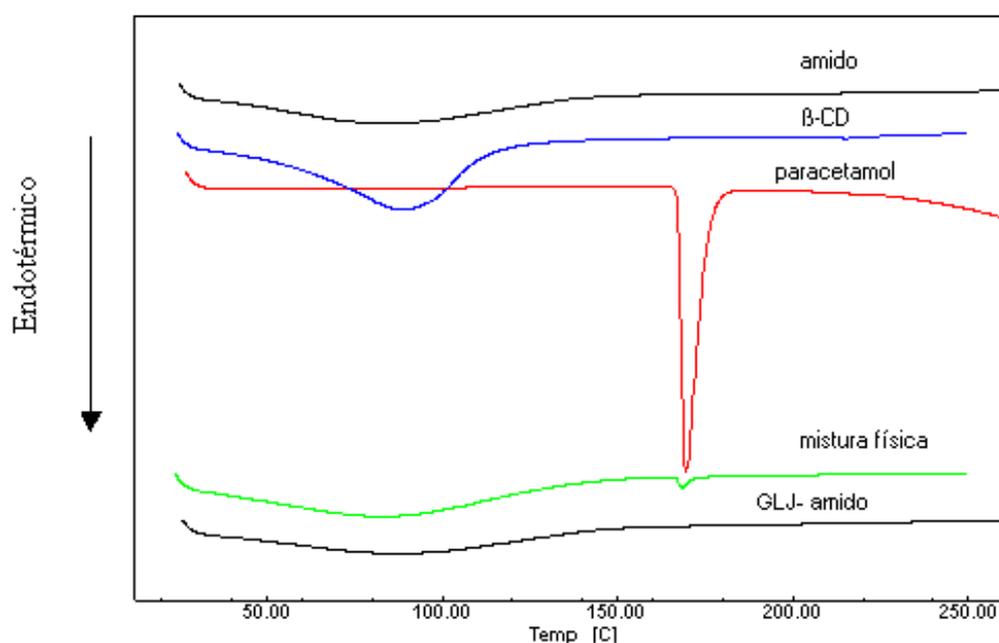


Figura 32: Curvas DSC do amido, β -CD, paracetamol, mistura física e GLJ-amido.

5.6. Compressão do granulado obtidos pelo processo II

O peso teórico estabelecido para os comprimidos do GLJ- amido também foi de 500mg. Para a compressão do GLJ- amido, o equipamento foi ajustado no nível 8 da escala de compressão o que, aliado a um teor de umidade de 3,6%, provavelmente possibilitou a formação de pontes líquidas entre as partículas e contribuiu na formação do compacto.

O valor teórico da quantidade de paracetamol incorporado em cada comprimido do GLJ- amido foi de aproximadamente 11,6mg; lembrando que para uma massa de amido de 200g, foram utilizados 250 ml da dispersão líquida β -CD/paracetamol.

5.7. Avaliação dos comprimidos obtidos a partir do processo I e II

- **Aspecto**

No que diz respeito ao aspecto dos comprimidos como se observa nas Figuras 33, 34 e 35, apresentaram as seguintes características: superfícies lisas e sem rugosidades, coloração branca, circulares, planos e isentos de material estranho. Na Figura 36 observamos os comprimidos do MLE- lactose que apresentaram *capping*, como citado no item 5.4.



Figura 33: Comprimidos obtidos do GLE-amido



Figura 34: Comprimidos obtidos do GLE-celulose



Figura 35: Comprimidos obtidos do GLJ-amido



Figura 36: Comprimidos obtidos do GLE-lactose

- **Variação de peso**

A Figura 37, mostra a variação de peso dos comprimidos. O peso médio dos comprimidos do GLE- amido foi de 0,495 g e o peso médio dos comprimidos do GLE-celulose de 0,510 g. Esses valores não ultrapassaram 5% em relação ao peso teórico (0,500 g), atendendo às especificações da Farmacopéia Brasileira (1988). Tal comportamento vem em concordância com as características de escoamento destes materiais, já que um escoamento adequado deve permitir um preenchimento homogêneo da câmara de compressão e, conseqüentemente, originar comprimidos com grande homogeneidade de peso.

Por sua vez, os comprimidos obtidos com o GLJ- amido apresentaram peso médio de 0,514 mg, ou seja, também não apresentaram variação de peso acima de 5% em relação ao peso teórico, dados que estão em concordância com o IC e FH (Tabela 9). Sendo assim, todas as unidades testadas encontram-se dentro dos limites estabelecidos, isto é, variação máxima de $\pm 5\%$ em relação ao peso teórico.

Vale lembrar que a Farmacopéia Brasileira (1988) leva em consideração o peso médio das unidades. Além disto, pode-se tolerar duas unidades fora dos limites especificados desde que nenhuma esteja acima ou abaixo do dobro das porcentagens indicadas.

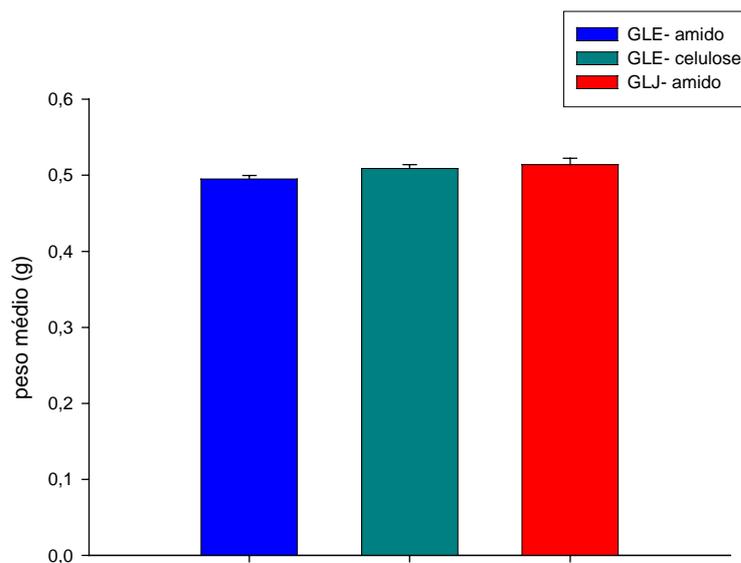


Figura 37: Variação de peso dos comprimidos: GLE- amido, GLE- celulose e GLJ- amido. Valores médios (n=20) e desvio-padrão (barra de erro).

- **Espessura e Dureza**

A dureza de um comprimido, tal como sua espessura, é função do enchimento da matriz e da força de compressão empregada (BANKER e ANDERSON, 2001). Os resultados apresentados na Figura 39 demonstram que a dureza dos comprimidos aumenta e obviamente a espessura diminui (Figura 38).

Os comprimidos obtidos a partir do GLE- amido apresentaram valores de dureza superiores ao GLJ- amido, sendo que utilizou-se uma força maior na compressão correspondente ao nível 10 da escala do equipamento para o GLE- amido, enquanto que para o GLJ- amido foi utilizada uma força correspondente ao nível 8 na escala do equipamento. Os comprimidos de ambos os materiais apresentaram valores de dureza adequados que denotam a formação de compactos coesivos. Com GLE- celulose não foi possível a obtenção de comprimidos de dureza adequada.

Os comprimidos GLE- amido e GLJ- amido apresentaram valores de dureza maiores que 30N, o que está de acordo com o valor preconizado pela Farmacopéia Brasileira (1988). Os comprimidos do GLE- celulose apresentaram resultados de espessura maiores, coerentemente com os resultados de dureza.

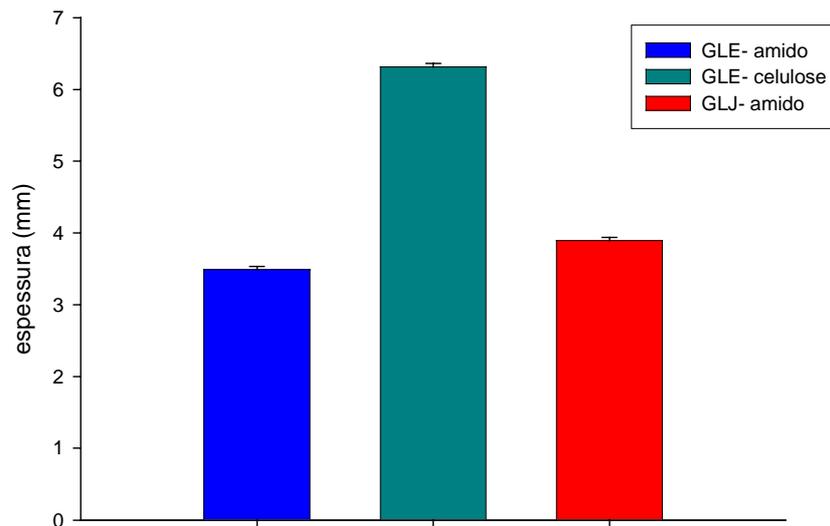


Figura 38: Espessura dos comprimidos: GLE- amido, GLE- celulose e GLJ- amido. Valores médios (n=20) e desvio-padrão (barra de erro).

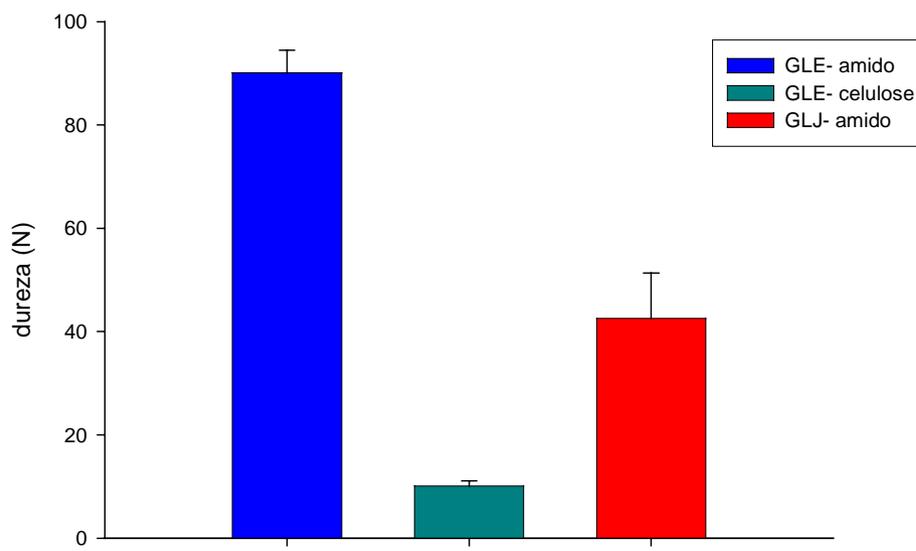


Figura 39: Dureza dos comprimidos: GLE- amido, GLE- celulose e GLJ- amido. Valores médios (n=20) e desvio-padrão (barra de erro)

- **Friabilidade**

O teste de friabilidade reflete a resistência dos comprimidos a choques, rolamentos e atritos produzidos por processos de agitação ou rolamento e queda. Segundo a Farmacopéia Brasileira (1988), são considerados adequados os comprimidos que perdem menos que 1,5% de seu peso inicial. Os comprimidos GLE- amido e GLE- celulose apresentaram friabilidade excessiva com valores de 2,45% e 10,95%, respectivamente. Para os comprimidos obtidos com GLJ- amido o valor encontrado foi de 1,67% sendo o lote de comprimidos que apresentou as melhores características físicas durante o processo de compactação.

- **Tempo de desintegração**

Como se vê na Figura 40, os comprimidos obtidos a partir do GLE- celulose apresentam um tempo de desintegração extremamente curto. Tal comportamento vem em concordância com os baixos valores de dureza (Figura 39). Os comprimidos do GLE- amido e GLJ- amido desagregaram rapidamente (menos que 100 segundos). A rápida desintegração deve ser atribuída ao amido que favorece a penetração de água no comprimido, provavelmente como resultado da hidratação dos grupos hidroxí das moléculas de amido, sendo assim eficaz como agente desintegrante, mesmo nos comprimidos do GLE- amido que apresentaram valores de dureza mais altos.

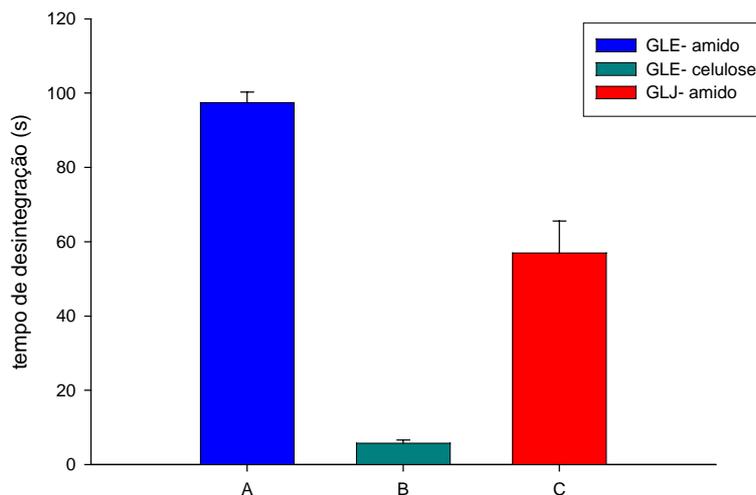


Figura 40: Tempo de desintegração dos comprimidos: GLE- amido, GLE- celulose e GLJ- amido. Valores médios (n=18) e desvio-padrão (barra de erro).

5.8. Análise estatística

As Tabelas 15, 16, 17 e 18 apresentam respectivamente a análise de variância para o peso, espessura, dureza e desintegração dos comprimidos do GLE- amido, GLE- celulose e GLJ- amido. Os valores obtidos de CV (%) para o peso, espessura, dureza e desintegração dos comprimidos, foram de 1,57; 5,76; 11,98 e 9,85 % respectivamente e através destes dados conclui-se que o experimento teve uma boa precisão. Pelo teste F, rejeita-se a hipótese de que os tratamentos são iguais, isto é, existe pelo menos um tratamento que se difere dos demais.

Tabela 15: Análise de variância para peso

FV	GL	SQ	QM	Fc
PESO	2	0,003799	0,001900	30,124
erro	57	0,003594	0,000063	
Total corrigido	59	0,007393		

Tabela 16: Análise de variância para espessura

FV	GL	SQ	QM	Fc
ESPESSURA	2	89,37	44,68	636,08
erro	57	4,01	0,07	
Total corrigido	59	93,37		

Tabela 17: Análise de variância para dureza

FV	GL	SQ	QM	Fc
DUREZA	2	64675,03	32337,52	996,51
erro	57	1849,70	32,45	
Total corrigido	59	66524,73		

Tabela 18: Análise de variância para tempo de desintegração

FV	GL	SQ	QM	Fc
DESINTEGRAÇÃO	2	76054,48	38027,24	1372,97
erro	51	1412,56	27,7	
Total corrigido	53	77467,04		

A Tabela 19 indica que as médias seguidas de mesma letra não diferem entre si pelo teste de Tukey a 5% de probabilidade. Verificamos que o peso dos comprimidos do GLE-celulose e GLJ- amido não apresentaram diferenças estatisticamente significativas e superiores ao peso dos comprimidos do GLE- amido. Em relação à dureza, os valores de dureza dos comprimidos do GLE- amido são superiores aos demais.

No presente trabalho constatamos que a espessura dos comprimidos do GLE-celulose foi superior as demais e que o tempo de desintegração dos comprimidos do GLE-amido foi superior as demais.

Tabela 19: Valores médios

Tratamentos	Médias peso	Médias dureza	Médias espessura	Médias desintegração
GLE- AMIDO	0,495714 a	90,05 a	3,59 a	97,50 a
GLE- CELULOSE	0,510000 b	10,10 b	6,32 b	5,78 b
GLJ- AMIDO	0,514000 b	42,55 c	3,89 c	56,94 c

6. CONCLUSÕES

- No processo que envolve a incorporação da dispersão líquida de β -CD/paracetamol em excipientes, obtenção do granulado e secagem em leito estático (estufa), tanto o amido e a celulose são os excipientes que possibilitariam a incorporação de quantidade maior de fármaco.
- Todos os granulados obtidos com os excipientes, amido, celulose ou lactose pelo processo de incorporação da dispersão líquida de β -CD/paracetamol e secagem em leito estático, apresentaram boas características de escoamento e os granulados obtidos com amido e celulose mostraram-se compressíveis
- O processo que envolveu a incorporação da dispersão líquida de β -CD/paracetamol em excipiente e secagem em leito fluidizado (leito de jorro) originou granulados com boas características de compressibilidade.
- Os comprimidos obtidos a partir do granulado preparado pelo processo que envolveu a incorporação da dispersão líquida de β -CD/paracetamol em amido e secagem em leito de jorro, apresentaram as melhores características físicas durante o processo de compactação.
- Concluiu-se que ambos processos representam uma estratégia tecnologicamente viável para obtenção de comprimidos contendo β -CD.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANSEL, H. C.; POPOVICH, N. G.; ALLEN JR., L. V. *Farmacotécnica: formas farmacêuticas & sistemas de liberação de fármacos*, 6. ed. São Paulo, Editorial Premier, 2000. p.175-236.

ARNAUD, P.; BROSSARD, D.; CHAUMEIL, J. C. Effect of the granulation process on nitrofurantoin granule characteristics. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, v. 24, n. 1, p. 57-55, 1998.

BANKER, G. S.; ANDERSON, N. R. Comprimidos. In: LACHMAN, L.; LIEBERMAN, H. A.; KANIG, J. L. *Teoria e prática na indústria farmacêutica*. 6. ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 2001. v. 2, p. 509-597.

BARBER, T. A. Pharmaceutical particulate matter: analysis and control. Buffalo grove: Interpharm Press, 1993. p. 266-303.

CHATJIGAKIS, A. K.; CARDOT, J. P.; COLEMAN, A. W.; PARROT-LOEZ, H. Retencion properties of cyclodextrins and modified cyclodextrins in reversed phase HPLC. *Chromatographia*, v.36, p. 174-178, 1993.

DUCHENE, D.; WOUESSIDJEWE, D. The current state of cyclodextrin in Pharmaceutics. *Acta Pharm. Technol.* , v. 36, p. 1-6, 1990.

FARMACOPÉIA brasileira, Parte I. 4.ed. São Paulo: Atheneu, 1988. p.v.1.1., v.1.1.-2, v.1.3.-1.3.2.,v.1.4.4., v.2.11,v.2.11-2.

FERNANDES, C. M.; VEIGA, F. J. B. As ciclodextrinas na tecnologia farmacêutica.I. produção, estrutura e propriedades. *Rev. Ciênc. Farm.*, v.20, n.2, p. 335-351, 1999.

FRANCO, S. L. *Própolis: Otimização do processo extrativo. Desenvolvimento de técnicas de controle de qualidade e produção de forma farmacêutica sólida*. 157f. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas)- Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual Paulista, Araraquara, 2001.

FROMMING, K. Cyclodextrins in drug formulations. In: BREIMER, D.; SPEISER, P. Topics in pharmaceutical sciences. London: Elsevier, 1987. p. 169-80.

GADALLA, M. A. F.; EL-HAMEED, M. H. ABD; ISMAIL, A. A. A comparative evaluation of some starches as disintegrants for double compressed tablets. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, v. 15, n 3, p. 427-46, 1989.

GIOLITO, I.; IONASHIRO, M. A nomenclatura em análise térmica- Parte II. *Cerâmica*, São Paulo, v. 34, n° 225, p. 163-64, 1988.

GUO, A. A simple relationship between particle shape effects and density, flow rate and Hausner ratio. *Powder Tech.* Losanne, v.43, p. 279-84, 1985

HANCOCK, B.; CARLSON, G. T.; LAPIDO, D. D.; LANGDON, B.A.; MULLARNEY M. P. The powder flow and compact mechanical properties of two recently developed matrix-forming polymers. *J. Pharm.Pharmacol.*, v.53, p. 1193-1199, 2001.

HIGUCHI, T.; CONNORS, K. Phase-solubility techniques. *Adv. Anal. Chem. Instr.*, v. 4, p. 117-212, 1965.

HORIUCHI, Y. Release control of theophyline by β -cyclodextrin derivatives: hybridising effect of hydrophilic, hydrophobic and ionizable β -cyclodextrin complexes. *J. Control. Release*, v. 15, p. 177-83, 1991.

JESUS, M. B. Preparação, caracterização e avaliação da formulação anti-helmintica de praziquantel em beta-ciclodextrina. Campinas: UNICAMP. 101f. Dissertação (Mestrado em Biologia Funcional e Molecular) – Instituto de Biologia, Universidade Estadual de Campinas. 2006.

KLUG, H. P.; ALEXANDER, L. E. X-Ray diffraction procedures: for polycrystalline and amorphous materials. 2 nd. ed. New York: John Willey & Sons, 1974. p.656.

LIN. S.Y.; KAO, Y. H. Solid particulates of drug- β -cyclodextrin inclusion complexes directly prepared by a spray-drying technique. *Int. J. Pharm.*, v.56, p.249-259, 1989.

LOFTSSON, T.; BREWSTER, M. Pharmaceutical applications of cyclodextrins. 1. Drug solubilization and stabilization. *J. Pharm. Sci.*, v.85, p. 1017-25, 1996.

LOFTSSON, T.; BREWSTER, M. Cyclodextrins as pharmaceutical excipients. *Pharm. Tech. Eur.*, v.9, p. 26-34, 1997.

MARSHALL, K. Compressão e consolidação de sólidos em pó. In: LACHMAN, L., LIEBERMAN, H. A.; KANIG, J. L. *Teoria e prática na indústria farmacêutica*. 6ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 2001. v. 1, p. 113-170.

MARSHALL, K.; RUDNIC, E. M. In: *Modern pharmaceuticals*. 2nd. New York: Marcel Dekker, 1990. v. 40, p.355-402.

MARTHUR, K. B. Spouted beds. In: DAVIDSON, J. F.; HARRISON, D. *Fluidization*. 1ed. London: Academic Press, 1974. cap. 17, p. 711-42.

MARTHUR, K. B.; EPSTEIN, N. *Spouted beds*. London: Academic Press, 1974. 303p.

MASTERS, K. Spray drying handbook. 4th. ed. London: George Godwin, 1985. 696p.

MERCK index: an encyclopedia of chemicals, drugs and biologicals. 13th. ed. Rahway: Merck 2001. p.10.

MORETON, R. C. Tablet excipients to the year 2001: a look into the crystal ball. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, v. 24, n. 8, p. 785-91, 1988.

MU, L.; FENG, S. S. Fabrication, characterization and in vivo release of paclitaxel (Taxol[®]) loaded poly (lactic-co-glycolic acid) microspheres prepared by spray drying technique with lipid/cholesterol emulsifiers. *J. Control. Release* v. 76, p. 239-254, 2001.

MURAKAMI, H.; YONEYAMA, T.; NAKAJIMA, K.; KOBAYASKI, M. Correlation between loose density and compactibility of granules prepared by various granulation methods. *Int. J. Pharm.*, v.216, n.1, p.159-164, 2001.

PALLAI, E.; SZENTMARJAY, T.; MUJUMDAR, A S. Spouted bed drying. In: MUJUMDAR, A. S. *Handbook of industrial drying*. 2nd. ed. New York: Marcel Dekker, 1995. cap. 13, p. 453-88.

PARROT, E. L. Moagem. In: LACHMAN, L., LIEBERMAN, H.A., KANIG, J.L. *Teoria e prática na Indústria Farmacêutica*. 6ed. Philadelphia. Lea & Febiger, v. 2, p. 45-6; 2001.

PRISTA, L. N.; ALVES, A. C.; MORGADO, R. M. R., *Técnica farmacêutica e farmácia galênica*, 6. ed. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2002. p. 737.

PSZCZOLA, D. E. Production and potencial food applications of cyclodextrines. *Food Technol.*, v. 42, p. 96-100,1988.

RANKELL, A. S.; LIEBERMAN, H. A.; SCHIFFMAN R. F. Secagem. In : LACHMAN, L., LIEBERMAN, H., KANIG, J.L. *Teoria e prática na indústria farmacêutica*. 6ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 2001. v. 1, p. 96-7.

RUDNIC, E.; SCHWARTZ, J. B. Oral solid dosage forms. In: GENNARO, A. R. *Remington's pharmaceutical sciences*. 19th. ed. Easton: Mack publishing, 1995. p. 1615-25.

SAENGER, W. Cyclodextrin inclusion compounds in research and laboratory. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, v. 19, p. 344-62, 1980.

STANIFORTH, J. Análise e redução do tamanho de partícula. In: AULTON, M. E. *Delineamento de formas farmacêuticas*. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2005. p. 162-84.

STANIFORTH, J. Fluxo de pós. In: AULTON, M. E. *Delineamento de formas farmacêuticas*. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2005. p. 208-21.

SUMMERS, M.; AULTON, M. Granulação. In: AULTON, M. E. *Delineamento de formas farmacêuticas*. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2005. p. 369-83.

SZEJTLI, J. Cyclodextrins in food, cosmetics and toiletries. *Starch/Stärke*, v.34, n. 11, p. 379-385, 1982.

SZEJTLI, J. The cyclodextrins and their applications in biotechnology. *Carbohydrate Polymers*, v. 12, n. 4, p.375-392, 1990.

SZEJTLI, J. Medicinal applications of cyclodextrins. *Med. Res. Rev.*, v. 14, p. 353-386, 1994.

SYMECKO, C. W.; RHODES, C. T. Binder functionality in tableted systems. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, v. 21, n. 9, p. 1091-1114, 1995.

TASIC, L.J. M.; JOVANOVIĆ, M. D.; DJURIC, Z. R. The influence of β -cyclodextrin on the solubility and dissolution rate of paracetamol solid dispersions. *J. Pharm.Pharmacol.*, v. 44, p. 52-55, 1992.

UEKAMA, K. Inclusion complexation of steroid hormones with cyclodextrins in water and solid phase. *Int. J. Pharm.*, v. 10, p. 1-15, 1982.

VACHON, M. G.; CHULIA, D. The use of particle characteristics to elucidate mix homogeneity in binary powder blends. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, v. 24, n.10, p. 961-71, 1998.

VETTER, D.; THORN, W. Direct enzymes synthesis of linear and branched glucoamilosaccharides, using cyclodextrin-glucoamilotransferase. *Carbohydrate Res.*, v. 223, p.61-69, 1992.

VIEIRA, S. *Introdução à estatística*. 3. ed. Rio de Janeiro: Campus, 1980. p. 15.