

**Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
Faculdade de Farmácia  
Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas**

# **Obtenção de comprimidos contendo grânulos deformantes e grânulos revestidos gastro-resistentes**

**Dissertação de Mestrado**

**Cristiane de Pellegrini Kratz**

**Porto Alegre, 2002**







**Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
Faculdade de Farmácia  
Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas**

# **Obtenção de comprimidos contendo grânulos deformantes e grânulos revestidos gastro-resistentes**

Dissertação apresentada por **Cristiane  
de Pellegrini Kratz** para obtenção do  
GRAU DE MESTRE em Ciências  
Farmacêuticas

Orientador: Prof. Tit. Dr. Pedro Ros Petrovick

Co-Orientador: Prof. Adj. Dr. Paulo E. Mayorga Borges

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul e aprovada em 05.10.2002, pela Comissão Examinadora constituída por:

Profª Drª ANA MARIA BERGOLD

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Prof. Dr. AIRTON MONZA DA SILVEIRA

Universidade Luterana do Brasil

Prof. Dr. LUIZ ALBERTO LIRA SOARES

Universidade Federal de Pernambuco

Prof. Dr. GEORGE GONZÁLEZ ORTEGA

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

K89o Kratz, Cristiane de Pellegrini  
Obtenção de comprimidos contendo grânulos deformantes e grânulos revestidos gastro-resistentes / Cristiane de Pellegrini Kratz – Porto Alegre: UFRGS, 2002. – 200 p.; 77 tab., 70 fig., 47 anexos.  
Dissertação (Mestrado). UFRGS. Faculdade de Farmácia. Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Porto Alegre, BR-RS, 2002.  
1. Tecnologia farmacêutica. 2. Comprimidos. 3. Granulação.  
I. Petrovick, Pedro Ros. II. Mayorga Borges, Paulo Eduardo. III. Título.  
CDU: 615.453

Bibliotecária responsável:

Claudia da Silva Gonçalves, CRB 10/1012

## **Agradecimentos**

Em primeiro lugar a Deus, por me mostrar as oportunidades que a vida oferece.

Ao meu orientador, Professor Pedro Ros Petrovick, pelo exemplo, pela dedicação e pelo carinho nos momentos difíceis. Ao meu co-orientador, Prof. Paulo Mayorga Borges, além da ajuda e orientação, pelas muitas vezes em que me fez ver as situações por outra maneira.

Ao prof. George González Ortega, pelo agradável convívio.

Ao Prof. Aparício Funck por me mostrar a grandeza e a beleza que envolve a área da tecnologia farmacêutica.

À professora Ana Bergold pela disponibilização dos equipamentos e à Farm. Msc. Francie Bueno pelo auxílio na parte analítica do fármaco.

Aos demais professores e funcionários da Faculdade de Farmácia, que demonstraram presteza nos vários momentos de necessidade.

Ao Departamento de Farmácia Industrial da UFSM, pelo apoio na etapa final do trabalho.

À Carla Denise Padilha, bolsista deste projeto, pela presteza, dedicação e amizade. Aos demais bolsistas do LDG, Alice Lousada, Fernanda Polleto, Maria Lionço, que colaboraram de alguma forma na realização do trabalho.

Aos meus colegas do LDG pelo convívio agradável e descontraído.

À Angélica Couto, amiga e companheira de todas as horas. E ao Cristián Velásques, pelos inumeráveis auxílios e incentivos.

Aos meus queridos amigos e colegas do pós, Andréia Loviane Silva, Arno Hoffman Jr., Alice Viana, Ana Martins, Bibiana Araújo, Cecília Michelovski, Eduardo Agnes, Eliane Obach, Letícia Andriguetti, Luis Alberto Soares, Maria Aparecida e Sheila Schaffazick.

À Patrícia Amaral, pela cumplicidade irretocável.

A todos que contribuíram de alguma forma para a realização do trabalho.

À minha família, e principalmente à minha mãe, pelo imenso e incondicional apoio, impulsionando o meu crescimento. À minha tia Lectícia, por todo o apoio e carinho de sempre.

Ao meu noivo, Fabrício, por todo o amor e compreensão nos momentos de ausência e pelo infinito apoio em todos os anos de convivência.





## SUMÁRIO

AGRADECIMENTOS .....	iii
LISTA DE TABELAS .....	vii
LISTA DE FIGURAS.....	xii
LISTA DE ANEXOS.....	xvi
RESUMO.....	xiii
ABSTRACT .....	xiv
1 INTRODUÇÃO .....	1
1.1 Relevância do tema.....	3
1.2 Objetivos.....	5
1.2.1 Objetivos gerais.....	5
1.2.2 Objetivos específicos.....	5
1.3 Revisão bibliográfica .....	6
1.3.1 Omeprazol .....	6
1.3.2 Doseamento do omeprazol.....	11
1.3.3 Adjuvantes farmacêuticos.....	13
1.3.4 Considerações da produção de grânulos esféricos.....	17
1.3.5 Tecnologia da extrusão/esferonização .....	19
1.3.6 tecnologia da compressão de pellets revestidos .....	22
2 MATERIAIS E MÉTODOS.....	27
2.1 Equipamentos e utensílios.....	29
2.2 Matérias-primas.....	31
2.3 Reagentes, soluções e substância-referência .....	31
2.4 Métodos.....	32
2.4.1 Matéria-prima ativa .....	32
2.4.1.1 Identificação, caracterização e doseamento da MPA.....	32
2.4.1.1.1 Identificação do omeprazol.....	32
2.4.1.1.1.1 Teste de identificação por coloração .....	32
2.4.1.1.1.2 Espectrofotometria na região do ultravioleta .....	33
2.4.1.1.1.3 Análise espectroscópica no infravermelho .....	33
2.4.1.1.2 Análise quantitativa do omeprazol .....	33
2.4.1.1.2.1 Cromatografia líquida de alta eficiência.....	33
2.4.1.1.2.2 Doseamento por espectrofotometria na região do ultravioleta .....	34
2.4.1.1.2.3 Determinação da solubilidade de omeprazol em meio entérico USP 25.....	35
2.4.1.1.2.4 Perfil de biodisponibilidade do fármaco a partir dos pellets com revestimento entérico.....	36
2.4.1.1.2.5 Determinação da perda por dessecação.....	37
2.4.1.2 Características tecnológicas.....	37
2.4.1.2.1 Análise granulométrica .....	37
2.4.1.2.2 Análise do fluxo .....	38
2.4.1.2.3 Determinação das densidades bruta e de compactação.....	39
2.4.1.2.4 Determinação do fator de Hausner, do índice de Carr e da compactabilidade.....	40
2.4.1.2.5 Determinação da friabilidade .....	41
2.4.1.2.6 Análise por microscopia eletrônica .....	41

2.4.1.3 Validação do método analítico para análise de omeprazol por espectrofotometria na região do ultravioleta .....	41
2.4.1.3.1 Linearidade.....	41
2.4.1.3.2 Precisão.....	42
2.4.1.3.3 Exatidão.....	42
2.4.1.3.4 Limite de detecção.....	42
2.4.1.3.5 Limite de quantificação .....	43
2.4.1.3.6 Robustez .....	43
2.4.2 Adjuvantes tecnológicos .....	44
2.4.2.1 Celulose microcristalina.....	44
2.4.2.1.1 Identificação e caracterização físico-química .....	44
2.4.2.1.1.1 Identificação da celulose microcristalina.....	44
2.4.2.1.1.1.1 Identificação por coloração.....	44
2.4.2.1.1.1.2 Análise espectroscópica no infravermelho .....	44
2.4.2.1.1.2 Determinação do pH.....	44
2.4.2.1.2 Características tecnológicas .....	45
2.4.2.1.2.1 Análise granulométrica .....	45
2.4.2.1.2.2 Determinação do ângulo de repouso.....	45
2.4.2.1.2.3 Análise do fluxo .....	45
2.4.2.1.2.4 Determinação das densidades bruta e de compactação.....	46
2.4.2.1.2.5 Determinação do fator de Hausner, do índice de Carr e da compactabilidade .....	46
2.4.2.1.2.6 Análise por microscopia eletrônica.....	46
2.4.2.2 Croscarmelose sódica .....	46
2.4.2.2.1 Identificação e caracterização físico-química .....	46
2.4.2.2.1.1 Identificação da croscarmelose sódica .....	46
2.4.2.2.1.2 Determinação do pH.....	47
2.4.2.2.1.3 Determinação da perda por dessecação .....	47
2.4.2.2.2 Características tecnológicas.....	47
2.4.2.2.2.1 Análise granulométrica .....	47
2.4.2.2.2.2 Determinação do ângulo de repouso.....	47
2.4.2.2.2.3 Análise do fluxo .....	47
2.4.2.2.2.4 Determinação das densidades bruta e de compactação.....	47
2.4.2.2.2.5 Determinação do fator de Hausner, do índice de Carr e da compactabilidade .....	48
2.4.2.2.2.6 Análise por microscopia eletrônica.....	48
2.4.2.3 Crospovidona .....	48
2.4.2.3.1 Identificação e caracterização físico-química .....	48
2.4.2.3.1.1 Identificação da crospovidona .....	48
2.4.2.3.1.2 Determinação do pH.....	48
2.4.2.3.1.3 Determinação da perda por dessecação .....	48
2.4.2.3.2 Características tecnológicas.....	49
2.4.2.3.2.1 Análise granulométrica .....	49
2.4.2.3.2.2 Determinação do ângulo de repouso.....	49
2.4.2.3.2.3 Análise do fluxo .....	49
2.4.2.3.2.4 Determinação das densidades bruta e de compactação.....	49
2.4.2.3.2.5 Determinação do fator de Hausner, do índice de Carr e da compactabilidade .....	49
2.4.2.3.2.6 Análise por microscopia eletrônica.....	49
2.4.2.4 Estearato de magnésio.....	50
2.4.2.4.1 Identificação e caracterização físico-química .....	50
2.4.2.4.1.1 Identificação do estearato de magnésio .....	50

2.4.2.4.1.2	Determinação do pH.....	50
2.4.2.4.1.3	Determinação da perda por dessecação.....	50
2.4.2.4.2	Características tecnológicas.....	50
2.4.2.4.2.1	Análise granulométrica.....	50
2.4.2.4.2.2	Determinação do ângulo de repouso.....	50
2.4.2.4.2.3	Análise do fluxo.....	51
2.4.2.4.2.4	Determinação das densidades bruta e de compactação.....	51
2.4.2.4.2.5	Determinação do fator de Hausner, do índice de Carr e da compactabilidade.....	51
2.4.2.4.2.6	Análise por microscopia eletrônica.....	51
2.4.2.5	Etanol.....	51
2.4.2.6	Povidona (PVP).....	51
2.4.2.6.1	Identificação e caracterização físico-química.....	51
2.4.2.6.1.1	Identificação da povidona.....	51
2.4.2.6.1.2	Determinação do pH.....	52
2.4.2.6.1.3	Determinação da perda por dessecação.....	52
2.4.2.6.2	Características tecnológicas.....	52
2.4.2.6.2.1	Análise granulométrica.....	52
2.4.2.6.2.2	Análise do fluxo.....	52
2.4.2.4.2.3	Determinação das densidades bruta e de compactação.....	52
2.4.2.4.2.4	Determinação do fator de Hausner, do índice de Carr e da compactabilidade.....	52
2.4.2.4.2.5	Análise por microscopia eletrônica.....	53
2.4.3	Desenvolvimento dos grânulos inertes deformantes para a produção dos comprimidos de omeprazol.....	53
2.4.3.1.1	Obtenção dos grânulos inertes utilizando técnica de esferonização em prato de granulação.....	53
2.4.3.1.1	Caracterização e avaliação dos grânulos obtidos pela tecnologia de esferonização em prato de granulação.....	56
2.4.3.1.1.1	Inspeção visual dos grânulos.....	56
2.4.3.1.1.2	Determinação da perda por dessecação.....	56
2.4.3.1.1.3	Análise granulométrica.....	56
2.4.3.2	Obtenção dos grânulos de adjuvantes ( <i>soft pellets</i> ) utilizando técnica de extrusão-esferonização.....	56
2.4.3.2.1	Caracterização e avaliação dos grânulos ( <i>soft pellets</i> ) obtidos pela tecnologia de extrusão-esferonização.....	58
2.4.3.2.1.1	Inspeção visual dos grânulos.....	58
2.4.3.2.1.2	Determinação da perda por dessecação.....	59
2.4.3.2.1.3	Análise granulométrica.....	59
2.4.3.2.1.4	Determinação das densidades bruta e de compactação.....	59
2.4.3.2.1.5	Determinação do fator de Hausner, do índice de Carr e da compactabilidade.....	59
2.4.3.2.1.6	Análise do fluxo.....	59
2.4.3.2.1.7	Determinação da esfericidade dos grânulos inertes.....	60
2.4.3.2.1.8	Determinação da friabilidade.....	60
2.4.3.2.1.9	Análise por microscopia eletrônica.....	60
2.4.3.3	Compressão dos grânulos inertes deformantes e dos grânulos ativos contendo omeprazol.....	60
2.4.3.3.1	Caracterização e avaliação dos comprimidos de omeprazol.....	62
2.4.3.3.1.1	Aspectos visuais.....	62
2.4.3.3.1.2	Determinação do peso médio.....	62
2.4.3.3.1.3	Determinação da espessura e do diâmetro.....	62

2.4.3.3.1.4 Determinação da dureza .....	63
2.4.3.3.1.5 Determinação do tempo de desintegração .....	63
2.4.3.3.1.6 Doseamento do fármaco nos comprimidos .....	63
2.4.3.3.1.7 Perfil de biodisponibilidade dos comprimidos .....	64
2.4.3.3.1.8 Análise por microscopia eletrônica .....	64
2.5 Análise estatística dos resultados .....	64
3 RESULTADOS E DISCUSSÃO .....	67
3.1 Caracterização das matérias-primas .....	69
3.1.1 Caracterização da matéria-prima ativa .....	69
3.1.1.1 Avaliação dos pellets de omeprazol .....	69
3.1.1.2 Validação do método analítico para análise de omeprazol por espectrofotometria na região do ultravioleta .....	81
3.1.2 Caracterização dos adjuvantes farmacêuticos .....	86
3.2 Obtenção dos comprimidos de omeprazol .....	103
3.2.1 Obtenção dos grânulos inertes deformantes ( <i>soft pellets</i> ).....	103
3.2.1.1 Obtenção dos grânulos inertes deformantes utilizando a técnica de esferonização em prato de granulação ( <i>soft pellets</i> ) .....	103
3.2.1.2 Obtenção dos grânulos inertes utilizando a técnica de extrusão/esferonização .....	108
3.2.2 Obtenção dos comprimidos .....	136
3.2.2.1 Obtenção dos grânulos inertes deformantes ( <i>soft pellets</i> ).....	136
3.2.2.2 Obtenção dos comprimidos de omeprazol .....	139
3.2.2.2.1 Caracterização e avaliação dos comprimidos de omeprazol.....	141
4 CONCLUSÕES .....	157
5 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	161
6 ANEXOS.....	179
7 BIOGRAFIA .....	197

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Vendas globais, segundo dados da empresa Astra Zeneca .....	11
Tabela 2. Métodos analíticos para o doseamento de omeprazol .....	13
Tabela 3. Parâmetros do teste de biodisponibilidade, segundo a USP 25.....	36
Tabela 4. Formulações dos lotes controle e dados de operação .....	54
Tabela 5. Composição do planejamento fatorial dos grânulos inertes para a produção dos comprimidos .....	61
Tabela 6. Avaliação padrão dos efeitos principais e interações dos efeitos do planejamento fatorial 2 <sup>3</sup> , empregado na obtenção de comprimidos.....	64
Tabela 7. Equações para avaliação dos experimentos fatoriais 2 <sup>3</sup> .....	65
Tabela 8. Resultados da análise por CLAE das amostras da substância química padrão e pellets de omeprazol com teor declarado de 10 % (m/m) utilizando padrão omeprazol USP como referência .....	72
Tabela 9. Análise do teor de omeprazol determinado em amostras submetidas ao estágio ácido .....	75
Tabela 10. Características tecnológicas de omeprazol pellets.....	78
Tabela 11. Análise de regressão linear do perfil de escoamento dos pellets de omeprazol .....	81
Tabela 12. Elaboração da curva de calibração de omeprazol substância química de referência por espectrofotometria na região do ultravioleta em 305 nm, utilizando solução de hidróxido de sódio 0,1 M como diluente.....	82
Tabela 13. Análise da variância da regressão aplicada na curva de calibração de omeprazol substância química de referência.....	82
Tabela 14. Resultados obtidos no doseamento de omeprazol pellets, por espectrofotometria no ultravioleta em 305 nm, avaliando-se a repetibilidade do método.....	83
Tabela 15. Resultados encontrados para o doseamento de omeprazol pellets, por espectrofotometria no ultravioleta em 305 nm, avaliando-se a precisão intermediária do método.....	84
Tabela 16. Análise da variância dos dados da precisão intermediária da avaliação intermediária da avaliação de omeprazol pellets .....	85
Tabela 17. Resultados do teste de recuperação de amostras de omeprazol pellets, através de espectrofotometria no ultravioleta em 305 nm .....	85
Tabela 18. Análise da variância das leituras das amostras da avaliação da robustez .....	86
Tabela 19. Características físico-químicas da celulose microcristalina Avicel PH 101.....	86

Tabela 20. Características físico-químicas da celulose microcristalina Microcel MC 101 .....	87
Tabela 21. Resumo dos resultados do diâmetro médio da análise granulométrica da Avicel PH 101 e Microcel MC 101 .....	90
Tabela 22. Características tecnológicas das celulosas microcristalina Microcel MC 101 e Avicel PH 101 .....	90
Tabela 23. Resumo dos resultados das densidades bruta e de compactação de Avicel PH 101 e Microcel MC 101.....	91
Tabela 24. Características físico-químicas da croscarmelose sódica .....	94
Tabela 25. Características tecnológicas da croscarmelose sódica .....	95
Tabela 26. Características físico-químicas da crospovidona.....	96
Tabela 27. Características tecnológicas da crospovidona.....	97
Tabela 28. Características físico-químicas do estearato de magnésio.....	98
Tabela 29. Características tecnológicas do estearato de magnésio.....	99
Tabela 30. Características físico-químicas da povidona .....	100
Tabela 31. Características tecnológicas da povidona .....	101
Tabela 32. Análise de regressão linear do perfil de escoamento da povidona.....	102
Tabela 33. Análise visual dos grânulos obtidos a partir da técnica de esferonização em prato de granulação .....	105
Tabela 34. Resultado dos ensaios do teor de umidade dos grânulos esferonizados em prato de granulação .....	106
Tabela 35. Resultados da análise granulométrica dos lotes produzidos pela técnica de esferonização em prato com dispersões etanólicas de povidona.....	107
Tabela 36. Relação das 24 formulações produzidas pela técnica de extrusão/esferonização .....	112
Tabela 37. Teor de umidade dos grânulos .....	114
Tabela 38. Resultados da análise granulométrica dos lotes preliminares obtidos pela técnica de extrusão/esferonização.....	115
Tabela 39. Análise de variância com dois fatores dos resultados da análise granulométrica .....	116
Tabela 40. Análise estatística da correlação entre a variável concentração de povidona na dispersão aglutinante e da diferença do incremento dos diâmetros médios dos grânulos .....	119
Tabela 41. Rendimento percentual da fração granulométrica compreendida na faixa de 710-500 $\mu\text{m}$ .....	120
Tabela 42. Análise de variância com dois fatores dos rendimentos percentuais da faixa granulométrica 710-500 $\mu\text{m}$ .....	121
Tabela 43. Resultados da densidade bruta, densidade de compactação, fator de Hausner, índice de Carr e compactabilidade para as formulações produzidas a partir da mistura de Avicel PH 101 e croscarmelose sódica .....	122

Tabela 44. Resultados da densidade bruta, densidade de compactação, fator de Hausner, índice de Carr e compactabilidade para as formulações produzidas a partir da mistura de Microcel MC 101 e croscarmelose sódica .....	123
Tabela 45. Resultados da densidade bruta, densidade de compactação, fator de Hausner, índice de Carr e compactabilidade para as formulações produzidas a partir da mistura de Avicel PH 101 e crospovidona.....	124
Tabela 46. Resultados da densidade bruta, densidade de compactação (dc), fator de Hausner, índice de Carr e compactabilidade para as formulações produzidas a partir da mistura de Microcel MC 101 e crospovidona.....	125
Tabela 47. Resultados da análise da regressão linear para as curvas que descrevem o comportamento de fluxo das formulações .....	129
Tabela 48. Resultados da friabilidade dos grânulos obtidos no processo de extrusão/esferonização .....	131
Tabela 49. Resultados da esfericidade dos grânulos obtidos no processo de extrusão/esferonização .....	132
Tabela 50. Condições de operação na produção de grânulos inertes para compressão.....	136
Tabela 51. Resultados da perda por dessecação .....	137
Tabela 52. Resultados da análise granulométrica.....	137
Tabela 53. Resultados das densidades bruta e de compactação, fator de Hausner, índice de Carr e de compactabilidade para as formulações Avicel PH 101 e croscarmelose sódica e Avicel PH 101 e crospovidona.....	137
Tabela 54. Resultados das densidades bruta e de compactação, fator de Hausner, índice de Carr e de compactabilidade para as formulações Microcel MC 101 e croscarmelose sódica e Microcel MC 101 e crospovidona .....	138
Tabela 55. Resultados da velocidade de fluxo .....	138
Tabela 56. Resultados da friabilidade .....	139
Tabela 57. Composição das formulações dos comprimidos de omeprazol.....	139
Tabela 58. Resultados das densidades bruta e de compactação e fator de Hausner avaliados nos complexos farmacêuticos Avicel PH 101 e croscarmelose sódica e Avicel PH 101 e crospovidona.....	140
Tabela 59. Resultados das densidades bruta e de compactação e fator de Hausner avaliados nos complexos farmacêuticos Microcel MC 101 e croscarmelose sódica e Microcel MC 101 e crospovidona.....	140
Tabela 60. Resultados do peso médio dos comprimidos .....	142
Tabela 61. Resultados da análise de variância dos dados de peso médio dos comprimidos .....	142
Tabela 62. Resultados do diâmetro dos comprimidos de omeprazol .....	143
Tabela 63. Resultados da espessura dos comprimidos de omeprazol.....	143

Tabela 64. Análise de variância dos dados do diâmetro médio dos comprimidos.....	144
Tabela 65. Comparação dos valores de t calculado das variações de peso médio, diâmetro médio e altura dos comprimidos no dia da compressão e após, no mínimo 24 horas .....	144
Tabela 66. Valores da diferenças do peso médio, da espessura e do diâmetro dos comprimidos no dia da compressão e após, no mínimo 24 horas .....	145
Tabela 67. Análise de variância da variância do diâmetro médio dos comprimidos.....	145
Tabela 68. Análise de variância dos da variação da espessura dos comprimidos.....	146
Tabela 69. Valores médios dos volumes normalizados no dia da compressão e após 24 horas, com a respectiva variação .....	146
Tabela 70. Análise de variância dos dados do volume normalizado para os comprimidos.....	147
Tabela 71. Resultados da dureza dos comprimidos após 24 horas da compressão.....	147
Tabela 72. Análise de variância dos resultados de dureza dos comprimidos .....	148
Tabela 73. Análise de variância dos resultados da variação da dureza dos comprimidos.....	149
Tabela 74. Resultados do tempo de desintegração dos comprimidos .....	149
Tabela 75. Análise de variância dos resultados do tempo de desintegração dos comprimidos .....	150
Tabela 76. Resultados do doseamento de omeprazol nos comprimidos .....	150
Tabela 77. Resultados da análise de variância do percentual de omeprazol nos comprimidos após duas de permanência em meio gástrico simulado USP 25 .....	152



## LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Estrutura do omeprazol .....	6
Figura 2. Fotografia do corte transversal de um grânulo gastro-resistente contendo omeprazol .....	9
Figura 3. Fotografia do corte transversal de um grânulo gastro-resistente contendo omeprazol .....	10
Figura 4. Efeitos de propriedades dos adjuvantes e substâncias ativas sobre as formas farmacêuticas .....	15
Figura 5. Fluxograma do processo de esferonização utilizando extrusor e esferonizador, indicando as variáveis individuais do processo .....	20
Figura 6. Esquema geral do fluxômetro utilizado na determinação do fluxo dinâmico de pós .....	39
Figura 7. Aparelho para determinação do ângulo de repouso.....	46
Figura 8. Prato de esferonização acoplado ao motor multiuso Erweka, com ângulo de inclinação de 50 ° .....	55
Figura 9. Adaptação de septo na forma de “S” no prato de esferonização .....	55
Figura 10. Extrusor axial de escala laboratorial.....	58
Figura 11. Esferonizador .....	58
Figura 12. Fotomicrografia de um pellet gastro-resistente contendo omeprazol .....	69
Figura 13. Espectro de varredura de omeprazol, amostra de pellets e substância química de referência na região de 230 a 350 nm.....	70
Figura 14. Espectro na região do infravermelho do omeprazol substância química de referência.....	71
Figura 15. Espectro de referência de omeprazol na região do infravermelho .....	71
Figura 16. Cromatograma de omeprazol padrão USP, substância química de referência e dos pellets .....	73
Figura 17. Espectro de varredura no ultravioleta das amostras tratada e não tratada.....	76
Figura 18. Perfil de biodisponibilidade de omeprazol contido nos pellets em meio entérico USP 25 .....	76
Figura 19. Representação gráfica da distribuição granulométrica dos pellets de omeprazol em função da frequência acumulada percentual .....	77
Figura 20. Histograma da distribuição granulométrica dos pellets de omeprazol .....	77
Figura 21. Fotomicrografia eletrônica de varredura dos grânulos esféricos ou pellets de omeprazol .....	78

Figura 22. Gráfico das densidades dos pellets de omeprazol em função do número de quedas .....	80
Figura 23. Perfil do escoamento do omeprazol pellets .....	80
Figura 24. Representação gráfica da curva de calibração do omeprazol substância química de referência obtida por espectrofotometria no ultravioleta em 305 nm em meio hidróxido de sódio 0,1 M .....	82
Figura 25. Distribuição dos resíduos calculados para a regressão linear da curva de calibração do omeprazol substância química de referência .....	83
Figura 26. Gráfico da concentração em função da absorvância das amostras de omeprazol pellets .....	84
Figura 27. Espectro na região do infravermelho da celulose microcristalina Avicel PH 101 .....	87
Figura 28. Espectro na região do infravermelho da celulose microcristalina Microcel MC 101 .....	88
Figura 29. Fotomicrografia eletrônica de varredura das celulosas microcristalinas Microcel MC 101 e Avicel PH 101 .....	88
Figura 30. Representação gráfica da distribuição granulométrica das celulosas microcristalinas Avicel PH 101 e Microcel MC 101 em função da frequência acumulada percentual.....	89
Figura 31. Histograma da distribuição granulométrica de Avicel PH 101 e Microcel MC 101 .....	89
Figura 32. Perfis de escoamento das celulosas microcristalina Avicel PH 101 e Microcel MC 101 .....	94
Figura 33. Fotomicrografia eletrônica de varredura da croscarmelose sódica.....	94
Figura 34. Perfil de escoamento da croscarmelose sódica .....	95
Figura 35. Fotomicrografia eletrônica de varredura da crospovidona.....	96
Figura 36. Fotomicrografia eletrônica de varredura do estearato de magnésio.....	98
Figura 37. Perfil de escoamento do estearato de magnésio.....	100
Figura 38. Fotomicrografia eletrônica de varredura da povidona .....	101
Figura 39. Perfil do escoamento da povidona .....	102
Figura 40. Grânulos produzidos pela técnica de esferonização em prato .....	105
Figura 41. Histograma da distribuição granulométrica dos lotes produzidos com soluções etanólicas de povidona.....	107
Figura 42. Extrusados de Avicel PH 101 com água como líquido de aglutinação.....	109
Figura 43. Extrusados de Avicel PH 101 com etanol como líquido de aglutinação.....	109
Figura 44. Fotografia da formulação de Avicel PH 101 com croscarmelose sódica granulada com solução etanólica de povidona a 2 % na esferonização.....	110

Figura 45. Extrusão da formulação de Avicel PH 101, croscarmelose sódica e solução etanólica de povidona a 6 %.....	111
Figura 46. Histograma da distribuição granulométrica das formulações de Avicel PH 101 e de Microcel MC 101 com croscarmelose sódica, granuladas com água .....	116
Figura 47. Histograma da distribuição granulométrica das formulações de Avicel PH 101 e de Microcel MC 101 com croscarmelose sódica, granuladas com dispersão etanólica de povidona a 10 %.....	116
Figura 48. Histograma da distribuição granulométrica das formulações de Avicel PH 101 e de Microcel MC 101 com crospovidona, granuladas com água.....	117
Figura 49. Histograma da distribuição granulométrica das formulações de Avicel PH 101 e de Microcel MC 101 com crospovidona, granuladas com solução etanólica de povidona a 10 % .....	117
Figura 50. Representação gráfica do diâmetro médio dos grânulos em função da concentração da dispersão aquosa do aglutinante povidona.....	118
Figura 51. Representação gráfica da correlação entre o incremento do diâmetro médio e o aumento da concentração da dispersão aglutinante.....	118
Figura 52. Valores médios da densidade bruta e densidade de compactação dos grânulos obtidos no processo de extrusão/esferonização .....	126
Figura 53. Perfil do comportamento do índice de Carr com o aumento da concentração da dispersão aglutinante de povidona .....	128
Figura 54. Perfil do das velocidades de fluxototal em função do aumento da concentração da dispersão aglutinante de povidona .....	130
Figura 55. Fotomicrografia dos grânulos de Avicel PH 101, croscarmelose sódica e água como líquido de aglutinação .....	133
Figura 56. Fotomicrografia dos grânulos de Avicel PH 101, croscarmelose sódica e solução aquosa de povidona a 2 %.....	133
Figura 57. Fotomicrografia dos grânulos de Avicel PH 101, crospovidona e água como líquido de aglutinação.....	133
Figura 58. Fotomicrografia dos grânulos de Microcel MC 101, croscarmelose sódica e solução aquosa de povidona a 2 %.....	134
Figura 59. Fotomicrografia dos grânulos de Avicel PH 101, crospovidona e água como líquido de aglutinação.....	134
Figura 60. Fotomicrografia dos grânulos de Avicel PH 101, crospovidona e solução aquosa de povidona a 2 % .....	135
Figura 61. Comprimidos da formulação de Avicel PH 101, croscarmelose sódica e água como líquido de aglutinação. ....	141
Figura 62. Comprimidos da formulação de Microcel MC 101, crospovidona e solução aquosa de PVP 2 % como líquido de aglutinação).....	141

Figura 63. Valores médios de dureza logo após a ejeção da máquina de compressão e 24 horas após .....	148
Figura 64. Espectro de varredura dos comprimidos de omeprazol das formulações contendo Microcel MC 101 com croscarmelose sódica e Avicel PH 101 com crospovidona, granuladas com povidona a 2 % na região de 230 a 350 nm .....	151
Figura 65. Valores médios do percentual de fármaco dos comprimidos após 2 horas de permanência em meio gástrico simulado .....	152
Figura 66. Fotomicrografia do corte transversal de comprimido produzido apenas com os pellets de omeprazol .....	153
Figura 67. Perfil de dissolução do omeprazol em meio entérico USP 25 dos comprimidos das formulações de Avicel PH 101 e de Microcel MC 101 com croscarmelose, granuladas com água e dispersão aquosa de povidona a 2 % e dos pellets de omeprazol. ....	154
Figura 68. Perfil de dissolução do omeprazol em meio entérico USP 25 dos comprimidos das formulações de Avicel PH 101 e de Microcel MC 101 com crospovidona, granuladas com água e dispersão aquosa de povidona a 2 % e dos pellets de omeprazol.....	154
Figura 69. Fotomicrografia do corte transversal de comprimido contendo pellets de omeprazol e grânulos da formulação de Microcel MC 101 com croscarmelose sódica, granulada com povidona 2 %.....	155
Figura 70. Fotomicrografia do corte transversal de comprimido contendo pellets de omeprazol e grânulos da formulação de Avicel PH 101 com crospovidona, granulada com povidona a 2 %.....	155

## LISTA DE ANEXOS

Tabela A.1. Distribuição granulométrica do omeprazol, sob a forma de pellets por microscopia ótica .....	181
Tabela A.2. Distribuição granulométrica da celulose microcristalina Avicel PH 101, por microscopia ótica .....	181
Tabela A.3. Distribuição granulométrica da celulose microcristalina Microcel MC 101, por microscopia ótica .....	181
Tabela A.4. Distribuição granulométrica da croscarmelose sódica, por microscopia ótica .....	182
Figura A.1. Representação gráfica da distribuição granulométrica da croscarmelose sódica, crospovidona micronizada, estearato de magnésio e povidona em função da frequência acumulada percentual .....	182
Figura A.2. Histograma da distribuição granulométrica da croscarmelose sódica.	182
Tabela A.5. Distribuição granulométrica da crospovidona micronizada, por microscopia ótica .....	183
Figura A.3. Histograma da distribuição granulométrica da crospovidona micronizada .....	183
Tabela A.6. Distribuição granulométrica do estearato de magnésio, por microscopia ótica .....	183
Figura A.4. Histograma da distribuição granulométrica do estearato de magnésio	183
Tabela A.7. Distribuição granulométrica da povidona, por microscopia ótica .....	184
Figura A.5. Histograma da distribuição granulométrica da povidona.....	184
Tabela A.8. Resultados da análise granulométrica da formulação LCE 100 .....	184
Tabela A.9. Resultados da análise granulométrica da formulação LCP 2 .....	185
Tabela A.10. Resultados da análise granulométrica da formulação LCP 4 .....	185
Tabela A.11. Resultados da análise granulométrica da formulação LCP 6 .....	185
Tabela A.12. Resultados da análise granulométrica da formulação LCP 8 .....	185
Tabela A.13. Resultados da análise granulométrica da formulação LCP 8* .....	186
Tabela A.14. Resultados da análise granulométrica da formulação LCP 10 .....	186
Tabela A.15. Resultados da análise granulométrica da formulação ACN-0 .....	186
Tabela A.16. Resultados da análise granulométrica da formulação ACN-2 .....	186
Tabela A.17. Resultados da análise granulométrica da formulação ACN-4 .....	187
Tabela A.18. Resultados da análise granulométrica da formulação ACN-6 .....	187
Tabela A.19. Resultados da análise granulométrica da formulação ACN-8 .....	187
Tabela A.20. Resultados da análise granulométrica da formulação ACN-10 .....	187

Tabela A.21. Resultados da análise granulométrica da formulação APVPX-0 .....	188
Tabela A.22. Resultados da análise granulométrica da formulação APVPX-2 .....	188
Tabela A.23. Resultados da análise granulométrica da formulação APVPX-4 .....	188
Tabela A.24. Resultados da análise granulométrica da formulação APVPX-6 .....	188
Tabela A.25. Resultados da análise granulométrica da formulação APVPX-8 .....	189
Tabela A.26. Resultados da análise granulométrica da formulação APVPX-10 ...	189
Tabela A.27. Resultados da análise granulométrica da formulação MCN-0 .....	189
Tabela A.28. Resultados da análise granulométrica da formulação MCN-2 .....	189
Tabela A.29. Resultados da análise granulométrica da formulação MCN-4 .....	190
Tabela A.30. Resultados da análise granulométrica da formulação MCN-6 .....	190
Tabela A.31. Resultados da análise granulométrica da formulação MCN-8 .....	190
Tabela A.32. Resultados da análise granulométrica da formulação MCN-10 .....	190
Tabela A.33. Resultados da análise granulométrica da formulação MPVPX-0 ....	191
Tabela A.34. Resultados da análise granulométrica da formulação MPVPX-2 ....	191
Tabela A.35. Resultados da análise granulométrica da formulação MPVPX-4 ....	191
Tabela A.36. Resultados da análise granulométrica da formulação MPVPX-6 ....	191
Tabela A.37. Resultados da análise granulométrica da formulação MPVPX-8 ....	192
Tabela A.38. Resultados da análise granulométrica da formulação MPVPX-10 ..	192
Figura A.6. Gráficos das curvas cumulativas de retenção e passagem das frações ACN (Avicel PH 101 e croscarmelose sódica) .....	192
Tabela A.39. Resultados da análise de variância das densidades bruta (db) e de compactação (dc) dos grânulos na faixa granulométrica de 500-710 $\mu\text{m}$ .....	193
Tabela A.40. Análise de variância das densidades bruta (db) e de compactação (dc) .....	193
Tabela A.41. Análise de variância dos dados do Fator de Hausner (FH) e índice de Carr (IC) .....	193
Tabela A.42. Análise de variância dos dados da velocidade de fluxo dos grânulos inertes .....	194
Tabela A.43. Análise de variância dos dados da friabilidade dos grânulos inertes .....	194
Tabela A.44. Resultados do teste-t dos valores da densidades bruta e densidade de compactação, fator de Hausner, índice de Carr e de compactabilidade da comparação dos granulados obtidos nas etapas de otimização e compressão .....	194
Tabela A.45. Resultados da dureza dos comprimidos logo após a compressão .	194
Tabela A.46. Resultados do percentual de omeprazol nos comprimidos após duas horas de permanência em meio gástrico simulado USP 25 .....	195
Tabela A.47. Dados do perfil de dissolução em meio entérico USP 25 .....	195

## Resumo

Sistemas monolíticos particulados contendo os constituintes ativos veiculados na forma de grânulos revestidos - pellets - têm recebido crescente atenção nos últimos anos, em função da otimização na biodisponibilidade e segurança na liberação do fármaco. A utilização destas unidades, como componentes de comprimidos traz, como principal vantagem, a divisibilidade da forma sem a perda do perfil biofarmacêutico desejado para o fármaco. Para sua produção, é indispensável a manutenção da integridade do revestimento daquelas unidades. Uma estratégia para o alcance deste objetivo envolve a utilização de grânulos inertes deformantes, comprimidos em conjunto com os grânulos revestidos, que atuam como um sistema de amortecimento das forças de compressão. Neste trabalho investigou-se a produção de grânulos deformantes através de dois métodos de granulação por via úmida, avaliando a influência de adjuvantes sobre as características dos produtos obtidos. Empregando a técnica de extrusão/esferonização obtiveram-se grânulos com propriedades de fluxo, empacotamento e resistência mecânica aceitáveis. O efeito dos adjuvantes sobre as etapas tecnológicas foi estudado por meio de um planejamento fatorial. Testaram-se duas variedades de celulose microcristalina, os desintegrantes croscarmelose sódica e crospovidona e soluções aglutinantes aquosas e hidroetanólicas de povidona. Para o desenvolvimento dos comprimidos utilizaram-se, como modelo, grânulos revestidos gastro-resistentes contendo omeprazol. A influência da composição dos grânulos deformantes sobre a biodisponibilidade do fármaco dos comprimidos foi avaliada através de análise fatorial  $2^3$ . Os grânulos deformantes protegeram o revestimento polimérico dos pellets com diferentes intensidades.

**Palavras-chave:** sistemas monolíticos particulados, grânulos revestidos, grânulos deformantes, granulação, extrusão/esferonização, comprimidos, compressão, omeprazol





## **Abstract**

### ***Obtainment of tablets containing soft and gastroresistant coated pellets.***

Monolythic particulate systems containing the active constituents as coated pellets became great interest due to the improvement of safety and bioavailability. The use of such units as components of tablets shows as main advantages the divisibility of the pharmaceutical dosage form without losing the desired biopharmaceutical profile of the drug. Consequently for the tablet production, the integrity of the polymeric film must be attained. A strategic option involves the utilization of inert soft pellets, which could be compressed together with the film coated pellets, absorbing the compaction forces. In this work the production of soft pellets was investigated using two wet granulation methods and evaluating the influence of formulation adjuvants on the pellets properties. The extrusion/spheronization technique yielded pellets with acceptable flow, packing and mechanical characteristics. The influence of the adjuvants on the technological steps was carried out through a statistical designed experiment. Microcrystalline cellulose from two producers, the disintegrants sodium croscarmellose and crospovidone, and aqueous and hydroethanolic dispersions of povidone, as binder, were tested. For the tablets development omeprazol gastroresistant film coated pellets were used as model. Aiming at the study of the influence of the soft pellets composition on drug bioavailability was performed a 2<sup>3</sup> factorial experiment. The soft pellets protected at different intensities the polymeric coating of the gastroresistant pellets

**Keywords:** multiparticulate monolythic system, film coated pellets, soft pellets, granulation, extrusion/spheronization, tablets, compression, adjuvants, omeprazol



---

## Introdução



## 1. Introdução

### 1.1 Relevância do tema

O interesse em formas farmacêuticas orais de liberação modificada tem voltado crescente atenção aos sistemas multiparticulados, geralmente constituídos por partículas revestidas devido às melhorias na biodisponibilidade e na segurança da liberação do fármaco (TORRADO e AUGSBURGER, 1994; WAGNER *et al.*, 1999; EFENTAKIS *et al.*, 2000). Entre estas, os pellets ou grânulos esféricos apresentam a vantagem de possuir a forma ideal para o processo de revestimento (LUNDQVIST *et al.*, 1998).

Estes sistemas, transformados na forma farmacêutica de comprimidos ou cápsulas, desintegram no estômago ou intestino delgado, liberando os pellets, que se distribuem através do trato gastrointestinal, evitando o risco de altas concentrações locais do fármaco (BECKERT *et al.*, 1996; PINTO *et al.*, 1997; WAGNER *et al.*, 1999). Após a desintegração dos comprimidos no estômago, pellets com tamanho abaixo de 2 mm comportam-se como líquidos e têm um curto tempo de trânsito no estômago (PILBRANT e CEDERBERG, 1985; WAGNER *et al.*, 1999).

O emprego de grânulos revestidos como componente da formulação de comprimidos traz consigo vantagens, tal como a possibilidade de divisão da dose contida na forma farmacêutica sem perda das finalidades do revestimento, mas, por outro lado, representa um desafio farmacotécnico, já que a integridade do revestimento deve ser mantida durante a compressão, a fim de não comprometer a eficácia do produto (BECKERT *et al.*, 1996).

Comprimidos, por sua vez, constituem a forma farmacêutica de maior densidade, o que se traduz na possibilidade de veicular a maior quantidade de fármaco no menor volume de tomada. Facilitam a adesão do paciente ao tratamento, com fácil manipulação, administração e identificação. Têm, ainda, menor susceptibilidade às alterações ambientais (ANSEL *et al.*, 2000). Em termos mercadológicos, os comprimidos representam a forma farmacêutica responsável pela maior fatia do mercado de medicamentos (PINTO *et al.*, 1997). É a forma oral mais adequada para a produção em escala industrial, possibilitando o menor custo efetivo (LACHMAN *et al.*, 1986).

Uma das estratégias usadas na compressão de grânulos revestidos é o emprego de grânulos deformantes que apresentam comportamento de deformação plástica, e, como consequência, quando comprimidos a incidência de fragmentação dos grânulos revestidos é baixa ou inexistente (JOHANNSON *et al.*, 1995).

Omeprazol, um fármaco altamente instável em meio ácido, necessita de um revestimento a fim de manter a sua estabilidade química e garantir a sua liberação na região entérica e, portanto é encontrado na forma de grânulos gastro-resistentes. Pertence ao grupo dos inibidores da bomba de prótons, que apresentam perfil de eficácia superior e são os fármacos de escolha no gerenciamento de pacientes com úlcera péptica, refluxo gastroesofágico, hipersecreção gástrica e síndrome de Zollinger-Ellison (BRUNTON, 1996; WANNMACHER, 1998; WELAGE e BERARDI, 2000).

## 1.2 Objetivos

### 1.2.1 Objetivo geral

Obter comprimidos a partir da mistura de grânulos inertes e de grânulos revestidos gastro-resistentes, contendo omeprazol como fármaco modelo.

### 1.2.2 Objetivos específicos

- a) Caracterizar os pellets de omeprazol quanto aos aspectos físico-químicos e tecnológicos.
- b) Desenvolver e validar método analítico por espectrofotometria no ultravioleta, passível de dosar o omeprazol nos pellets e nos comprimidos.
- c) Comparar o comportamento tecnológico das celuloses microcristalinas Avicel PH 101 e Microcel MC 101, em nível particular, granular e na compressão em conjunto com os pellets de omeprazol.
- d) Desenvolver e avaliar métodos de granulação por via úmida para obtenção de grânulos esféricos inertes deformantes (*soft pellets*) empregando o processo de granulação por via úmida por desagregação combinada com a esferonização em prato de granulação e processo de extrusão/esferonização.
- e) Avaliar tecnologicamente os comprimidos produzidos, em especial quanto ao nível de proteção da integridade do revestimento dos grânulos de omeprazol.

## 1.3 Revisão bibliográfica

### 1.3.1 Omeprazol

Omeprazol, fármaco empregado como modelo neste trabalho, é utilizado no tratamento de desordens ácido-pépticas, aprovado para a terapia de curto prazo da úlcera duodenal, refluxo gastroesofágico severo ou fracamente sensível, condições hipersecretoras tais como a síndrome de Zollinger-Ellison, mastocitose sistêmica e adenomas endócrinos múltiplos. É efetivo na prevenção de injúrias gastroduodenais induzidas pela quimioterapia (SARTORI *et al.*, 2000). É também efetivo nos casos de úlceras causadas por anti-inflamatórios não esteróides e suas complicações. É um benzimidazol que suprime a secreção ácida gástrica pela inibição da enzima  $H^+/K^+$ -ATPase, chamada de bomba de prótons da célula parietal gástrica (TOLMAN, 2000).

Omeprazol (fig. 1) foi sintetizado por Hässle em 1979 (KROMER, 1995). Pertence ao grupo dos fármacos inibidores da bomba de prótons, quimicamente 5-metóxi-2-[[[4-metóxi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil]sulfinil]-1H-benzimidazol [CAS: 73590-58-6], inibidor seletivo da  $H^+/K^+$ ATPase da célula parietal gástrica. Sua fórmula molecular é  $C_{17}H_{19}N_3O_3S$ , com peso molecular de 345,2. Os benzimidazóis substituídos são absorvidos no intestino, entram na corrente sanguínea até o citosol e, subseqüentemente, no compartimento luminal da célula secretora parietal (KROMER, 1995).

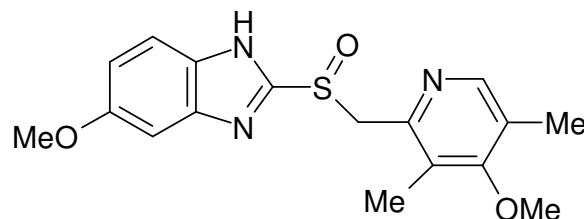


Figura 1. Estrutura do omeprazol.

É considerado um pró-fármaco. Sofre ativação quando entra em contato com o ácido secretado pelas células parietais e é então protonado. A seletividade tecidual deste grupo de fármacos é baseada num mecanismo pH-dependente e no acúmulo de base fraca no compartimento ácido da célula secretora parietal ( $pK_a = 4,0$  para



piridina-N e 8,7 para imidazol-N). Ocorre o subsequente rearranjo ácido-induzido do sulfóxido de benzoimidazol em uma estrutura química farmacologicamente ativa, uma sulfenamida cíclica ou ácido sulfênico, que, a seguir, formará pontes de dissulfeto com os resíduos de cisteína da H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase. A ligação covalente com a enzima resulta no efeito anti-secretor (KROMER, 1995; ANDERSSON, 1996; LOSEC<sup>®</sup>, 2000; PRILOSEC<sup>®</sup>, 2000).

A absorção do fármaco ocorre no intestino delgado. O pico de concentração plasmática de uma dose simples de omeprazol é de 0,5 a 3,5 horas e a biodisponibilidade é ao redor de 35 % na primeira dose, aumentando para aproximadamente 60 % após administração repetida (EHRlich *et al.*, 1999). O tempo de meia-vida é de 0,5 a 1,5 horas e a velocidade de eliminação (depuração) de 500 a 600 mL/min (TOLMAN, 2000).

O pico de concentração plasmática e a área sobre a curva (ASC) são proporcionais à dose, sendo que a atividade terapêutica está relacionada com a dose total absorvida e não diretamente com a concentração plasmática num determinado momento. O efeito anti-secretor ocorre em 1 hora, com máximo de efeito em 2 horas, permanecendo por 24 a 72 horas, em função da ligação irreversível com a enzima H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase (ANDERSSON, 1996).

As doses usuais diárias de omeprazol variam de 20 a 80 mg de fármaco/dia, conforme a patologia; casos como a síndrome de Zollinger-Ellison as doses vão de 60 a 80 mg/dia, enquanto que casos de úlceras duodenais e gástricas variam de 10 a 40 mg/dia (KOROLKOVAS, 2001).

Os efeitos adversos ocorrem em não mais do que 1 % dos pacientes e incluem dores de cabeça, diarreia, dores abdominais, náuseas, tontura, vômitos, erupções cutâneas, constipação, astenia e dores nas costas (TOLMAN, 2000).

São descritos, na literatura, vários esquemas para o tratamento das doenças ácido-relacionadas; todos eles visam a supressão da secreção ácida com o uso de inibidores da bomba de prótons e/ou antagonistas competitivos dos receptores H<sub>2</sub> associados com antibióticos eficazes contra *Helicobacter pylori* e, em alguns casos, também com agentes citoprotetores. O tratamento visa a remoção da dor, cicatrização da lesão e prevenção da recorrência (AOYAMA *et al.*, 1999; FELDMAN

*et al.*, 1999; KIYOTA *et al.*, 1999; QURESHI *et al.*, 1999; UYGUM *et al.*, 1999; De BOER *et al.*, 2000; GE *et al.*, 2000; SUZUKI *et al.*, 2000; THEISEN *et al.*, 2000).

Há relatos da utilização de omeprazol em cavalos para a supressão da secreção ácida gástrica (ANDREWS *et al.*, 1999) e em pequenos animais como cães e gatos (DOCTORS FOSTER & SMITH, 2000).

O omeprazol degrada muito rapidamente em soluções aquosas com baixos valores de pH. O tempo de meia-vida é menor do que 10 minutos em pH abaixo de 4,0. No pH de 6,5 e acima de 11, este período aumenta para 18 horas e 300 dias, respectivamente. Os estudos de pré-formulação indicaram que a umidade, solventes e substâncias ácidas têm efeito deletério na sua estabilidade e devem ser evitados nas formulações nas quais por ventura, seja empregado. É muito pouco solúvel em água (0,1 mg/mL a 25 °C) mas muito solúvel em soluções alcalinas (PILBRANT e CEDERBERG, 1985).

Em função das características físico-químicas deste fármaco, as possibilidades tecnológicas para a produção de formas farmacêuticas sólidas orais são limitadas. A produção de comprimidos, grânulos ou cápsulas exige a aplicação de revestimento gastro-resistente ao fármaco, que permita a passagem da forma pelo estômago sem sofrer alterações, liberando o seu conteúdo no meio entérico (PILBRANT e CEDERBERG, 1985).

Entretanto, durante o revestimento de formas monolíticas é impossível que todas as unidades do lote recebam a camada de revestimento de maneira homogênea. Uma pequena fração do lote terá imperfeições na camada que recobre as unidades sólidas, ou estas poderão ser danificadas durante a manipulação ou o transporte. Ainda, partículas sólidas maiores do que 2 a 4 mm, tais como cápsulas ou comprimidos, podem permanecer no estômago por um longo período, até que ocorra o esvaziamento gástrico, o que pode ser influenciado por vários fatores. Ao contrário de formas monolíticas revestidas que, quando administradas concomitantemente à alimentação, podem permanecer no estômago por até 14 horas, grânulos com tamanho de aproximadamente 1 mm comportam-se como líquido, tendo curto tempo de trânsito gástrico (PILBRANT e CEDERBERG, 1985).

Esta estratégia foi seguida pelos pesquisadores da AstraZeneca, proprietária da patente do fármaco, que desenvolveram o sistema MUPS (*Multiple Unit Pellet System*), representado por um conjunto de grânulos esféricos gastro-resistentes (EUROPA, 1993).

Existem atualmente no mercado dois tipos de pellets de omeprazol. O primeiro destes é o produto Antra MUPS® (*Multiple Unit Pellet System*), que recebeu, na Alemanha, o prêmio de medicamento do ano em 1999 (ANTRA MUPS, 1999). Neste sistema um núcleo contendo o fármaco é revestido por uma camada isolante de hidróxi-propilmetilcelulose que, por sua vez, encontra-se revestida com um derivado poliacrílico, mais especificamente, Eudragit LD 30®. O grânulo ativo usado neste trabalho segue este sistema (fig. 2).

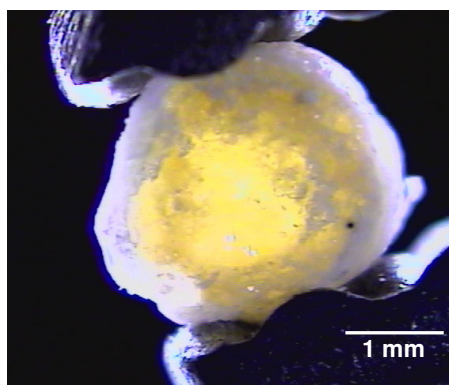


Figura 2. Fotografia do corte transversal de um grânulo gastro-resistente contendo omeprazol com aumento de 52,5 X<sup>1</sup>.

O segundo tipo de grânulo foi patenteado pela empresa alemã Azupharma; consiste na utilização de núcleos esféricos inertes (pellets de açúcar), que formam um suporte ao qual são aplicadas sucessivas camadas de fármaco e adjuvantes. A primeira camada é formada por uma suspensão aquosa contendo o ingrediente ativo, hidróxi-propilmetil celulose (HPMC) como agente formador de filme e um plastificante. A segunda é uma camada de proteção, consiste em uma suspensão aquosa de hidróxi-propilmetil celulose, talco e dióxido de titânio, que age como agente opacificante. A terceira camada, que confere gastro-resistência, é composta

---

<sup>1</sup> Agradecimentos à Sra. Cristina Pulla Warth, gemóloga da joalheria Masson (Moinhos Shopping, Porto Alegre, RS) e ao Sr. Marcelo F. K. Haushahn (InfoHaus, Porto Alegre, RS)

por ácido metacrílico:copolímero etilacrilato (1:1), como agente gastro-resistente, talco e trietilcitrato como agente plastificante (AZUPHARMA, 1999) (fig. 3).

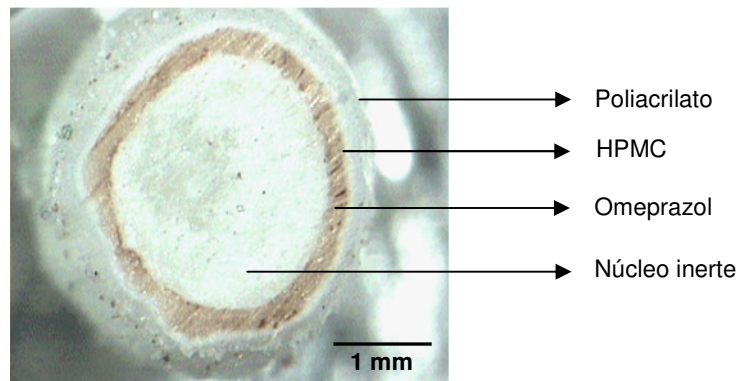


Figura 3. Fotografia do corte transversal de um grânulo gastro-resistente contendo omeprazol (Omeprazol<sup>®</sup>, Azupharma).

O omeprazol encontra-se disponível, comercialmente, além da forma farmacêutica cápsula contendo pellets com revestimento entérico, como comprimido contendo grânulos revestidos de liberação retardada (MUPS) e na forma de pó para reconstituição extemporânea injetável. Há relatos de formulações de omeprazol na forma de supositório (KOBAYASHI *et al.*, 1995 e KAWASAKI *et al.*, 2000), o que seria uma alternativa para pacientes impossibilitados de administração pela via oral. Também foi testada, em um estudo piloto de biodisponibilidade, uma formulação oral de omeprazol na forma de suspensão aquosa (PILBRANT e CEDERBERG, 1985).

A companhia AstraZeneca oferece, no mercado, pellets revestidos de omeprazol na forma de comprimidos, menores do que as cápsulas, facilitando a ingestão. Existe ainda a possibilidade do paciente dispersar os comprimidos em água ou suco de frutas ou então misturá-los com iogurte (PJ ON LINE, 1999). A biodisponibilidade do omeprazol na forma de cápsulas é equivalente a de comprimidos (SCHALTENBRAND *et al.*, 2001).

No mercado brasileiro são comercializadas atualmente dezesseis especialidades farmacêuticas contendo omeprazol na forma farmacêutica cápsulas, quatro na forma de sólido injetável, acompanhada de solução diluente, além de uma marca de comprimido. Ainda, entre estas especialidades descritas anteriormente, um medicamento injetável e outro, na forma de cápsulas, fazem parte da lista de medicamentos genéricos (KOROLKOVAS, 2001). Além disso, cápsulas contendo

grânulos de omeprazol são produzidas amplamente em farmácias magistrais, figurando entre os quatro medicamentos mais manipulados no estado do Rio Grande do Sul (BUENO, 1999).

Omeprazol foi um dos dez medicamentos de maior vendagem mundial em 1999 (IMS, 2000). O quadro abaixo traz os valores das vendas globais nos anos de 1999 a 2002. No ano de 2001 ocorreu um decréscimo nas vendas dos produtos Losec<sup>®</sup> e Prilosec<sup>®</sup>, no entanto, paralelamente, foi lançado o Nexium<sup>®</sup>, o isômero S do omeprazol, com bastante êxito, conforme mostram os números (ASTRAZENECA, 2002a; ASTRAZENECA, 2002b).

Tabela 1. Vendas globais, segundo dados da empresa AstraZeneca (US \$ bilhões).

Produto/Nome comercial	1999	2000	2001	2002*
Losec <sup>®</sup> /Prilosec <sup>®</sup>	5,909	6,260	5,684	6,322
Nexium <sup>®</sup>	-	17	0,580	6,268
Total das vendas no setor	5,957	6,322	6,308	17

\* Representam dados parciais do período. Fonte: ASTRAZENECA 2002a; ASTRAZENECA 2002b.

A importância de mercado deste fármaco pode ser medida através das disputas judiciais entre os detentores de patentes. A detentora da patente de omeprazol é a companhia sueca AstraZeneca, e, após várias disputas judiciais, por ser considerada uma invenção excepcional, a validade da patente foi prorrogada por dez anos. Sendo assim, a patente expirará em 18 de abril de 2003 (GUPTA, 2000).

### 1.3.2 Doseamento do omeprazol

A monografia do fármaco omeprazol pode ser encontrada nas farmacopéias Européia, Americana e Britânica. Os testes de identificação são realizados por espectrofotometria nas regiões do infravermelho e do ultravioleta e por cromatografia de camada delgada (CCD). Para o doseamento é proposta a cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) e a volumetria potenciométrica. Os limites mínimos aceitáveis, recomendados pela Farmacopéia Americana (USP 25), estão entre 98 e 102 %, já a Farmacopéia Européia (Ph. Eur.) é mais rigorosa, restringindo os valores aceitáveis para 99 a 101 %.

Entretanto, não estão descritos, nos códigos oficiais, métodos de doseamento passíveis de aplicação ao fármaco quando contido na forma de grânulos esféricos, ou pellets, com revestimento entérico. Esta é a forma na qual o omeprazol se encontra disponível comercialmente na maioria dos países, inclusive no Brasil,

exceção é feita à forma de administração injetável, na qual o medicamento é apresentado na forma de pó, acompanhado de solução diluente, para preparação extemporânea. Os limites especificados pelo fornecedor para os pellets são de 95 a 105 % da quantidade declarada de omeprazol.

A literatura científica dispõe de métodos analíticos para o doseamento de omeprazol e seus metabólitos em medicamentos e fluídos biológicos (tab. 2).

BUENO (1999) realizou vários testes com o fármaco peletizado, concluindo que o mais eficiente para o doseamento é o que utiliza a CLAE, sendo possível a identificação por reação de coloração utilizando diferentes solventes orgânicos e por CCD. A desvantagem é ser um método dispendioso, tanto no uso de equipamentos e materiais, além de analistas treinados, como no tempo envolvido para cada análise.

A espectrofotometria é considerada um método econômico em tempo quando comparado com a CLAE e o custo global da análise é menor do que um método cromatográfico (ÖZALTIN, 1999). A desvantagem é que pode ocorrer a interferência de outros componentes, presentes na matriz da amostra. Neste caso, é obrigatória a validação do método.

De acordo com a Resolução nº 134 (BRASIL, 2001), que segue as recomendações da OMS (Organização Mundial da Saúde), os estudos de validação constituem parte essencial das BPF<sub>e</sub>C (Boas Práticas de Fabricação e Controle). A validação dos procedimentos analíticos tem por objetivo demonstrar que os métodos de ensaio utilizados apresentam resultados que permitem avaliar objetivamente a qualidade dos medicamentos, conforme os parâmetros especificados.

Existem diversos guias de validação disponíveis na literatura (ICH, 1996; USP 25). Seguindo-se estas diretrizes, os principais parâmetros a serem validados são: exatidão, precisão, linearidade, especificidade ou sensibilidade, limite de quantificação e limite de detecção (ICH, 1996; USP 25). CHOW e LIU (1995) consideram a exatidão, precisão, linearidade e robustez os parâmetros primários da validação de um procedimento analítico.

Tabela 2. Métodos analíticos para o doseamento de omeprazol.

Ensaio	Objetivo	Observações	Referência	
CLAE*	Doseamento de omeprazol e seus metabólitos em fluidos biológicos	-	MIHALY (1983); LAGERSTRÖM e PERSSON (1984)	
		Alterações no gradiente de eluição ou da coluna e/ou pré-coluna	GRUNDEVİK <i>et al.</i> , 1986; KOBAYASHI <i>et al.</i> , 1992; ANDERSSON <i>et al.</i> , 1993; KOBAYASHI <i>et al.</i> , 1994; SHIM <i>et al.</i> , 1994; MACEK <i>et al.</i> , 1997; YEUNG <i>et al.</i> , 1998; KANG <i>et al.</i> , 1999; YIM <i>et al.</i> , 2001 e YUEN <i>et al.</i> , 2001	
		Espectrômetro de massas como detector	WEIDOLF e COVEY, 1992; WOOLF e MATUSZEWSKI, 1998; STENHOFF, <i>et al.</i> , 1999	
	Análise da estabilidade de derivados benzimidazóis em várias apresentações.	Coluna enântiosseletiva	CAIRNS <i>et al.</i> , 1995; TAKAKUWA <i>et al.</i> , 1995; GARCIA-ENCINA <i>et al.</i> , 1999	
		Determinação do perfil farmacocinético de omeprazol em ratos utilizando sonda de microdiálise	CHENG <i>et al.</i> , 2002	
		Estabilidade de omeprazol, lanzoprazol e pantoprazol	EKPE e JACOBSEN, 1999	
		Estabilidade de suspensões de omeprazol e lanzoprazol em frascos plásticos	DIGIACINTO <i>et al.</i> , 2000	
		Estabilidade de soluções aquosas de omeprazol	CASTRO <i>et al.</i> , 1999	
	Eletroforese capilar	Doseamento de omeprazol e seus metabólitos em medicamentos e fluidos biológicos	Estabilidade do fármaco em vários valores de pH	MATHEW <i>et al.</i> , 1995
			Estabilidade de omeprazol pellets referência comparando com outras marcas comerciais	STORPIRTIS e RODRIGUES, 1998
Doseamento de omeprazol pellets		BUENO, 1999		
Polarografia	Doseamento do fármaco	-	MCGRATH, <i>et al.</i> , 1996	
		-	EBERLE <i>et al.</i> , 1997	
Espectrofotometria	Doseamento do fármaco e formas farmacêuticas finais por colorimetria no UV e visível	-	PINZAUTI, <i>et al.</i> , 1996	
		Amostras de omeprazol pellets	ÖZALTIN e KOÇER, 1997	
		omeprazol e brometo de octilônio, dentre estes, métodos de espectrofotometria derivada de 1ª, 2ª e 3ª ordem	SASTRY <i>et al.</i> , 1997 EL-KOUSY e BEBAWY, 1999	

\* CLAE (Cromatografia Líquida de Alta Eficiência); \*\* High Performance Thin Layer Chromathography.

### 1.3.3 Adjuvantes farmacêuticos

Adjuvantes ou excipientes são as matérias-primas responsáveis pela viabilidade da obtenção e administração da forma farmacêutica. Dentro deste conceito, os adjuvantes tecnológicos são adicionados com a finalidade de permitir, no ciclo de produção, a obtenção da forma farmacêutica, e as condições primárias do desenvolvimento da ação quando administradas ao usuário (PETROVICK, 2002).

O conceito tradicional de adjuvante farmacêutico sofreu considerável evolução; de veículo simples, inerte química e farmacologicamente, passou a ser considerado um componente essencial para garantir a segurança e a eficácia do produto final. Esta mudança de paradigma ocorreu em função da evolução das áreas tecnológica, econômica e científica, exigindo das autoridades regulatórias maior atenção aos requisitos de qualidade destas matérias-primas (PIFFERI, *et al.*, 1999). O primeiro compêndio exclusivo de excipientes farmacêuticos foi lançado somente na década de 80 e, atualmente, existem centenas de monografias nas farmacopéias (ÇELIK, 1996).

Ultimamente, a pesquisa galênica tem se voltado principalmente para a melhoria das formas farmacêuticas convencionais e para a busca de novas formas, que promovam a liberação modificada de fármacos. Neste caso, atenção especial é reservada para a otimização e caracterização das matérias-primas. Um estudo sistemático das propriedades físico-químicas dos componentes de uma formulação é sinônimo de formulação e procedimento eficientes (SONAGLIO, 1996).

Matérias-primas similares podem apresentar variações em diversos parâmetros tecnológicos, em conseqüência das diferenças no processo de fabricação (fig. 4) (PIFFERI *et al.*, 1999), podendo, de certa forma, explicar as diferentes performances obtidas no produto final.

O uso da celulose como adjuvante farmacêutico começou nos anos de 1950, quando *Solka-flock*<sup>®</sup> foi introduzida no mercado como um pó fino com propriedades diluentes e desintegrantes, porém com fluxo e compactabilidade pobres, sendo assim, inadequada para processo de compressão direta (SHANGRAW, 1989).



As modificações na molécula de celulose conduziram à obtenção da celulose microcristalina. Esta é produzida a partir da polpa da madeira, por hidrólise controlada com soluções ácidas diluídas da  $\alpha$ -celulose. Após a hidrólise ácida, a hidrocélulose é purificada por filtração e o precipitado aquoso é seco, dando origem a partículas fibrosas em uma ampla distribuição de tamanhos (WHEATLEY, 2000).

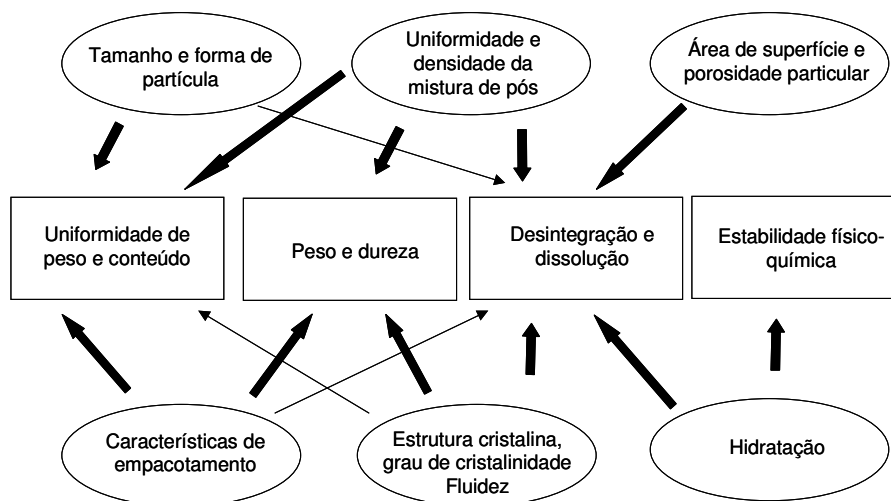


Figura 4. Efeitos de propriedades dos adjuvantes e substâncias ativas sobre as formas farmacêuticas (PIFFERI *et al.*, 1999).

O grau de cristalinidade da celulose é importante porque influencia várias propriedades, incluindo a compactabilidade e a absorção de água, as quais exercem efeito na fluidez e na estabilidade do produto final. A composição química e a estrutura física da celulose microcristalina dependem significativamente das características das matérias-primas empregadas e das condições de produção (PIFFERI *et al.*, 1999).

A celulose microcristalina (CMC) é um adjuvante multifuncional, que apresenta excelentes características de compressão direta. É um dos poucos materiais de enchimento que, além de produzir compactos coesos, age como um agente desintegrante (LACHMAN *et al.*, 1986). É amplamente utilizada em medicamentos como material de enchimento e aglutinante seco em formulações de comprimidos e cápsulas, podendo ser empregada tanto na granulação por via úmida e por via seca quanto na compressão direta (WHEATLEY, 2000). Sendo útil na obtenção de grânulos esféricos numa grande variedade de equipamentos (D'ALONZO *et al.*, 1990). Parece ser um polímero particularmente eficiente na

granulação, permitindo a obtenção de um equilíbrio de água adequado tanto para a extrusão quanto para a esferonização (SONAGLIO *et al.*, 1995a).

No mercado mundial é oferecida uma vasta gama de produtos de celulose microcristalina, muitos deles com especificações similares. Entre estes, tem sido analisada, especialmente no Brasil, a equivalência entre os adjuvantes Avicel PH 101, da FMC norte-americana, e Microcel MC 101, da Blanver, de produção brasileira. Embora existam vários estudos sobre as características da Avicel PH 101, a literatura apresenta poucos relatos sobre estudos físicos, físico-químicos e tecnológicos sobre Microcel MC 101 (BARICHELLO, 1995; SONAGLIO, 1996).

A necessidade e a importância de estudos tecnológicos comparativos entre Avicel PH 101 e Microcel MC 101 fica evidente na medida em que, apesar de possuírem mesma identidade química, a natureza polimérica deste tipo de matéria-prima implica em comportamentos tecnológicos diversos, decorrentes de pequenas diferenças em suas características físicas e/ou físico-químicas (BARICHELLO, 1995; LIMA NETO, 1996).

SONAGLIO e colaboradores (1995a) compararam Avicel PH 101 e Microcel MC 101, com a finalidade de avaliar a reprodutibilidade das características físicas destes produtos. Apesar da área superficial e morfologia das partículas terem se mostrado semelhantes, foram observadas diferenças no grau de cristalinidade e no tamanho médio de partícula, entre Avicel PH 101 (75,32  $\mu\text{m}$ ) e Microcel MC 101 (101,47  $\mu\text{m}$ ). Foi concluído que ambas as marcas são adequadas para a produção de grânulos esféricos, porém as variações apresentadas têm impacto na tecnologia de produção.

Do emprego de Avicel PH 101, Emocel<sup>®</sup> e Unimac<sup>®</sup>MG, resultaram pellets com diferenças no tamanho e na esfericidade, quando processadas sob as mesmas condições (NEWTON *et al.*, 1992<sup>2</sup> *apud* VERVAET *et al.*, 1995).

---

<sup>2</sup> NEWTON, J.M.; CHOW, A.K.; JEEWA, K.B. The effect of excipient source on spherical granules made by extrusion-spheronization. **Pharm. Tech. Int. Biophys.**, v. 4, p. 52-58, 1992 *apud* VERVAET, C.; BAERT, L.; REMON, J.P. Extrusion-spheronization A literature review. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 116, p. 131-146, 1995.

LIMA NETO (1996) avaliou as diferenças no comportamento de intumescimento de diferentes tipos de celulose microcristalina concluindo que Avicel PH 101 e Microcel MC 101 mostram capacidades, velocidades e volumes de intumescimento diferentes quando colocadas em água ou em meio ácido.

Na técnica de granulação por via úmida por desagregação, um líquido é adicionado ao pó ou à mistura pulveréa, em misturadores ou malaxadores, com o intuito de promover a adesão entre as partículas. Para isto são utilizados solventes, como água ou álcool, que promovem a dissolução parcial dos constituintes do pó. Também podem ser utilizados agentes aglutinantes em dispersões líquidas (COUTO *et al.*, 2000).

As propriedades dos grânulos antes da secagem, assim como dos comprimidos resultantes, são definitivamente influenciadas pelos aglutinantes. As propriedades de adesão entre o aglutinante e o pó dependem também do grau de molhagem da massa, o qual, por sua vez afeta o tamanho dos grânulos (BECKER *et al.*, 1997).

#### **1.2.4 Considerações sobre a produção de grânulos esféricos (pellets)**

Tradicionalmente, a palavra pellet é usada para descrever aglomerados geometricamente definidos, normalmente esféricos, com diâmetros variados, produzidos a partir de várias matérias-primas, utilizando diferentes condições de processo. São passíveis de utilização nas indústrias farmacêutica, metalúrgica, de polímeros e na agroindústria (p. ex., fertilizantes e rações animais) (GHEBRE-SELLASSIE, 1989;VERVAET *et al.*, 1995).

Grânulos esféricos são freqüentemente usados como material de enchimento em cápsulas de gelatina dura (PEREIRA, 1985; SALAKO *et al.*, 1998; WAGNER *et al.*, 1999) e, embora menos freqüentemente, como componentes de complexos farmacêuticos para compressão (WAGNER *et al.*, 1999).

Os pellets apresentam vantagens em relação às formas monolíticas tradicionalmente utilizadas e são de grande interesse para a indústria farmacêutica por uma série de razões (GHANDHI *et al.*, 1999):

- reduzem a variação da velocidade de esvaziamento gástrico e do tempo de trânsito, minimizando as variações individuais dos perfis plasmáticos, o que é comum em regimes convencionais;
- oferecem vantagens na manipulação porque possuem a forma ideal para o revestimento (menor razão área de superfície em relação ao volume) para a aplicação do filme. Podem se tornar atrativos devido às várias opções de cor que podem ser aplicadas a eles durante o processo de produção, aumentando a elegância do produto e as propriedades organolépticas;
- são flexíveis para modificações adicionais, tais como a compressão ou o revestimento para alcançar as características da forma farmacêutica desejada. Apresentam melhores propriedades de fluxo, estreita distribuição de tamanho de partícula, menor friabilidade da forma farmacêutica e uniformidade de empacotamento;
- pellets inertes podem ser misturados com pellets contendo o fármaco, fazendo o ajuste da potência, evitando o risco de altas concentrações locais do fármaco, principalmente quando agentes irritantes ou anestésicos forem usados. Quando formulados como sistemas de liberação modificada, são menos susceptíveis a causar intoxicações decorrentes da liberação da totalidade da substância ativa do que em uma forma farmacêutica do tipo reservatório;
- adicionalmente, podem ser produzidos tanto para a liberação do fármaco em um sítio específico no trato gastrointestinal, quanto para a manutenção da cedência de fármacos por um período estendido de tempo.

Os processos de peletização tradicionalmente empregados podem ser classificados conforme o mecanismo de formação: agitação (rolamento em turbina de drageamento), compactação (compressão e extrusão/esferonização), sobreposição de camadas (do pó ou das dispersões sólidas) e globulação (aspersão e liofilização) (GHEBRE-SELLASSIE, 1989). Mais modernamente, também foram desenvolvidas as metodologias de obtenção de pellets utilizando rotoprocessador, misturadores de alta intensidade e utilizando a técnica de emulsão/evaporação do solvente (PALMIERI *et al.*, 2000).

A granulação em prato utiliza um prato giratório que possui velocidade e inclinação reguláveis. À mistura do pó seco em movimento adiciona-se o líquido aglutinante. Segundo a literatura, são produzidos pellets com diâmetro, em média, de 1 a 10 mm (VOIGT e FAHR, 2000).

Entre as técnicas de peletização ou esferonização disponíveis atualmente, a técnica de extrusão/esferonização constitui a metodologia de escolha na preparação de partículas esféricas. Foi desenvolvida por Nakahara em 1964, sendo os primeiros extrusores utilizados com sucesso datam dos anos de 1930. Foi descrita para o campo farmacêutico pela primeira vez em 1970 por Reynolds e por Conine e Hadley (SONAGLIO *et al.*, 1995b; SONAGLIO, 1996).

### 1.3.5 Tecnologia da extrusão-esferonização

O processo de extrusão/esferonização é um método aceito para a produção de pellets. Consiste de cinco operações: mistura, molhagem, extrusão, esferonização e secagem (fig. 5). Estas operações estão fortemente interligadas e afetam a qualidade do produto final (SOUSA *et al.*, 2002).

A qualidade do produto final é fortemente influenciada pelas variáveis do processo, e também pelas variáveis da formulação. Vários estudos têm sido realizados para avaliar a influência dos parâmetros da formulação, tais como a quantidade de fármaco (BIANCHINI e VECCHIO, 1989), ajustadores do pH (BIANCHINI *et al.*, 1992), presença de materiais de enchimento solúveis ou insolúveis (VECCHIO *et al.*, 1994), agentes tensoativos (VERVAET *et al.*, 1995) e a razão fármaco/material de enchimento (REKKI *et al.*, 1995) no produto final.

A extrusão é a terceira etapa do ciclo de extrusão/esferonização, é um método de aplicação de pressão a uma massa plástica até que ela flua através de orifícios com aberturas definidas, produzindo hastes alongadas, chamadas de extrusados. É uma técnica que determina duas dimensões de um aglomerado de partículas. Devido à secção transversal definida pelo orifício, a extensão do extrusado é a única variável dimensional. Varia dependendo das características físicas do material a ser extrusado, do método de extrusão e de como as partículas são manipuladas após a extrusão (HICKS e FREESE, 1989; VERVAET, 1995 e GHANDHI *et al.*, 1999).

A terceira fase do processo de extrusão/esferonização envolve a queda dos cilindros (extrusados) em uma placa rugosa, chamada de placa friccional, na qual os extrusados serão divididos em cilindros com tamanho equivalente ao seu diâmetro. O equipamento consiste em um recipiente com um disco rotacional horizontal (placa friccional), com uma superfície rugosa que aumenta as forças de fricção. As rugosidades da superfície da placa podem seguir dois padrões: ranhuras dispostas radialmente em relação ao centro do prato ou na forma de cruz alternada (GANDHI *et al.*, 1999).

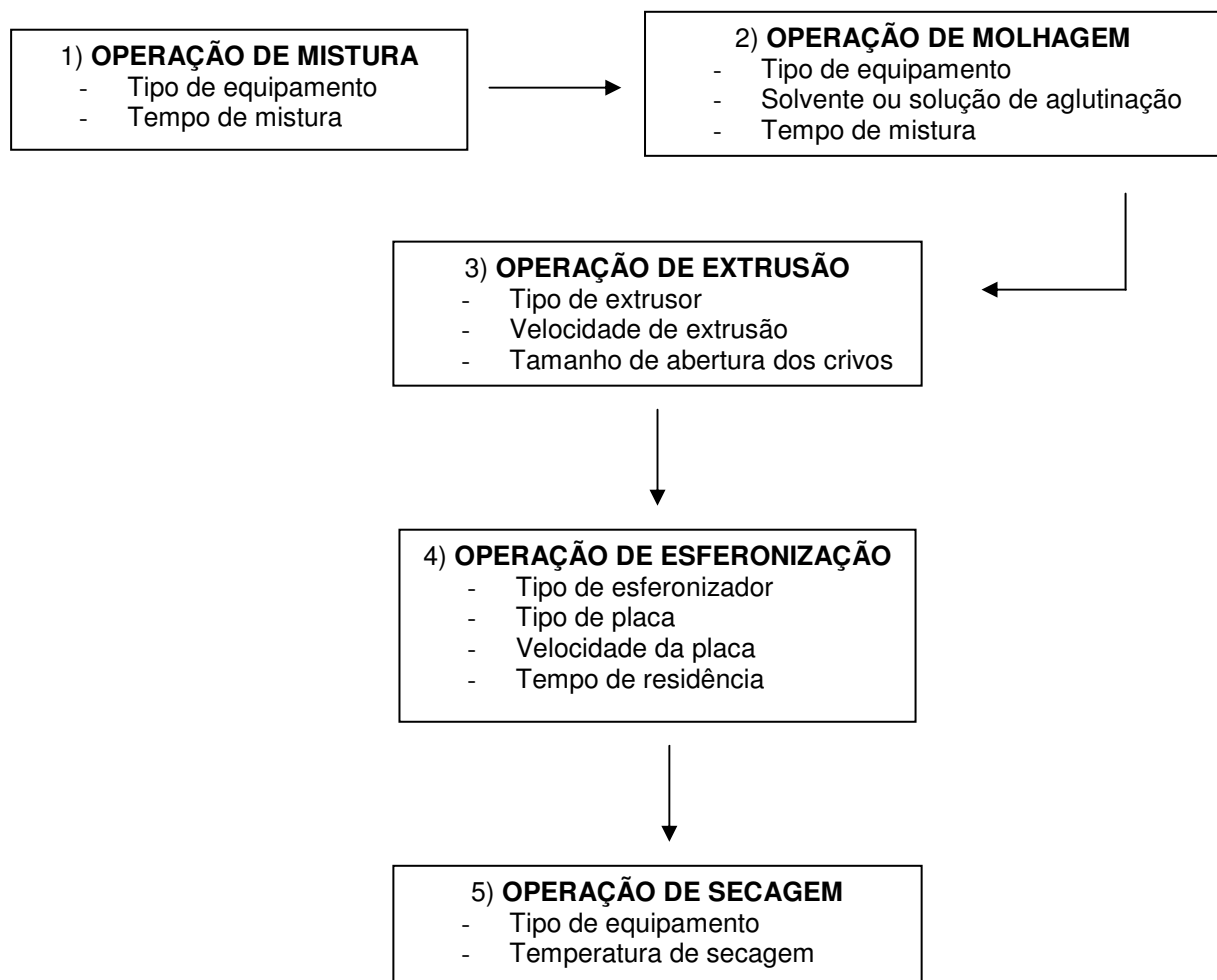


Figura 5. Fluxograma do processo de esferonização utilizando extrusor e esferonizador, indicando as variáveis individuais do processo (O'CONNOR e SCHWARTZ, 1989).

O tempo necessário para que ocorra a esferonização varia de 2 a 10 minutos, no entanto os autores divergem quanto à melhor velocidade. Segundo GANDHI e colaboradores (1999), a velocidade de 200 a 400 rpm é suficiente para garantir a

esferonização. Esta especificação contraria muitos outros relatos indicando que a esferonização ocorre acima de 400 rpm (VERVAET *et al.*, 1995).

O tempo de esferonização está relacionado com o diâmetro médio e a distribuição granulométrica, esfericidade e a densidade granular dos grânulos produzidos. Altas velocidades podem conduzir a uma fragmentação dos grânulos, acarretando a geração de finos, além de um aumento do diâmetro proporcional ao aumento da velocidade. Este parâmetro está relacionado com outras características tais como a friabilidade, dureza, densificação, taxa de fluxo e a estrutura da superfície dos pellets (VERVAET *et al.*, 1995; GHANDHI *et al.*, 1999).

A quarta e última etapa do processo é a secagem dos grânulos ou pellets. Pode ser realizada à temperatura ambiente, em estufas com a passagem forçada do ar, em leito fluidizado ou ainda por microondas (SONAGLIO, 1996).

Segundo CONINE e HADLEY<sup>3</sup> (1970) para se obter grânulos esféricos utilizando-se esta técnica, o material a ser granulado deve apresentar boas características de plasticidade, pois uma importante deformação plástica será requerida durante o processamento.

Dentre os parâmetros que afetam a qualidade final dos grânulos esféricos ou pellets incluem-se o conteúdo de umidade da massa a ser extrusada, o tipo de líquido de aglutinação, as propriedades físicas das matérias-primas, o tipo de extrusor e as propriedades e a velocidade de extrusão e temperatura, velocidade e tempo de esferonização, quantidade de carga do esferonizador e o método de secagem.

Um certo grau de umidade é necessário para conferir à massa de pós plasticidade, permitindo a extrusão e a posterior moldagem. O grau pode variar dentro de uma faixa, na qual uma quantidade maior ou menor de líquido de aglutinação produz pellets com qualidade aceitável. Pouca umidade produz pellets friáveis, que no processo de esferonização acarretaram em uma grande quantidade de finos. Ao contrário da umidade em excesso, a qual provoca o aglomeramento dos

---

<sup>3</sup> CONINE, J.W. e HADLEY, W.R. Preparation of Small Solid Pharmaceutical Spheres. **Drug and Cosmetic Industry**, v. 106, p. 38-41, 1970 apud BARRICHELO, J.M. **Esferonização em turbina de drageamento: Uma comparação entre as celuloses microcristalinas Avicel<sup>®</sup>PH-101 e Microcel<sup>®</sup>MC-101**. Porto Alegre: Curso de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, UFRGS, 1995. (Dissertação de mestrado)

pellets no momento da esferonização devido ao excesso de umidade na superfície dos pellets (VERVAET *et al.*, 1995; GANDHI *et al.*, 1999).

A água é normalmente o líquido de aglutinação de escolha no processo de extrusão/esferonização, e é conhecido exercer um papel importante no sucesso da formulação. A função da água neste tipo de processo é dupla, além de aumentar a plasticidade da mistura, age como um lubrificante nas paredes da matriz durante o processo (TOMER e NEWTON, 1999).

Por outro lado a utilização de etanol ou soluções hidroetanólicas aumenta a porosidade dos pellets, em função da menor força de ligação entre as partículas (MILLILI e SCHWARTZ, 1990; BERGGREN e ALDERBORN, 2001).

### **1.2.6 Tecnologia da compressão de pellets revestidos**

O desenvolvimento de formas farmacêuticas com perfis de liberação modificados é atualmente uma tendência na pesquisa farmacêutica. Em função do arsenal terapêutico atualmente disponível, o planejamento de novas formulações e o melhoramento das formas farmacêuticas existentes, representa uma economia comparada ao custo de desenvolvimento de novas moléculas (GHANDHI *et al.*, 1999).

Dentre os métodos mais utilizados para se produzir comprimidos está a compressão de material previamente granulado (SOARES e PETROVICK, 1999; COUTO *et al.*, 2000). Para a compressão de grânulos revestidos, a escolha do material de revestimento, a composição qualitativa e quantitativa dos adjuvantes de formulação dos núcleos, assim como as dimensões dos grânulos são decisivas no alcance da manutenção da integridade do revestimento (WAGNER *et al.*, 1999). Outra estratégia envolve o emprego de adjuvantes extragranulares com propriedades amortecedoras da força da compressão (PINTO *et al.*, 1997).

O fenômeno e os mecanismos envolvidos durante a compactação de pós e grânulos farmacêuticos têm sido objetivo de numerosas publicações durante as últimas quatro décadas. Contudo, há um número limitado de publicações sobre as propriedades de compactação de pellets (BÉCHARD e LEROUX, 1992; LÓPEZ-RODRIGUES *et al.*, 1993; MAGANTI e ÇELIK, 1993, 1994; TORRADO e



AUGSBURGER, 1994; JOHANSSON *et al.*, 1995; JOHANSSON e ALDERBORN, 1996; LUNDQVIST *et al.*, 1997; JOHANSSON *et al.*, 1998; BERGGREN e ALDERBORN, 2001; JOHANSSON e ALDERBORN, 2001) e dos pellets revestidos (BECKERT *et al.*, 1996, 1998; LUNDQVIST *et al.*, 1998).

Os mecanismos de compressão de pellets e pós são diferentes e o trabalho envolvido na compactação, assim como a dureza dos mesmos compactados é menor. Estes mecanismos de deformação têm implicações nas características de liberação do fármaco (LUNDQVIST *et al.*, 1997).

A compressão de tais pellets, para formar matrizes de comprimidos, pode causar danos ao revestimento com subsequente aumento da velocidade de dissolução dos mesmos (LUNDQVIST *et al.*, 1998).

A dificuldade da compressão de pellets relaciona-se ao fato de que a matriz do comprimido deforma-se sob pressões menores do que o pellet ou o pellet revestido. Subentende-se que a energia de compactação é absorvida pela matriz do comprimido, que é preferencialmente deformada (TORRADO e AUGSBURGER, 1994).

Para se prevenir os danos ao revestimento existem duas alternativas: aumento na resistência à ruptura do filme, geralmente alcançada por um aumento na sua espessura, e, secundariamente, a prevenção da deformação do pellet, usando um sistema de amortecimento, isto é, aumentando o número de *soft pellets* (grânulos deformantes) (LUNDQVIST *et al.*, 1998). O uso de tais pellets foi sugerido anteriormente por PINTO e colaboradores (1997).

Grânulos deformantes que apresentam comportamento de deformação plástica, tais como os de celulose microcristalina, deformam-se em baixas pressões, com isso, absorvem a energia de compactação, minimizando os danos ao revestimento dos pellets, exercendo assim ação protetora ao revestimento do pellet contendo o fármaco (TORRADO e AUGSBURGER, 1994).

Um entendimento da relação entre as propriedades físicas dos grânulos ou pellets, antes da compactação, representa uma parte da compreensão do comportamento de compressão e, a capacidade de tais partículas em formar

compactos constitui outro fator importante no planejamento e controle do processo de granulação e peletização. Isto significa que é necessário fazer o planejamento da partícula para que ela tenha um comportamento ótimo de compactação (JOHANSSON *et al.*, 1995; BERGGREN e ALDERBORN, 2001; JOHANSSON e ALDERBORN, 2001).

Vários estudos afirmam que a porosidade original do grânulo é de importância para o seu comportamento de redução de volume e parece controlar a sua compactabilidade (MILLILI e SCHWARTZ, 1990; LÓPEZ-RODRIGUES *et al.*, 1993; JOHANSSON *et al.*, 1995) e a incidência de deformação e fragmentação dos grânulos durante a compressão (JOHANSSON *et al.*, 1995). Além disso, ela está relacionada com a estrutura porosa e a dureza do compacto, isto é, parece que o grau de deformação sofrido pelos pellets durante a compressão controla o processo de formação de ligações interparticulares (JOHANSSON e ALDERBORN, 1996).

Quanto maior é a porosidade do pellet, maior é o grau de compressão e menor a força necessária para causar fraturas. Portanto, o grau de compressão da massa de pellets na matriz do comprimido é um reflexo do grau da deformação individual que ocorre durante a compressão (JOHANSSON *et al.*, 1995; JOHANSSON e ALDERBORN, 1996).

A dureza do comprimido formado por pellets não depende da homogeneidade da distribuição na matriz do comprimido ou da velocidade da máquina de comprimir, entretanto diferentes adjuvantes multifuncionais, do tipo material de enchimento/aglutinantes, mostram diferenças significativas na dureza final do compacto. A desintegração e a dureza podem ser otimizadas usando-se celulose microcristalina ou derivados (WAGNER *et al.*, 1999).

JOHANSSON e ALDERBORN (1996) resumiram o mecanismo de compactação dos pellets em quatro estágios. Cada estágio representa uma parte do perfil de compressão que domina o comportamento de redução do volume e, como isto, afeta o processo de formação de ligações interparticulares. O modelo consiste em:

l) redução do volume do leito de pellets pelo seu reposicionamento. Formação de pontes de contato entre os pellets;

II) redução do volume do leito de pellets pela deformação da sua superfície. Desenvolvimento de áreas de contato intergranulares, caracterizadas por baixa força de ligação;

III) redução do volume do leito de pellets pela densificação e deformação da sua estrutura. Desenvolvimento de grandes áreas de contato intergranulares com ligações caracterizadas por alta força de ligação, a qual é suficiente para formar compactos coesos, e

IV) parada na redução do volume devido à baixa porosidade inter e intragranular. Redução mínima e deformação do pellet irão ter efeito marcante na força das ligações intergranulares.

Em 1998, JOHANSSON e colaboradores descobriram que o tamanho original do pellet pode influenciar os mecanismos de densificação e de deformação, porém, não afeta o comportamento de compressão, com relação ao volume do compacto na matriz e na sua porosidade fora dela. Além disso, a deformação e a densificação dos pellets foram controladas por diferentes fatores. Enquanto o grau de densificação durante a compressão foi controlado apenas pela força aplicada, o grau de deformação foi controlado tanto pela pressão aplicada como pelo tamanho dos pellets. O fenômeno de deformação está relacionado com a distribuição da força no leito de pellets durante a compressão. Como os espaços intergranulares aumentam com a dimensão dos grânulos, isto poderia permitir maior deformação.

Embora adjuvantes possam ser usados para separar grânulos ativos revestidos, evitando assim a possível fusão entre as películas destes grânulos, ainda existe o risco de quebra da camada de revestimento (PINTO *et al* 1997). Um método indireto para verificar a integridade da camada de revestimento é estudar o perfil de liberação da formulação (LÓPEZ-RODRIGUEZ *et al.*, 1993).

A friabilidade de comprimidos, preparados de uma mistura de grânulos revestidos e não revestidos, reduziu com o aumento da força de compressão. O tempo médio de dissolução diminuiu com o aumento da proporção de grânulos revestidos em relação aos grânulos deformantes e com o aumento da espessura da camada de revestimento. Quando se aumenta a pressão de compressão, o tempo de dissolução médio aumenta muito estreitamente, indicando que sempre ocorre

alguma ruptura nesta camada, por mais baixa que seja a força aplicada (LUNDQVIST *et al.*, 1998).

O aumento da quantidade de pellets revestidos na mistura aumenta os danos ao revestimento (SALAKO *et al.*, 1998; WAGNER *et al.*, 1999). Segundo LEHMANN<sup>4</sup> *apud* LÓPEZ-RODRIGUEZ e colaboradores (1993), quando a quantidade de adjuvantes é menor do que 30 % há um aumento na proporção de grânulos revestidos, que podem sofrer fraturas durante a compressão.

Também a concentração dos adjuvantes influi na qualidade do produto formado. Formulações com menos de 25 % de celulose microcristalina apresentam baixos valores para os testes de desintegração e dissolução. É necessário obter-se misturas não segregantes dos grânulos revestidos com os adjuvantes, para que seja assegurada uniformidade de peso e dosagem (LÓPEZ-RODRIGUEZ *et al.*, 1993).

Materiais de enchimento/aglutinantes com grande área de superfície e textura fibrosa, como Avicel<sup>®</sup> PH 101, são adequados à produção de comprimidos desintegrantes com distribuição homogênea dos grânulos dentro de ampla faixa de velocidade da máquina de comprimir, enquanto que comprimidos contendo grânulos esféricos preparados de grânulos grosseiros de celulose microcristalina mostram distribuição não homogênea dos grânulos, dependendo da velocidade da máquina. Uma distribuição não homogênea pode levar a deformações no comprimido, mesmo que a quantidade de grânulos seja baixa (WAGNER *et al.*, 1999).

Grânulos esféricos de celulose microcristalina representam modelo adequado para estudo do comportamento de compressão de pellets devido a possuírem características de forma bem definidas, sendo possível descrição detalhada do comportamento de redução de volume dos mesmos. Também representam um tipo de pellets ou grânulos importantes, devido ao seu uso potencial na produção de comprimidos de múltipla-dosagem, tanto para granulação de fármacos como adjuvantes, devido à celulose microcristalina ser um adjuvante facilmente disponível (JOHANSSON *et al.*, 1995, 1996).

---

<sup>4</sup> LEHMANN, K.O.R (ed). **Aqueous Polymeric Coatings for Pharmaceutical Dosage Forms..** New York: Marcel Dekker, 1989. p. 153-245 *apud* LÓPEZ-RODRIGUEZ, F.J., TORRADO, J.J., ESCAMILA, C., CADÓRNIGA, R. e AUGSBURGER, L.L. Compression Behavior of Acetylsalicylic Acid Pellets. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v.19, n.12, p.1369-1377, 1993.

JOHANSSON e colaboradores (1995) demonstraram que comprimidos formados de pellets de celulose microcristalina podem ser descritos, em termos físicos, como um agregado de pellets deformados.

A resistência e as propriedades físicas de pellets de celulose microcristalina são afetadas pelo solvente utilizado na aglutinação, especificamente, por misturas de etanol/água. Poucas informações são disponíveis na literatura com respeito à formulações de celulose microcristalina granulada com etanol (MILLILI e SCHWARTZ, 1990). Pellets granulados com soluções hidroetanólicas produzem grânulos com a porosidade aumentada durante a secagem e, conseqüentemente têm efeito na sua compactabilidade (BERGGREN e ALDERBORN, 2001; JOHANSSON e ALDERBORN, 2001).

Pellets granulados com água são duros e bem formados, exibem, por outro lado, pobre compressibilidade, ao passo que, formulações de pellets granulados com etanol 95 % são razoavelmente compressíveis, o que indica uma diferença na força de ligação entre as partículas (MILLILI e SCHWARTZ, 1990).



## **Materiais e Métodos**

---





## 2 Materiais e métodos

### 2.1 Equipamentos e utensílios

- Alcoômetro de Gay-Lussac
- Aparelho de desintegração acoplado a motor J. ENGELSMANN modelo JEL-70, segundo a F. Bras. IV
- Aparelho de dissolução PHARMA TEST tipo PTW SIII, acoplado à bomba peristáltica de 10 vias HEWLETT-PACKARD 89092 A e a espectrofotômetro de varredura dotado de sistema multicélulas HEWLETT-PACKARD 8452 A, com programa computacional para avaliação dos dados (*Dissolution Testing Software*, versão 03.01)
- Aparelho de tamisação RETSCH Retak 3D
- Balança analítica METTLER TOLEDO AB 204
- Balança METTLER PM 200 acoplada à sistema de secagem por infravermelho METTLER CP 16
- Balança semi-analítica MARTE
- Banho de ultra-som TRASSONIC 460 Elma
- Banho termostizado com agitação IKA modelo EH 4
- Câmara fotográfica digital SONY – Mavica modelo FD71 com resolução normal
- Coluna para cromatografia líquida de alta eficiência MERCK Lichrospher C 8, 5  $\mu\text{m}$ , (125 x 4,0 mm) com poros de 100  $\text{Å}$
- Cromatógrafo líquido SHIMADZU LC 10 AD, com injetor CTO 10 A, com alça de doseamento de 20  $\mu\text{L}$  e detector UV/Vis SPD 10 A
- Durômetro SCHLEUNIGER modelo 2E
- Esferas de abrasão de vidro com 4 mm de diâmetro
- Esferonizador constituído por motor com controlador de velocidade, disco de esferonização de aço inoxidável e estator com 30 cm de diâmetro e 20 cm de altura (fig. 11); a base friccional possui ranhuras dispostas em forma de cruz alternada de 9 x 2 mm, com distanciamento de 10 mm (LIEW *et al.*, 2000)
- Espectrofotômetro HEWLETT-PACKARD 8452 A, com programa computacional (*HP UV-Visible Chemsation*, versão A 02.05), utilizado com cubetas de quartzo com 1 cm de percurso ótico
- Espectrofotômetro SHIMADZU, modelo DR-8001 com transformada de Fourier FTIR-8101

- Estereomicroscópio LEICA Stereozoom S2-4, com sistema de iluminação Dark Field Illuminator
- Estufa de ar circulante MEMMERT modelo Tv 60uL
- Extrusor axial manual MALTA, de parafuso sem fim, escala laboratorial, adaptado com malha de aço inoxidável com crivos com diâmetro de abertura de 1000  $\mu\text{m}$  (fig. 10)
- Filtros de membrana hidrofílica HAWP 02500 MILLIPORE
- Fluxômetro MICROQUÍMICA com funis de aço inoxidável e dimensões segundo a Ph. Eur. (EUROPÄISCHES, 1997), acoplado à balança METTLER modelo PM 200, com sistema de gerenciamento de dados (*software* MQBAL.1) (fig. 6)
- Friabilômetro Roche J. ENGELSMANN, segundo a F. Bras. IV
- Granulador oscilatório ERWEKA FG acoplado a motor ERWEKA AR 400
- Malaxador ERWEKA LK5 acoplado a motor ERWEKA AR 400
- Máquina de comprimir KORSCH EK0 com punções circulares, planos, facetados de 8 mm de diâmetro
- Metalizador JEOL JEE 4 B modelo JVG-IN
- Micrômetro digital MITUTOYO 0 - 25 mm / 1"
- Microscópio eletrônico de varredura JEOL modelo 5800
- Microscópio estereoscópico JENA<sup>5</sup> equipado com lentes de 6,3 e 25 X, com capacidade total de aumento de até 100 vezes.
- Microscópio ótico JENA equipado com nônio de escala na ocular
- Misturador cilíndrico com capacidade de 500 mL, acoplado a motor J. ENGELSMANN modelo JEL-70
- Misturador cúbico ERWEKA KM5 acoplado a motor ERWEKA AR 400
- Misturador em Y com capacidade de 500 mL, acoplado a motor ERWEKA AR 400
- Potenciômetro digital MICRONAL B 474
- Prato de granulação ERWEKA GT acoplado a motor multiuso ERWEKA AR 400 (fig. 8)
- Tacômetro com leitor óptico, digital, MINIPA modelo MDT 2245 A
- Tamises BERTEL, segundo a F. Bras. IV

---

<sup>5</sup> Agradecimentos ao Departamento de Botânica na Faculdade de Farmácia da UFRGS, especialmente ao técnico Marcos Sobral pelo empréstimo do equipamento.

- Termo-higrômetro digital TFA
- Volúmetro de compactação J. ENGELSMANN, segundo a Ph. Eur. (1997)

## 2.2 Matérias-primas

- 2.2.1 Matéria-prima ativa: grânulos esféricos gastro-resistentes contendo 10 % (m/m) de omeprazol (origem: Índia; lote: OMZ 295L9), adquiridos de Galena Química e Farmacêutica Ltda.
- 2.2.2 Adjuvantes<sup>6</sup>: Celulose microcristalina das marcas Avicel PH 101<sup>7</sup> (FMC), lote 1712/98 e Microcel MC 101 (Blanver), lote 462/93, crospovidona (Kollidon CL-M, BASF), lote 63-9129, croscarmelose sódica (Explocel, Blanver), lote 18010197, estearato de magnésio (doação FEPPS/SES-RS) e povidona (Kollidon KD, BASF), lote G73386PTO. Todos os adjuvantes foram utilizados sem tratamento prévio.

## 2.3 Reagentes, soluções e substância-referência

Todos os reagentes empregados, exceto se diferentemente descrito, apresentaram grau de pureza pró-análise.

- Acetonitrila HPLC (Omnisolv)
- Ácido clorídrico (Nuclear)
- Ácido clorídrico R (F. Bras. IV)
- Borato de sódio (Synth)
- Brometo de potássio (Merck)
- Carbonato de sódio (Reagen)
- Cloreto de zinco (Merck)
- Diclorometano (Synth)
- Dicromato de potássio SR (USP 25)
- Etanol comercial (destilado na Faculdade de Farmácia/UFRGS)
- Fosfato de sódio dibásico (QM)
- Fosfato de sódio monobásico (Synth)
- Fosfato de sódio SR (F. Bras. III)

<sup>6</sup> Os materiais referenciados pelos seus nomes comerciais são marcas registradas (®) das respectivas empresas produtoras, embora tenham sido omitidos para facilitar a redação do trabalho.

<sup>7</sup> Agradecimentos ao Departamento de Farmácia Industrial da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Santa Maria, em especial aos Prof. Tit. Dr. José Aparício Brites Funck e ao Prof. Tit. Dr. Sérgio Dalmora, pela doação desta matéria-prima.

- Fosfato de sódio tribásico (Synth)
- Hidróxido de amônio R (F. Bras. III)
- Hidróxido de sódio (Merck)
- Iodeto de potássio (Merck)
- Iodo (Merck)
- Metanol CLAE (Nuclear)
- Solução azul de metileno SR (F. Bras. IV)
- Solução de amido SR (F. Bras. IV)
  
- Substância química de referência (SQR): omeprazol micronizado, com teor declarado de 99,9 % e 100,4 % (doseamento por titulação e CLAE, respectivamente), lote: 99-153, Esteve Química SA<sup>8</sup> (Espanha).

## 2.4 Métodos

### 2.4.1 Matéria-prima ativa (MPA)

Devido ao fármaco estar contido na forma de grânulos esféricos brancos ou quase brancos, com revestimento gastro-resistente, foi verificada a conformidade dos mesmos às especificações descritas no laudo de análise do fornecedor, comparando, quando possível, com os resultados obtidos para a substância química de referência (SQR).

#### 2.4.1.1 Identificação, caracterização e doseamento da MPA

##### 2.4.1.1.1 Identificação do omeprazol

###### 2.4.1.1.1.1 Teste de identificação por coloração (BUENO, 1999)

Na reação de identificação por coloração, aproximadamente 1 g de amostra de MPA foi triturada em gral, transferida para tubo de ensaio e adicionaram-se, aproximadamente, 5 mL de diclorometano, de metanol ou de ácido clorídrico SR. Paralelamente, realizou-se o mesmo procedimento com a SQR.

---

<sup>8</sup> Agradecimentos ao Dr. Peter Vogel (Azupharma, Gerlingen/Alemanha) e ao Prof. Dr. Peter Christian Schmidt (Universidade de Tübingen/Alemanha).

#### 2.4.1.1.1.2 Espectrofotometria na região do ultravioleta (Ph. Eur., 1998)

Este ensaio foi baseado no teste A para identificação de omeprazol descrito na Farmacopéia Européia. Consiste na preparação de solução do fármaco na concentração teórica de 0,02 mg/mL em solução de hidróxido de sódio 0,1 M e na realização de espectro de varredura dos picos no ultravioleta, na faixa de 230 a 350 nm. Os picos máximos devem ser encontrados em 305 e 276 nm e a razão entre os valores das absorvâncias deve estar entre 1,6 e 1,8. Este ensaio foi realizado com concentrações equivalentes para a SQR e a MPA, esta depois de triturada.

#### 2.4.1.1.1.3 Análise espectroscópica no infravermelho (Ph. Eur., 1998)

Os espectros de infravermelho foram obtidos em fase sólida, sob a forma de pastilha, utilizaram-se 1,5 mg da amostra ou da SQR em 150 mg de brometo de potássio.

#### 2.4.1.1.2 Análise quantitativa do omeprazol

##### 2.4.1.1.2.1 Cromatografia líquida de alta eficiência (BUENO, 1999)

Os pellets contendo o omeprazol foram dissolvidos em solução composta de borato de sódio e acetonitrila, utilizando o sistema eluente proposto pela USP 25, para o doseamento do fármaco.

Foram pesadas e transferidas para balão volumétrico âmbar de 100 mL, quantidades em torno de 200 mg da amostra de pellets triturados. Adicionaram-se cerca de 80 mL de solução diluente, composta por borato de sódio 0,01 M e acetonitrila (3:1). Após a agitação manual, por um minuto, completou-se o volume a fim de se obter concentração teórica final da solução de 0,2 mg/mL de fármaco. O conteúdo do balão foi então filtrado.

Como referência, empregou-se solução da SQR na mesma concentração e no mesmo solvente.

As soluções amostra e referência foram injetadas em cromatógrafo líquido de alta eficiência dotado de coluna de fase reversa de octilsilano. Empregou-se sistema de eluição isocrático, sendo a fase móvel foi composta por sete partes de tampão fosfato (solução B) e três partes volumétricas de acetonitrila.

A solução B foi preparada a partir de 250 mL de solução A diluídos a 1000 mL com água. Enquanto que a solução A foi preparada a partir da mistura de 0,725 mg de fosfato de sódio monobásico e 4,472 g de fosfato de sódio dibásico anidro dissolvidos em 1000 mL de água.

O fluxo foi mantido em 1,0 mL/min e a detecção foi realizada em 280 nm.

#### 2.4.1.1.2.2 Doseamento por espectrofotometria na região do ultravioleta

A curva de calibração foi preparada a partir de solução da SQR em concentração de 0,1 mg/mL, utilizando solução de hidróxido de sódio 0,1 M como diluente. Inicialmente, 10,0 mg da SQR foram transferidos analiticamente para balão volumétrico de 100 mL, contendo, aproximadamente, 30 mL da solução diluente. O conteúdo do balão foi sonificado por 5 minutos e, após, completou-se o volume. Foram transferidas, com o auxílio de uma bureta, alíquotas de 1,5; 2,0; 2,5; 3,0; 3,5; 4,0; 4,5 e 5,0 mL, para balões volumétricos de 25 mL. Os volumes foram completados com a solução diluente de hidróxido de sódio 0,1 M, obtendo-se soluções com concentrações teóricas de omeprazol de 0,006; 0,008; 0,01; 0,012; 0,014; 0,016; 0,018 e 0,02 mg/mL. Cada ponto da curva foi preparado em triplicata.

A amostra foi preparada pesando-se 100,0 mg dos pellets, com teor declarado de 10 % (m/m), correspondendo a 10 mg de fármaco ( $C_T$ ). Os pellets foram triturados em gral e transferidos analiticamente para balão volumétrico de 100 mL, com, aproximadamente, 30 mL de solução diluente. A dispersão foi sonificada por 5 minutos, o volume foi completado com a solução diluente e, após, filtrada por filtro de papel quantitativo. A partir desta solução-mãe da amostra, com concentração teórica de 0,1 mg/mL, transferiram-se, com o auxílio de bureta, alíquotas de 1,5; 2,5; 4,0 e 5,0 mL para balões volumétricos de 25 mL. Os volumes foram completados com a solução diluente de hidróxido de sódio 0,1 M, com a finalidade de se obter soluções com concentrações teóricas de omeprazol de 0,006; 0,01; 0,016 e 0,02 mg/mL.

As leituras foram realizadas em 305 nm, utilizando a solução diluente hidróxido de sódio 0,1 M como solução de compensação.

A concentração de omeprazol nas amostras foi obtida aplicando-se a equação (1).

$$C = (A_A \cdot C_{SQR}) / A_{SQR} \quad (1)$$

Onde: C = concentração de omeprazol (mg/mL);  $A_A$  = absorvância da amostra;  $A_{SQR}$  = absorvância da SQR e  $C_{SQR}$  = concentração da SQR (mg/mL)

O teor percentual de omeprazol (C%) foi calculado utilizando a equação (2).

$$C\% = (C_A \cdot 100) / C_T \quad (2)$$

Onde:  $C_A$  = concentração encontrada na amostra (mg/mL) e  $C_T$  = concentração teórica de omeprazol nos pellets (mg/mL)

Este método foi validado seguindo o protocolo descrito no item 2.4.1.3.

#### 2.4.1.1.2.3 Determinação da solubilidade do omeprazol em meio entérico USP 25 (VINADÉ, 1995)

A solução amostra foi preparada pela dispersão de 25,0 mg da SQR em 25,0 mL de meio entérico simulado, utilizando balões volumétricos de 25 mL. Estes foram submetidos à agitação, durante 1 hora, em banho termostatizado a  $37 \pm 0,5$  °C. Após, foi realizada a filtração por filtro de membrana hidrofílica. Do filtrado, foram retiradas alíquotas de 5,0; 4,0; 3,0; 2,0 e 1,0 mL e diluídas com o meio entérico simulado em balões volumétricos de 10 mL. As diluições foram escolhidas de modo que as leituras das absorvâncias se encontrassem na faixa de 0,2 a 0,8. Para o cálculo das respectivas concentrações utilizaram-se, para comparação, os valores obtidos na curva de calibração.

A curva de calibração foi preparada pesando-se 10,0 mg de omeprazol SQR e transferindo-os quantitativamente para balão volumétrico de 200 mL. A partir desta solução-mãe, com concentração de 0,05 mg/mL, transferiram-se alíquotas de 3,0, 5,0, 6,0, 7,0, 8,0 e 10,0 mL para balões volumétricos de 25 mL. Os volumes foram completados com solução diluente composta por meio entérico USP simulado, com a finalidade de se obter concentrações de 0,006, 0,01, 0,012, 0,014, 0,016 e 0,02 mg/mL, respectivamente. Cada ponto da curva foi preparado em triplicata. As leituras foram determinadas em 300 nm, em cubetas de quartzo com caminho óptico de 1 cm, utilizando-se o meio diluente como solução de compensação.

#### 2.4.1.1.2.4 Perfil de biodisponibilidade do fármaco a partir dos pellets com revestimento entérico (USP 25)

A determinação da liodisponibilidade dos pellets de omeprazol foi realizada segundo a USP 25, em aparelho de dissolução acoplado à sistema de amostragem e detecção espectrofotométrica, automatizado.

Os parâmetros do teste seguiram as recomendações da USP 25, para formas farmacêuticas com revestimento entérico, método B. A escolha do tipo de acessório, da velocidade de rotação e do comprimento de onda para a leitura seguiu a orientação descrita por PILBRANT e CEDERBERG (1985). A tabela 3 apresenta os parâmetros do teste. As coletas das amostras foram realizadas em intervalos de 5 minutos para o estágio entérico.

A curva de calibração do estágio entérico foi preparada pesando-se, analiticamente, 10,0 mg de omeprazol SQR, diluindo-se com o meio entérico simulado em balão volumétrico de 200 mL. A partir desta solução-mãe, com concentração de 0,05 mg/mL, foram transferidas alíquotas de 3,0; 5,0; 6,0; 7,0; 8,0 e 10,0 mL, diluindo-se com meio entérico simulado para se obter concentrações teóricas correspondentes a 0,006, 0,01, 0,012, 0,014, 0,016 e 0,02 mg/mL, respectivamente. As absorvâncias foram determinadas em 300 nm, em cubetas de quartzo com caminho óptico de 0,1 cm, utilizando-se meio entérico simulado como solução de compensação.

Tabela 3. Parâmetros do teste de liodisponibilidade, segundo a USP 25.

<b>Parâmetros</b>	<b>Estágio ácido</b>	<b>Estágio entérico</b>
Meio de dissolução	HCl 0,1 M	HCl 0,1 M:Na <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> 0,2 M (3:1)
Volume do meio (mL)	1000	1000
Temperatura (°C)	37 ± 0,5	37 ± 0,5
Acessório	Pás	Pás
Velocidade (rpm)	100	100
pH do meio	-	6,8 ± 0,05
Duração	2 h	45 min

A instabilidade do fármaco em baixos valores de pH impossibilitou a construção de uma curva de calibração em meio ácido e, por conseqüência, também, a coleta periódica das amostras para compor o perfil de liodisponibilidade. Desta forma, realizou-se apenas o teste de liodisponibilidade para o estágio ácido. Este aconteceu sob as condições estabelecidas pela USP 25 para o estágio ácido, conforme descrito abaixo.



Para a determinação quantitativa do fármaco liberado no estágio ácido, após 2 horas de contato, os pellets foram lavados com água destilada, secos com papel absorvente, seguindo o tratamento da amostra como descrito por PILBRANT e CEDERBERG (1985). O doseamento foi realizado utilizando-se método descrito no item 2.3.1.1.2.2 para a quantificação da matéria-prima. Os resultados foram comparados com uma amostra não tratada, analisada sob as mesmas condições. As diluições das amostras foram feitas para se obter uma concentração final de 0,01 mg/mL do fármaco.

#### 2.4.1.1.2.5 Determinação da perda por dessecação (CARVALHO, 1997)

O teor de umidade dos pellets de omeprazol foi apurado utilizando-se método termogravimétrico, no qual a determinação da água ou umidade é baseada na perda de peso da amostra seca pela ação direta do calor de raios IV. O parâmetro fixado para o equipamento foi a temperatura de 105 °C. As determinações foram realizadas em triplicata utilizando-se cerca de 1 g de amostra para cada ensaio.

#### 2.4.1.2 Características tecnológicas

##### 2.4.1.2.1 Análise granulométrica (MARTIN *et al.*, 1983; WELLS, 1988; LANTZ, 1990)

Com o objetivo de não danificar a camada de revestimento dos grânulos ativos, a análise da distribuição granulométrica de omeprazol pellets foi realizada utilizando-se microscópio óptico com aumento de 32 vezes. Previamente ao uso, o nônio da escala ocular foi aferido com escala graduada (0,1 mm com 100 divisões), sendo que cada divisão do nônio, neste aumento, corresponde a 44 µm.

Utilizou-se o diâmetro de Feret como referência, que consiste em medir-se a maior distância, no sentido de observação, entre as duas linhas paralelas tangenciais aos limites externos da partícula (HERZFELDT e KREUTER, 1999). Foram analisadas, no mínimo, 500 partículas por ensaio. Os resultados foram representados em gráfico do tamanho da partícula em função da frequência, dada pelo número de partículas. Para a determinação do diâmetro médio ( $d_{50\%}$ ), os intervalos de tamanho foram representados em gráfico em função do percentual cumulativo para cada intervalo. Para linearização da curva sigmoidal, os percentuais cumulativos das frequências foram transformados em probitos e os diâmetros

médios das classes plotados em escala logarítmica, utilizando-se programa estatístico Origin<sup>®</sup> (versão 2.4). O diâmetro médio foi obtido no ponto do eixo do tamanho de partículas correspondente a 50 % do percentual cumulativo. O desvio padrão geométrico foi obtido pelo quociente dos diâmetros do percentual cumulativo das partículas, isto é, entre 50 e 16 % ou entre 84 e 50 % de acordo com as equações (3) e (4).

$$\sigma_g = \frac{d_{50}}{d_{16}} \quad (3)$$

$$\sigma_g = \frac{d_{84}}{d_{50}} \quad (4)$$

#### 2.4.1.2.2 Análise do fluxo (GUYOT *et al.*, 1995)

A análise do fluxo avaliou a velocidade de escoamento dinâmico dos grânulos ativos de omeprazol, para isso utilizou-se equipamento descrito na Farmacopéia Européia (fig. 6).

O sistema consiste de um módulo de descarga automático que sustenta um funil, formado por duas partes acopladas entre si, onde se coloca a amostra. Um sistema computacional, através de interface eletrônica, controla a abertura do módulo e faz o registro dos dados provenientes da balança eletrônica. A parte inferior do funil de escoamento pode ser substituída de acordo com o diâmetro de descarga desejado. A distância entre o orifício de descarga e o prato da balança foi ajustado em 5 cm.

Utilizaram-se cerca de 10 g de amostra para cada determinação. Optou-se por utilizar o funil de menor abertura de descarga, com diâmetro de 1,0 cm, por ser o que melhor descreveu o comportamento de fluxo dos grânulos em testes preliminares. Os ensaios foram realizados em triplicata.

Os dados foram registrados graficamente na forma de massa em função do tempo e avaliados em planilha eletrônica com relação ao tempo máximo de fluxo e descrição da curva de fluxo através do programa Excel<sup>®</sup> (versão 2000). A velocidade de fluxo foi calculada através do quociente entre a massa e o tempo final de escoamento e pela determinação das inclinações das retas.

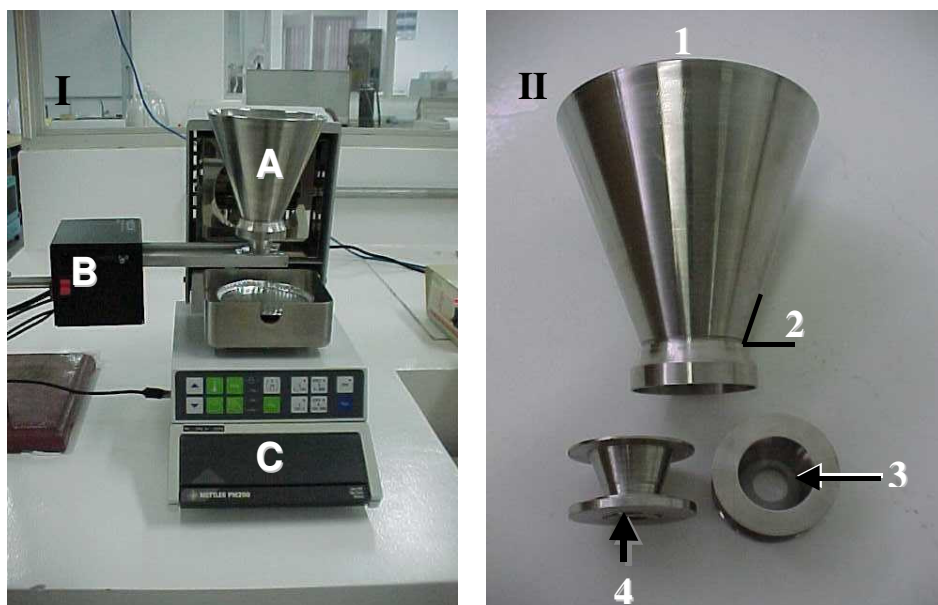


Figura 6. Esquema geral do fluxômetro utilizado na determinação do fluxo dinâmico dos pós. (I) Configuração geral: A = funil de escoamento; B = sistema de acionamento; C = balança analítica com interface bidirecional. (II) Funil de escoamento do fluxômetro, mostrando dois funis inferiores intercambiáveis. 1 = diâmetro de carga do funil superior (11 cm); 2 = ângulo interno do funil superior (40 °); 3 = diâmetro de carga do funil inferior (3 cm); 4 = diâmetros de descarga dos funis inferiores (1,0; 1,5 ou 2,0 cm).

#### 2.4.1.2.3 Determinação das densidades bruta e de compactação (GUYOT *et al.*, 1995 modificado)

Em cada determinação utilizaram-se cerca de 1 g de amostra e proveta de 10 mL com divisões de 0,1 mL. As determinações foram realizadas, no mínimo, em triplicata.

Cada amostra foi vertida cuidadosamente na proveta e o volume ocupado pelo pó foi anotado. Este volume correspondeu ao volume bruto ( $V_b$ ). A seguir, as amostras foram submetidas a 10, 500 e 1250 quedas. Os volumes correspondentes,  $V_{10}$ ,  $V_{500}$  e  $V_{1250}$ , respectivamente, foram anotados. As amostras foram submetidas, após, a séries de 1250 quedas, até que a diferença de volume entre uma determinação e a anterior fosse igual ou inferior a 0,1 mL, sendo este considerado como o volume de compactação ( $V_c$ ).

As densidades bruta ( $d_b$ ) e de compactação ( $d_c$ ) foram obtidas pelas equações (5) e (6):

$$db = \frac{Ma}{Vb} \quad (5)$$

$$dc = \frac{Ma}{Vc} \quad (6)$$

Onde,  $d_b$  = densidade bruta (g/mL);  $d_c$  = densidade de compactação (g/mL);  $M_a$  = massa da amostra (g);  $V_b$  = volume bruto da amostra (mL) e  $V_c$  = volume compactado da amostra (mL).

#### 2.4.1.2.4 Determinação do fator de Hausner, do índice de Carr e da compactabilidade

O fator de Hausner foi calculado através da relação entre as densidades de compactação e bruta (HAUSNER, 1967), segundo a equação (7).

$$FH = \frac{dc}{db} \quad (7)$$

Onde, FH = fator de Hausner;  $d_c$  = densidade de compactação (g/mL) e  $d_b$  = densidade bruta (g/mL).

O índice de Carr ou índice de compressibilidade foi obtido de acordo com a equação (8) (CARR, 1965).

$$IC = \frac{dc - db}{dc} \times 100 \quad (8)$$

Onde, IC = índice de Carr (%);  $d_c$  = densidade de compactação (g/mL) e  $d_b$  = densidade bruta (g/mL).

A compactabilidade ou índice de densificação resultou da diferença dos volumes ocupados pelo leito de pós após a amostra ter sido submetida a 10 e 500 quedas no volúmetro de compactação, seguindo a equação (9) (GUYOT *et al.*, 1995 modificado).

$$C = V_{10} - V_{500} \quad (9)$$

Onde, C = compactabilidade (mL);  $V_{10}$  = volume após 10 quedas (mL) e  $V_{500}$  = volume após 500 quedas (mL).

#### 2.4.1.2.5 Determinação da friabilidade (BARICHELLO, 1995 modificado)

Cerca de 10 g de pellets de omeprazol foram colocados em proveta de 100 mL, com bocal esmerilhado, tampada, contendo 100 esferas de abrasão de vidro de 4 mm de diâmetro. Esta foi adaptada, horizontalmente, à câmara do friabilômetro, sendo os pellets submetidos a esta condição de estresse por 10 minutos e 24 rpm de velocidade de giro do friabilômetro. Após, a amostra foi tamisada por 2 minutos a 30 vibrações por segundo utilizando-se tamis com abertura de malha de 500 µm. A fração retida no tamis e o pó separado foram pesados e a friabilidade foi calculada segundo a equação (10). Os resultados representaram a média de três determinações.

$$F(\%) = \frac{P_{ac}}{P_{ac} + P_a} \times 100 \quad (10)$$

Onde: F (%) = friabilidade (%; m/m);  $P_{ac}$  = peso da amostra no coletor (g) e  $P_a$  = peso da amostra retida no tamis (g).

#### 2.4.1.2.6 Análise por microscopia eletrônica

As amostras foram previamente metalizadas com filme de ouro. A varredura das amostras foi feita utilizando-se 20 kV de tensão do feixe de luz.

#### 2.4.1.3 Validação do método analítico para análise de omeprazol (pellets) por espectrofotometria na região do ultravioleta

##### 2.4.1.3.1 Linearidade (ICH, 1996; BRASIL 2002)

A linearidade do método foi avaliada através da curva de calibração. Os dados foram analisados utilizando-se o cálculo da regressão linear pelo método dos mínimos quadrados, considerando o coeficiente de determinação, os parâmetros da equação da reta, ou seja, os coeficientes de inclinação e interseção, os limites de confiança da interseção e a análise dos resíduos.

##### 2.4.1.3.2 Precisão (ICH, 1996; BRASIL, 2002; USP 25)

As amostras foram preparadas utilizando-se método para o doseamento de omeprazol nos pellets, conforme descrito no item 2.4.1.1.2.2. As análises contemplaram quatro níveis de concentração: 0,006; 0,01; 0,016 e 0,02 mg/mL. A repetibilidade foi avaliada a partir de três soluções-mãe a 0,1 mg/mL, cada uma diluída nos quatro níveis de concentração, perfazendo um total de 36

determinações. A precisão intermediária foi avaliada durante 3 dias consecutivos, considerando-se, dessa forma, os diferentes dias de análise. Os resultados foram expressos através do DPR (desvio padrão relativo).

#### 2.4.1.3.3 Exatidão (USP 25)

A exatidão foi verificada através do teste de recuperação. Utilizando balões volumétricos de 100 mL, foram transferidas alíquotas de 10,0 mL da solução amostra de omeprazol pellets, na concentração de 0,1 mg/mL, preparada conforme descrito no item 2.4.1.1.2.2. A solução amostra foi acrescida de solução de SQR, nas quantidades 25, 50 e 75 % (V/V) da concentração teórica da amostra, correspondendo a alíquotas de 2,5; 5,0 e 7,5 mL de solução da SQR com concentração de 0,1 mg/mL. Uma amostra não foi adicionada de SQR. Os volumes foram completados com a solução diluente hidróxido de sódio 0,1 M. As amostras foram preparadas em triplicata.

Os percentuais de recuperação (R%) foram calculados seguindo a equação (11).

$$R\% = [(C_A - C_{NA}) / C_{SQR}] \times 100 \quad (11)$$

Onde:  $C_A$  = concentração de omeprazol encontrada na amostra adicionada de SQR (mg/mL);  $C_{NA}$  = concentração de omeprazol encontrado na amostra não adicionada de SQR (mg/mL) e  $C_{SQR}$  = concentração da SQR adicionada à amostra (mg/mL).

#### 2.4.1.3.4 Limite de detecção (BRASIL, 2002)

O limite de detecção foi calculado utilizando-se os dados obtidos a partir das curvas de calibração, empregando-se a equação (12).

$$LD = \frac{DP \times 3,3}{Ic} \quad (12)$$

Onde: LD = limite de detecção (mg/mL); DP = desvio padrão do intercepto do eixo y das curvas de calibração construídas ( $\pm$  UA) e  $I_c$  = inclinação da curva de calibração (UA/mg/mL)

#### 2.4.1.3.5 Limite de quantificação (BRASIL, 2002)

O limite de quantificação foi calculado utilizando-se os dados obtidos a partir das curvas de calibração, empregando-se a equação 13.

$$LQ = \frac{DP \times 10}{I_c} \quad (13)$$

Onde: LQ = limite de quantificação (mg/mL); DP = desvio padrão do eixo y das curvas de calibração construídas ( $\pm$  UA);  $I_c$  = inclinação da curva de calibração (UA/mg/mL)

#### 2.4.1.3.6 Robustez (USP 25)

A avaliação da robustez foi realizada utilizando-se amostras preparadas, a partir dos pellets de omeprazol, a 0,01 mg/mL, em triplicata, conforme descrito no item 2.4.1.1.2.2. Porém, utilizou-se meio diluente hidróxido de sódio 0,1 M com pH 6,8, ajustado utilizando-se solução de ácido clorídrico 12 M. As leituras ocorreram em intervalos de 5 minutos durante 3 horas de ensaio. Sendo assim, consideraram-se como modificações induzidas a alteração do pH do meio diluente e as variações do tempo de leitura das amostras.

### 2.4.2 Adjuvantes tecnológicos

#### 2.4.2.1 Celulose microcristalina

##### 2.4.2.1.1 Identificação e caracterização físico-química

###### 2.4.2.1.1.1 Identificação da celulose microcristalina

###### 2.4.2.1.1.1.1 Identificação por coloração (USP 25)

A identificação foi feita de acordo com o teste A. Foram dispersos, sobre um vidro de relógio, 10 mg de celulose microcristalina em 2 mL de solução de cloreto de zinco iodetada. A positividade da reação é determinada pelo desenvolvimento de coloração azul-violeta.

#### 2.4.2.1.1.1.2. Análise espectroscópica no infravermelho (Ph. Eur., 1998)

A obtenção dos espectros no infravermelho de ambas as celuloses microcristalinas foi realizada conforme descrito no item 2.4.1.1.1.3.

#### 2.4.2.1.1.2 Determinação do pH (USP 25)

Preparou-se suspensão aquosa a 12,5 % (m/v), centrifugou-se e procedeu-se a leitura do pH no sobrenadante. Utilizou-se potenciômetro digital calibrado previamente com soluções de pH 4,0 e 7,0.

#### 2.4.2.1.1.3 Pesquisa de substâncias solúveis em água (USP 25)

Preparou-se suspensão aquosa a 6,25 % (m/V). Esta foi filtrada a vácuo, transferida para pesa-filtros tarados e, evaporada, em banho-maria. Posteriormente, foram secos a 105 °C, por 1 hora. Após, permaneceram em dessecador até resfriamento completo, à temperatura ambiente, para então serem pesados. A diferença de peso do pesa-filtro contendo a amostra e o seu próprio peso não deve exceder 0,24 %. Os resultados foram obtidos em triplicata.

#### 2.4.2.1.1.4 Determinação da perda por dessecação (CARVALHO, 1997)

A determinação da perda por dessecação foi realizada conforme descrito no item 2.4.1.1.2.5.

### **2.4.2.1.2. Caracterização tecnológica**

#### 2.4.2.1.2.1 Análise granulométrica (MARTIN *et al.*,1983; WELLS, 1988; LANTZ, 1990)

A determinação da distribuição granulométrica foi realizada conforme descrito no item 2.4.1.2.1, utilizando objetiva com aumento de 100 vezes. Cada divisão do nônio corresponde a 14 µm.

#### 2.4.2.1.2.2 Determinação do ângulo de repouso (GUTERRES, 1990)

O ângulo de repouso foi determinado utilizando-se o aparelho descrito por PARTHIRANA e GUPTA (1976) modificado por GUTERRES (1990).

Este consiste de um cilindro móvel, ajustado a uma base fixa, acoplado a um motor que, quando acionado, separa o cilindro da base pela ascensão do mesmo.



Uma superfície vertical dotada de planilha foi utilizada para o registro da sombra pela incidência da fonte luminosa sobre o cone de pó formado após a elevação do cilindro contendo a amostra (fig. 7). Utilizaram-se cerca de 10 g de amostra para cada teste.

O ângulo de repouso foi determinado a partir das medidas observadas no cone formado pelo pó, segundo a equação (14).

$$\alpha = \frac{180 - \alpha'}{2} \quad (14)$$

Onde,  $\alpha$  ( $^{\circ}$ ) = ângulo de repouso e  $\alpha'$  ( $^{\circ}$ ) = ângulo do ápice do triângulo.

#### 2.4.2.1.2.3 Análise do fluxo (GUYOT *et al.*, 1995)

A análise do fluxo da celulose microcristalina foi determinada conforme a técnica descrita no item 2.4.1.2.2, utilizando-se funil com 2,0 cm de abertura de descarga.

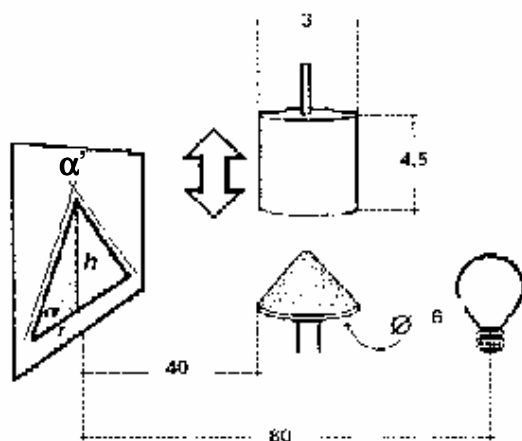


Figura 7. Aparelho para determinação do ângulo de repouso (dimensões em centímetros) (GUTERRES, 1990).

#### 2.4.2.1.2.4 Determinação das densidades bruta e de compactação (GUYOT *et al.*, 1995 modificado)

A determinação das densidades bruta e de compactação foi realizada conforme método descrito no item 2.4.1.2.3.

#### 2.4.2.1.2.5 Determinação do fator de Hausner, do índice de Carr e da compactabilidade

Os índices foram calculados de acordo com as equações descritas no item 2.4.1.2.4.

#### 2.4.2.1.2.6 Análise por microscopia eletrônica

A análise por microscopia eletrônica de varredura foi feita conforme descrito no item 2.4.1.2.6.

### 2.4.2.2 Croscarmelose Sódica

#### 2.4.2.2.1 Identificação e caracterização físico-química

##### 2.4.2.2.1.1 Identificação da croscarmelose sódica (USP 25)

A identificação da croscarmelose sódica foi feita de acordo com o teste A. Deve ser observada a formação de massa fibrosa de cor azul na mistura da suspensão aquosa a 1 % (m/m) do adjuvante com solução de azul de metileno SR.

##### 2.4.2.2.1.2 Determinação do pH (USP 25)

Preparou-se suspensão aquosa de croscarmelose sódica a 1 % (m/v) e procedeu-se a determinação do pH no sobrenadante, utilizando-se potenciômetro digital nas condições descritas no item 2.4.2.1.1.2.

##### 2.4.2.2.1.3 Determinação da perda por dessecação (CARVALHO, 1997)

A determinação da perda por dessecação foi realizada de acordo com a técnica descrita no item 2.4.1.1.2.5.

#### 2.4.2.2.2 Caracterização tecnológica

##### 2.4.2.2.2.1 Análise granulométrica (MARTIN *et al.*, 1983; WELLS, 1988; LANTZ, 1990)

A determinação da distribuição granulométrica ocorreu conforme o exposto no item 2.4.1.2.1, utilizando-se objetiva com aumento de 100 vezes. Cada divisão do nônio corresponde a 14  $\mu\text{m}$ .

##### 2.4.2.2.2.2 Determinação do ângulo de repouso (GUTERRES, 1990)

O ângulo de repouso foi determinado seguindo-se a técnica apresentada no item 2.4.2.1.2.2.

#### 2.4.2.2.2.3. Análise do fluxo (GUYOT *et al.*, 1995 modificado)

A análise do fluxo obedeceu procedimento descrito no item 2.4.1.2.2, utilizando-se funil com 2,0 cm de diâmetro de abertura de descarga.

#### 2.4.2.2.2.4 Determinação das densidades bruta e de compactação (GUYOT *et al.*, 1995)

A determinação das densidades bruta e de compactação foi realizada conforme o exposto no item 2.4.1.2.3.

#### 2.4.2.2.2.5 Determinação do fator de Hausner, do índice de Carr e da compactabilidade

Os índices foram calculados de acordo com as equações apresentadas no item 2.4.1.2.4.

#### 2.4.2.2.2.6 Análise por microscopia eletrônica

A análise por microscopia eletrônica de varredura foi feita conforme método descrito no item 2.4.1.2.6.

### **2.4.2.3 Crospovidona**

#### **2.4.2.3.1 Identificação e caracterização físico-química**

##### 2.4.2.3.1.1 Identificação da crospovidona (USP 25)

A identificação foi realizada conforme o teste B. Preparou-se dispersão aquosa de crospovidona a 10 % (m/v). A esta foi adicionado 0,1 mL de solução de iodo 0,1 M, agitando-se por 30 segundos. Após, adicionou-se 1 mL de solução de amido SR e agitou-se novamente. A reação positiva não desenvolve coloração azul.

#### 2.4.2.3.1.2 Determinação do pH (USP 25)

Preparou-se dispersão aquosa de crospovidona a 1 % (m/v) e procedeu-se à determinação do pH no sobrenadante, seguindo-se as condições descritas no item 2.4.2.1.1.2.

#### 2.4.2.3.1.3 Determinação da perda por dessecação (CARVALHO, 1997)

A determinação da perda por dessecação foi realizada de acordo com a técnica descrita no item 2.4.1.1.2.5.

### **2.4.2.3.2 Caracterização tecnológica**

#### 2.4.2.3.2.1 Análise granulométrica (MARTIN *et al.*, 1983; WELLS, 1988; LANTZ, 1990)

A determinação da distribuição granulométrica ocorreu conforme o exposto no item 2.4.1.2.1, utilizando-se objetiva com aumento de 100 vezes. Cada divisão do nônio corresponde a 14  $\mu\text{m}$ .

#### 2.4.2.3.2.2 Determinação do ângulo de repouso (GUTERRES, 1990)

O ângulo de repouso foi determinado seguindo-se a técnica descrita no item 2.4.2.1.2.2.

#### 2.4.2.3.2.3 Análise do fluxo (GUYOT *et al.*, 1995)

A análise do fluxo obedeceu o procedimento descrito no item 2.4.1.2.2, utilizando-se funil com 2,0 cm de diâmetro de abertura de descarga.

#### 2.4.2.3.2.4 Determinação das densidades bruta e de compactação (GUYOT *et al.*, 1995 modificado)

A determinação das densidades bruta e de compactação foi realizada conforme o exposto no item 2.4.1.2.3.

#### 2.4.2.3.2.5 Determinação do fator de Hausner, do índice de Carr e da compactabilidade

Os índices foram calculados de acordo com equações apresentadas no item 2.4.1.2.4.

#### 2.4.2.3.2.6 Análise por microscopia eletrônica

A análise por microscopia eletrônica de varredura foi feita conforme técnica descrita no item 2.4.1.2.6.

### **2.4.2.4 Estearato de magnésio**

#### **2.4.2.4.1 Identificação e caracterização físico-química**

##### 2.4.2.4.1.1 Identificação de estearato de magnésio (F. Bras. III)

Cerca de 4 g da amostra foram adicionadas de 25 mL de água e 5 mL de ácido clorídrico R até a ocorrência da separação, na superfície, do ácido esteárico. A mistura foi aquecida até a fervura e, após o resfriamento à temperatura ambiente, realizou-se o teste de identificação. A 5 mL do líquido aquoso acrescentou-se quantidade de hidróxido de amônio R suficiente para a alcalinização do meio e, em seguida, 2 mL de fosfato de sódio SR. A amostra foi identificada pela observação da formação de precipitado branco.

##### 2.4.2.4.1.2 Determinação do pH (F. Bras. III)

Preparou-se suspensão aquosa de estearato de magnésio a 1 % (m/v) e procedeu-se a determinação do pH utilizando-se as condições descritas no item 2.4.2.1.1.2.

##### 2.4.2.4.1.3 Determinação da perda por dessecação (CARVALHO, 1997)

A determinação da perda por dessecação foi realizada de acordo com a técnica descrita no item 2.4.1.1.2.5.

#### **2.4.2.4.2 Caracterização tecnológica**

##### 2.4.2.4.2.1 Análise granulométrica (MARTIN *et al.*,1983; WELLS, 1988; LANTZ, 1990)

A determinação da distribuição granulométrica ocorreu conforme o exposto no item 2.4.1.2.1, utilizando-se objetiva com aumento de 100 vezes. Cada divisão do nônio corresponde a 14 µm.

##### 2.4.2.4.2.2 Determinação do ângulo de repouso (GUTERRES, 1990)

O ângulo de repouso foi determinado seguindo-se a técnica apresentada no item 2.4.2.1.2.2.

#### 2.4.2.4.2.3 Análise do fluxo (GUYOT *et al.*, 1995)

A análise do fluxo obedeceu o procedimento descrito no item 2.4.1.2.2, utilizando-se funil com 2,0 cm de diâmetro de abertura de descarga.

#### 2.4.2.4.2.4 Determinação das densidades bruta e de compactação (GUYOT *et al.*, 1995 modificado)

A determinação das densidades bruta e de compactação foi realizada conforme o exposto no item 2.4.1.2.3.

#### 2.4.2.4.2.5 Determinação do fator de Hausner, do índice de Carr e da compactabilidade

Os índices foram calculados de acordo com equações descritas no item 2.4.1.2.4.

#### 2.4.2.4.2.6 Análise por microscopia eletrônica

A análise por microscopia eletrônica de varredura foi feita conforme procedimento descrito no item 2.4.1.2.6.

### **2.4.2.5 Etanol**

Foram avaliados o teor alcoólico e a aparência descritos na F. Bras. IV. Para a determinação do teor alcoólico foi empregado um alcoômetro de Gay-Lussac.

Os valores lidos no alcoômetro foram relacionados com os valores tabelados na segunda edição da Farmacopéia Brasileira (1959), para misturas hidroalcoólicas, onde se encontra a correlação da temperatura com a graduação alcoólica, determinada pelo aparelho.

### **2.4.2.6 Povidona (PVP)**

#### **2.4.2.6.1 Identificação e caracterização físico-química**

##### 2.4.2.6.1.1 Identificação da povidona (USP 25)

A identificação da povidona foi executada conforme o teste A. Preparou-se solução aquosa de povidona a 0,5 % (m/v) e adicionaram-se, para cada 10 mL desta solução, 20 mL de ácido clorídrico 0,1 M e 5 mL de dicromato de potássio SR. A identidade é confirmada pela formação de precipitado amarelo alaranjado.

#### 2.4.2.6.1.2 Determinação do pH (USP 25)

Procedeu-se a determinação do pH da povidona em solução aquosa a 0,2 % (m/v) como descrito no item 2.4.2.1.1.2.

#### 2.4.2.6.1.3 Determinação da perda por dessecação (CARVALHO, 1997)

A determinação da perda por dessecação foi realizada de acordo com a técnica descrita no item 2.4.1.1.2.5.

### 2.4.2.6.2 Caracterização tecnológica

#### 2.4.2.6.2.1 Análise granulométrica (MARTIN *et al.*, 1983; WELLS, 1988; LANTZ, 1990)

A determinação da distribuição granulométrica foi realizada conforme o exposto no item 2.4.1.2.1, utilizando-se objetiva com aumento de 100 vezes. Cada divisão do nônio corresponde a 14  $\mu\text{m}$ .

#### 2.4.2.6.2.2 Análise do fluxo (GUYOT *et al.*, 1995)

A análise do fluxo obedeceu ao procedimento descrito no item 2.4.1.2.2, utilizando-se funil com 2,0 cm de diâmetro de abertura de descarga.

#### 2.4.2.6.2.3 Determinação das densidades bruta e de compactação (GUYOT *et al.*, 1995 modificado)

A determinação das densidades bruta e de compactação foi realizada conforme técnica descrita no item 2.4.1.2.3.

#### 2.4.2.6.2.4 Determinação do fator de Hausner, do índice de Carr e da compactabilidade

Os índices foram calculados de acordo com equações apresentadas no item 2.4.1.2.4.

#### 2.4.2.6.2.5 Análise por microscopia eletrônica

A análise microscópica eletrônica de varredura foi feita conforme procedimento descrito no item 2.4.1.2.6.

### 2.4.3 Desenvolvimento dos grânulos inertes para a produção dos comprimidos de omeprazol

Nesta etapa do trabalho, objetivou-se produzir grânulos inertes, chamados de *soft pellets* ou grânulos deformantes. Estes, posteriormente, foram empregados na produção de comprimidos fabricados a partir de uma mistura de grânulos inertes e grânulos esféricos de omeprazol, considerados como grânulos ou pellets ativos. Foram testados dois métodos de produção de grânulos deformantes, que serão apresentados nos itens 2.4.3.1 e 2.4.3.2.

#### 2.4.3.1 Obtenção dos grânulos inertes utilizando técnica de esferonização em prato de granulação

Os grânulos produzidos na primeira etapa de granulação deste trabalho foram obtidos pela técnica de granulação por via úmida, por desagregação, utilizando o método descrito por PEREIRA (1985), com modificações. Esta etapa foi chamada de esferonização em prato de granulação.

Durante a otimização da técnica, utilizou-se apenas celulose microcristalina (Avicel PH 101) como adjuvante. Foi feita a malaxagem desta com líquido de aglutinação, solução etanólica de povidona (PVP), nas concentrações de 2, 4, 6, 8 e 10 % (m/V), e etanol absoluto (referindo-se ao etanol comercial) (formulação controle sem PVP). Os lotes foram designados pelas letras LC (lote controle) seguidas pelas letras E (etanol absoluto) ou P (dispersão etanólica de PVP). O índice 100 refere-se a etanol absoluto, enquanto que os dígitos 2, 4, 6, 8 e 10 referem-se ao percentual de PVP na dispersão etanólica (tab. 4).

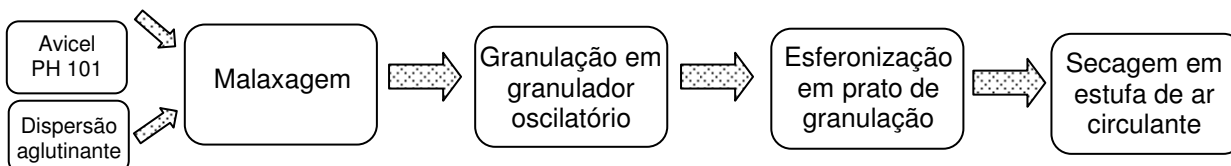


Tabela 4. Formulações dos lotes controle (LC) e dados de operação.

LOTE	OPERAÇÃO				
	MALAXAÇÃO		GRANULAÇÃO	ESFERONIZAÇÃO	
	Solução aglutinante	Proporção de sol. aglutinante (m/V)	Abertura da malha do granulador (mm)	Ângulo de inclinação do prato	Velocidade de rotação (rpm)
LCE 100	(Etanol comercial)	62,96 %	1,25	50°	28,7
LCP 2	Sol. etanólica 2 %	63,10 %	1,60	50°	28,7
LCP 4	Sol. etanólica 4 %	60,00 %	1,60	50°	28,7
LCP 6	Sol. etanólica 6 %	62,69 %	1,60	50°	28,7
LCP 8	Sol. etanólica 8 %	61,68 %	1,60	50°	40,5 (45')/34,5 (15')
LCP 8*	Sol. etanólica 8 %	56,90 %	1,60	50°	34,5
LCP 10	Sol. etanólica 10 %	62,82 %	1,60	50°	34,5 (15')/40,5 (45')

\* Lote com septo na superfície do prato; Legenda: LCE = Lote Controle Etanol; LCP = Lote Controle Povidona (PVP)

A produção dos lotes controle seguiu o esquema abaixo:



A malaxagem foi realizada em misturador sigma. Fez-se a adição manual da dispersão aglutinante sobre o leito de pós, de forma que, a dispersão do aglutinante fosse distribuída de modo homogêneo. Continuou-se a adição da mesma após o ponto de massa, com o objetivo de que esta ficasse mais consistente, e, desta forma, resistente ao movimento de rolamento que sofreria na esferonização. Este foi chamado de ponto de equilíbrio hídrico descrito por SONAGLIO (1996), sendo os volumes adicionados anotados. O ponto final foi determinado visualmente.

A massa úmida de adjuvantes foi então granulada em granulador oscilatório. A seguir, os granulados foram transferidos para o granulador de prato (fig. 8), onde foram então esferonizados.

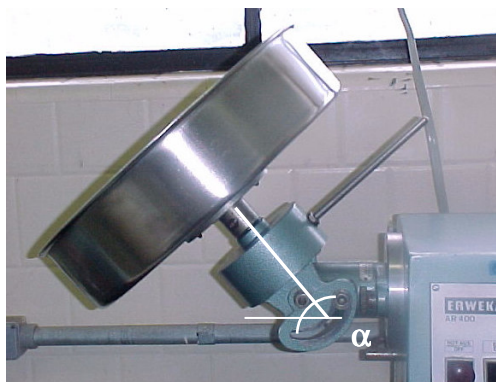


Figura 8. Prato de esferonização (ou prato de granulação) acoplado ao motor multiuso Erweka com ângulo de inclinação ( $\alpha$ ) de 50 °.

A velocidade de giro do prato foi adequada à consistência da formulação que compunha a massa de granulados e o ângulo de inclinação foi fixado em 50 °, sendo esta a inclinação máxima permitida pelo equipamento. O tempo de esferonização foi padronizado em 30 minutos.

Num dos lotes (LCP 8\*) foi fixado um septo, em forma de S (fig. 9), utilizando um mangote de borracha, com diâmetro de 0,5 cm, na base do prato de granulação, com o intuito de aumentar a movimentação dos granulados durante o movimento de rolagem na fase da esferonização.

Os grânulos obtidos foram secos em estufa de ar circulante a 35 °C por 24 horas.

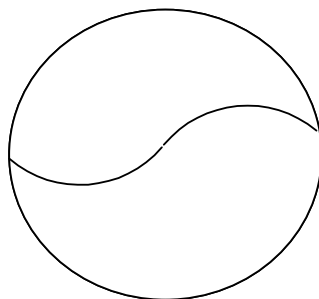


Figura 9. Adaptação de septo na forma de “S” no prato de esferonização.

### **2.4.3.1.1 Caracterização e avaliação dos grânulos obtidos pela tecnologia de esferonização em prato de granulação**

#### **2.4.3.1.1.1 Inspeção visual dos grânulos**

A inspeção visual consistiu na observação dos grânulos a olho nu e com o auxílio de microscópio estereoscópico. Foram avaliados os aspectos de cor, estado de agregação e forma.

#### **2.4.3.1.1.2 Determinação da perda por dessecação (CARVALHO, 1997)**

A determinação da perda por dessecação foi realizada conforme descrito no item 2.4.1.1.2.5.

#### **2.4.3.1.1.3 Análise granulométrica (VOIGT e FAHR, 2000)**

Foram utilizados cerca de 10 g por lote para cada determinação. O tipo de movimento aplicado no processo foi vibracional, utilizando-se agitador mecânico de tamises. O tempo padronizado para cada determinação foi de 10 minutos a 40 vibrações por segundo. Estes parâmetros foram escolhidos em função da fragilidade dos grânulos.

A seleção de malhas utilizadas atendeu a granulometria dos pellets ativos de omeprazol. Foram utilizados tamises com aberturas de malhas de 1250, 1000, 850, 710, 600, 500  $\mu\text{m}$  e coletor. As frações retidas nos tamises e no coletor foram pesadas. A análise dos dados da distribuição do tamanho de partículas dos grânulos foi feita utilizando-se programa computacional Origin<sup>®</sup> (versão 2.4). O diâmetro médio dos grânulos foi determinado empregando-se método gráfico, através das curvas de retenção e passagem. Foram utilizadas três amostras em cada determinação.

### **2.4.3.2 Obtenção dos grânulos inertes deformantes de adjuvantes (*soft pellets*) utilizando técnica de extrusão/esferonização**

Na produção dos grânulos inertes (*soft pellets*) os experimentos foram ordenados ao acaso e sem reposição. Na constituição do delineamento das formulações foram utilizadas diferentes concentrações de dispersão aquosa de povidona (PVP): 0, 2, 4, 6, 8 e 10 %, como aglutinante (fator A), material de

enchimento (fator B), celulose microcristalina das marcas Microcel MC 101 e Avicel PH 101, fornecida por diferentes produtores e, ditas similares, e diferentes desintegrantes (fator C), croscarmelose sódica e crospovidona. No total foram produzidas 24 formulações, donde avaliou-se o comportamento tecnológico, através da determinação das propriedades físicas das diferentes formulações.

As misturas de pós, constituídas por 100 g de celulose microcristalina (Avicel PH 101 ou Microcel MC 101) e 6,3 g de crospovidona ou croscarmelose sódica, foram misturadas em misturador cúbico por 30 minutos a 30 rpm, com ângulo de inclinação do misturador de 0°.

A mistura foi transferida para malaxador, aspergida, manualmente, com auxílio de borrifador, a solução aglutinante, composta, dependendo da formulação, por dispersão aquosa de povidona. O líquido de aglutinação foi adicionado até a extrapolação do ponto de massa, considerado na granulação via úmida convencional, de modo a se obter massa com consistência plástica, conforme descrito anteriormente, sendo este considerado como o ponto de equilíbrio hídrico para cada formulação (SONAGLIO, 1996). Os volumes foram anotados.

A massa úmida foi imediatamente extrusada em extrusor de parafuso sem fim, do tipo axial, manual, de escala laboratorial (fig. 10). Os extrusados foram prontamente esferonizados em esferonizador protótipo, por 10 minutos a aproximadamente 400 rpm (fig. 11).

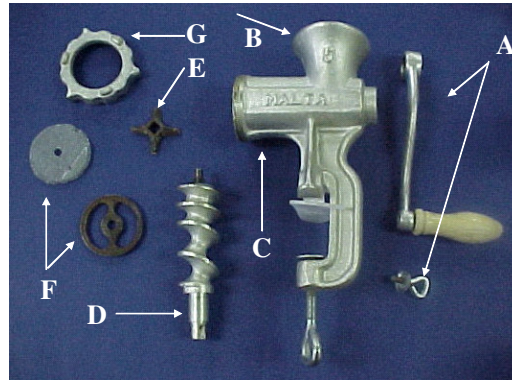


Figura 10. Extrusor axial escala laboratorial: A = dispositivo de movimentação manual e parafuso de fixação; B = alimentador; C = câmara de extrusão; D = parafuso sem fim; E = lâmina de corte; F = Placa matriz formada por malha de aço inoxidável com crivos de 1,0 mm de diâmetro de abertura e suporte de sustentação de metal; G = Trava de metal do conjunto de extrusão.



Figura 11. I = esferonizador; II = base do disco do esferonizador

Os grânulos esferonizados foram secos em estufa de ar circulante por aproximadamente 24 horas a 50 °C.

#### 2.4.3.2.1 Caracterização e avaliação dos grânulos (*soft pellets*) obtidos pela tecnologia de extrusão/esferonização

##### 2.4.3.2.1.1 Inspeção visual dos grânulos

De acordo com o procedimento descrito no item 2.4.3.1.1.

#### 2.4.3.2.1.2 Determinação da perda por dessecação (CARVALHO, 1997)

Empregou-se a técnica descrita no item 2.4.1.1.2.5. As determinações foram realizadas em triplicata, utilizando-se cerca de 0,5 g de amostra para cada ensaio.

#### 2.4.3.2.1.3 Análise granulométrica (VOIGT e FAHR, 2000)

Foi determinada segundo o descrito no item 2.4.3.1.1.3, utilizando 50 g de amostra para cada determinação a 50 vibrações por segundo durante 20 minutos. Este ensaio serviu para fazer a seleção dos grânulos em função da suas classes granulométricas.

#### 2.4.3.2.1.4 Determinação das densidades bruta e de compactação (GUYOT *et al.*, 1995 modificado)

A determinação das densidades bruta e de compactação foi realizada conforme procedimento apresentado no item 2.4.1.2.3. Foram avaliados os grânulos com diâmetros compreendidos na faixa de 500 - 710  $\mu\text{m}$ . A partir destes dados, foram inferidos o fator de Hausner, o índice de Carr e a compactabilidade.

#### 2.4.3.2.1.5 Determinação do fator de Hausner, do índice de Carr e da compactabilidade

Os índices foram calculados de acordo com equações mostradas no item 2.4.1.2.4.

Os ensaios para a determinação da velocidade do fluxo dinâmico, da friabilidade, da esfericidade e da avaliação da morfologia, por microscopia eletrônica de varredura, foram realizados empregando-se a mistura das frações da faixa granulométrica de 500 – 710  $\mu\text{m}$ . A mistura foi realizada em misturador cilíndrico, com ângulo de inclinação de 45 ° por 10 minutos.

#### 2.4.3.2.1.6 Análise do fluxo (GUYOT *et al.*, 1995)

A análise do fluxo obedeceu a técnica descrita no item 2.4.1.2.2.

#### 2.4.3.2.1.7 Determinação da esfericidade dos grânulos inertes (PINTO *et al.*, 2001)

Utilizando microscópio óptico equipado com nônio de escala ocular, com aumento de 32 vezes, os grânulos foram medidos em duas dimensões, largura e a altura em função do sentido de observação. A razão destes foi considerada como a esfericidade, conforme mostra a equação (15). Foram utilizados 25 grânulos para cada determinação.

$$\psi = \frac{L}{A} \quad (15)$$

Onde:  $\Psi$  = esfericidade; L = largura (número de divisões do nônio) e A = altura (número de divisões do nônio).

#### 2.4.3.2.1.8 Determinação da friabilidade

Utilizou-se a técnica descrita no item 2.4.1.2.5. Cada amostra foi constituída por cerca de 10 g da mistura dos grânulos inertes.

#### 2.4.3.2.1.9 Análise por microscopia eletrônica

A avaliação da forma e da superfície dos grânulos foi realizada segundo o procedimento descrito no item 2.4.1.2.6.

### **2.4.3.3 Compressão dos grânulos inertes e dos grânulos ativos contendo omeprazol**

Com o objetivo de avaliar a influência da composição dos grânulos inertes sobre as características dos comprimidos obtidos, utilizou-se planejamento fatorial do tipo  $2^3$  (tab. 5). Os grânulos foram produzidos utilizando-se o método descrito no item 2.4.3.2. Cada formulação foi produzida em duplicata para que se obtivessem grânulos em quantidade suficiente para caracterização e produção dos comprimidos.

O controle de qualidade dos lotes de grânulos inertes compreendeu, inicialmente, a análise do teor de umidade na massa total de cada um dos lotes

individuais. Após, executou-se a mistura, em misturador em Y por 10 minutos a 30 rpm, dos dois lotes de cada formulação para dar seqüência aos demais ensaios.

Tabela 5. Composição do planejamento fatorial dos grânulos inertes para a produção dos comprimidos.

Fator	Nível		
	+	-	
A	Material de enchimento	Avicel PH 101	Microcel MC 101
B	Aglutinante	Água destilada	Sol. aquosa de PVP 2 %
C	Desintegrante	Crospovidona	Croscarmelose sódica

A seguir, realizou-se a análise granulométrica da mistura dos lotes de cada formulação. Os grânulos inertes das classes com faixas granulométricas compreendidas entre 500 – 710  $\mu\text{m}$  foram misturados em misturador em Y, nas condições descritas acima. Esta mistura foi considerada como produto de partida para os demais ensaios de caracterização e uso na compressão. Procedeu-se então os testes de determinação das densidades bruta e de compactação, fluxo e friabilidade, como descritos no item 2.4.3.2.1.

No total, foram obtidas oito formulações de granulados, que deram o nome às formulações dos comprimidos e foram designadas pelas letras A e M, referindo-se ao material de enchimento, respectivamente, A = Avicel PH 101 ou M = Microcel MC 101, seguidas pelo tipo de desintegrante utilizado: CN = croscarmelose sódica ou PVPX = crospovidona. Conforme a solução aglutinante usada, foi acrescido o dígito “0” ou “2”, referindo-se à água destilada ou à solução aquosa de PVP 2 %, respectivamente. Por exemplo, ACN-0 corresponde ao emprego de Avicel PH 101 com croscarmelose sódica, como desagregante, e água destilada como líquido de aglutinação.

A quantidade total de grânulos ativos de omeprazol no complexo farmacêutico foi fixada em 30 % (m/m). A proporção de grânulos inertes com faixa granulométrica compreendida entre 500 – 710  $\mu\text{m}$  foi fixada em 59 % (m/m). Nesta proporção, a quantidade total de desintegrante na formulação correspondeu a 3,5 % (m/m).

A proporção de finos na formulação foi fixada em 10 % (m/m). Foram considerados como finos, os grânulos da mesma formulação dos grânulos inertes, com granulometria inferior a 500  $\mu\text{m}$ . Estearato de magnésio foi utilizado como



agente lubrificante e antiaderente, sendo adicionado extra-granularmente. A proporção foi fixada em 1 % (m/m) para todas as formulações. O peso final do comprimido foi de 332 mg.

A mistura dos componentes de cada formulação foi feita em misturador em Y a 30 rpm. Inicialmente, por 10 minutos, foram misturados os grânulos ativos, os grânulos inertes e os finos. A seguir, foi acrescentado o estearato de magnésio e misturou-se por mais 5 minutos.

Estes complexos farmacêuticos foram caracterizados através da determinação das densidades bruta e de compactação, conforme a método descrito no item 2.4.1.2.3. A partir destes resultados, foram inferidos o fator de Hausner, o índice de compressibilidade e a compactabilidade, de acordo com o item 2.4.1.2.4.

A fabricação dos comprimidos foi feita em máquina de comprimir alternativa, equipada com punções duplos, facetados e circulares de 8 mm de diâmetro. O enchimento da câmara de compressão foi feito com o auxílio do alimentador. O peso e a dureza foram mantidos constantes. Foram produzidos cerca de 130 comprimidos para cada formulação.

As unidades de comprimidos para cada teste foram armazenadas em embalagens de polietileno, em dessecador com gel de sílica, até o momento do uso. A escolha das amostras constituintes de cada teste de controle de qualidade foi realizada aleatoriamente.

#### **2.4.3.3.1 Caracterização e avaliação dos comprimidos de omeprazol**

##### 2.4.3.3.1.1 Aspectos visuais

Os comprimidos foram avaliados quanto às características de cor, brilho e presença de defeitos das superfícies (faces e bordas).

##### 2.4.3.3.1.2 Determinação do peso médio

Segundo a técnica descrita na F. Bras. IV.

##### 2.4.3.3.1.3 Determinação da espessura e do diâmetro

A medição da espessura e do diâmetro dos comprimidos foi feita com o auxílio de um micrômetro digital. Para este ensaio foram utilizados 10 comprimidos de cada lote.

#### 2.4.3.3.1.4 Determinação da dureza

Conforme o procedimento descrito na F. Bras. IV.

#### 2.4.3.3.1.5 Determinação do tempo de desintegração

Na ausência de um teste específico para comprimidos constituídos por grânulos gastro-resistentes nos códigos oficiais, o ensaio da determinação do tempo de desintegração baseou-se no procedimento descrito na F. Bras. IV, para comprimidos com revestimento entérico, sem o emprego de discos. Utilizou-se apenas o estágio ácido, constituído por ácido clorídrico 0,1 M mantido a  $37 \pm 1$  °C. Neste caso específico, considerou-se como tempo de desintegração o momento em que houve a desagregação total da forma farmacêutica nos grânulos que lhe deram origem, com a passagem dos grânulos ativos de omeprazol pela malha dos tubos de desintegração.

#### 2.4.3.3.1.6 Doseamento do fármaco nos comprimidos

O doseamento do fármaco nos comprimidos foi realizado utilizando-se o método espectrofotométrico aplicado aos pellets de omeprazol (item 2.4.1.1.2.2). Foram pesados e triturados em geral, 10 comprimidos para cada análise. Retirou-se alíquota correspondente ao peso médio de um comprimido que foi transferida, quantitativamente, com o auxílio de barquinho de pesagem, para balão volumétrico de 100 mL contendo, aproximadamente, 30 mL de solução diluente, constituída por solução de hidróxido de sódio 0,1 M, pH 12.

Esta solução-mãe da amostra foi sonicada por 5 minutos. Completou-se o volume com a solução diluente e filtrou-se através de papel filtro quantitativo, desprezando-se os primeiros 10 mL. Transferiram-se 2,5 mL, através de bureta, desta solução para balões de 25,0 mL e completou-se o volume com solução de hidróxido de sódio 0,1 M, obtendo-se solução com concentração teórica de 0,01 mg/mL. Foram feitas três soluções-mãe para cada lote, sendo realizadas quatro réplicas para cada uma das diluições.

#### 2.4.3.3.1.7 Perfil de biodisponibilidade

Os perfis de biodisponibilidade dos comprimidos de omeprazol foram obtidos seguindo a técnica descrita no item 2.4.1.1.2.4 para os grânulos ativos.

#### 2.4.3.3.1.8 Análise por microscopia eletrônica

Observou-se a superfície do corte transversal feito nos comprimidos. As amostras foram preparadas seguindo o procedimento dos grânulos ativos descrito no item 2.4.1.2.6.

### 2.5 Análise estatística dos resultados (SNEDECOR e COCHRAN, 1984; MONTGOMERY, 1991)

A análise estatística dos resultados foi feita empregando um ou mais dos seguintes procedimentos: análise da variância (ANOVA), análise da regressão linear, análise de resíduos, análise de correlação, teste de Tukey, teste *t* de Student.

A análise de variância com dois e três fatores foi avaliada seguindo o descrito por SNEDECOR e COCHRAN (1984), para experimentos fatoriais em blocos. A análise de variância do planejamento fatorial 2<sup>3</sup>, da obtenção dos comprimidos, seguiu o método dos contrastes (MONTGOMERY, 1991) (tab. 6 e 7).

Tabela 6. Efeitos principais e interações dos efeitos do planejamento fatorial 2<sup>3</sup>, empregado na obtenção dos comprimidos.

	Efeitos			Interações				Resultados
	A	B	C	AB	AC	BC	ABC	
(1)	-	-	-	+	+	+	-	y <sub>1</sub>
a	+	-	-	-	-	+	+	y <sub>2</sub>
b	-	+	-	-	+	-	+	y <sub>3</sub>
ab	+	+	-	+	-	-	-	y <sub>4</sub>
c	-	-	+	+	-	-	+	y <sub>5</sub>
ac	+	-	+	-	+	-	-	y <sub>6</sub>
bc	-	+	+	-	-	+	-	y <sub>7</sub>
abc	+	+	+	+	+	+	+	y <sub>8</sub>

**A** = Aglutinante (água ou dispersão PVP 2 %); **B** = Material de enchimento (Avicel PH 101 ou Microcel MC 101); **C** = tipo de desintegrante (croscarmelose sódica ou crospovidona).

Tabela 7. Equações para avaliação dos experimentos fatoriais  $2^3$ .

Efeitos/Interações	Equações
$E_A$	$1/4n [y_2 - y_1 + y_4 - y_3 + y_6 - y_5 + y_8 - y_7]$
$E_B$	$1/4n [y_3 + y_4 + y_7 + y_8 - y_1 - y_2 - y_5 - y_6]$
$E_C$	$1/4n [y_5 + y_6 + y_7 + y_8 - y_1 - y_2 - y_3 - y_4]$
$I_{AB}$	$1/4n [y_4 - y_2 - y_3 + y_1 + y_8 - y_7 - y_6 + y_5]$
$I_{AC}$	$1/4n [y_1 - y_2 + y_3 - y_4 - y_5 + y_6 - y_7 + y_8]$
$I_{BC}$	$1/4n [y_1 + y_2 - y_3 - y_4 - y_5 - y_6 + y_7 + y_8]$
$I_{ABC}$	$1/4n [y_8 - y_7 - y_6 + y_5 - y_4 + y_3 + y_2 - y_1]$

**A** = Aglutinante (água ou dispersão PVP 2 %); **B** = Material de enchimento (Avicel PH 101 ou Microcel MC 101); **C** = tipo de desintegrante (croscarmelose sódica ou crospovidona); n = número de réplicas. Os valores entre colchetes demonstram o valor do contraste, sendo  $SQ = \frac{(\text{contraste})^2}{8n}$ , onde SQ é a soma dos quadrados.

## Resultados e discussão





### 3. Resultados e discussão

#### 3.1 Caracterização das matérias-primas

##### 3.1.1 Avaliação da matéria-prima ativa (MPA)

###### 3.1.1.1 Avaliação dos pellets de omeprazol

As características dos grânulos ou pellets ativos de omeprazol conferiram com as especificações do fornecedor quanto ao aspecto físico descrito, apresentando-se como grânulos esferóides brancos ou quase brancos (fig. 12).

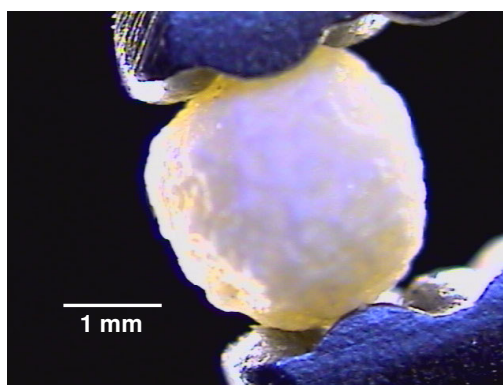


Figura 12. Fotomicrografia de um pellet gastro-resistente contendo omeprazol com aumento de 52,5 vezes.

Na identificação dos pellets de omeprazol, utilizando a metodologia desenvolvida por BUENO (1999), foram testados, neste trabalho, como meio reagente, diclorometano, metanol e ácido clorídrico SR. Com o primeiro solvente a solução adquiriu coloração rósea quase imediatamente após a sua adição, a qual, com o tempo intensificou-se. Com o metanol, a princípio, a solução permaneceu incolor, porém com o tempo, adquiriu coloração rósea e as partículas do revestimento coloração branca. Conforme citado pela autora, a formação da coloração rósea é devida à formação de sulfenamida.

Com o ácido clorídrico percebeu-se a formação imediata de uma coloração amarelo-vivo, que, com o tempo, tornou-se castanha. Por ser um fármaco ácido lábil, ocorre uma degradação do mesmo. Este resultado está de acordo com os estudos de MATHEW e colaboradores (1995) sobre a decomposição de omeprazol, os quais observaram que a cor da solução mudava gradualmente para um amarelo escuro

quando se adicionava o ácido clorídrico. O mesmo comportamento foi observado quando se utilizou a SQR.

Com a adição de solução de hidróxido de sódio obteve-se uma solução incolor, tanto para os pellets quanto para a SQR. A Farmacopéia Européia descreve o omeprazol como facilmente solúvel em solução de hidróxido de sódio. Como era de se esperar, ocorreu a dissolução do revestimento gastro-resistente, solúvel em valores de pH mais altos.

No teste de identificação por ultravioleta, as soluções-amostra da SQR e dos pellets foram comparadas. O valor médio da razão das absorvâncias em 305 e 276 nm da SQR foi de  $1,71 \text{ UA} \pm 0,004$  (0,23 %), já para a amostra de omeprazol pellets foi de  $1,60 \text{ UA} \pm 0,008$  (0,53 %). Os espectros de varredura no UV, de 230 a 350 nm, encontram-se na figura 13.

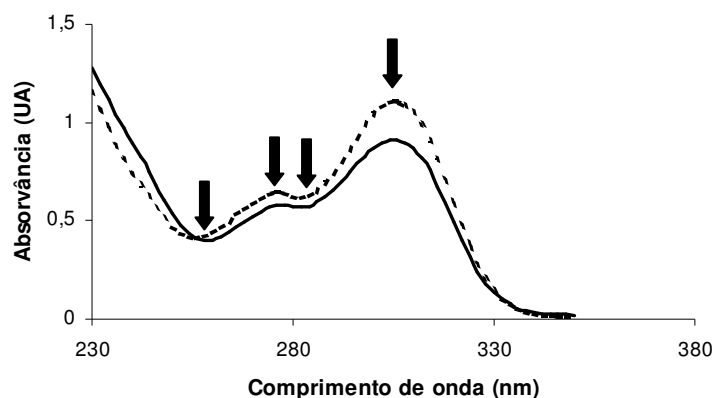


Figura 13. Espectro de varredura de omeprazol, amostra de pellets(—) e SQR (---) na região de 230 a 350 nm.

Embora os valores verificados nos pellets encontrem-se no limite inferior da faixa 1,6 a 1,8, são bastante próximos. Os espectros de varredura da SQR e da amostra são bastante similares, apresentam as mesmas bandas características, coincidindo os valores dos comprimentos de onda dos picos máximos e mínimos para cada uma.

A espectrofotometria no infravermelho, um teste qualitativo largamente utilizado na identificação de fármacos e de matérias-primas, é recomendada pelos códigos oficiais como de escolha primária ao se identificar omeprazol. O espectro de



absorção na região do infravermelho da SQR (fig. 14) foi comparado com o espectro referência de omeprazol contido no comentário da Farmacopéia Européia (fig. 15) (HARTKE, K. *et al*, 2000), apresentando as bandas características da molécula do fármaco, podendo-se concluir, a partir daí, que se tratam de substâncias com a mesma estrutura química. Este ensaio foi concluído apenas para a SQR, devido à interferência dos adjuvantes da amostra dos pellets de omeprazol no espectro de infravermelho, dificultando assim, a sua interpretação.

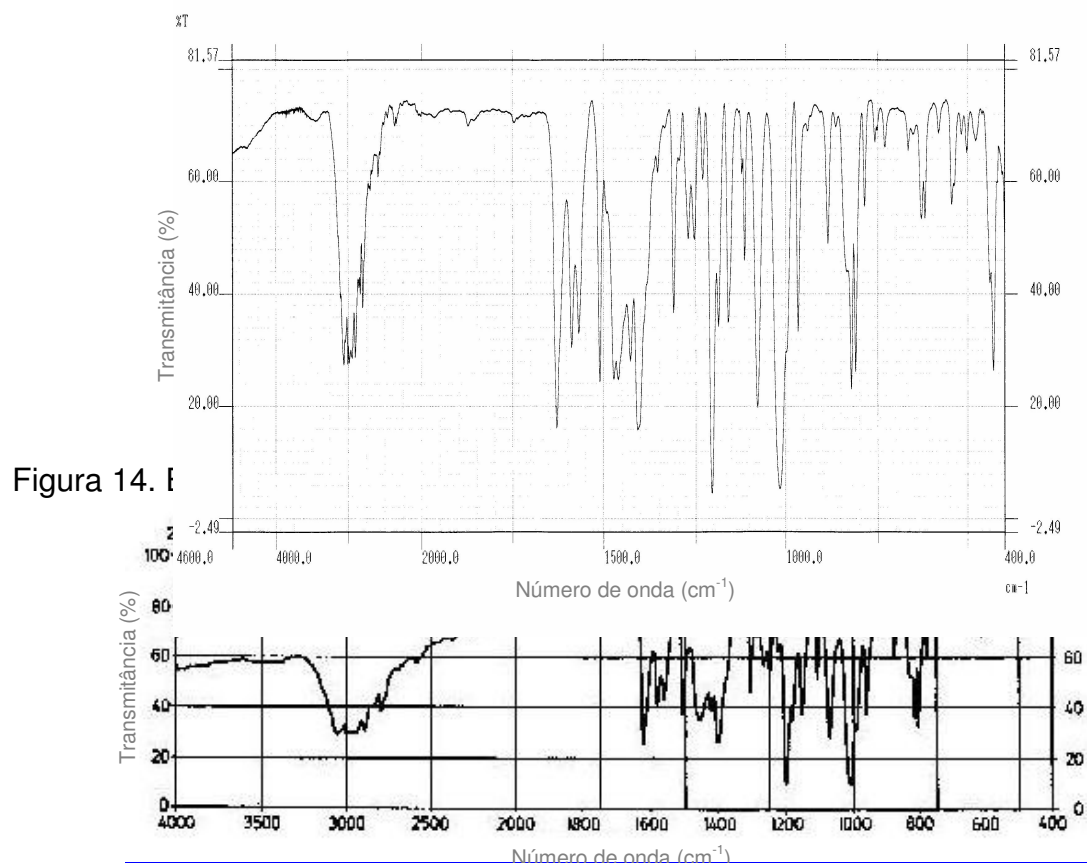


Figura 14. I

Figura 15. Espectro de referência de omeprazol na região do infravermelho (HARTKE *et al.*, 2000).

Embora o omeprazol seja um fármaco largamente utilizado, as monografias descritas nos códigos oficiais referem apenas métodos e requisitos para a matéria-prima como fármaco não associado a outros adjuvantes farmacêuticos. Não são descritos procedimentos para o doseamento do fármaco contido em pellets ou em outros produtos acabados. Desta maneira, optou-se por considerar, como critério de aceitação, os limites especificados pelo fornecedor que indicam a faixa do teor de omeprazol de 95 a 105 %.

Para o doseamento do fármaco, por CLAE amostras da SQR e dos pellets de omeprazol (MPA) foram analisadas<sup>12</sup> utilizando as condições cromatográficas descritas no item 2.4.1.1.2.1. O teor de fármaco determinado na MPA foi de 9,83 % de omeprazol, estando, portanto na faixa de aceitação especificada pelo fornecedor, considerando pellets com 10 % de fármaco. Para a SQR o teor foi de 102,08 %, estando ligeiramente acima dos limites especificados pela USP. Os cromatogramas do padrão de omeprazol USP, da MPA e da SQR estão representados na figura 16. Os resultados das análises encontram-se descritos na tabela 8.

Tabela 8. Resultados da análise por CLAE das amostras da SQR e pellets de omeprazol (MPA) com teor declarado de 10 % (m/m) utilizando padrão omeprazol USP como referência.

	Área do pico		
	Padrão USP	Omeprazol pellets	SQR
Média (mV.s)	3934099	3411349	3654342
s (mV.s)	25407,72	9088,44	412,24
DPR	0,64	0,27	0,011
Concentração teórica (µg/mL)	227,6	200,7	207,1
Concentração encontrada (µg/mL)		197,36	211,41
Teor de omeprazol (%)		98,33	<b>102,08</b>
TOP (%)		<b>9,83</b>	

DPR = desvio padrão relativo; TOP (%) = teor de omeprazol nos pellets (%); Amostras preparadas em duplicata

O cálculo da razão da área média do pico e da concentração teórica do fármaco para cada uma das amostras de padrão USP, SQR e pellets de omeprazol não demonstrou diferença significativa quando se empregou a análise de variância ( $F_{\text{calculado}} = 7,469 < F_{.05(2,3)} = 9,552$ ).

<sup>12</sup> Agradecimentos ao LAPPS (Laboratório de Produção de Padrões Secundários).

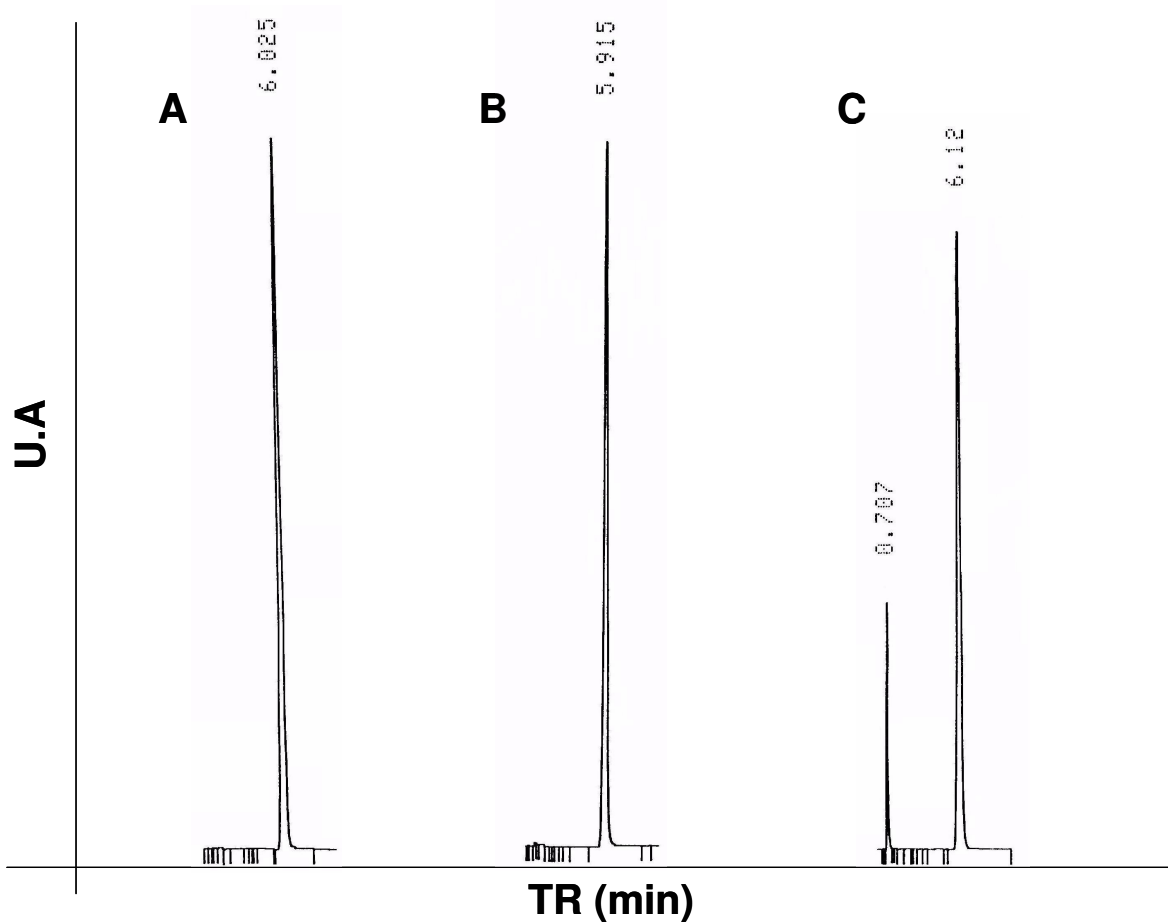


Figura 16. Cromatograma de omeprazol: A = padrão USP (227,6  $\mu\text{g/mL}$ ); B = SQR (211,41  $\mu\text{g/mL}$ ) e C = pellets de omeprazol (197,35  $\mu\text{g/mL}$ ); TR = tempo de retenção (min); sistema eluente USP (item 2.4.1.1.2.1); detecção em 280 nm; fluxo de 1,0 mL/min.

A comparação, através do teste-t, das áreas dos picos de omeprazol padrão USP e a SQR de omeprazol demonstrou não haver diferença estatisticamente significativa ( $t_{\text{calculado}} = 12,279 > t_{0,05(1)} = 12,706$ ), o que permitiu a utilização da SQR como substância de referência para os ensaios de doseamento e validação. Já a comparação com a amostra de pellets de omeprazol demonstrou haver diferença ( $t_{\text{calculado}} = 18,279 > t_{0,05(1)} = 12,706$ ). No entanto, vale salientar que no primeiro caso trata-se do fármaco puro, sem o tratamento de peletização.

Os dados da análise quantitativa do omeprazol contido nos pellets, utilizando o método espectrofotométrico desenvolvido neste trabalho, indicaram teor de fármaco de  $103 \% \pm 0,0002$  (2,22 %), estes resultados estão apresentados na

íntegra no item 3.1.1.2 da validação do método espectrofotométrico na região do ultravioleta.

Uma segunda análise realizada por CLAE, utilizando as mesmas condições anteriores, obteve o teor de 103,55 %  $\pm$  0,002 (0,81 %) de omeprazol utilizando padrão secundário LAPPS como referência, não havendo diferença estatística tanto na razão da área do pico quanto entre as áreas dos picos ( $t_{\text{calculado}} = | -7,886 | < t_{.05 (1)} = 12,706$  e  $t_{\text{calculado}} = | -6,088 | < t_{.05 (2)} = 9,923$ , respectivamente).

Sabe-se que um fármaco administrado deve possuir alguma solubilidade aquosa para produzir absorção e resposta terapêutica (ANSEL, 2000). Considerando que os grânulos de omeprazol irão ceder o fármaco na região entérica do organismo, foi determinada sua solubilidade em meio entérico simulado USP 25. Este dado foi utilizado posteriormente na avaliação da liodisponibilidade, para a qual deve ser garantida a condição *sink*, isto é, ser conduzido de modo que a concentração do soluto nunca alcance mais do que 10 a 20 % da solubilidade máxima (METHA, 1994).

O método geral de determinação do produto de solubilidade consiste em colocar um excesso de soluto em um solvente e agitar em temperatura constante por período prolongado, até que se atinja o equilíbrio. O grau de solubilidade é determinado pela análise química do fármaco em solução (ANSEL, 2000). Desta maneira, as soluções obtidas seguindo metodologia descrita no item 2.4.1.1.2.3 foram comparadas com a curva de calibração de omeprazol em meio entérico simulado, e as suas concentrações foram determinadas.

Segundo dados da literatura, a solubilidade de omeprazol em água a 25 °C é de 0,1 mg/mL (PILBRANT e CEDERBERG, 1985); isto o inclui na classe de fármacos muito pouco solúveis (F. Bras. IV). O valor da solubilidade encontrado no ensaio, realizado a 37 °C foi de 0,144 mg/mL  $\pm$  0,001 (7,15%).

O teor de umidade encontrado nos pellets de omeprazol, utilizando sistema de secagem por raios IV, foi de 0,063 %  $\pm$  0,006 (9,52 %). Este valor está de acordo com os limites máximos especificados nas Farmacopéias Americana (USP 25) e Européia (Ph. Eur., 1998) para a matéria-prima, que são de 0,2 e 0,5 %,

respectivamente, e também com a informação do fornecedor, de, no máximo, 3 % para os pellets.

A utilização do sistema de secagem por raios IV para a determinação da perda por dessecação é prática de rotina neste laboratório. HEBERLÉ (1999) avaliou a diferença entre este e o sistema convencional termogravimétrico que utiliza estufa, na secagem de materiais vegetais, não sendo encontradas diferenças estatisticamente significativas.

O teste de dissolução de formas farmacêuticas com revestimento entérico é realizado em duas etapas, estágios ácido e entérico. Os requisitos farmacopéicos prescrevem que o produto não deve liberar mais do que 10 % e não menos do que 75 % da quantidade de fármaco declarada, para os estágios ácido e entérico, respectivamente (USP 25). Apesar dos pellets de omeprazol não serem considerados forma farmacêutica final, mas sim produtos intermediários, foram avaliados sob esta óptica. Os ensaios de dissolução foram realizados seguindo-se a metodologia descrita no item 2.4.1.1.2.4.

O percentual de omeprazol liberado no estágio ácido foi determinado através da comparação dos resultados obtidos para os pellets que foram submetidos à permanência em estágio ácido por duas horas (amostras tratadas) com amostra íntegra (não-tratada). A observação dos dados apresentados na tabela 9 permite concluir que apenas uma pequena quantidade de fármaco foi liberada para o meio, inferior à especificação geral farmacopéica, indicativo da eficiência e da integridade do revestimento.

Tabela 9. Análise do teor de omeprazol determinado em amostras submetidas ao estágio ácido.

Amostra	C	C %	Cedência
	$\bar{x}$ (mg/mL) $\pm$ s (DPR)	$\bar{x}$ (%) $\pm$ s (DPR)	$\bar{x}$ (%) $\pm$ s (DPR)
Não-tratada	$1,04 \times 10^{-2} \pm 0,0001$ (1,47)	-	-
Tratada	$1,02 \times 10^{-2} \pm 0,0002$ (1,47)	$97,92 \pm 2,46$ (2,52)	$2,08 \pm 2,46$ (118,36)

C = Concentração encontrada; C % = Concentração percentual em relação à amostra não-tratada. Os resultados representam a média de seis determinações, cada uma com três réplicas.

A figura 17 mostra a comparação dos espectros de varredura para as amostras não-tratada e tratada, demonstrando que não houve alteração aparente da

substância ativa na faixa do comprimento de onda de interesse analítico, e que não houve penetração/permeação do meio para o interior do pellet, confirmando a gastro-resistência dos pellets de omeprazol.

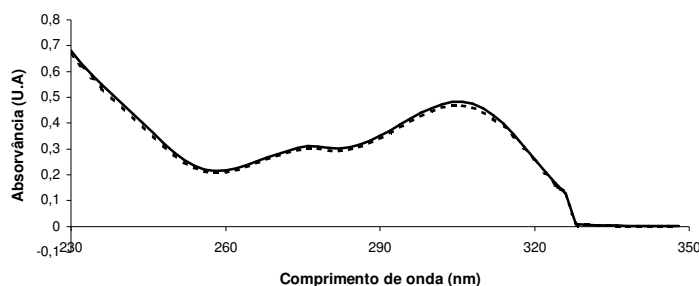


Figura 17. Espectro de varredura no ultravioleta das amostras tratada (—) e não-tratada (.....).

O percentual de omeprazol liberado no estágio entérico foi de  $101,92 \% \pm 2,36$  (2,32 %), como mostra a figura 18. Cada amostra foi formada por uma quantidade de pellets equivalentes a 20 mg de fármaco. Em 10 minutos de permanência em pH entérico, 78,64 % do fármaco estava cedido ao meio. O valor de  $C_{máx}$  foi de 101,92 %, aos 45 minutos.

A observação em conjunto dos resultados dos estágios ácido e entérico ratifica a qualidade dos pellets de omeprazol. No estágio ácido, foram liberados 2,08 % de fármaco, enquanto que no entérico a quantidade foi de 101,92 %, isto totaliza 104 % de fármaco. Este é o teor de omeprazol determinado na amostra não-tratada.

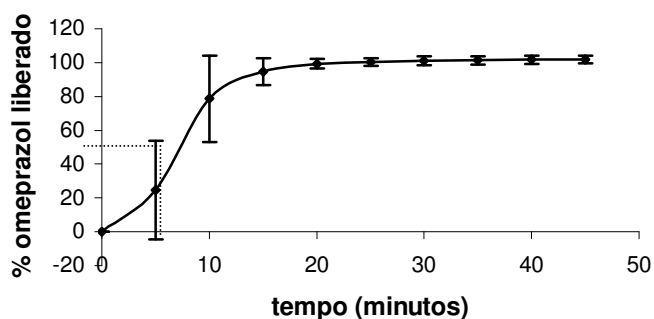


Figura 18. Perfil de biodisponibilidade de omeprazol contido nos pellets em meio entérico USP 25.

Da análise granulométrica dos pellets de omeprazol (tab. A.1, anexos), realizada segundo metodologia descrita no item 2.4.1.2.1, resultou o diâmetro médio ( $d_{50\%}$ ) de 1034,10  $\mu\text{m}$ , com desvio padrão geométrico ( $\sigma_g$ ) de  $\pm 1,13$ . Este valor descreve a estreita distribuição de tamanho de partícula, com 63,45 % dos grânulos situando-se na faixa granulométrica de 880 a 1320  $\mu\text{m}$ . As figuras 19 e 20, respectivamente, mostram a curva de frequência cumulativa e o histograma da frequência de distribuição dos pellets.

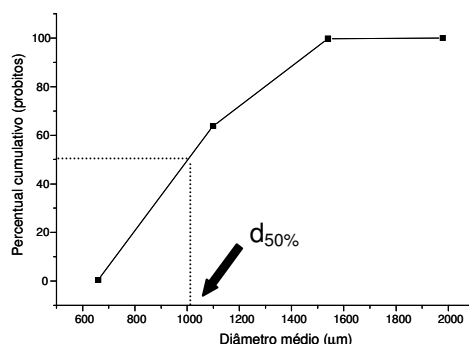


Figura 19. Representação gráfica da distribuição granulométrica dos pellets de omeprazol em função da frequência acumulada percentual.

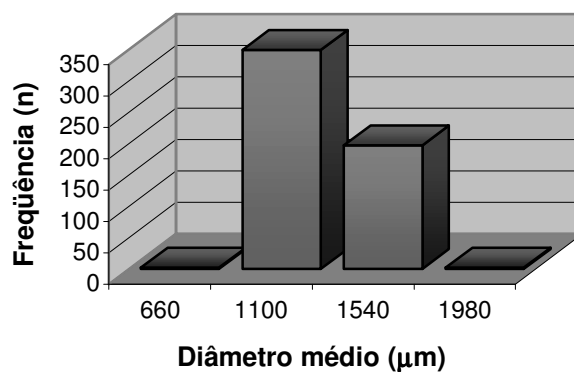


Figura 20. Histograma da distribuição granulométrica dos pellets de omeprazol.

A avaliação morfológica dos pellets, feita através de microscopia eletrônica de varredura revelou que estes apresentam forma arredondada, porém não totalmente esférica, e com superfície rugosa, o que pode ser visualizado na figura 21.

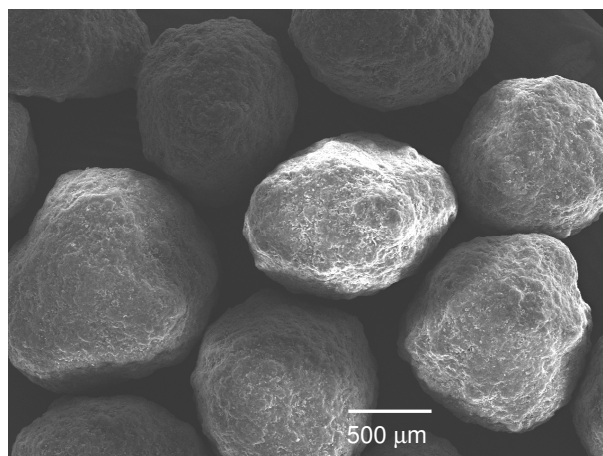


Figura 21. Fotomicrografia eletrônica de varredura dos pellets de omeprazol em aumento de 30 vezes.

Os resultados dos demais parâmetros tecnológicos avaliados nos pellets de omeprazol estão representados na tabela 10.

A avaliação das propriedades de empacotamento e fluxo de materiais sólidos particulados representa um artifício, utilizado em tecnologia farmacêutica, para se prever o comportamento mecânico apresentado durante a compactação que estes irão sofrer na máquina de comprimir ou de encapsular. As propriedades de empacotamento do material particulado são determinadas através da densidade bruta e da densidade de compactação, e a partir daí, são inferidos o fator de Hausner (FH), o índice de Carr ou índice de compressibilidade (IC) e a compactabilidade (C) (PRISTA *et al.*, 1996). São medidas indiretas das propriedades de fluxo dos pós (TORRADO e AUGSBURGER, 1994).

Tabela 10. Características tecnológicas de omeprazol pellets.

Ensaio	Resultados
	$\bar{x} \pm s$ (DPR)
db (g/mL)	$0,7546 \pm 0,003$ (0,37)
dc (g/mL)	$0,8619 \pm 0,003$ (0,32)
FH	$1,1428 \pm 1,48 \times 10^{-8}$ ( $1,3 \times 10^{-6}$ )
IC (%)	$14,2857 \pm 2,38 \times 10^{-7}$ ( $1,67 \times 10^{-6}$ )
C (mL)	$8,27 \pm 0,029$ (0,36)
Friabilidade (%)	$0,0046 \pm 0,002$ (44,55)
$Vf_t$ (g/s)	$16,3180 \pm 0,302$ (1,24)

**db** = densidade bruta; **dc** = densidade de compactação; **FH** = fator de Hausner; **IC** = índice de Carr; **C** = compactabilidade;  **$Vf_t$**  = velocidade de fluxo total.

O FH refere-se às fricções interparticulares do sólido. Depende do coeficiente de fricção do material, do tamanho e da forma das partículas e das condições de



superfície das mesmas (HAUSNER, 1967). É dado pela razão das densidades bruta e de compactação e, quanto mais próximo de 1, maior a estabilidade de empacotamento do material (THOMAS e POURCELOT, 1993). Se o FH alcançar valores menores do que 1,2, então são esperados problemas de compressão (BECKER *et al.*, 1997).

O resultado da diferença das densidades bruta e de compactação dos pellets de omeprazol foi de 14 % e o FH foi de 1,14, o que reflete pouca tendência a um rearranjo particular quando submetidos à movimentação.

O IC expressa a capacidade de densificação. É uma avaliação indireta da estabilidade espacial do material, na medida em que reflete a tendência em formar aglomerados ou pontes que dificultariam a compressão (THOMAS e POURCELOT, 1993). Valores baixos de IC indicam produtos com maior estabilidade de empacotamento. Dessa forma, teoricamente, teriam maior reprodutibilidade no enchimento da matriz da máquina de compressão ou de corpos de cápsulas (LIEBERMAN *et al.*, 1989).

Assim como para o FH, o IC descreve para os pellets de omeprazol alta estabilidade de empacotamento. Isto se deve, em parte, por se tratar de partículas quase esféricas e com revestimento, o que, com certeza, diminui o atrito entre os grânulos concedendo uma distribuição espacial mais estável.

A compactabilidade (C) expressa a diferença do volume ocupado por um material particulado antes do alcance da estabilidade do seu sistema de empacotamento. Esta característica permite quantificar o comportamento reológico de uma mistura de pós. Diferenças superiores a 20 mL indicam potenciais dificuldades, tanto de escoamento, quanto para a compactabilidade (GUYOT *et al.*, 1995), o que não é o caso de omeprazol pellets.

Esta grande estabilidade demonstrada pelos pellets de omeprazol pode ser visualizada na figura 22.

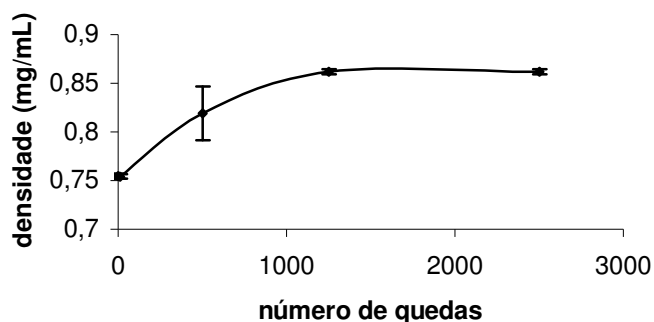


Figura 22. Gráfico da densidade dos pellets de omeprazol em função do número de quedas.

De acordo com GUYOT e colaboradores (1995), a capacidade de escoamento de um material pode também ser determinada pela sua velocidade de fluxo. Produtos de fluxo livre escoam, em funil com condições experimentais adequadas, uma razão de 10 gramas de amostra por segundo. O valor encontrado na avaliação do fluxo dinâmico dos pellets de omeprazol foi de 16,32 g/s, determinado da razão entre massa da amostra e tempo total de escoamento.

Uma outra forma de determinar a velocidade do fluxo de materiais sólidos particulados é através do coeficiente de inclinação da reta obtida a partir do gráfico da avaliação do fluxo dinâmico do material. Neste caso, o valor encontrado foi de 15,25 g/s.

Esta avaliação detectou comportamento de fluxo bifásico dos pellets de omeprazol. (fig. 23 e tab. 11).

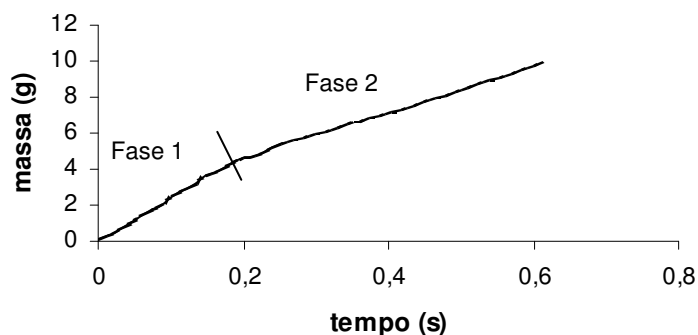


Figura 23. Perfil do escoamento de omeprazol pellets.

Tabela 11. Análise de regressão linear do perfil de escoamento dos pellets de omeprazol.

Tipo de fluxo	Equação	r <sup>2</sup>
Monofásico (reta calculada)	$y = 15,255 x + 0,98$	0,9798
Bifásico	Primeira fase $y = 21,64 x + 0,17$	0,9934
	Segunda fase $y = 12,61 x + 2,15$	0,9980

Tabela 11. Análise de regressão linear do perfil de escoamento dos pellets de omeprazol.

Tipo de fluxo	Equação	r <sup>2</sup>
Monofásico (reta calculada)	$y = 15,25 x + 0,98$	0,9798
Bifásico	Primeira fase $y = 21,64 x + 0,17$	0,9934
	Segunda fase $y = 12,61 x + 2,15$	0,9980

### 3.1.1.2 Validação do método analítico para análise de omeprazol por espectrofotometria na região do ultravioleta

A definição do comprimento de onda para a leitura das amostras e do solvente utilizado foi feita a partir do teste de identificação de omeprazol descrito no item 3.1.1.1, onde constatou-se a semelhança entre os espectros de absorção da SQR e do omeprazol pellets no comprimento de onda do ultravioleta, com o máximo de absorção em 305 nm.

Tendo em vista a RDC nº 134, sobre as boas práticas de fabricação (BRASIL, 2001), a RE nº 475, que traz o guia da validação de métodos analíticos (BRASIL, 2002), as diretrizes sobre estudos de validação (ICH, 1995 e ICH, 1996) e a Farmacopéia Americana (USP 25) e considerando o uso pretendido do método analítico (SWARTZ e KRULL, 1998), foram selecionados os seguintes parâmetros para compor o protocolo de validação: linearidade, precisão, exatidão, limite de detecção, limite de quantificação e robustez.

A linearidade do método foi determinada a partir da curva de calibração (tab. 12 e fig. 24) construída da SQR. Para análise deste parâmetro de validação foi empregada, como ferramenta estatística, a análise da regressão linear utilizando o método dos mínimos quadrados (tab. 13).

O coeficiente de regressão linear foi significativo ( $\alpha = 0,05$ ), demonstrando a existência de uma correlação direta entre as absorvâncias e as concentrações de omeprazol SQR, na faixa de concentração analisada. O coeficiente de determinação ( $r^2$ ) calculado para a equação da reta foi de 0,9999, o que indica que 99,99 % do

incremento na absorvância foi devido ao aumento da concentração de omeprazol SQR.

Tabela 12. Elaboração da curva de calibração de omeprazol SQR por espectrofotometria na região do ultravioleta em 305 nm, utilizando solução de hidróxido de sódio 0,1 M como diluente.

Concentração (mg/mL)	Absorvância (U.A)	DPR
	$\bar{x} \pm \text{e.p.m}$	
0,006	0,2792 $\pm$ 0,009	4,59
0,008	0,3726 $\pm$ 0,002	0,85
0,01	0,4592 $\pm$ 0,002	0,63
0,012	0,5508 $\pm$ 0,002	0,43
0,014	0,6441 $\pm$ 0,001	0,33
0,016	0,7383 $\pm$ 0,005	1,10
0,018	0,8222 $\pm$ 0,007	0,91
0,02	0,9170 $\pm$ 0,007	1,40

e.p.m = erro padrão da média; DPR = desvio padrão relativo

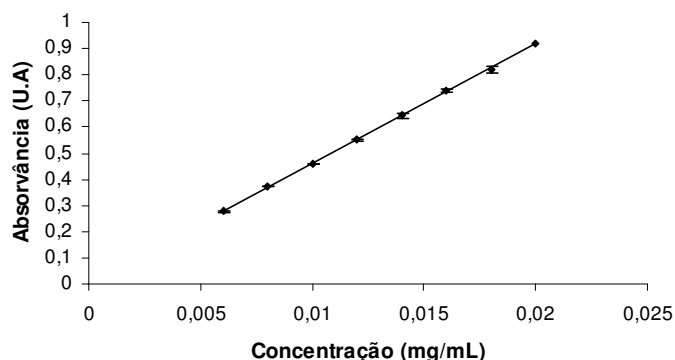


Figura 24. Representação gráfica da curva de calibração do omeprazol SQR obtida por espectrofotometria no ultravioleta em 305 nm em hidróxido de sódio 0,1 M.

A equação da reta estabelecida foi  $y = 45,496 x + 0,0065$ . O intervalo de confiança para a interseção foi de  $-0,0035$ , para o limite inferior, e  $0,0181$  para o superior. Isto permite excluir a possibilidade de erro sistemático constante, já que os limites de confiança incluem o zero. Dessa forma, pode-se concluir que a influência de interferentes e componentes da matriz é desprezível (KARNES *et al.*, 1991).

Tabela 13. Análise da variância da regressão aplicada na curva de calibração de omeprazol SQR.

Fonte de variação	GL	SQ	QM	F calculado
Regressão linear	1	0,867361	0,867361	15962,84*
Resíduo	19	0,001033	$5,44 \times 10^{-5}$	
Total	20	0,868394		

GL = graus de liberdade; SQ = soma dos quadrados e QM = quadrado médio

$F_{.05(1,19)} = 4,381$

Outra avaliação envolvida na validação do método é a análise dos resíduos. Na figura 25 observa-se que as variâncias distribuíram-se aleatoriamente em função do aumento da concentração, demonstrando, desta maneira, que os resíduos calculados são independentes, ou seja, são normalmente distribuídos e possuem variâncias semelhantes (teste da variância constante:  $p = 0,9769 > 0,05$ ). Essa condição é chamada de homocedasticidade e permite concluir que, o acréscimo da concentração não provoca um aumento na variância (KARNES *et al.*, 1991; MONTGOMERY, 1991).

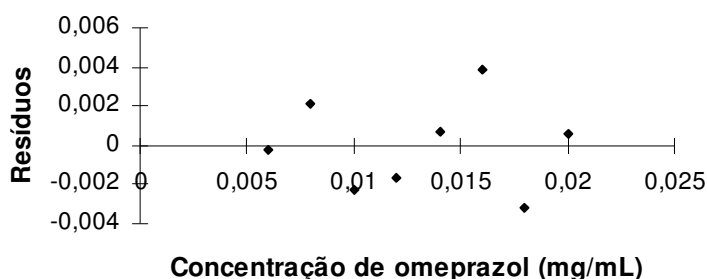


Figura 25. Distribuição dos resíduos calculados para a regressão linear da curva de calibração do omeprazol SQR.

Avaliou-se a repetibilidade e a precisão intermediária. Com as quatro concentrações testadas, abrangeu-se a porção superior, média e inferior da curva de calibração.

Na repetibilidade, determinou-se a concentração do fármaco nas amostras, obtendo-se no total 12 determinações, num mesmo dia. Os resultados deste parâmetro de validação encontram-se na tabela 14.

Tabela 14. Resultados obtidos no doseamento de omeprazol pellets, por espectrofotometria no UV em 305 nm, avaliando-se a repetibilidade do método.

N	Concentração teórica (mg/mL)			
	0,006	0,01	0,016	0,02
	Concentração obtida (mg/mL)			
3	$6,55 \times 10^{-3}$	$1,04 \times 10^{-2}$	$1,64 \times 10^{-2}$	$2,05 \times 10^{-2}$
3	$6,28 \times 10^{-3}$	$1,04 \times 10^{-2}$	$1,66 \times 10^{-2}$	$2,07 \times 10^{-2}$
3	$6,40 \times 10^{-3}$	$1,04 \times 10^{-2}$	$1,70 \times 10^{-2}$	$2,02 \times 10^{-2}$
Média $\pm$ s	$6,41 \times 10^{-3} \pm 0,0001$	$1,04 \times 10^{-2} \pm 0,0$	$1,67 \times 10^{-2} \pm 0,0003$	$2,05 \times 10^{-2} \pm 0,0002$
C %	106,83	104	104,37	102,5
DPR	2,11	0,00	1,83	1,23

C % = concentração percentual; DPR = desvio padrão relativo;

Na figura 26 está o gráfico da concentração em função da absorvância para as amostras da repetibilidade. Pode-se perceber a manutenção da linearidade para as amostras.

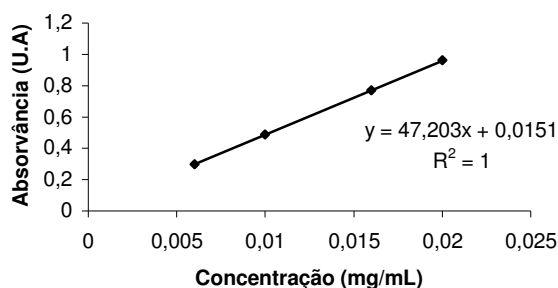


Figura 26. Gráfico da concentração em função da absorvância das amostras de omeprazol pellets.

A precisão intermediária foi avaliada variando-se o dia de análise, utilizando-se o mesmo equipamento e o mesmo analista. Os resultados obtidos para este ensaio encontram-se na tabela 15.



Tabela 15. Resultados encontrados para o doseamento de omeprazol pellets, por espectrofotometria no UV em 305 nm, avaliando-se a precisão intermediária do método.

Dia de análise	N	Concentração teórica (mg/mL)			
		0,006	0,01	0,016	0,02
		Concentração obtida (mg/mL)			
1	3	$6,55 \times 10^{-3}$	$1,04 \times 10^{-2}$	$1,64 \times 10^{-2}$	$2,05 \times 10^{-2}$
	3	$6,28 \times 10^{-3}$	$1,04 \times 10^{-2}$	$1,66 \times 10^{-2}$	$2,07 \times 10^{-2}$
	3	$6,40 \times 10^{-3}$	$1,04 \times 10^{-2}$	$1,70 \times 10^{-2}$	$2,02 \times 10^{-2}$
	3	$5,99 \times 10^{-3}$	$9,80 \times 10^{-3}$	$1,59 \times 10^{-2}$	$2,01 \times 10^{-2}$
2	3	$6,38 \times 10^{-3}$	$1,03 \times 10^{-2}$	$1,65 \times 10^{-2}$	$2,09 \times 10^{-2}$
	3	$6,29 \times 10^{-3}$	$1,02 \times 10^{-2}$	$1,64 \times 10^{-2}$	$2,04 \times 10^{-2}$
	3	$6,45 \times 10^{-3}$	$1,04 \times 10^{-2}$	$1,66 \times 10^{-2}$	$2,08 \times 10^{-2}$
3	3	$6,54 \times 10^{-3}$	$1,06 \times 10^{-2}$	$1,67 \times 10^{-2}$	$2,12 \times 10^{-2}$
	3	$6,51 \times 10^{-3}$	$1,05 \times 10^{-2}$	$1,68 \times 10^{-2}$	$2,10 \times 10^{-2}$
<b>Média ± s</b>		$6,38 \times 10^{-3} \pm 0,0002$	$1,03 \times 10^{-2} \pm 0,0002$	$1,65 \times 10^{-2} \pm 0,0003$	$2,06 \times 10^{-2} \pm 0,0004$
<b>C %</b>		106	103	103	103
<b>DPR</b>		2,75	2,22	1,87	1,80

C % = concentração percentual; DPR = desvio padrão relativo.

A avaliação da precisão do método, quando verificadas a repetibilidade e a precisão intermediária, do modo como descritos nas tabelas 14 e 15, permite a aplicação de análise de variância, que tem a vantagem de fazer a comparação entre os grupos e dentro dos grupos (PETRY, 1999). Por se tratarem de quatro níveis de concentração, conseqüentemente valores diversos, optou-se por aplicar a análise da variância nos dados de precisão intermediária, na concentração de trabalho, a 0,01 mg/mL. Os resultados estão na tabela 16. Não foi encontrada diferença estatisticamente significativa ao nível de significância de  $\alpha = 0,05$  e  $p > 0,05$  ( $p = 0,0553$ ).

Tabela 16. Análise da variância dos dados da precisão intermediária da avaliação de omeprazol pellets.

Fonte de variação	GL	SQ	QM	F calculado
Entre os grupos	2	$2,6 \times 10^{-7}$	$1,3 \times 10^{-7}$	4,875
Dentro dos grupos	6	$1,6 \times 10^{-7}$	$2,67 \times 10^{-8}$	
Total	8	$4,2 \times 10^{-7}$		

GL = graus de liberdade; SQ = soma dos quadrados e QM = quadrado médio.

$F_{0,05(2,6)} = 5,143$

Os resultados da exatidão do método, avaliada através do teste de recuperação, encontram-se na tabela 17. O valor médio foi 100,52 %, com amplitude de 1,43 %, mostrando boa exatidão.



Tabela 17. Resultados do teste de recuperação de amostras de omeprazol pellets, através de espectrofotometria no UV em 305 nm.

<b>Quantidade da SQR</b>		
Adicionada (mg/mL)	Recuperada (mg/mL)	% Recuperação*
0,0025	0,00254	101,47
0,0050	0,005002	100,04
0,0075	0,007504	100,06

\* Cada valor é a média de três determinações

Os limites de detecção e quantificação calculados foram de  $1,2598 \times 10^{-3}$  e  $3,8176 \times 10^{-3}$  mg/mL, respectivamente, mostrando ser um método bastante sensível, o que condiz com o valor do coeficiente de inclinação da reta da curva de calibração ( $45,496 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}/\text{UA}$ ). No entanto, percebe-se maiores variações das leituras quando se trabalha com menores concentrações, o que pode ser notado observando-se as tabelas 12 e 14.

A medida da robustez do método analítico avaliou a constância na leitura das absorvâncias durante 3 horas em amostras preparadas com a solução diluente, pH entérico. As leituras foram realizadas em intervalos de 5 minutos. Este teste foi feito em triplicata, na concentração de 0,01 mg/mL, conforme a metodologia descrita no item 2.4.1.3.6. A análise de variância dos resultados revelou diferença estatisticamente não significativa (tab. 18).

Tabela 18. Análise da variância das leituras das amostras da avaliação da robustez.

<b>Fonte da variação</b>	<b>GL</b>	<b>SQ</b>	<b>QM</b>	<b>Fcalculado</b>
Entre grupos	59	0,00078	$1,33 \times 10^{-5}$	0,294553
Dentro dos grupos	120	0,0054	$4,5 \times 10^{-5}$	
Total	179	0,006181		

GL = grau de liberdade; SQ = soma dos quadrados e QM = quadrado médio.

$F_{.05(59,120)} = 1,431$ ;  $P > 0,05$  ( $P = 1$ )

A análise deste parâmetro de validação teve a finalidade de assegurar que o tempo de análise não afeta a constância das leituras durante os estudos de dissolução. A absorvância média das amostras em 3 horas de ensaio foi de  $0,3175 \pm 0,001$  (0,33).

Considerando que uma forma farmacêutica é formada pelo fármaco com os adjuvantes, é necessário que o método analítico empregado seja capaz de quantificar de forma exata e precisa o fármaco na matriz (CHOW e LIU, 1995). A validação do método analítico garante que o procedimento é adequado à finalidade

de uso pretendida. O método em questão pode ser facilmente aplicado na rotina de um laboratório que possua um espectrofotômetro.

Tabela 18. Análise da variância das leituras das amostras da avaliação da robustez.

Fonte da variação	GL	SQ	QM	Fcalculado
Entre grupos	59	0,00078	$1,33 \times 10^{-5}$	0,294553
Dentro dos grupos	120	0,0054	$4,5 \times 10^{-5}$	
Total	179	0,006181		

GL = graus de liberdade; SQ = soma dos quadrados e QM = quadrado médio.

$F_{.05(59,120)} = 1,431$ ;  $P > 0,05$  ( $P = 1$ )

A análise deste parâmetro de validação teve a finalidade de assegurar que o tempo de análise não afeta a constância das leituras durante os estudos de dissolução. A absorvância média das amostras em 3 horas de ensaio foi de  $0,3175 \pm 0,001$  (0,33).

Considerando que uma forma farmacêutica é formada pelo fármaco com os adjuvantes, é necessário que o método analítico empregado seja capaz de quantificar de forma exata e precisa o fármaco na matriz (CHOW e LIU, 1995). A validação do método analítico garante que o procedimento é adequado à finalidade de uso pretendida. O método em questão pode ser facilmente aplicado na rotina de um laboratório que possua um espectrofotômetro.

### 3.1.2 Avaliação dos adjuvantes farmacêuticos

Os resultados obtidos nos ensaios de determinação das características físico-químicas dos dois produtos comerciais de celulose microcristalina, Avicel PH 101 e Microcel MC 101, utilizados neste trabalho, encontram-se nas tabelas 19 e 20. Ambos os lotes avaliados, cumpriram com as especificações exigidas pela USP 25, para os testes de identificação, pH, pureza e perda por dessecação.

Tabela 19. Características físico-químicas da celulose microcristalina Avicel PH 101.

Ensaio	Especificação	Resultados $\bar{x} \pm s$ (DPR)
Identificação (teste A, USP 25)	Desenvolvimento de coloração azul-violeta	Cumprimento com as especificações
pH	Entre 5,0 e 7,0	$6,10 \pm 0,038$ (0,62)
Pureza	A diferença entre o peso do resíduo e o peso do branco não deve exceder a 12 mg (0,24 %)	$5,0 \text{ mg} \pm 0,866$ (17,32)
Perda por dessecação	Não mais do que 7 %	$0,177 \% \pm 0,005$ (2,82)

Tabela 20. Características físico-químicas da celulose microcristalina Microcel MC 101.

Ensaio	Especificação	Resultados $\bar{x} \pm s$ (DPR)
Identificação (teste A, USP 25)	Desenvolvimento de coloração azul-violeta	Cumprimento com as especificações
pH	Entre 5,0 e 7,0	5,81 $\pm$ 0,079 (1,37)
Pureza	A diferença entre o peso do resíduo e o peso do branco não deve exceder a 12 mg (0,24 %)	7,04 mg $\pm$ 0,206 (5,84)
Perda por dessecação	Não mais do que 7 %	0,225 % $\pm$ 0,013 (4,35)

A identificação de ambos os produtos foi feita também por espectrofotometria na região do infravermelho. Embora este não seja o método de identificação preconizado pela USP 25, permite uma comparação qualitativa das estruturas químicas. Este método de comparação já foi usado anteriormente por outros autores (BARICHELLO, 1995; SONAGLIO et al., 1995).

Os espectros de infravermelho das celulosas microcristalinas estão representados nas figuras 27 e 28. Pode-se observar que ambos os espectros apresentam vibrações características nas mesmas regiões, podendo-se, desta forma, concluir que se trata da mesma entidade química. Também, mostraram-se idênticos aos espectros obtidos nos trabalhos anteriormente citados.

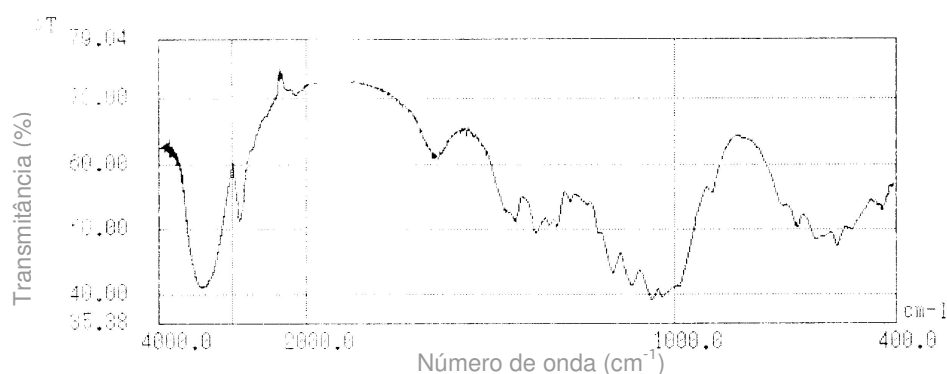


Figura 27. Espectro na região do infravermelho da celulose microcristalina Avicel PH 101.

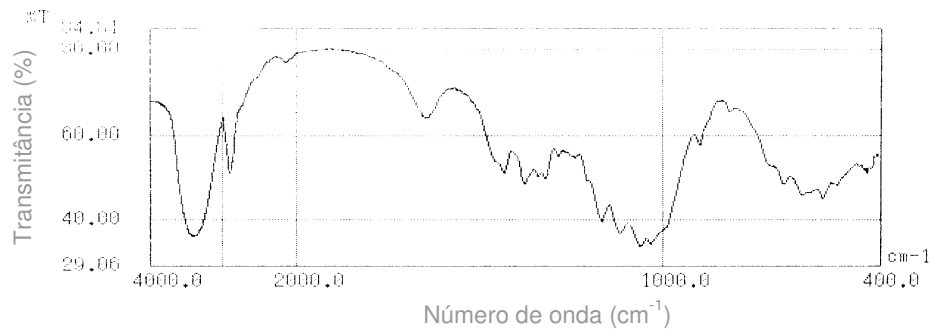


Figura 28. Espectro na região do infravermelho da celulose microcristalina Microcel MC 101.

A avaliação morfológica da celulose microcristalina (fig. 29), revelou partículas bastante semelhantes para os dois produtos, apresentando-se como fibrilares e com diferentes comprimentos.

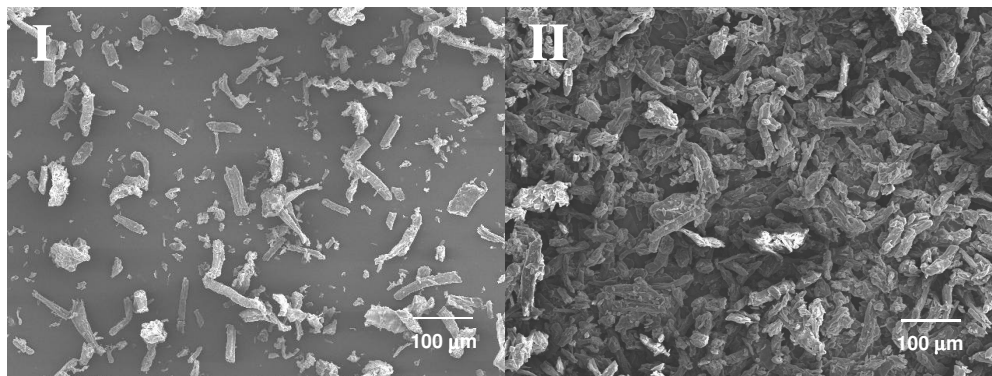


Figura 29. Fotomicrografia eletrônica de varredura da celulose microcristalina Microcel MC 101 (I), com aumento de 110 vezes e Avicel PH 101 (II), com aumento de 100 vezes.

A análise da distribuição granulométrica (tab. A.2 e A.3, anexos), por microscopia óptica, usando diâmetro de Feret como referência, revelou o diâmetro médio ( $d_{50\%}$ ) para Avicel PH 101 de  $53,70 \mu\text{m}$ , com desvio padrão geométrico ( $\sigma_g$ ) de 2,59, e, para Microcel MC 101, de  $67,45 \mu\text{m}$ , com desvio padrão geométrico ( $\sigma_g$ ) de 1,98 (fig. 30). A observação do histograma da distribuição granulométrica (fig. 31) permite concluir que ambas apresentam distribuições bastante semelhantes, sendo mais ampla no caso da celulose microcristalina Avicel PH 101.

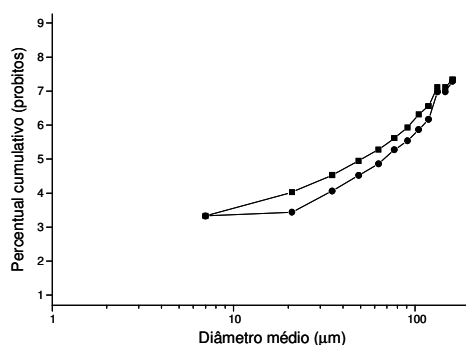


Figura 30. Representação gráfica da distribuição granulométrica da celulose microcristalina Avicel PH 101 (■) e Microcel MC 101 (●) em função da frequência acumulada percentual.

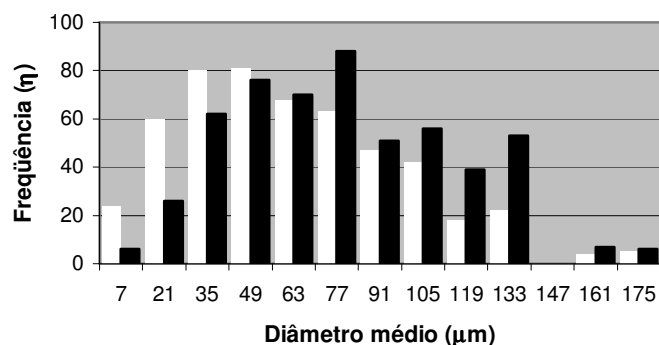


Figura 31. Histograma da distribuição granulométrica de Avicel PH 101 (□) e Microcel MC 101 (■).

O valor de referência, relatado na literatura para os dois produtos, é de 50  $\mu\text{m}$ , determinado utilizando-se a tamisação como técnica de análise (BLANVER, [1999]; WHEATLEY, 2000; FMC, 2001). Parece, no entanto, que há diferenças entre ambas, advindas provavelmente do processo de fabricação (HOEPFNER *et al.*, 2002). Neste trabalho, concluiu-se que Microcel MC 101 apresenta partículas maiores do que Avicel PH 101, o que está de acordo com o encontrado por THOMAS e POURCELOT (1993) e por SONAGLIO e colaboradores (1995), mas discorda dos dados de BARICHELLO (1995). Os diferentes resultados encontrados pelos autores podem estar relacionados com as respectivas técnicas utilizadas. A tabela 21 traz um resumo das comparações encontradas na literatura para este adjuvante farmacêutico.

Tabela 21. Resumo dos resultados do diâmetro médio  $d_{50\%}$  da análise granulométrica de Avicel PH 101 e Microcel MC 101.

Avicel PH 101 ( $d_{50\%}$ )	Microcel MC 101 ( $d_{50\%}$ )	Técnica de análise	Autor
52,53 $\mu\text{m}$	54,74 $\mu\text{m}$	Contador Coulter	THOMAS e POURCELOT, 1993
27,14 $\mu\text{m}$	19,17 $\mu\text{m}$	Microscopia óptica	BARICHELLO, 1995
75,32 $\mu\text{m}$	101,47 $\mu\text{m}$	Difração a laser	SONAGLIO, 1995

Tanto a forma, quanto o tamanho das partículas, são parâmetros importantes na produção de formas farmacêuticas sólidas. Estes parâmetros influenciam diretamente as características de dissolução, uniformidade de conteúdo, homogeneidade de mistura, adesão e coesão das partículas, as quais podem afetar o comportamento de fluxo e da mistura de materiais sólidos particulados. A avaliação da diferença entre as características físicas e tecnológico-farmacêuticas de matérias-primas ditas similares, pode, em muitos casos, explicar divergências no comportamento de produtos intermediários ou finais, originados de uma mesma formulação.

Os resultados dos demais parâmetros tecnológicos analisados para ambas as celuloses microcristalinas utilizadas neste trabalho encontram-se na tabela 22.

Tabela 22. Características tecnológicas das celuloses microcristalina Microcel MC 101 e Avicel PH 101.

	Avicel PH 101	Microcel MC 101	GL	$t_{\text{calculado}}$
<b>Ensaio</b>	<b>Resultados - <math>\bar{x} \pm s</math> (DPR)</b>			
db (g/mL)	0,307 $\pm$ 0,005 (1,61)	0,291 $\pm$ 0,003 (0,99)	5	5,337*
dc (g/mL)	0,465 $\pm$ 0,002 (0,54)	0,404 $\pm$ 0,002 (0,40)	6	41,01*
FH	1,516 $\pm$ 0,505 (0,54)	1,388 $\pm$ 0,560 (0,40)	5	7,368*
IC (%)	51,869 $\pm$ 2,84 (5,48)	38,805 $\pm$ 1,896 (4,87)	5	7,368*
C (mL)	71,333 $\pm$ 11,015 (15,44)	83,492 $\pm$ 2,517 (3,01)	5	-2,200
Ângulo de repouso ( $^{\circ}$ )	61,0 $\pm$ 1,414 (2,32)	62,0 $\pm$ 2,061 (3,32)	4	-0,530
Vf <sub>t</sub> (g/s)	nf	nf	-	-

db = densidade bruta; dc = densidade de compactação; FH = Fator de Hausner; IC = Índice de Carr e C = compactabilidade; Vf<sub>t</sub> = velocidade de fluxo total; GL = graus de liberdade; nf = não fluiu livremente.

$t_{.05(4)} = 2,776$ ;  $t_{.01(4)} = 4,604$ ;  $t_{.05(5)} = 2,571$ ;  $t_{.01(5)} = 4,032$ ;  $t_{.05(6)} = 2,447$ ;  $t_{.01(6)} = 3,707$

A observação dos resultados da celulose microcristalina permite concluir que ambas estão de acordo com as especificações dos fabricantes. Os valores de referência do fabricante de Microcel MC 101 são de 0,2 a 0,4 g/mL, para a densidade bruta ( $d_b$ ) e 0,4 a 0,6 g/mL, para a densidade de compactação ( $d_c$ ) (BLANVER, [1999]). O valor de densidade bruta ( $d_b$ ) para Avicel PH 101, declarado pelo fabricante, é de 0,29 g/mL (FMC, 2001). Na literatura especializada o valor

citado de  $d_b$  para Avicel PH 101 é 0,32 g/mL, enquanto que a  $d_c$  é de 0,45 g/mL (WHEATLEY, 2000). A tabela 23 traz um resumo das comparações encontradas na literatura para este adjuvante farmacêutico.

Tabela 23. Resumo dos resultados das densidades bruta ( $d_b$ ) e de compactação ( $d_c$ ) de Avicel PH 101 e Microcel MC 101.

Avicel PH 101		Microcel MC 101		Autor
$d_b$ (g/mL)	$d_c$ (g/mL)	$d_b$ (g/mL)	$d_c$ (g/mL)	
0,30	0,42	0,28	0,42	THOMAS e POURCELOT, 1993
0,26	0,47	0,28	0,46	BARICHELLO, 1995
0,33	0,40	0,34	0,39	SONAGLIO, 1995
-	-	0,28	0,34	COUTO, 2000

A comparação entre Avicel PH 101 e Microcel MC 101, consideradas matérias-primas similares, mostrou uma diferença estatisticamente significativa entre os valores das densidades bruta e de compactação. Este dado pode ser importante sob o ponto de vista tecnológico, pois revela diferenças na estabilidade de empacotamento das partículas. Apesar de apresentarem morfologias bastante semelhantes, as divergências de comportamento podem ser explicadas pelas diferenças da distribuição granulométrica e do diâmetro médio das partículas, que é maior para Microcel MC 101.

Segundo PARKER e ROWE (1991), a distribuição de tamanho de partícula e a forma irão afetar a porosidade do leito de pós, o qual poderá influenciar o grau de saturação líquida necessário para que ocorra o aglomeramento das partículas durante a granulação.

Ao examinar as diferenças nos resultados encontrados na literatura para as densidades bruta e de compactação ( $d_b$  e  $d_c$ ) deve-se atentar para a técnica utilizada. Neste trabalho empregou-se a metodologia descrita por GUYOT e colaboradores (1995), baseada na técnica descrita na Ph. Eur., semelhante àquela do DAC (*Deutscher Arzneimittel Codex*, 1986), onde se considera, como o volume de compactação aquele em que, após sucessivas séries de 1250 quedas, alcança a estabilidade. Vários autores (LACHMAN *et al.*, 1986; MARTIN *et al.*, 1993; ANSEL *et al.*, 2000) consideram como volume de compactação aquele alcançado após quinhentas quedas.

Observando-se os valores calculados para o FH e IC, percebe-se maior estabilidade de empacotamento para Microcel MC 101 do que para Avicel PH 101. Na distribuição granulométrica da primeira, nota-se que o desvio padrão geométrico é menor ( $\pm 1,98$ ). Já, no caso da segunda, tem-se uma distribuição de tamanhos de partículas mais ampla ( $\pm 2,59$ ). Com isso, o movimento de compactação que as amostras sofreram no ensaio de densificação provocou maior rearranjo, e conseqüentemente, melhor preenchimento dos espaços vazios interparticulares, no caso da Microcel MC 101.

O valor encontrado para a compactabilidade (C) foi superior a 20 mL em ambos os casos. Este dado indica que os materiais em questão poderão ter problemas tanto no escoamento para a matriz quanto na fase inicial de compactação.

Em relação às propriedades de fluxo não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas ( $\alpha = 0,05$ ) para o ângulo de repouso. Quanto à velocidade de fluxo, nenhuma das amostras fluiu livremente.

O ângulo de repouso é medida amplamente empregada para a verificação do fluxo de materiais particulados. Valores até  $30^\circ$  indicam materiais com fluxo livre, enquanto que valores superiores a  $40^\circ$  indicam materiais com fluxo muito pobre (WELLS, 1988). Os valores determinados para o ângulo de repouso (tab. 22) colocam ambas as matérias-primas na categoria de materiais com fluxo muito pobre. Isto pode ser devido às forças friccionais interparticulares, resultantes principalmente da forma fibrilar das partículas de celulose, dificultando o movimento.

WELLS (1988) fez uma relação entre o índice de Carr e o ângulo de repouso para a determinação das características de fluxo de pós. Segundo esta relação, tanto Avicel PH 101 quanto Microcel MC 101 estão na categoria de materiais com fluxo muito pobre ( $IC \geq 30$  e ângulo de repouso superior a  $40^\circ$ ).

O comportamento de fluxo de Avicel PH 101 e Microcel MC 101 (tab. 22, fig. 32) não apresentou diferenças. Nos dois métodos de análise, os materiais apresentaram dificuldades de escoamento. Apenas uma parte da amostra escoou



pelo funil, mesmo quando utilizada a maior abertura de descarga, o que impossibilitou uma medida precisa.

Tanto para Avicel PH 101 quanto para Microcel MC 101, a massa da amostra escoou em blocos, causados pela formação de pontes momentâneas (agrupamento das partículas em função das características de superfície), sendo estas destruídas pelo aumento da massa que se acumulou sobre elas durante o deslizamento das partículas.

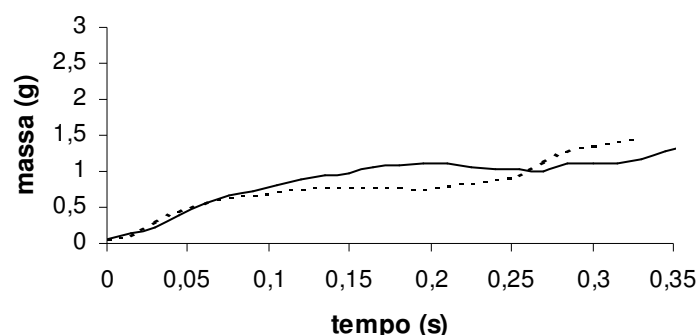


Figura 32. Perfis de escoamento das celulosas microcristalina Avicel PH 101 (—) e Microcel MC 101 (.....).

Os valores encontrados para os parâmetros tecnológicos analisados são coerentes. Vale salientar que os fornecedores de ambas as celulosas microcristalinas, Avicel PH 101 e Microcel MC 101, não as indicam para compressão direta. Uma das razões é justamente o seu fluxo pobre.

As propriedades dos materiais farmacêuticos, tanto básicas como tamanho e forma das partículas, quanto derivadas tal como a densidade, estão inter-relacionadas e podem afetar diretamente o seu comportamento durante o processamento destes materiais, assim como as características dos produtos finais obtidos (PARKER e ROWE, 1991).

Do ponto de vista farmacopéico, a qualidade, no que tange aos aspectos físicos e químicos, está assegurada para ambos os produtos, Avicel PH 101 e Microcel MC 101. Estas podem ser consideradas matérias-primas similares. Entretanto, a qualidade sob o ponto de vista farmacotécnico, apresentou diferenças estatisticamente significativas em vários parâmetros. Não sendo possível, dessa forma, prever diferenças de desempenho no processo produtivo entre ambas as

celuloses. Contudo, trata-se de matérias-primas tecnicamente similares. Baseado no exposto acima, deve-se aplicar cautela ao determinar as especificações de um produto farmacêutico que as empregue.

Os resultados da caracterização físico-química da croscarmelose sódica encontram-se na tabela 24. Este desintegrante, no lote avaliado, cumpriu com as especificações exigidas pela USP 25, para os testes de identificação, pH e perda por dessecação.

Tabela 24. Características físico-químicas da croscarmelose sódica.

Ensaio	Especificação	Resultados $\bar{x} \pm s$ (DPR)
Identificação (teste A, USP 25)	Desenvolvimento de precipitado azul	Cumprir com as especificações
pH	Entre 5,0 e 7,0	$5,91 \pm 0,038$ (0,64)
Perda por dessecação	Não mais do que 10 %	$0,215 \% \pm 0,056$ (0,05)

As partículas de croscarmelose sódica possuem a forma fibrilar com aspecto uniforme (fig. 33), o que condiz com os relatos da literatura especializada (WELLER, 2000).

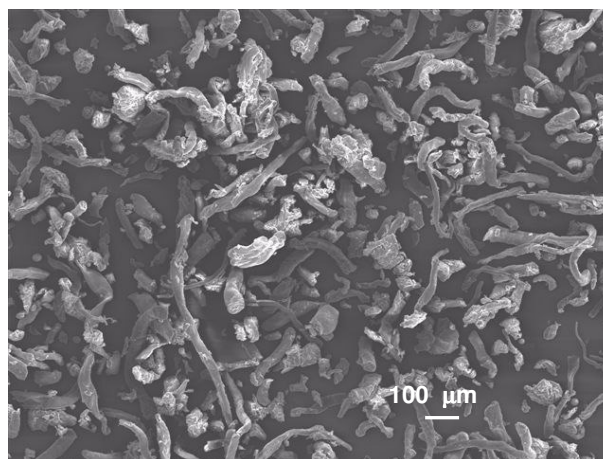


Figura 33. Fotomicrografia eletrônica de varredura da croscarmelose sódica com aumento de 110 vezes.

A análise da granulometria da croscarmelose sódica apontou diâmetro médio ( $d_{50\%}$ ) de  $32,09 \mu\text{m}$  com desvio padrão geométrico ( $\sigma_g$ ) de  $\pm 2,93$ , revelando uma ampla distribuição granulométrica (tab. A.4, fig. A.1 e A.2, anexos). No lote analisado, 82,14 % das partículas possuem diâmetro médio de até  $91 \mu\text{m}$ . Este resultado está próximo aos valores citados na literatura especializada, de que, 90 %

das partículas devem estar abaixo de 100  $\mu\text{m}$ , utilizando a tamisação como técnica de análise (WELLER, 2000).

Os demais parâmetros tecnológicos avaliados na croscarmelose sódica são mostrados na tabela 25.

Tabela 25. Características tecnológicas da croscarmelose sódica.

Ensaio	Resultados $\bar{x} \pm s$ (DPR)
db (g/mL)	0,399 $\pm$ 0,004 (0,90)
dc (g/mL)	0,560 $\pm$ 0,006 (1,10)
FH	1,40 $\pm$ 0,028 (1,98)
IC (%)	40,278 $\pm$ 2,778 (6,90)
C (mL)	39,65 $\pm$ 0,525 (1,32)
Ângulo de repouso ( $^{\circ}$ )	58,5 $\pm$ 2,051 (3,5)
Velocidade de fluxo (g/s)	nf

**db** = densidade bruta; **dc** = densidade de compactação; **FH** = Fator de Hausner; **IC** = Índice de Carr e **C** = compactabilidade; **Vf<sub>t</sub>** = velocidade de fluxo total; **GL** = graus de liberdade; nf = não fluiu livremente.

Os valores encontrados para o FH, IC indicam tratar-se de material com pouca estabilidade de empacotamento, com potenciais problemas de fluxo e compressibilidade. Isto pode ser evidenciado pelo valor do ângulo de repouso, superior a 30 $^{\circ}$ , indicando potenciais problemas na compressão.

O resultado encontrado para o ângulo de repouso está próximo àquele obtido por COUTO (2000), que foi de 60,01  $^{\circ} \pm 7,64$  (12,73 %). O comportamento de fluxo, nos dois métodos empregados, demonstrou tratar-se de material de difícil escoamento (tab. 25 e fig. 34), semelhante ao observado para as celuloses microcristalinas, que possuem também estrutura fibrilar.

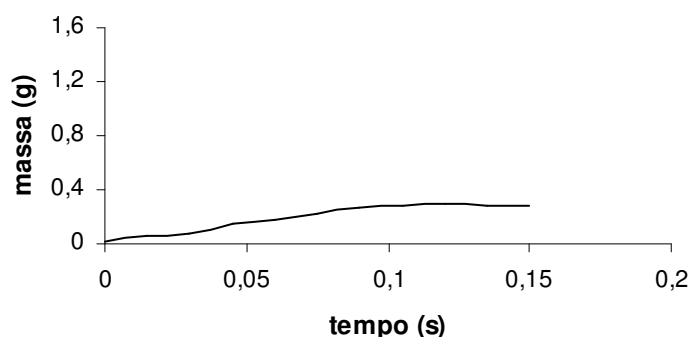


Figura 34. Perfil de escoamento da croscarmelose sódica.

Os resultados da caracterização físico-química da crospovidona micronizada encontram-se na tabela 26.

Tabela 26. Características físico-químicas da crospovidona.

Ensaio	Especificação	Resultados $\bar{x} \pm s$ (DPR)
Identificação (teste B, USP 25)	Não desenvolvimento de coloração azul	Cumprir com as especificações
pH	Entre 5,0 e 8,0	$4,64 \pm 0,042$ (0,90)
Perda por dessecação	Não mais do que 5 %	$0,122 \% \pm 0,047$ (0,08)

Os resultados dos testes de identificação e perda por dessecação estão de acordo com as especificações da USP 25. O resultado do teste de pH encontrou-se ligeiramente abaixo do limite mínimo estabelecido.

Após um ano de armazenamento, o pH foi novamente monitorizado, utilizando o mesmo equipamento e equipamento análogo de outro laboratório. O valor encontrado no mesmo equipamento foi de  $4,88 \pm 0,039$  (0,80), enquanto que no segundo equipamento foi de  $4,90 \pm 0,055$  (1,12).

A avaliação morfológica da crospovidona micronizada (fig. 35) revelou partículas com aspecto granular, porosas e com grande área de superfície, bastante semelhante ao relatado pelo fornecedor (BASF, 1999).

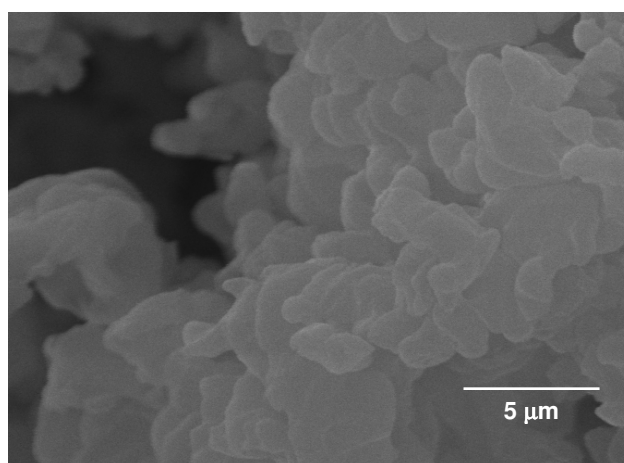


Figura 35. Fotomicrografia eletrônica de varredura da crospovidona em aumento de 5000 vezes.

Da análise granulométrica da crosprovidona micronizada resultou diâmetro médio ( $d_{50\%}$ ) de 6,79  $\mu\text{m}$ , com desvio padrão geométrico ( $\sigma_g$ ) de  $\pm 1,55$  (tab. A.5, fig. A.1 e A.3, anexos).

Os resultados dos demais parâmetros tecnológicos avaliados estão apresentados na tabela 27.

Tabela 27. Características tecnológicas da crosprovidona.

Ensaio	Resultados $\bar{x} \pm s$ (DPR)
db (g/mL)	0,174 $\pm$ 0,003 (2,06)
dc (g/mL)	0,227 $\pm$ 0,008 (3,64)
FH	1,30 $\pm$ 0,03 (2,03)
IC (%)	30,11 $\pm$ 2,65 (8,791)
C (mL)	82,24 $\pm$ 10,71 (13,03)
Ângulo de repouso ( $^\circ$ )	71,50 $\pm$ 0,94 (1,31)
Vf <sub>t</sub> (g/s)	nf

**db** = densidade bruta; **dc** = densidade de compactação; **FH** = Fator de Hausner; **IC** = Índice de Carr; **C** = compactabilidade; **Vf<sub>t</sub>** = velocidade de fluxo total e nf = não fluiu livremente.

Os valores de referência para a crosprovidona micronizada, declarados pelo fornecedor são de 0,15 a 0,25 g/mL, para a densidade bruta ( $d_b$ ) e 0,30 a 0,40 g/mL, para a densidade de compactação ( $d_c$ ), após 500 quedas (BASF, 1999), podendo-se, desta forma, concluir que os valores obtidos estão de acordo com as especificações. No entanto, os valores de db e dc devem ser avaliados com cuidado, já que o material, devido à sua baixa granulometria é de difícil manejo

Os valores do FH e do IC demonstram que, de todos os adjuvantes analisados, a crosprovidona apresenta a menor estabilidade de empacotamento. Os valores do ângulo de repouso acima de 30 $^\circ$  e do índice de Carr, superior a 23 mL, classificam este adjuvante igualmente como de fluxo muito pobre (WELLS, 1988).

No ensaio da velocidade de fluxo, menos de 0,3 g da amostra escoaram pelo funil. Estes resultados contrariam o relatado pelo fornecedor, que indica boas propriedades de fluxo para a crosprovidona micronizada (BASF, 1999). Em decorrência do reduzido tamanho de partícula, pode ocorrer o acúmulo de cargas elétricas na superfície das mesmas, e o efeito simultâneo de atração e repulsão de cargas pode ter contribuído para o fato da crosprovidona micronizada não apresentar fluxo livre.

Os resultados dos testes físico-químicos aplicados ao estearato de magnésio estão expressos na tabela 28. Este material, no lote analisado, cumpre com as especificações farmacopéicas.

Tabela 28. Características físico-químicas do estearato de magnésio.

Ensaio	Especificação	Resultados $\bar{x} \pm s$ (DPR)
Identificação	Reação de precipitação	Cumprir com as especificações
pH	Entre 6,2 e 7,4	$7,32 \pm 0,08$ (1,32)
Perda por dessecação	Não mais do que 4 %	$0,12 \% \pm 0,03$ (0,03)

A avaliação morfológica do estearato de magnésio (fig. 36) revelou partículas lamelares e com superfície rugosa. Esta descrição confere com o relatado na literatura especializada (ALLEN e LUNNER, 2000).

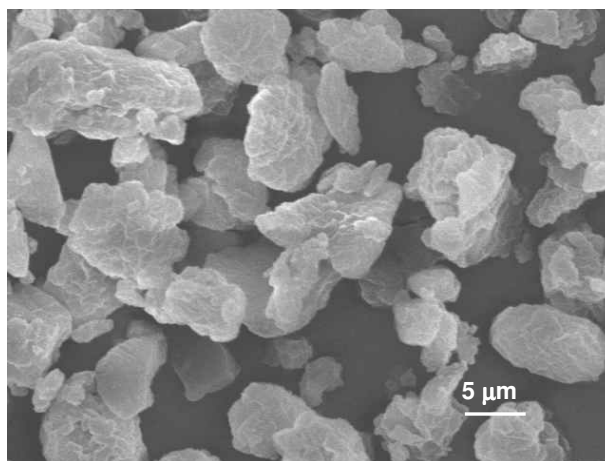


Figura 36 Fotomicrografia eletrônica de varredura do estearato de magnésio com aumento de 2400 vezes.

O diâmetro médio ( $d_{50\%}$ ) do estearato de magnésio foi de  $3,86 \mu\text{m}$ , com desvio padrão geométrico ( $\sigma_g$ ) de  $\pm 2,70$ , caracterizando-se como um material com ampla distribuição granulométrica (tab. A.6, fig. A.1, anexos).

As demais características tecnológicas avaliadas estão contidas na tabela 29.

Os valores tidos como referência para a densidade bruta e densidade de compactação não estão próximos aos encontrados. ALLEN e LUNER (2000) citam para a  $d_b$ , 0,143 e 0,160 g/mL, para a  $d_c$ , 0,224 e 0,180 g/mL, para dois diferentes fornecedores. De acordo com HOEPFNER e colaboradores (2002) a densidade bruta do estearato de magnésio varia na faixa de 0,119 a 0,245 g/mL, enquanto que

a densidade de compactação varia de 0,170 a 0,357 g/mL. Esta dispersão de valores está relacionada diretamente com a origem do produto (processo de obtenção, granulometria) (HOEPFNER et al., 2002), sendo observada até mesmo para produto do mesmo fabricante (ALLEN e LUNER, 2000).

Tabela 29. Características tecnológicas do estearato de magnésio.

Ensaio	Resultados $\bar{x} \pm s$ (DPR)
db (g/mL)	0,352 $\pm$ 0,011 (3,15)
dc (g/mL)	0,558 $\pm$ 0,020 (3,61)
FH	1,58 $\pm$ 0,044 (2,79)
IC (%)	58,42 $\pm$ 4,424 (7,57)
C (mL)	81,44 $\pm$ 2,194 (2,69)
Ângulo de repouso (°)	55,67 $\pm$ 3,66 (6,573)
Vf <sub>t</sub> (g/s)	57,62 $\pm$ 5,49 (9,54)

**db** = densidade bruta; **dc** = densidade de compactação; **FH** = Fator de Hausner; **IC** = Índice de Carr; **C** = compactabilidade; **Vft** = velocidade de fluxo total e nf = não fluiu livremente.

No entanto, os resultados conferem com trabalho anteriormente realizado neste laboratório. COUTO (2000) encontrou 0,333 g/mL para a  $d_b$  e 0,588 g/mL para  $d_c$ . Apesar dos valores alcançados, tanto para  $d_b$  quanto para  $d_c$  serem diferentes dos valores de referência, o percentual de compactação da densidade bruta em relação a densidade de compactação mantêm-se dentro da faixa, de 63 a 88 % de diferença, o que ocorre nos valores de referência.

Os resultados do FH e do IC demonstram menor estabilidade de empacotamento do estearato de magnésio em relação aos demais adjuvantes. A morfologia das partículas de estearato de magnésio favorece o deslizamento das mesmas.

O valor encontrado para o ângulo de repouso confere com o resultado encontrado por PASQUALOTO (1998), que foi de 55,71°, incluindo-o na categoria de pós com fluxo muito pobre. No entanto, a velocidade de fluxo total (Vf<sub>t</sub>) é uma medida dinâmica, avalia o material em um intervalo de tempo, o que possibilita a movimentação das partículas. Provavelmente, estes resultados estejam associados à baixa dimensão das partículas, com granulometria inferior a 10 µm, podendo sofrer a influência de atração e repulsão das interfaces, interferindo na avaliação do ângulo de repouso (SHANGRAW, 1989).

A medida do escoamento dinâmico do estearato de magnésio indicou este adjuvante como de fluxo livre (fig. 37). Por esta técnica, a velocidade de escoamento foi de  $57,62 \text{ g/s} \pm 5,49$  (9,54 %), sendo que a velocidade inferida da inclinação da curva foi de  $55,63 \text{ g/s}$ . A baixa estabilidade de empacotamento é justamente decorrente da facilidade de movimentação das partículas, justificando o uso do estearato de magnésio como agente promotor do fluxo.

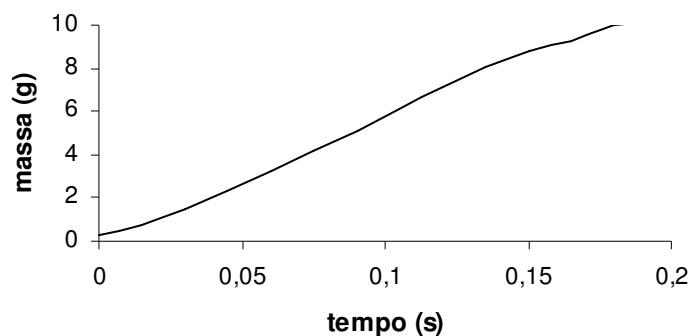


Figura 37. Perfil de escoamento do estearato de magnésio.

O etanol cumpriu com as especificações das características físicas descritas na F. Bras. IV. Apresentou-se como líquido límpido, volátil e de odor característico. O teor alcoólico a  $19 \text{ }^\circ\text{C}$  foi de  $98,3 \text{ }^\circ\text{GL}$ .

Os resultados para os testes físico-químicos da povidona (PVP) estão sumarizados na tabela 30. Esta matéria-prima, no lote analisado, cumpre com as especificações da USP 25.

Tabela 30. Características físico-químicas da povidona.

Ensaio	Especificação	Resultados $\bar{x} \pm s$ (DPR)
Identificação (teste A, USP 25)	Desenvolvimento de precipitado amarelo alaranjado	Cumprimento com as especificações
pH	Entre 3,0 e 7,0	$3,55 \pm 0,010$ (0,28)
Perda por dessecção	Não mais do que 5 %	$0,14 \% \pm 0,033$ (0,03)

A análise morfológica da povidona, por microscopia eletrônica de varredura (fig. 38), revelou partículas esféricas, algumas lisas e outras com concavidades características, estando, deste modo, de acordo com a literatura especializada (KIBBE, 2000).



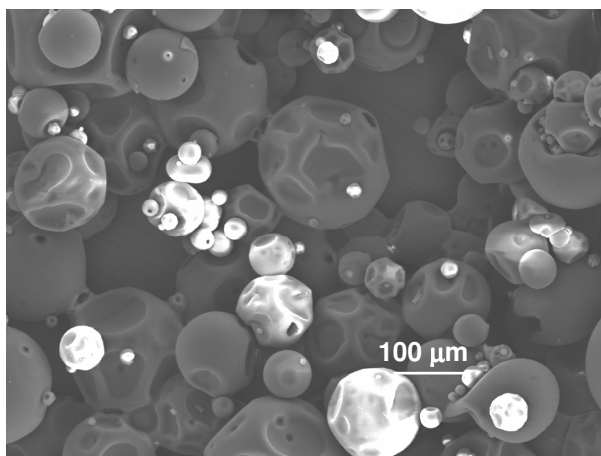


Figura 38. Fotomicrografia eletrônica de varredura da povidona com aumento de 200 vezes.

Os valores declarados pelo fornecedor (BASF, 1999), por difusão de raio laser, para a distribuição granulométrica da povidona, são de aproximadamente 10 % das partículas menores do que 50  $\mu\text{m}$  e menos de 10 % maiores do que 250  $\mu\text{m}$ . KIBBE (2000) indica que 5 % das partículas devem ser maiores do que 200  $\mu\text{m}$ , porém não é descrito o método utilizado para realizar as medidas.

A determinação da distribuição granulométrica da povidona, por microscopia óptica, concluiu que aproximadamente 43 % das partículas possui diâmetro igual ou inferior a 50  $\mu\text{m}$  e nenhuma acima de 140  $\mu\text{m}$ . O diâmetro médio ( $d_{50\%}$ ), determinado para este adjuvante foi de 44,06  $\mu\text{m}$ , com desvio padrão geométrico ( $\sigma_g$ ) de  $\pm 1,608$ , revelando uma estreita distribuição de tamanho (tab. A.7, fig. A.1 e A.5, anexos).

A tabela 31 traz os demais parâmetros tecnológicos avaliados para esta matéria-prima.

Tabela 31. Características tecnológicas da povidona.

Ensaio	Resultados $\bar{x} \pm s$ (DPR)
db (g/mL)	0,345 $\pm$ 0,015 (4,49)
dc (g/mL)	0,390 $\pm$ 0,015 (3,79)
FH	1,15 $\pm$ 0,006 (0,51)
IC (%)	15,40 $\pm$ 0,593 (3,85)
C (mL)	9,587 $\pm$ 0,380 (3,97)
Velocidade de fluxo (g/s)	33,44 $\pm$ 7,681 (22,9)

**db** = densidade bruta; **dc** = densidade de compactação; **FH** = Fator de Hausner; **IC** = Índice de Carr e **C** = compactabilidade.

A interpretação dos resultados apresentados na tabela anterior indica que a povidona apresenta propriedades de fluxo e empacotamento estáveis. A forma arredondada das partículas pode facilitar em grande parte a sua movimentação.

O FH, indicativo da relação existente entre a densidade bruta e a de compactação está próximo ao relatado na literatura especializada de 1,24 (KIBBE, 2000), porém existe uma diversidade de tipos de povidona. Não foram encontrados dados para  $\delta_b$  e  $\delta_c$  específicos para o tipo trabalhado.

A velocidade de fluxo total e velocidade média, determinada do comportamento dinâmico foi de 26,65 g/s (tab. 32) caracterizam este adjuvante como possuidor de fluxo livre (GUYOT *et al.*, 1995). A figura 39 revelou um comportamento de fluxo bifásico. Inicialmente, cerca de 2 % do material apresentou fluxo linear lento e, a seguir fluíu o restante linearmente, com maior velocidade. Este comportamento está relacionado com a morfologia e com a distribuição granulométrica da amostra.

Tabela 32. Análise de regressão linear do perfil de escoamento da povidona.

Tipo de fluxo	Equação	$r^2$
Monofásico (reta calculada)	$y = 20,07 x - 0,672$	0,8950
Bifásico	Primeira fase	$y = 8,52 x + 0,056$
	Segunda fase	$y = 33,023 x - 3,198$

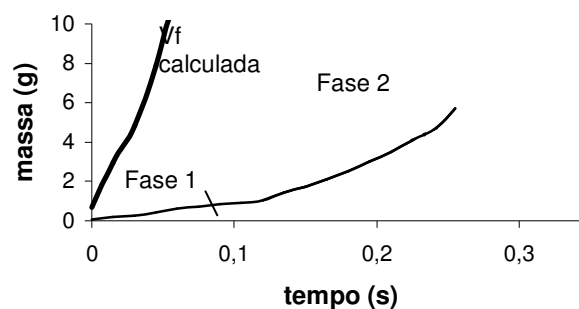


Figura 39. Perfil do escoamento da povidona.

## **3.2 Obtenção dos comprimidos de omeprazol**

### **3.2.1 Obtenção dos grânulos ou pellets inertes deformantes (*soft pellets*)**

#### **3.2.1.1 Obtenção dos grânulos ou pellets inertes deformantes utilizando a técnica de esferonização em prato de granulação**

Na primeira fase de produção dos grânulos inertes deformantes, o processo de esferonização foi realizado em prato de granulação (VOIGT e FAHR, 2000). Esta etapa do trabalho objetivou a otimização das variáveis da formulação e do processo que envolve a produção dos grânulos.

No procedimento clássico de granulação em prato são produzidos pellets de baixa densidade, com tamanhos homogêneos e com dimensões de 3-10 mm. Neste caso, a densificação ocorre apenas pelo movimento de rolagem das partículas em função de sua própria massa durante a movimentação do prato (VOIGT e FAHR, 2000).

Com a finalidade de aumentar a densidade granular e dar origem a produtos com maior uniformidade de diâmetro, foi empregado o processo de granulação via úmida, convencional, anteriormente ao processo de esferonização em prato de granulação, acentuando-se, através da passagem forçada da massa úmida pela malha do granulador oscilatório, a compactação das partículas. A fase de rolamento teria apenas a função de moldagem do granulado.

Na fase de divisão da massa úmida, através da passagem pelo granulador, variou-se o diâmetro de abertura da malha em função da coesividade da massa úmida. As formulações de dispersões etanólicas de PVP apresentaram-se mais consistentes em relação à formulação controle que utilizou etanol como solução aglutinante, permitindo o uso de malha com maior diâmetro de abertura.

O ângulo de inclinação do prato foi fixado em 50 °, sendo esta a inclinação máxima possível. Neste tipo de equipamento, a inclinação do prato em 0 ° não permitiu o processo de esferonização em função da baixa capacidade de giro do motor (máximo 58 rpm), ficando o material retido no centro do prato.

A velocidade foi fixada entre 28,7 a 40,5 rpm. Acima deste limite os grânulos ficavam retidos nas bordas do prato, provavelmente em função da superfície do prato ser polida. Por esse motivo, tentou-se fazer a adaptação de um septo em forma de “S”.

A inspeção visual, a olho nu e com o auxílio de um microscópio estereoscópico, permitiu a comparação dos granulados sem e com o tratamento de esferonização em prato de granulação. O procedimento originou grânulos não esféricos, com aspecto muito semelhante ao granulado antes da esferonização. Não foram evidenciadas alterações quanto à cor (tab. 33).

O uso de etanol como líquido aglutinante originou grânulos mais esferóides do que aqueles produzidos com dispersão etanólica de PVP. Ambos apresentaram-se bastante friáveis, o que dificultou a realização dos ensaios de caracterização.

Como pode ser observado na figura 40, a maior densificação dos grânulos não causou melhoras consistentes. Os grânulos mostraram-se pouco coesos, com baixa adesividade e a permanência no prato de granulação gerou uma considerável quantidade de finos no produto final. Além da menor polaridade da dispersão etanólica de aglutinação em relação a utilização de água como aglutinante, o estresse que o material sofre nesta técnica é muito baixo. Apenas a força aplicada na massa úmida através da passagem pelo granulador patrocina a aproximação entre as partículas umedecidas, possibilitando assim a formação de pontos de adesão entre elas, que deveriam ser intensificadas pela presença do agente aglutinante (DITTMER *et al.*, 1980).

O teor de umidade nos grânulos após o período de secagem em estufa de ar circulante a 35 ° C por 24 horas, foi determinado por termogravimetria, conforme descrito no item 2.2.1.1.2.5. (tab. 34).

A amplitude de variação dos resultados entre si foi de 2,09 %, variando de 4,86 a 6,95 %. Apesar de não existirem especificações farmacopéicas dos limites de umidade para pós ou granulados, seria necessário aumentar o tempo e/ou a temperatura de secagem tendo em vista o alcance do equilíbrio do teor de umidade entre os grânulos e os pellets de omeprazol, fixados pelo fornecedor, em, no máximo, 3 %.

Tabela 33. Análise visual dos grânulos obtidos a partir da técnica de esferonização em prato de granulação.

<b>LOTE</b>	<b>ASPECTO GERAL</b>
<b>LCE 100</b>	Antes da esferonização, aglomerados de partículas com tamanho pouco uniforme e grande quantidade de finos. Com a esferonização, praticamente, não foram observados grânulos de formato esférico.
<b>LCP 2</b>	Antes da esferonização aglomerados de partículas com aspecto quase esférico, frágeis e ampla distribuição granulométrica. Apenas aglomerados de partículas após o procedimento de esferonização.
<b>LCP 4</b>	Antes da esferonização os grânulos apresentaram aspecto frágil, com muitas rugosidades e ampla granulometria. Após a esferonização percebeu-se uma grande quantidade de finos, confirmando o que havia sido observado antes do processo de esferonização.
<b>LCP 6</b>	Aspecto granular antes da esferonização. Após, aspecto levemente mais esférico, com formato oblongo, com ampla distribuição granulométrica.
<b>LCP 8</b>	Maior distribuição granulométrica após a esferonização. Muitas rugosidades e grânulos com maior diâmetro e com formato aproximadamente esférico.
<b>LCP 8*</b>	Grânulos com aspecto levemente mais esférico do que a mesma formulação sem a adaptação na superfície do prato.
<b>LCP 10</b>	Diferença nítida entre os grânulos sem e com tratamento. Os grânulos esferonizados pareceram maiores e com formato mais esférico.

**LCE** = lote controle etanol; **P** = dispersão etanólica de PVP. O índice 100 refere-se à etanol absoluto, enquanto que os índices 2, 4, 6, 8 e 10 referem-se ao percentual de PVP da dispersão etanólica.

\* Adaptação de um septo em forma de "S" na superfície do prato de granulação.

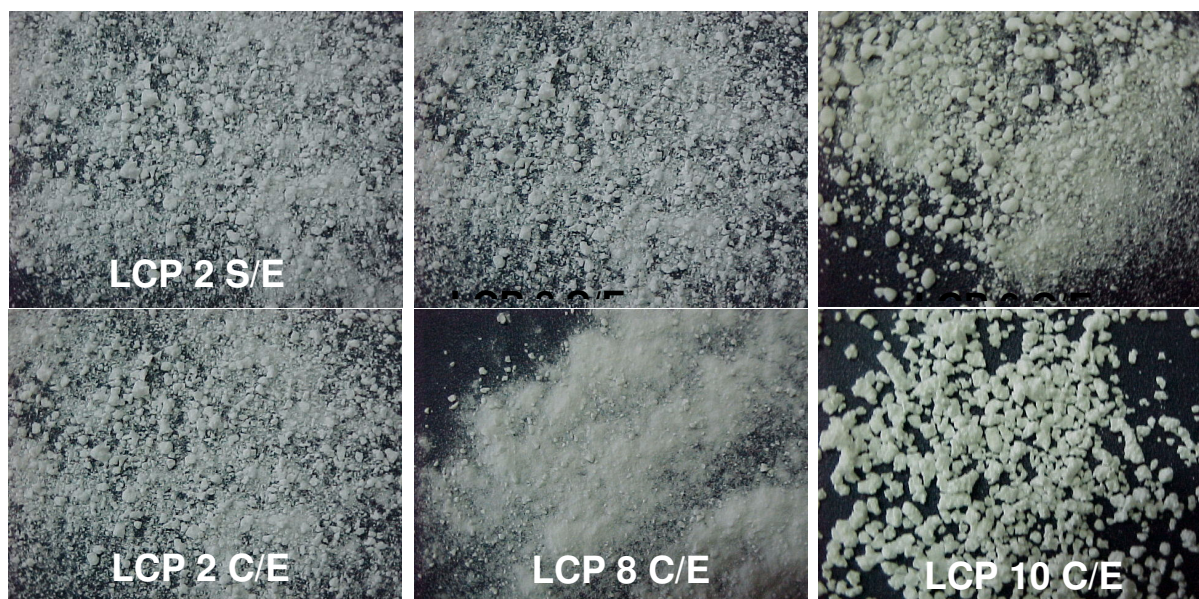


Figura 40. Grânulos produzidos pela técnica de esferonização em prato. LCP = Lotes Controle Povidona; Os dígitos 2, 6, 8 e 10 referem-se a concentração da dispersão aglutinante; S/E = sem esferonização e C/E = com esferonização.

Os grânulos submetidos à esferonização em prato não apresentaram diferenças no teor de umidade em relação aos grânulos sem tratamento ( $t_{\text{calculado}} = 2,003 < t_{0,05(5)} = 2,57$ ). Não existe uma correlação entre o percentual de aglutinante e o teor de umidade, o que poderia representar efeito do etanol na secagem.

Tabela 34. Resultados dos ensaios do teor de umidade dos grânulos esferonizados em prato de granulação.

Lote/Formulação	$\bar{x}$ (%) $\pm$ s (DPR)	
	Antes da esferonização	Após a esferonização
LCE 100	5,52 $\pm$ 0,608 (0,64)	5,02 $\pm$ 0,960 (1,01)
LCP 2	4,85 $\pm$ 0,078 (1,60)	4,95 $\pm$ 0,046 (0,93)
LCP 4	5,93 $\pm$ 0,216 (3,65)	5,11 $\pm$ 0,169 (3,32)
LCP 6	5,91 $\pm$ 0,215 (3,64)	5,11 $\pm$ 0,049 (0,97)
LCP 8	6,81 $\pm$ 0,170 (2,5)	4,86 $\pm$ 0,105 (2,17)
LCP 10	6,78 $\pm$ 0,11 (1,62)	6,95 $\pm$ 0,010 (0,14)

**LCE** = Lote Controle Etanol; **LCP** = Lote Controle Povidona; o número 100 indica o uso de etanol absoluto, enquanto que os índices 2, 4, 6, 8 e 10 a concentração de PVP na dispersão aglutinante.

Os resultados da análise da distribuição do tamanho dos grânulos estão descritos na tabelas A.8 a A.15, anexos.

De todas as formulações testadas, com exceção de LCP 2, a formulação controle LCE100 necessitou de maior quantidade de solução aglutinante para que atingisse o ponto de massa. Entretanto, esta se mostrou pouco coesa, não permitindo o uso de abertura de malha superior a 1,25 mm de diâmetro. Nesta formulação, 64 % dos grânulos possuíram granulometria menor do que 710  $\mu$ m.

Estes resultados são coerentes com o trabalho realizado por MILLILI e SCHWARTZ (1990), para a produção, por extrusão/esferonização, de pellets de celulose microcristalina (Avicel PH 101) granulados apenas com etanol 95% ou etanol absoluto. Os grânulos formados apresentam-se excessivamente friáveis, de tamanho menor e forma mais irregular.

A utilização de PVP disperso em etanol aumentou consideravelmente a coesividade da massa, melhorando as características de plasticidade. Isto permitiu a utilização, na granulação, de malha com 1,60 mm de diâmetro de abertura.

Os grânulos resultantes apresentaram menor quantidade de finos e um aumento no diâmetro médio em função do aumento da concentração de PVP na dispersão aglutinante, como pode ser observado na fig. 41. Esta relação confirma os resultados obtidos por D'ALONZO e colaboradores (1990) e por BECKER e colaboradores (1997) que perceberam a relação entre o aumento do diâmetro médio de grânulos de celulose microcristalina e a concentração de PVP adicionado como aglutinante à mistura seca.

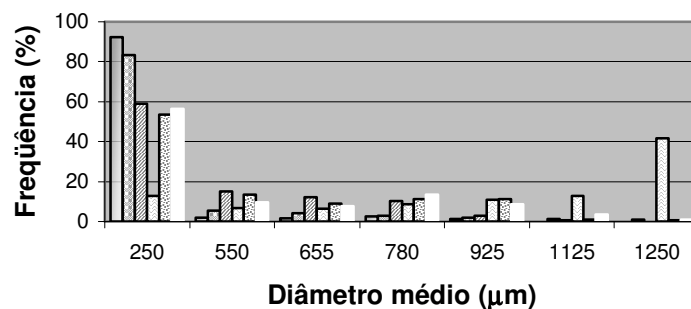


Figura 41. Histograma da distribuição granulométrica dos lotes produzidos com soluções etanólicas de PVP: (■) LCE 100, (▨) LCP 2, (▩) LCP 4, (▪) LCP 6, (□) LCP 8 e (◻) LCP 10

A exceção desta relação ocorreu no lote produzido com solução aglutinante etanólica de PVP 8 % com a adaptação de um septo na superfície do prato de granulação (LCP 8\*). O diâmetro médio para este lote foi de 480,53 µm, menor do que a mesma formulação sem a adaptação, LCP 8 com  $d_{50\%}$  de 532,86 µm. O anteparo adaptado na superfície do prato provocou uma maior abrasão dos grânulos, produzindo maior quantidade de finos na formulação (66,44 %).

O diâmetro do lote LCP 10 foi maior do que as demais formulações que possuíam PVP na solução aglutinante. Nesta formulação percebeu-se uma grande quantidade de partículas aglomeradas, com maior resistência, porém com morfologia indefinida (fig. 40 e 41).

Tabela 35. Resultados da análise granulométrica dos lotes produzidos pela técnica de esferonização em prato de granulação com dispersões etanólicas de povidona (PVP).

Formulações etanólicas de PVP	Diâmetro médio ( $d_{50\%}$ ) (µm)
LCE 100	515,13
LCP 2	419,87
LCP 4	439,47
LCP 6	510,86
LCP 8	532,86
LCP 8*	480,53
LCP 10	1163,34

Dos ensaios da análise granulométrica (tab. 35) e da inspeção visual dos grânulos produzidos foi comprovada a grande fragilidade dos mesmos, o que pode ter sido devido à quantidade de etanol utilizada e também à baixa capacidade de densificação intrínseca do método de produção.

### 3.2.1.2 Obtenção dos grânulos ou pellets inertes deformantes utilizando a técnica de extrusão/esferonização

Tendo em vista o objetivo do trabalho de produção de grânulos porosos, com maior capacidade de deformação, produzidos a partir de líquidos de aglutinação etanólicos, adequados para uso no processo de compressão, buscou-se a utilização de equipamento que proporcionasse a obtenção de grânulos mais densos e coesos com características que permitissem o seu uso no processo de compressão.

Dos métodos disponíveis na literatura, a extrusão/esferonização é aquele que conduz à formação de grânulos com maior densidade.

Sendo assim, após experimentar-se produzir os grânulos inertes deformantes (*soft pellets*) pela técnica de esferonização em prato de granulação, partiu-se para o desenvolvimento dos grânulos utilizando a tecnologia de extrusão/esferonização. Esta segunda técnica é amplamente utilizada (HICKS e FREESE, 1989; VERVAET *et al.*, 1995; GANDHI *et al.*, 1999 e SOUZA *et al.*, 2002), entretanto, exige equipamentos de custo elevado.

A alternativa economicamente mais viável para a extrusão foi adaptação de um equipamento manual, disponível para área alimentícia (fig. 10). Para adequar a abertura dos crivos da matriz de extrusão ao tamanho desejado, foi desenvolvida uma placa circular, similar à original, com mesmo diâmetro da matriz, com orifícios circulares de 1 mm, dispostos radialmente.

Nos testes preliminares, utilizando esta placa, realizados com Avicel PH 101 e Microcel MC 101, não ocorreu a extrusão quando se utilizou etanol absoluto ou uma mistura de etanol/água (50/50). Aplicou-se força de extrusão até o máximo suportável pelo equipamento, ocorrendo a separação do líquido de aglutinação do material de enchimento, sem a movimentação e extrusão da massa úmida.

Partiu-se então, para a utilização de malha de aço inoxidável com diâmetro de 1 mm sustentada por um suporte de metal. Esta alteração permitiu a obtenção dos extrusados. O que se constatou é que a coesividade entre as partículas, quando se utiliza etanol, parece não ser suficiente para manter a união das partículas durante o processo de extrusão. Os testes preliminares, nos quais foi usada apenas água



como líquido de aglutinação, produziram extrusados resistentes e bem formados. Mesmo que a modificação da matriz de extrusão tenha permitido a movimentação e a passagem da massa úmida, os extrusados apresentam superfície não totalmente homogênea, apresentando rugosidades características da passagem forçada de pós umidificados através de orifícios (fig. 42).



Figura 42. Extrusados de Avicel PH 101 com água como líquido de aglutinação.

Entre os experimentos com celulose microcristalina (Avicel PH 101 e Microcel MC 101) que utilizaram água ou etanol como líquido aglutinante, notou-se uma diferença clara no aspecto das formulações (fig. 42 e 43).



Figura 43. Extrusados de Avicel PH 101 com etanol como líquido de aglutinação.

Apesar das diferenças de aspecto entre os extrusados utilizando água ou etanol, continuou-se a produção de grânulos esféricos inertes utilizando dispersões aglutinantes etanólicas, tendo em vista a maior porosidade dos produtos resultantes.

Para a esferonização, foi construído um esferonizador protótipo (fig. 11).

Foram produzidas formulações preliminares utilizando dispersão etanólica de PVP como aglutinante e Avicel PH 101 ou Microcel MC 101 como material de enchimento e carga, combinados com os desintegrantes croscarmelose sódica ou crospovidona.

Em todos os casos não houve coesividade dos extrusados, não permitindo a caracterização dos mesmos (fig. 44).

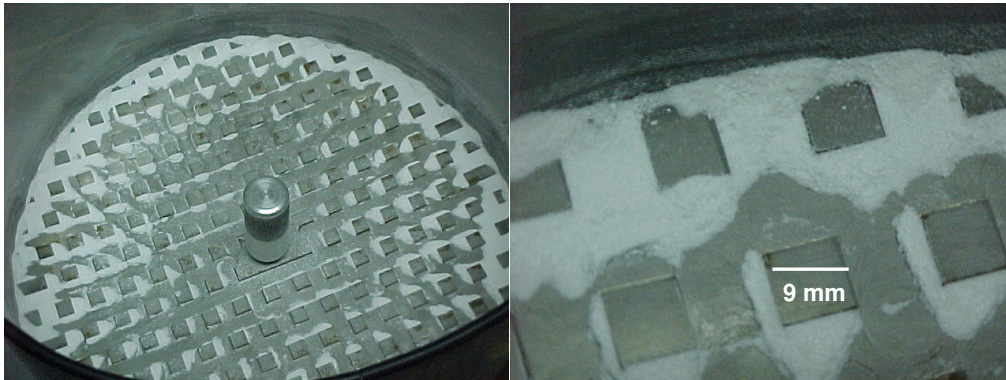


Figura 44. Fotografia da formulação Avicel PH 101 com croscarmelose sódica granulada com solução etanólica de PVP 2 % na esferonização.

Utilizando apenas água destilada como líquido de aglutinação os extrusados ficaram bem definidos. O emprego concomitante de PVP potencializou este efeito. No entanto, apesar de relatos sobre a relação da concentração da dispersão aquosa de PVP em outros tipos de equipamentos (D'ALONZO *et al.*, 1990; BECKER *et al.*, 1997), não se têm relatos sobre o efeito desta relação no processo de extrusão/esferonização.

Dos fatos observados nos ensaios preliminares, percebeu-se a impossibilidade da utilização de etanol na dispersão aglutinante, tanto na presença quanto na ausência de PVP. A utilização de apenas água ou dispersões aquosas de PVP como líquido de aglutinação pareceu ser adequada às condições de trabalho (fig. 45).

Desta forma, a etapa seguinte foi a produção de grânulos inertes, utilizando o processo de extrusão/esferonização, variando-se as concentrações de PVP na dispersão aquosa de aglutinante, com os desintegrantes croscarmelose ou crospovidona adicionados intragranularmente e variando-se a procedência de celulose microcristalina (Avicel PH 101 ou Microcel MC 101).



Figura 45. Extrusão da formulação ACN-6.



Figura 45. Extrusão da formulação ACN-6.

As condições de produção das 24 formulações produzidas pela técnica de extrusão/esferonização, utilizando dispersões aquosas de PVP como agente aglutinante, celulose microcristalina das marcas Avicel PH 101 ou Microcel MC 101 como agente estruturador e croscarmelose sódica ou crospovidona como desintegrante, estão descritas na tabela 36 (p. 112).

Na fase de malaxagem, o ponto final para cada formulação foi determinado visualmente, em função das características da consistência da massa. A partir dos dados da tabela 36, observou-se que, como média geral para as formulações contendo Avicel PH 101, como material de enchimento, foi necessária a adição de  $59,14 \% \pm 1,90$  (3,20 %) de aglutinante, enquanto que, para as formulações de Microcel MC 101 a quantidade de aglutinante foi de  $60,62 \% \pm 2,461$  (4,06 %). Não houve diferença estatística entre ambas, considerando, como nível de exigência  $\alpha = 0,05$  ( $t_{\text{calculado}} = -1,642 < t_{0,05(22)} = 2,074$ ). Logo, a variedade de celulose microcristalina não teve influência na quantidade de dispersão aglutinante necessária.

Com relação ao tipo de desintegrante utilizado na formulação, a média geral da proporção da dispersão aglutinante para as misturas contendo croscarmelose sódica e crospovidona foi de  $61,21 \% \pm 2,411$  (3,94 %) e  $58,56 \% \pm 1,080$  (1,85 %), respectivamente.

A comparação destes grupos através do teste-t bicaudal revelou diferença estatística significativa ( $t_{\text{calculado}} = 3,472 > t_{.05(22)} = 2,074$ ). No entanto, nota-se a sobreposição dos limites superiores e inferiores dos grupos. Dessa forma, tecnologicamente, não existe diferença entre estes adjuvantes. Este fato é explicado em função da faixa de umidade de trabalho, na qual, dentro de um limite, são produzidos grânulos com características tecnológicas adequadas.

Tabela 36. Relação das 24 formulações produzidas pela técnica de extrusão/esferonização.

LOTE	Dispersão aglutinante	PDA (V/m) (%)	Velocidade esferonização $\bar{x}$ (rpm)	Rendimento de produção (%)
ACN-0	Água destilada	58,59	590	75,47
APVPX-0		60,94	942,15	74,15
MCN-0		62,01	297,7	71,7
MPVPX-0		59,07	211,22	66,6
ACN-2	Solução aquosa PVP 2 %	58,59	209,85	74,53
APVPX-2		58,59	185,08	77,83
MCN-2		65,36	316,65	58,3
MPVPX-2		59,54	906,19	76,93
ACN-4	Solução aquosa PVP 4 %	62,28	341,25	75,85
APVPX-4		58,59	485,82	54,72
MCN-4		62,01	517,9	79,82
MPVPX-4		58,59	426,03	81,56
ACN-6	Solução aquosa PVP 6 %	62,28	311,25	84,15
APVPX-6		57,77	147,39	77,55
MCN-6		61,59	382,53	82,56
MPVPX-6		58,59	655,74	81,94
ACN-8	Solução aquosa PVP 8 %	60,15	215,69	84,53
APVPX-8		56,91	251,59	78,30
MCN-8		61,59	380,04	81,63
MPVPX-8		58,59	841,8	89,44
ACN-10	Solução aquosa PVP 10 %	56,47	233,49	78,77
APVPX-10		58,59	321,56	82,83
MCN-10		63,57	406,54	89,10
MPVPX-10		56,91	382,02	87,32

**PSA** = proporção da dispersão aglutinante em relação à mistura de pós; **A** = Avicel PH 101; **M** = Microcel MC 101; **CN** = croscarmelose sódica; **PVPX** = crospovidona e **PVP** = povidona. Os dígitos 0, 2, 4, 6, 8 e 10 referem-se à concentração percentual de PVP na dispersão aglutinante, dessa forma, "0" representa apenas água destilada.

Esta observação se repete ao se considerar a influência da croscarmelose sódica nas formulações ACN e MCN: as médias gerais da proporção de dispersão

aglutinante foram  $59,73 \% \pm 2,298$  (3,85 %) e  $62,69 \% \pm 1,50$  (2,39 %), respectivamente, constatando-se diferença significativa ( $t_{\text{calculado}} = |-2,643| > t_{.05(10)} = 2,228$ ). No entanto, a sobreposição dos intervalos de confiança indicam variações na faixa de trabalho. Neste caso, novamente, a significância estatística contraria as características tecnológicas do produto. Para as formulações contendo crospovidona, como agente desintegrante, a média geral foi de  $58,57 \% \pm 1,343$  (2,29 %) e  $58,55 \% \pm 0,888$  (1,52 %), para APVPX e MPVPX, respectivamente. Neste caso, a diferença entre as formulações não foi significativa ( $t_{\text{calculado}} = 0,025 < t_{.05(10)} = 2,228$ ).

A avaliação dos dois tipos de desintegrantes isolados e em combinação com a variedade de celulose microcristalina corrobora com a observação de que a variedade adicionada não teve influência no processo de produção dos grânulos.

Segundo PARKER e ROWE (1991) a distribuição de tamanho de partícula e a forma afetam a capacidade de densificação do pó e, conseqüentemente, influenciam no grau de saturação líquida necessária para que ocorra a junção das partículas. Quando diminui o tamanho de partícula, uma maior quantidade de aglutinante é necessária, porque pequenas partículas possuem maior área de superfície, requerendo maior quantidade de líquido para a formação de pontes interparticulares. Dessa forma, a resistência também é maior.

Microcel MC 101 e Avicel PH 101 apresentaram tamanho de partícula de 67,45 e 53,10  $\mu\text{m}$ , respectivamente. Contudo a proporção de dispersão aglutinante foi, em média, maior para Microcel MC 101 do que para Avicel PH 101. O mesmo ocorreu com ambos desintegrantes, croscarmelose sódica e crospovidona que apresentaram diâmetros médios de 32,09 e 6,79  $\mu\text{m}$ , respectivamente. A proporção de dispersão aglutinante foi, em média, maior para croscarmelose sódica do que para crospovidona.

SONAGLIO e colaboradores (1995) e SONAGLIO (1996) também observaram esta diferença na molhagem de Avicel PH 101 e de Microcel MC 101. Para Microcel MC 101 a quantidade de líquido na granulação foi maior do que para Avicel PH 101. BARICHELLO (1995), realizando a metodologia de granulação/esferonização em turbina de drageamento, observou a necessidade de se empregar quantidades

superiores de água na granulação de Microcel MC 101 em relação à Avicel PH 101. LIMA NETO (1996) determinou que o poder de intumescimento da celulose microcristalina Avicel PH 101 é maior do que Microcel MC 101, no entanto a segunda parece sorver água mais rapidamente do que a primeira, o que confirma o comportamento observado.

A grande dificuldade na fase de esferonização dos extrusados foi manter a velocidade do esferonizador constante. O protótipo construído não permitiu ajuste acurado deste parâmetro. Por esta razão o tamanho dos lotes foi fixado em 100 g.

A caracterização dos granulados foi realizada em três etapas (item 2.4.3.2.1). A princípio verificou-se o teor de umidade na massa total dos grânulos secos, utilizando o método descrito no item 2.4.1.1.2.5. A umidade residual média de todos os lotes produzidos nesta fase do trabalho foi de  $3,10 \% \pm 0,908$  (29,29 %), estando, próximo ao limite especificado pelo fornecedor dos pellets de omeprazol, de no máximo 3 % (tab. 37). Embora alguns lotes tenham apresentado teores de umidade superiores a este valor, ainda se encontram abaixo do limite máximo estipulado por PRISTA (1995) para granulados convencionais.

Tabela 37. Teor de umidade dos grânulos.

LOTE / % PVP	$\bar{x} (\%) \pm s$ (DPR)					
	0	2	4	6	8	10
<b>ACN</b>	$3,99 \pm 0,095$ (2,38)	$4,21 \pm 0,075$ (1,78)	$1,94 \pm 0,021$ (1,07)	$1,98 \pm 0,053$ (2,67)	$1,94 \pm 0,042$ (2,19)	$2,95 \pm 0,021$ (0,72)
<b>APVPX</b>	$2,07 \pm 0,014$ (0,68)	$3,78 \pm 0,074$ (1,97)	$4,23 \pm 0,166$ (3,94)	$2,30 \pm 0,569$ (24,70)	$2,01 \pm 0,060$ (2,99)	$1,99 \pm 0,074$ (3,71)
<b>MCN</b>	$4,94 \pm 0,021$ (0,42)	$3,28 \pm 0,077$ (2,34)	$3,60 \pm 0,483$ (13,41)	$3,37 \pm 0,523$ (15,54)	$3,01 \pm 0,071$ (2,35)	$3,98 \pm 0,030$ (0,75)
<b>MPVPX</b>	$3,85 \pm 0,237$ (6,15)	$1,98 \pm 0,042$ (2,13)	$3,96 \pm 0,035$ (0,89)	$3,01 \pm 0,055$ (1,83)	$2,99 \pm 0,021$ (0,71)	$2,96 \pm 0,078$ (2,63)

**A** = Avicel PH 101; **M** = Microcel MC 101; **CN** = croscarmelose sódica; **PVPX** = crospovidona e **PVP** = povidona. Os dígitos 0, 2, 4, 6, 8 e 10 referem-se à concentração percentual de PVP na dispersão aglutinante, dessa forma, "0" representa apenas água destilada.

Na literatura existem alguns estudos sobre o efeito dos métodos e das condições de secagem sobre as propriedades de grânulos produzidos utilizando água como líquido de aglutinação (BATAILLE *et al.*, 1993; DYER *et al.*, 1994; KLEINEBUDDLE, 1994), enquanto outros analisam a influência do método de secagem na compactação dos grânulos (HABIB e SHANGRAW, 1997), no entanto não trazem valores da umidade residual.

Sabe-se, em relação à compressão de pellets, que a umidade residual influencia na compactabilidade dos mesmos. O aumento da taxa de secagem não afeta a forma e a textura de superfície e nem causa fratura aos pellets, fornecendo grânulos mais porosos e mais deformáveis, os quais produzirão comprimidos com maior resistência (BERGGREN e ALDERBORN, 2001).

Posteriormente à determinação da umidade residual de cada formulação, procedeu-se a avaliação da distribuição granulométrica e do diâmetro médio ( $d_{50\%}$ ). Este ensaio também serviu para separar os grânulos por classes granulométricas (item 2.4.3.1.1.3). Os resultados estão apresentados na tabela 38 e nos anexos (A.15 a A.38 e fig. A.6).

Os dados da análise granulométrica permitiram, através da avaliação dos diâmetros médios de cada produto, observar tendências relacionadas ao efeito dos constituintes de cada formulação.

Tabela 38. Resultados da análise granulométrica dos lotes preliminares obtidos pela técnica de extrusão/esferonização.

LOTE	Diâmetro médio - $d_{50\%}$ ( $\mu\text{m}$ )						
	% PVP	0	2	4	6	8	10
<b>ACN</b>		504,31	648,04	745,47	834,85	834,01	833,70
<b>APVPX</b>		465,97	665,30	795,62	814,82	809,33	811,75
<b>MCN</b>		599,66	632,90	634,63	844,82	784,80	872,40
<b>MPVPX</b>		588,80	714,07	825,79	806,59	814,45	809,20

**A** = Avicel PH 101; **M** = Microcel MC 101; **CN** = croscarmelose sódica; **PVPX** = crospovidona e **PVP** = povidona. % **PVP** = concentração percentual de PVP na dispersão aglutinante.

A presença e a concentração do agente aglutinante PVP foram os principais responsáveis pelo aumento do diâmetro médio ( $d_{50\%}$ ). No entanto, a eficácia depende da concentração permitindo verificar que aquela se estabiliza a partir de 6 %.

Os componentes secos influenciaram de modo a dimensão de  $d_{50\%}$ . A troca do material de enchimento e carga (Avicel PH 101 ou Microcel MC 101) foi quase indiferente sobre este parâmetro, mostrando esta última um efeito positivo mais elevado. A substituição da croscarmelose sódica por crospovidona sugere um incremento muito leve no aumento da granulometria média.

Estas observações foram confirmadas pela avaliação estatística, empregando a análise de variância com dois fatores, sem repetição, como ferramenta de comparação (tab. 39).

Tabela 39. Análise de variância com dois fatores dos resultados da análise granulométrica.

Fonte de variação	GL	SQ	QM	Fcalculado
Linhas	3	4249,82	1416,61	0,5584
Colunas	5	265921,52	53184,30	20,9645
Erro	15	38053,17	2536,88	
TOTAL	23	308224,52		

GL = graus de liberdade; SQ = soma dos quadrados; QM = quadrado médio;  $F_{.05(3,15)} = 3,28$ ;  $F_{.05(5,15)} = 2,90$ .

As distribuições granulométricas dos granulados obtidos com as concentrações máxima e mínima de agente aglutinante (PVP), para cada combinação de material de enchimento e desintegrante, encontram-se nas figuras 46 a 49.

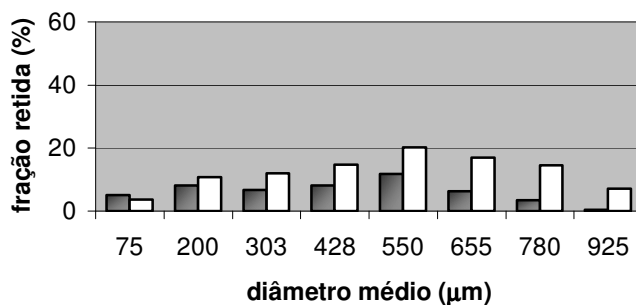


Figura 46. Histograma da distribuição granulométrica das formulações ACN-0 (■) e MCN-0 (□).

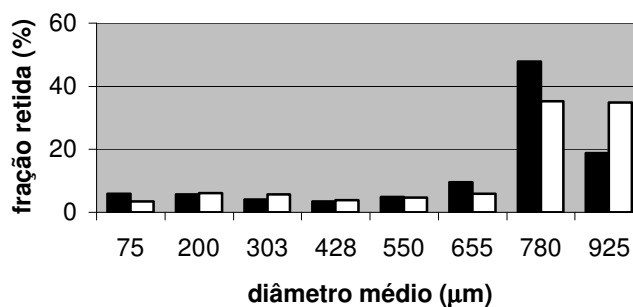


Figura 47. Histograma da distribuição granulométrica das formulações ACN-10 (■) e MCN-10 (□)



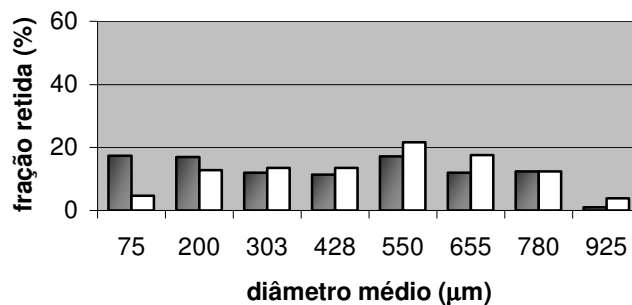


Figura 48. Histograma da distribuição granulométrica das formulações APVPX-0(■) e MPVPX-0 (□)

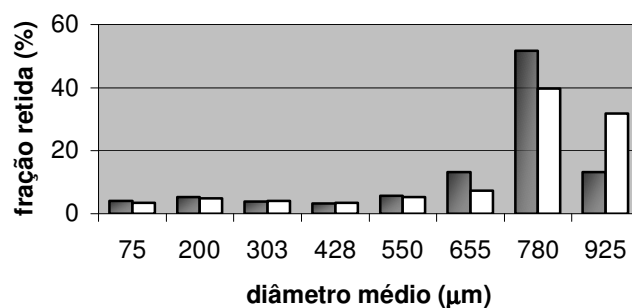


Figura 49. Histograma da distribuição granulométrica das formulações APVPX-10(■) e MPVPX-10 (□)

A variação na distribuição granulométrica foi mais perceptível nas formulações que não continham PVP, o que evidencia a confrontação das figuras 46 e 48.

A partir dos resultados obtidos neste trabalho pôde-se observar que, a presença de PVP como agente aglutinante aumentou consideravelmente o diâmetro médio dos grânulos produzidos por extrusão/esferonização (fig. 50). No entanto, esta relação parece alcançar a constância em concentrações menores do que o encontrado por BECKER e colaboradores (1997). Utilizando um misturador de alta intensidade, concluíram que aumento do tamanho do grânulo é proporcional a concentração até no máximo de 10 % de aglutinante, sugerindo que o mecanismo de aglutinação muda acima de um certo limite de concentração crítica.

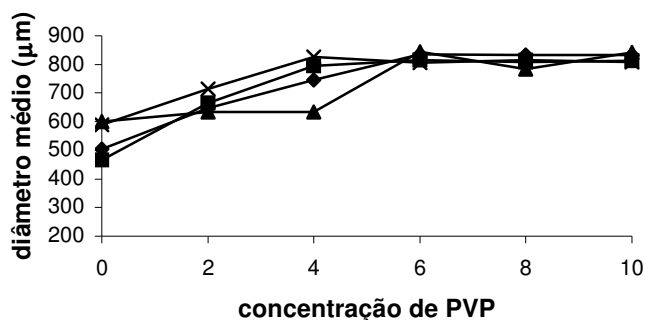


Figura 50. Representação gráfica do diâmetro médio dos grânulos em função da concentração da dispersão aquosa do aglutinante PVP ( $\diamond$  = ACN,  $\blacksquare$  = APVPX,  $\blacktriangle$  = MCN e  $\times$  = MPVPX).

SONAGLIO e colaboradores (1995) e SONAGLIO (1996) concluíram que as diferenças no comportamento de extrusão/esferonização, considerando Avicel PH 101 e Microcel MC 101, são resultado das diferentes quantidades de aglutinante, do tempo e da velocidade de esferonização.

O gráfico da dispersão dos valores dos incrementos dos diâmetros e da concentração da dispersão aglutinante confirma as observações anteriores de que a efetividade do agente aglutinante na promoção do diâmetro médio é maior em baixas concentrações (fig. 51).

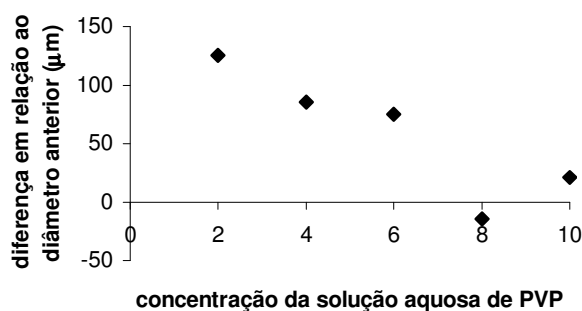


Figura 51. Representação gráfica da correlação entre o incremento do diâmetro médio e o aumento da concentração da dispersão aglutinante.

A aplicação do teste de hipóteses, através da distribuição t e da correlação, para o efeito do aumento da concentração da dispersão aglutinante sobre a diferença do incremento dos diâmetros médios dos grânulos foi avaliada pela análise

de correlação, demonstrando que o grau de associação entre estes, dado pelo valor calculado de  $r$  (coeficiente de correlação), foi significativo (tab. 40).

Tabela 40. Análise estatística da correlação entre as variáveis concentração de povidona na dispersão aglutinante (% PVP) e da diferença do incremento dos diâmetros médios dos grânulos ( $\Delta d_{50\%}$ ).

X	y	r	t	n	t <sub>.05(3)</sub>	r <sub>.05(3)</sub>
% PVP	$\Delta d_{50\%}$	0,88331   *	3,261*   -	5	0,765	0,878

$r$  = coeficiente de correlação;  $t$  =  $r$ /erro padrão de  $r$ ;  $n$  = número de pares de valores, **GL** = graus de liberdade ( $n-2$ ); \*estatisticamente significativo ( $\alpha = 0,05$ ).

Paralelamente à análise de correlação global, com a intenção de avaliar a influência da variedade de celulose microcristalina e do tipo de desintegrante empregados sobre o diâmetro médio ( $d_{50\%}$ ), os valores foram comparados, em pares, e o grau de influência determinado através do coeficiente de correlação ( $r$ ) (tab. 41).

Tabela 41. Análise estatística da correlação dos diâmetros médios entre grupos.

Grupos	Coefficiente de correlação (r)
ACN/MCN	0,849
MPVPX/APVPX	0,993
ACN/MPVPX	0,944
MCN/APVPX	0,715
ACN/APVPX	0,971
MCN/MPVPX	0,642

A variedade de celulose microcristalina Avicel PH 101 exerceu efeito semelhante quando combinada tanto com croscarmelose sódica quanto com crospovidona ( $r = 0,971$ ), no entanto a variedade Microcel MC 101 não apresentou o mesmo comportamento ( $r = 0,642$ ).

O desintegrante crospovidona exerceu influência mais homogênea do que a croscarmelose sódica, observando-se grau de associação de 99,3 % para o primeiro adjuvante ( $r = 0,849$ ). No entanto as combinações de diferentes variedades de celulose microcristalina e diferentes desintegrantes mostraram graus de associação variáveis.

Dos ensaios de inspeção visual dos grânulos observou-se que em todas as frações granulométricas a coloração dos grânulos foi branca e com aspecto uniforme.

Nas frações de 1000  $\mu\text{m}$  a maioria dos grânulos, em todas as formulações, apresentaram-se como concrecidos de aglomerados sem forma definida ou como pequenos extrusados intactos.

Nas maiores concentrações de PVP na dispersão aglutinante este efeito foi mais sensível, percebendo-se maior quantidade de extrusados que não foram esferonizados. Isto reflete a maior consistência da massa úmida em relação às menores concentrações de PVP, quando o agrupamento de pequenos grânulos foi mais visível.

Nas frações de 850  $\mu\text{m}$ , os grânulos apresentaram maior tendência à esfericidade, porém mostraram-se semelhantes àqueles da fração de 1000  $\mu\text{m}$ , com aspecto de aglomerados de grânulos. Observou-se maior quantidade de pequenos extrusados quanto maior a concentração de PVP na dispersão aglutinante.

A partir da fração de 710  $\mu\text{m}$ , percebeu-se maior tendência à esfericidade, sendo praticamente nula a formação de aglomerados.

Conforme diminuiu o diâmetro da fração granulométrica, aumentou a esfericidade dos grânulos, até aproximadamente 355  $\mu\text{m}$ , onde se observou, na maior quantidade, partículas individuais ou aglomerados de pequenas partículas.

Do citado anteriormente, optou-se por trabalhar com grânulos compreendidos na faixa granulométrica de 710-500  $\mu\text{m}$ , considerando as características de esfericidade e o rendimento do processo de granulação por extrusão/esferonização (tab. 41).

Tabela 41. Rendimento percentual da fração granulométrica compreendida na faixa de 710-500  $\mu\text{m}$ .

<b>LOTE</b> % PVP	<b>Rendimento (%)</b>					
	<b>0</b>	<b>2</b>	<b>4</b>	<b>6</b>	<b>8</b>	<b>10</b>
<b>ACN</b>	43,16	63,16	75,2	54,98	35,07	62,04
<b>APVPX</b>	41,53	61,94	68,6	68,26	66,72	70,47
<b>MCN</b>	51,79	68,8	65,72	65,48	62,72	45,95
<b>MPVPX</b>	51,73	70,11	68,55	65,58	63,14	52,39

**A** = Avicel PH 101; **M** = Microcel MC 101; **CN** = croscarmelose sódica; **PVPX** = crospovidona e **% PVP** = concentração percentual de povidona (PVP) na dispersão aglutinante.

A análise de variância, com duas entradas, foi aplicada com o objetivo de verificar o grau de dispersão entre os dados do rendimento das frações granulométricas (tab. 42). Constatou-se diferença estatística significativa dos valores entre as colunas, revelando a utilização de PVP na dispersão aglutinante exerceu influência nos rendimentos das frações escolhidas.

Tabela 42. Análise de variância com duas entradas dos rendimentos percentuais da faixa granulométrica de 500-710  $\mu\text{m}$ .

Fonte da variação	<b>SQ</b>	<b>GL</b>	<b>MQ</b>	<b>F</b>
Linhas	190,52	3	63,51	0,8257
Colunas	1264,25	5	252,85	3,2876
Erro	1153,64	15	76,918	

**GL** = graus de liberdade; **SQ** = soma dos quadrados; **QM** = quadrado médio;  $F_{.05 (3,15)} = 3,29$ ;  $F_{.05 (5,15)} = 2,90$ .

Segundo BECKERT e colaboradores (1998), pellets com 1 mm de diâmetro podem formar comprimidos com uniformidade de conteúdo aceitável quando um grupo percolante de material grosseiro (pellets ou mistura de pellets e grânulos aceitáveis) ocupar, pelo menos, 30 % (V/V) na mistura. No caso dos comprimidos utilizando os pellets de omeprazol, a proporção de grânulos ativos ocupa apenas 30 % (m/m) do total da formulação, concluindo-se, dessa forma, que não são esperados problemas com relação à uniformidade de conteúdo oriundos das diferenças dos diâmetros.

A análise de variância, com duas entradas, foi aplicada com o objetivo de verificar o grau de dispersão entre os dados do rendimento das frações granulométricas (tab. 42). Constatou-se diferença estatística significativa dos valores entre as colunas, revelando a utilização de PVP na dispersão aglutinante exerceu influência nos rendimentos das frações escolhidas.

Tabela 42. Análise de variância com duas entradas dos rendimentos percentuais da faixa granulométrica de 500-710  $\mu\text{m}$ .

Fonte da variação	<b>SQ</b>	<b>GL</b>	<b>MQ</b>	<b>F</b>
Linhas	190,52	3	63,51	0,8257
Colunas	1264,25	5	252,85	3,2876
Erro	1153,64	15	76,918	

**GL** = graus de liberdade; **SQ** = soma dos quadrados; **QM** = quadrado médio;  $F_{.05 (3,15)} = 3,29$ ;  $F_{.05 (5,15)} = 2,90$ .

Segundo BECKERT e colaboradores (1998), pellets com 1 mm de diâmetro podem formar comprimidos com uniformidade de conteúdo aceitável quando um grupo percolante de material grosseiro (pellets ou mistura de pellets e grânulos aceitáveis) ocupar, pelo menos, 30 % (V/V) na mistura. No caso dos comprimidos utilizando os pellets de omeprazol, a proporção de grânulos ativos ocupa apenas 30 % (m/m) do total da formulação, concluindo-se, dessa forma, que não são esperados problemas com relação à uniformidade de conteúdo oriundos das diferenças dos diâmetros.

A densidade bruta (db), densidade de compactação (dc) e os índices inferidos a partir destas, fator de Hausner (FH), índice de Carr ou de compressibilidade (IC) e a compactabilidade (C), foram determinados individualmente para cada uma das três frações granulométricas (tab. 43 a 46).

Tabela 43. Resultados da densidade bruta (db), densidade de compactação (dc), fator de Hausner (FH), índice de Carr (IC) e compactabilidade (C) para as formulações produzidas a partir da mistura de Avicel PH 101 (A) e croscarmelose sódica (CN).

Lote	Parâmetros					
	Fração granulométrica ( $\mu\text{m}$ )	db (g/mL)	dc (g/mL)	FH	IC (%)	C (mL)
ACN-0	500	0,62 $\pm$ 0,012	0,64 $\pm$ 0,007	1,03 $\pm$ 0,016	3,17 $\pm$ 0,015	3,32 $\pm$ 0,014
	600	0,52 $\pm$ 0,009	0,53 $\pm$ 0,009	1,02 $\pm$ 0,008	2,17 $\pm$ 0,007	3,32 $\pm$ 0,029
	710	0,47 $\pm$ 0,002	0,50 $\pm$ 0,012	1,07 $\pm$ 0,028	6,59 $\pm$ 0,024	10,79 $\pm$ 0,063
	<b>Média <math>\pm</math> s</b>	<b>0,54 <math>\pm</math> 0,076</b>	<b>0,56 <math>\pm</math> 0,074</b>	<b>1,04 <math>\pm</math> 0,026</b>	<b>3,98 <math>\pm</math> 2,312</b>	<b>5,81 <math>\pm</math> 4,313</b>
ACN-2	500	0,49 $\pm$ 0,001	0,51 $\pm$ 0,006	1,04 $\pm$ 0,014	4,17 $\pm$ 0,013	4,08 $\pm$ 0,038
	600	0,55 $\pm$ 0,005	0,59 $\pm$ 0,009	1,07 $\pm$ 0,019	7,11 $\pm$ 0,017	4,92 $\pm$ 0,0004
	710	0,51 $\pm$ 0,009	0,55 $\pm$ 0,010	1,06 $\pm$ 0,017	6,16 $\pm$ 0,015	6,45 $\pm$ 0,029
	<b>Média <math>\pm</math> s</b>	<b>0,52 <math>\pm</math> 0,030</b>	<b>0,55 <math>\pm</math> 0,040</b>	<b>1,06 <math>\pm</math> 0,015</b>	<b>5,81 <math>\pm</math> 1,500</b>	<b>5,15 <math>\pm</math> 1,202</b>
ACN-4	500	0,49 $\pm$ 0,007	0,51 $\pm$ 0,010	1,04 $\pm$ 0,013	3,69 $\pm$ 0,012	3,33 $\pm$ 0,029
	600	0,47 $\pm$ 0,013	0,52 $\pm$ 0,014	1,09 $\pm$ 0,007	8,64 $\pm$ 0,006	9,16 $\pm$ 0,014
	710	0,43 $\pm$ 0,016	0,45 $\pm$ 3,21 $\times 10^{-5}$	1,06 $\pm$ 0,048	7,96 $\pm$ 0,056	11,66 $\pm$ 0,104
	<b>Média <math>\pm</math> s</b>	<b>0,46 <math>\pm</math> 0,030</b>	<b>0,49 <math>\pm</math> 0,038</b>	<b>1,06 <math>\pm</math> 0,025</b>	<b>6,76 <math>\pm</math> 2,683</b>	<b>8,05 <math>\pm</math> 4,274</b>
ACN-6	500	0,48 $\pm$ 0,016	0,50 $\pm$ 0,008	1,06 $\pm$ 0,051	5,23 $\pm$ 0,046	3,20 $\pm$ 0,028
	600	0,46 $\pm$ 0,009	0,50 $\pm$ 0,009	1,08 $\pm$ 0,013	7,23 $\pm$ 0,011	4,70 $\pm$ 0,047
	710	0,41 $\pm$ 0,009	0,43 $\pm$ 0,006	1,05 $\pm$ 0,031	5,14 $\pm$ 0,028	4,70 $\pm$ 0,047
	<b>Média <math>\pm</math> s</b>	<b>0,45 <math>\pm</math> 0,036</b>	<b>0,48 <math>\pm</math> 0,040</b>	<b>1,06 <math>\pm</math> 0,015</b>	<b>5,87 <math>\pm</math> 1,181</b>	<b>4,20 <math>\pm</math> 0,866</b>
ACN-8	500	0,53 $\pm$ 0,008	0,53 $\pm$ 0,012	1,00 $\pm$ 0,008	0,45 $\pm$ 0,008	0,83 $\pm$ 0,014
	600	0,53 $\pm$ 0,010	0,53 $\pm$ 0,016	1,02 $\pm$ 0,023	2,17 $\pm$ 0,023	3,49 $\pm$ 0,022
	710	0,51 $\pm$ 2,96 $\times 10^{-5}$	0,53 $\pm$ 0,008	1,03 $\pm$ 0,016	3,42 $\pm$ 0,015	5,00 $\pm$ 2,88 $\times 10^{-6}$
	<b>Média <math>\pm</math> s</b>	<b>0,52 <math>\pm</math> 0,011</b>	<b>0,53 <math>\pm</math> 0,0</b>	<b>1,02 <math>\pm</math> 0,015</b>	<b>2,01 <math>\pm</math> 1,491</b>	<b>3,107 <math>\pm</math> 2,111</b>
ACN-10	500	0,52 $\pm$ 0,013	0,53 $\pm$ 0,007	1,02 $\pm$ 0,025	1,91 $\pm$ 0,024	0,0 $\pm$ 0,0
	600	0,52 $\pm$ 0,008	0,52 $\pm$ 0,008	1,0 $\pm$ 0,0	0,0 $\pm$ 0,0	1,66 $\pm$ 0,029
	710	0,52 $\pm$ 0,008	0,52 $\pm$ 0,008	1,0 $\pm$ 0,0	0,0 $\pm$ 0,0	0,0 $\pm$ 0,0
	<b>Média <math>\pm</math> s</b>	<b>0,52 <math>\pm</math> 0,0</b>	<b>0,52 <math>\pm</math> 5,77 <math>\times 10^{-3}</math></b>	<b>1,01 <math>\pm</math> 0,011</b>	<b>0,64 <math>\pm</math> 1,103</b>	<b>0,55 <math>\pm</math> 0,958</b>

O lote refere-se à formulação utilizada; Os algarismos após a sigla indicam a concentração da dispersão aglutinante.

Tabela 44. Resultados da densidade bruta (db), densidade de compactação (dc), fator de Hausner (FH), índice de Carr (IC) e compactabilidade (C) para as formulações produzidas a partir da mistura de Microcel MC 101 e croscarmelose sódica.

Lote	Parâmetros					
	Fração granulométrica ( $\mu\text{m}$ )	db (g/mL)	dc (g/mL)	FH	IC (%)	C (mL)
MCN-0	500	0,42 $\pm$ 0,009	0,43 $\pm$ 0,006	1,04 $\pm$ 0,012	3,95 $\pm$ 0,012	4,97 $\pm$ 0,025
	600	0,41 $\pm$ 0,017	0,42 $\pm$ 0,014	1,04 $\pm$ 0,021	4,17 $\pm$ 0,019	4,96 $\pm$ 0,0001
	710	0,38 $\pm$ 0,016	0,40 $\pm$ 0,013	1,05 $\pm$ 0,010	4,62 $\pm$ 0,009	4,97 $\pm$ 0,050
	<b>Média <math>\pm</math> s</b>	<b>0,40 <math>\pm</math> 0,021</b>	<b>0,42 <math>\pm</math> 0,015</b>	<b>1,04 <math>\times</math> 5,77 <math>\times</math> 10<sup>-3</sup></b>	<b>4,25 <math>\pm</math> 0,341</b>	<b>4,97 <math>\pm</math> 5,77 <math>\times</math> 10<sup>-3</sup></b>
MCN-2	500	0,53 $\pm$ 0,008	0,57 $\pm$ 0,007	1,07 $\pm$ 0,015	7,01 $\pm$ 0,013	9,87 $\pm$ 0,001
	600	0,54 $\pm$ 0,013	0,59 $\pm$ 0,002	1,09 $\pm$ 0,030	8,72 $\pm$ 0,025	4,92 $\pm$ 0,0009
	710	0,51 $\pm$ 0,018	0,54 $\pm$ 0,011	1,05 $\pm$ 0,019	4,71 $\pm$ 0,018	3,25 $\pm$ 0,015
	<b>Média <math>\pm</math> s</b>	<b>0,53 <math>\pm</math> 0,015</b>	<b>0,57 <math>\pm</math> 0,025</b>	<b>1,07 <math>\pm</math> 0,020</b>	<b>6,81 <math>\pm</math> 2,012</b>	<b>6,01 <math>\pm</math> 3,443</b>
MCN-4	500	0,44 $\pm$ 0,003	0,45 $\pm$ 0,004	1,02 $\pm$ 0,0004	2,08 $\pm$ 0,043	1,56 $\pm$ 2,694
	600	0,43 $\pm$ 0,003	0,43 $\pm$ 0,003	1,0 $\pm$ 0,0	0,0 $\pm$ 0,0	0,0 $\pm$ 0,0
	710	0,41 $\pm$ 0,005	0,42 $\pm$ 0,005	1,04 $\pm$ 0,0008	3,92 $\pm$ 0,077	1,12 $\pm$ 0,977
	<b>Média <math>\pm</math> s</b>	<b>0,43 <math>\pm</math> 0,015</b>	<b>0,43 <math>\pm</math> 0,015</b>	<b>1,02 <math>\pm</math> 0,020</b>	<b>1,82 <math>\pm</math> 1,974</b>	<b>2,12 <math>\pm</math> 2,450</b>
MCN-6	500	0,41 $\pm$ 0,008	0,43 $\pm$ 0,013	1,05 $\pm$ 0,032	4,56 $\pm$ 2,888	6,44 $\pm$ 2,724
	600	0,41 $\pm$ 0,006	0,42 $\pm$ 0,003	1,02 $\pm$ 0,021	1,95 $\pm$ 2,001	1,64 $\pm$ 2,846
	710	0,39 $\pm$ 0,003	0,40 $\pm$ 0,003	1,01 $\pm$ 0,011	1,20 $\pm$ 1,040	0,0 $\pm$ 0,0
	<b>Média <math>\pm</math> s</b>	<b>0,40 <math>\pm</math> 0,011</b>	<b>0,42 <math>\pm</math> 0,015</b>	<b>1,03 <math>\pm</math> 0,021</b>	<b>2,57 <math>\pm</math> 1,764</b>	<b>2,69 <math>\pm</math> 3,347</b>
MCN-8	500	0,44 $\pm$ 0,004	0,44 $\pm$ 0,004	1,0 $\pm$ 0,0	0,0 $\pm$ 0,0	0,0 $\pm$ 0,0
	600	0,43 $\pm$ 0,015	0,44 $\pm$ 0,007	1,02 $\pm$ 0,021	2,10 $\pm$ 2,083	3,28 $\pm$ 5,685
	710	0,41 $\pm$ 0,003	0,42 $\pm$ 0,003	1,02 $\pm$ 0,0	2,04 $\pm$ 4,21 $\times$ 10 <sup>-8</sup>	3,27 $\pm$ 2,833
	<b>Média <math>\pm</math> s</b>	<b>0,43 <math>\pm</math> 0,015</b>	<b>0,43 <math>\pm</math> 0,011</b>	<b>1,01 <math>\pm</math> 0,011</b>	<b>1,38 <math>\pm</math> 1,195</b>	<b>2,18 <math>\pm</math> 1,891</b>
MCN-10	500	0,40 $\pm$ 0,039	0,42 $\pm$ 0,035	1,05 $\pm$ 0,023	4,43 $\pm$ 2,152	9,44 $\pm$ 3,916
	600	0,46 $\pm$ 0,006	0,48 $\pm$ 0,011	1,05 $\pm$ 0,023	4,43 $\pm$ 2,152	8,11 $\pm$ 2,789
	710	0,46 $\pm$ 0,011	0,48 $\pm$ 0,021	1,05 $\pm$ 0,023	4,43 $\pm$ 2,152	8,05 $\pm$ 2,654
	<b>Média <math>\pm</math> s</b>	<b>0,44 <math>\pm</math> 0,035</b>	<b>0,46 <math>\pm</math> 0,035</b>	<b>1,05 <math>\pm</math> 0,0</b>	<b>4,43 <math>\pm</math> 2,152</b>	<b>8,53 <math>\pm</math> 0,786</b>

O lote refere-se à formulação utilizada; Os algarismos após a sigla indicam a concentração da dispersão aglutinante.



Tabela 45. Resultados da densidade bruta (db), densidade de compactação (dc), fator de Hausner (FH), índice de Carr (IC) e compactabilidade (C) para as formulações produzidas a partir da mistura de Avicel PH 101 (A) e crospovidona (PVPX).

Lote	Parâmetros					
	Fração granulométrica ( $\mu\text{m}$ )	db (g/mL)	dc (g/mL)	FH	IC (%)	C (mL)
APVPX-0	500	0,66 $\pm$ 0,009	0,67 $\pm$ 0,005	1,01 $\pm$ 0,019	1,11 $\pm$ 0,019	0,00 $\pm$ 0,000
	600	0,63 $\pm$ 0,002	0,66 $\pm$ 0,013	1,05 $\pm$ 0,020	4,17 $\pm$ 0,018	1,64 $\pm$ 0,028
	710	0,56 $\pm$ 0,007	0,60 $\pm$ 0,021	1,06 $\pm$ 0,031	5,61 $\pm$ 0,028	3,31 $\pm$ 0,029
	<b>Média <math>\pm</math> s</b>	<b>0,62 <math>\pm</math> 0,051</b>	<b>0,54 <math>\pm</math> 0,038</b>	<b>1,04 <math>\pm</math> 0,026</b>	<b>3,63 <math>\pm</math> 0,298</b>	<b>1,65 <math>\pm</math> 1,655</b>
APVPX-2	500	0,54 $\pm$ 0,020	0,57 $\pm$ 0,010	1,07 $\pm$ 0,052	7,18 $\pm$ 0,044	1,66 $\pm$ 0,029
	600	0,53 $\pm$ 0,005	0,56 $\pm$ 0,006	1,05 $\pm$ 0,001	5,51 $\pm$ 0,001	6,58 $\pm$ 0,028
	710	0,50 $\pm$ 0,006	0,52 $\pm$ 0,009	1,04 $\pm$ 0,015	4,32 $\pm$ 0,015	0,0 $\pm$ 0,0
	<b>Média <math>\pm</math> s</b>	<b>0,52 <math>\pm</math> 0,021</b>	<b>0,55 <math>\pm</math> 0,026</b>	<b>1,05 <math>\pm</math> 0,015</b>	<b>5,67 <math>\pm</math> 1,437</b>	<b>2,75 <math>\pm</math> 3,422</b>
APVPX-4	500	0,52 $\pm$ 0,008	0,54 $\pm$ 0,008	1,03 $\pm$ 0,008	3,11 $\pm$ 0,007	4,14 $\pm$ 0,014
	600	0,53 $\pm$ 0,012	0,55 $\pm$ 0,016	1,04 $\pm$ 0,016	3,66 $\pm$ 0,015	4,97 $\pm$ 0,0001
	710	0,57 $\pm$ 0,001	0,62 $\pm$ 0,010	1,08 $\pm$ 0,019	8,27 $\pm$ 0,016	6,62 $\pm$ 0,057
	<b>Média <math>\pm</math> s</b>	<b>0,54 <math>\pm</math> 0,026</b>	<b>0,57 <math>\pm</math> 0,043</b>	<b>1,05 <math>\pm</math> 0,026</b>	<b>5,01 <math>\pm</math> 2,834</b>	<b>5,24 <math>\pm</math> 1,262</b>
APVPX-6	500	0,53 $\pm$ 0,008	0,55 $\pm$ 0,013	1,03 $\pm$ 0,035	13,25 $\pm$ 0,035	2,50 $\pm$ 0,043
	600	0,53 $\pm$ 0,008	0,54 $\pm$ 0,009	1,03 $\pm$ 0,0004	2,73 $\pm$ 0,004	3,33 $\pm$ 0,029
	710	0,52 $\pm$ 0,008	0,54 $\pm$ 0,008	1,03 $\pm$ 0,016	3,58 $\pm$ 0,016	5,00 $\pm$ 2,88 x 10 <sup>-5</sup>
	<b>Média <math>\pm</math> s</b>	<b>0,53 <math>\pm</math> 5,77 x 10<sup>-3</sup></b>	<b>0,54 <math>\pm</math> 5,77 x 10<sup>-3</sup></b>	<b>1,03 <math>\pm</math> 0,0</b>	<b>3,19 <math>\pm</math> 0,428</b>	<b>3,61 <math>\pm</math> 1,273</b>
APVPX-8	500	0,56 $\pm$ 0,032	0,57 $\pm$ 0,014	1,02 $\pm$ 0,433	1,72 $\pm$ 0,056	1,67 $\pm$ 0,029
	600	0,55 $\pm$ 0,008	0,57 $\pm$ 0,023	1,05 $\pm$ 0,017	4,55 $\pm$ 0,016	2,49 $\pm$ 0,025
	710	0,54 $\pm$ 0,009	0,54 $\pm$ 0,010	1,01 $\pm$ 0,016	0,88 $\pm$ 0,016	0,0 $\pm$ 0,0
	<b>Média <math>\pm</math> s</b>	<b>0,55 <math>\pm</math> 0,010</b>	<b>0,56 <math>\pm</math> 0,017</b>	<b>1,03 <math>\pm</math> 0,021</b>	<b>2,38 <math>\pm</math> 1,923</b>	<b>1,39 <math>\pm</math> 1,269</b>
APVPX-10	500	0,46 $\pm$ 0,006	0,46 $\pm$ 2,69 x 10 <sup>-5</sup>	1,01 $\pm$ 0,004	0,76 $\pm$ 0,013	1,66 $\pm$ 0,029
	600	0,46 $\pm$ 0,005	0,46 $\pm$ 0,006	1,01 $\pm$ 0,013	1,51 $\pm$ 0,013	1,67 $\pm$ 0,029
	710	0,45 $\pm$ 0,009	0,45 $\pm$ 0,009	1,0 $\pm$ 0,0	0,0 $\pm$ 0,0	0,62 $\pm$ 0,012
	<b>Média <math>\pm</math> s</b>	<b>0,46 <math>\pm</math> 5,77 x 10<sup>-3</sup></b>	<b>0,46 <math>\pm</math> 5,77 x 10<sup>-3</sup></b>	<b>1,01 <math>\pm</math> 5,77 x 10<sup>-3</sup></b>	<b>0,76 <math>\pm</math> 0,755</b>	<b>1,32 <math>\pm</math> 0,603</b>

O lote refere-se à formulação utilizada; Os algarismos após a sigla indicam a concentração da dispersão aglutinante.

Tabela 46. Resultados da densidade bruta (db), densidade de compactação (dc), fator de Hausner (FH), índice de Carr (IC) e compactabilidade (C) para as formulações produzidas a partir da mistura de Microcel MC 101 (M) e crospovidona (PVPX).

Lote	Parâmetros					
	Fração granulométrica ( $\mu\text{m}$ )	db (g/mL)	dc (g/mL)	FH	IC (%)	C (mL)
MPVPX-0	500	0,47 $\pm$ 0,017	0,51 $\pm$ 0,015	1,07 $\pm$ 0,013	6,63 $\pm$ 0,012	9,88 $\pm$ 0,001
	600	0,47 $\pm$ 0,0008	0,51 $\pm$ 0,019	1,09 $\pm$ 0,042	9,43 $\pm$ 0,035	4,97 $\pm$ 0,050
	710	0,44 $\pm$ 0,001	0,46 $\pm$ 0,007	1,04 $\pm$ 0,013	3,82 $\pm$ 0,012	4,99 $\pm$ 5,63 $\times 10^{-5}$
	<b>Média <math>\pm</math> s</b>	<b>0,46 <math>\pm</math> 0,017</b>	<b>0,49 <math>\pm</math> 0,029</b>	<b>1,07 <math>\pm</math> 0,025</b>	<b>6,63 <math>\pm</math> 2,805</b>	<b>6,61 <math>\pm</math> 2,829</b>
MPVPX -2	500	0,46 $\pm$ 0,003	0,49 $\pm$ 0,41	1,07 $\pm$ 0,052	6,52 $\pm$ 0,048	9,52 $\pm$ 3,240
	600	0,45 $\pm$ 0,012	0,49 $\pm$ 0,030	1,09 $\pm$ 0,015	8,16 $\pm$ 0,003	4,97 $\pm$ 0,028
	710	0,44 $\pm$ 0,005	0,46 $\pm$ 0,182	1,05 $\pm$ 0,011	4,35 $\pm$ 0,015	4,87 $\pm$ 0,0
	<b>Média <math>\pm</math> s</b>	<b>0,45 <math>\pm</math> 0,010</b>	<b>0,49 <math>\pm</math> 0,017</b>	<b>1,07 <math>\pm</math> 0,020</b>	<b>6,59 <math>\pm</math> 1,787</b>	<b>6,45 <math>\pm</math> 2,656</b>
MPVPX -4	500	0,43 $\pm$ 0,011	0,44 $\pm$ 0,004	1,03 $\pm$ 0,032	3,38 $\pm$ 3,04	4,80 $\pm$ 4,716
	600	0,39 $\pm$ 0,023	0,40 $\pm$ 0,032	1,02 $\pm$ 0,020	1,95 $\pm$ 1,961	3,23 $\pm$ 2,801
	710	0,039 $\pm$ 0,0004	0,39 $\pm$ 0,007	1,01 $\pm$ 0,021	1,17 $\pm$ 2,026	1,52 $\pm$ 2,626
	<b>Média <math>\pm</math> s</b>	<b>0,40 <math>\pm</math> 0,023</b>	<b>0,41 <math>\pm</math> 0,026</b>	<b>1,02 <math>\pm</math> 0,010</b>	<b>2,17 <math>\pm</math> 1,121</b>	<b>3,18 <math>\pm</math> 1,640</b>
MPVPX -6	500	0,41 $\pm$ 0,008	0,43 $\pm$ 0,013	1,05 $\pm$ 0,032	4,56 $\pm$ 2,888	4,87 $\pm$ 0,107
	600	0,41 $\pm$ 0,006	0,42 $\pm$ 0,780	1,02 $\pm$ 0,021	1,95 $\pm$ 2,002	1,64 $\pm$ 2,846
	710	0,39 $\pm$ 0,003	0,39 $\pm$ 0,008	1,01 $\pm$ 0,021	1,17 $\pm$ 2,026	1,052 $\pm$ 2,63
	<b>Média <math>\pm</math> s</b>	<b>0,40 <math>\pm</math> 0,011</b>	<b>0,42 <math>\pm</math> 0,021</b>	<b>1,03 <math>\pm</math> 0,021</b>	<b>2,56 <math>\pm</math> 1,775</b>	<b>2,68 <math>\pm</math> 1,900</b>
MPVPX -8	500	0,44 $\pm$ 0,004	0,44 $\pm$ 0,004	1,0 $\pm$ 0,0	0,0 $\pm$ 0,0	0,0 $\pm$ 0,0
	600	0,43 $\pm$ 0,015	0,44 $\pm$ 0,007	1,02 $\pm$ 0,022	2,10 $\pm$ 2,083	3,28 $\pm$ 5,685
	710	0,41 $\pm$ 0,003	0,42 $\pm$ 0,003	1,02 $\pm$ 0,0	2,04 $\pm$ 4,21 $\times 10^{-8}$	3,27 $\pm$ 2,833
	<b>Média <math>\pm</math> s</b>	<b>0,43 <math>\pm</math> 0,015</b>	<b>0,43 <math>\pm</math> 0,011</b>	<b>1,01 <math>\pm</math> 0,011</b>	<b>1,38 <math>\pm</math> 1,195</b>	<b>2,18 <math>\pm</math> 1,891</b>
MPVPX -10	500	0,40 $\pm$ 0,039	0,42 $\pm$ 0,035	1,05 $\pm$ 0,023	4,43 $\pm$ 2,152	9,44 $\pm$ 3,916
	600	0,46 $\pm$ 0,006	0,48 $\pm$ 0,011	1,05 $\pm$ 0,023	4,43 $\pm$ 2,152	8,10 $\pm$ 2,789
	710	0,46 $\pm$ 0,011	0,48 $\pm$ 0,021	1,05 $\pm$ 0,023	4,43 $\pm$ 2,152	4,81 $\pm$ 4,720
	<b>Média <math>\pm</math> s</b>	<b>0,44 <math>\pm</math> 0,035</b>	<b>0,46 <math>\pm</math> 0,035</b>	<b>1,05 <math>\pm</math> 0,0</b>	<b>4,43 <math>\pm</math> 0,0</b>	<b>7,45 <math>\pm</math> 2,382</b>

O lote refere-se à formulação utilizada; Os algarismos após a sigla indicam a concentração da dispersão aglutinante.

Para verificar a significância do grau de dispersão entre os valores individuais das frações 500–710  $\mu\text{m}$ , de cada formulação, aplicou-se análise de variância unifatorial nos resultados da densidade bruta e da densidade de compactação. As diferenças entre os dados não revelaram significância estatística ( $\alpha = 0,05$ ), dessa forma, os resultados foram analisados considerando-se a média da faixa granulométrica (tab. A.39, anexos).

Os valores médios da densidade bruta e densidade de compactação das combinações da variedade de celulose microcristalina com o tipo de desintegrante

foram expressos em gráfico de barras (fig 52), podendo-se, dessa forma perceber que a utilização de Avicel PH 101 ou Microcel MC 101 foi fator preponderante.

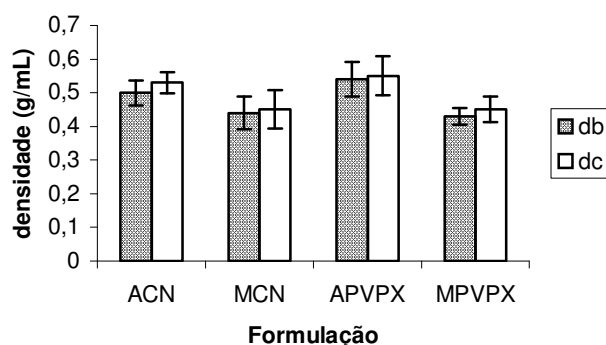


Figura 52. Valores médios da densidade bruta e densidade de compactação dos grânulos obtidos no processo de extrusão/esferonização.

A análise de variância, com três fatores (tab. A.40, anexos), comprovou a maior significância do tipo de material de enchimento (fator B) conforme pôde ser visto na figura 52. A concentração da dispersão aglutinante (fator A) exerceu influência significativa nos valores de ambas as densidades em função do aumento da consistência da massa úmida, acarretando com isso o aumento do diâmetro dos grânulos.

O tipo de desintegrante (fator C) causou efeito relevante apenas na densidade de compactação, não tendo importância estatística na densidade bruta dos grânulos. Os dois tipos de desintegrantes utilizados na constituição dos grânulos, por possuírem diferentes características de superfície e morfologia, exercem influência no rearranjo sofrido pelos grânulos quando, submetidos ao movimento de compactação imposto pelo equipamento no momento do teste.

As interações da concentração da dispersão aglutinante com a variedade de celulose microcristalina ou com o tipo de desintegrante (AB e AC) afetaram na mesma magnitude os resultados de ambas as densidades. As interações da variedade da celulose microcristalina com o tipo de desintegrante (BC) também influíram sobre os valores das densidades, assim como a interação entre os três fatores. Todos porém com intensidade muito inferior à apresentada pelo material de enchimento, componente majoritário na formulação.

O FH foi utilizado para relacionar as densidades de trabalho (db e dc), revelando a estabilidade de compactação das formulações produzidas pelo método empregado. Os valores médios para cada uma das quatro combinações foram  $1,04 \pm 0,02$  para ACN,  $1,09 \pm 0,129$  para MCN,  $1,04 \pm 0,020$  para APVPX e  $1,1 \pm 0,130$  para MPVPX.

A análise estatística, empregando análise fatorial com três fatores, das respostas deste parâmetro, mostrou que a concentração da dispersão aglutinante (A) foi o fator determinante deste ensaio, o maior poder adesivo ocasionado pelo acréscimo da concentração deve ter diminuído as irregularidades da superfície.

A variedade de celulose microcristalina (B) e o tipo de desintegrante (C) não exerceram efeito significativo no modo como os grânulos se rearranjaram, o que estaria implicado com a estabilidade espacial da formulação (tab. A.41). O primeiro pelas similitudes morfológicas e o segundo provavelmente pela baixa concentração.

A interação entre a concentração da dispersão do agente aglutinante com o tipo da variedade de celulose microcristalina (AB) apresentou intensidade elevada sugerindo que a influência da adesividade do aglutinante sobre estes adjuvantes de estrutura fibrosa é decisiva para o rearranjo espacial dos grânulos.

Também a interação entre a variedade de celulose microcristalina com o agente desagregante foi significativa, mas cerca de 50 % inferior à primeira. É possível inferir que as diferenças estruturais entre croscarmelose sódica e crospovidona tenham corroborado para este fenômeno. As interações dupla (AC) e tripla (ABC) embora estatisticamente significativas, ocuparam papel secundário sobre os parâmetros de empacotamento.

O IC foi empregado como indicativo da capacidade de compressibilidade do material. A representação gráfica do comportamento de IC em função do aumento da concentração da dispersão aglutinante, pode ser visualizado na figura 53. Os perfis para cada variedade de celulose microcristalina foram mais similares entre si. Os valores médios para cada uma das quatro combinações foram  $4,18 \pm 2,427$  para ACN,  $3,54 \pm 2,027$  para MCN,  $3,44 \pm 1,780$  para APVPX e  $3,96 \pm 2,284$  para MPVPX.

Dos efeitos principais, o fator concentração da dispersão aglutinante (A) foi o que principalmente influenciou o valor obtido para o IC dos grânulos, corroborando para a hipótese de que o aumento da concentração da dispersão aglutinante diminui a capacidade de compressibilidade dos grânulos (tab. A.41). Isto foi observado por BECKER e colaboradores (1997), que ao testar diferentes tipos e concentrações de aglutinantes, perceberam aumento de 45 % da dureza dos grânulos, decorrente da presença de aglutinante na formulação.

A interação da variedade do material de enchimento com a concentração da dispersão aglutinante (AB) demonstrou significância estatística, embora com intensidade inferior. Apesar de Avicel PH 101 e Microcel MC 101 serem matérias-primas similares, as diferenças das características tecnológicas, tais como distribuição granulométrica, decorrem em diferentes comportamentos quando utilizadas no processo de granulação, mesmo tendo sido empregadas sob as mesmas condições.

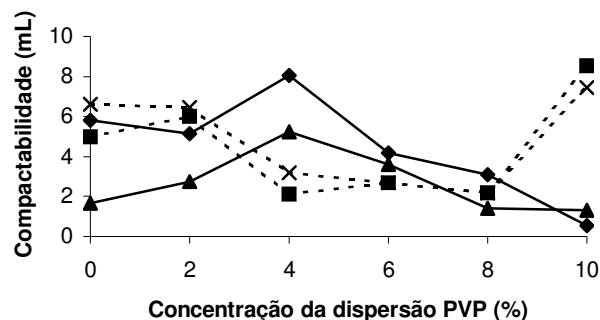


Figura 53. Perfil do comportamento do IC com o aumento da concentração da dispersão aglutinante de PVP (◆ = ACN; ▲ = APVPX; × = MPVPX e ■ = MCN).

Os valores médios da compactabilidade para cada uma das quatro combinações foram  $4,48 \pm 2,54$  (56,82 %) para ACN,  $4,42 \pm 2,57$  (58,19 %) para MCN,  $2,66 \pm 1,55$  (58,23 %) para APVPX e  $4,76 \pm 2,32$  (48,83 %) para MPVPX. Todos os resultados foram menores do que 20 mL, indicando boas propriedades de fluxo e de densificação.

A avaliação da velocidade do fluxo dinâmico, utilizando a mistura das frações compreendidas na faixa de 500-710  $\mu\text{m}$ , forneceu além do valor inferido do

coeficiente de inclinação da reta ( $a$ ), a velocidade de fluxo total calculada da razão massa/tempo (tab. 47). Todos os grânulos apresentaram fluxo livre linear, demonstrando pelos valores de  $r^2$ . Não foram observadas discrepâncias estatísticas entre os valores da velocidade de fluxo total ( $V_{ft}$ ) e a velocidade de fluxo obtida da inclinação das retas de escoamento dinâmico.

Tabela 47. Resultados da análise da regressão linear para as curvas que descrevem o comportamento de fluxo das formulações.

Formulação	% PVP	$r^2$	Equação da reta $y = a \cdot x + b$	$V_f$ (g/s) $\bar{x} \pm s$ (DPR)
ACN	0	0,9866	$y = 11,84 x + 1,01$	$12,91 \pm 0,013$ (1,02)
	2	0,9875	$y = 10,71 x + 1,04$	$11,85 \pm 0,347$ (2,93)
	4	0,9897	$y = 10,85 x + 0,94$	$11,75 \pm 0,078$ (0,67)
	6	0,9951	$y = 8,74 x + 0,78$	$9,43 \pm 0,152$ (1,61)
	8	0,9932	$y = 9,70 x + 0,86$	$10,49 \pm 0,122$ (1,17)
	10	0,9919	$y = 9,83 x + 0,85$	$10,58 \pm 0,102$ (0,96)
MCN	0	0,9959	$y = 7,95 x + 0,60$	$8,35 \pm 0,053$ (0,63)
	2	0,9881	$y = 11,42 x + 1,02$	$12,58 \pm 0,194$ (1,54)
	4	0,9956	$y = 7,74 x + 0,78$	$8,16 \pm 0,028$ (0,33)
	6	0,9972	$y = 6,48 x + 0,63$	$6,83 \pm 0,149$ (2,19)
	8	0,9974	$y = 6,54 x + 0,70$	$6,97 \pm 0,076$ (1,09)
	10	0,9973	$y = 6,51 x + 0,64$	$6,91 \pm 0,023$ (0,33)
APVPX	0	0,9867	$y = 13,47 x + 0,84$	$14,56 \pm 0,297$ (2,04)
	2	0,9879	$y = 11,66 x + 1,05$	$12,87 \pm 0,084$ (0,65)
	4	0,9923	$y = 11,03 x + 0,83$	$12,10 \pm 0,125$ (1,04)
	6	0,9904	$y = 10,63 x + 0,83$	$11,51 \pm 0,273$ (2,37)
	8	0,9904	$y = 10,73 x + 0,86$	$11,58 \pm 0,230$ (1,99)
	10	0,9923	$y = 9,91 x + 0,85$	$10,68 \pm 0,152$ (1,43)
MPVPX	0	0,9930	$y = 9,40 x + 0,84$	$10,12 \pm 0,055$ (0,54)
	2	0,9958	$y = 7,30 x + 1,03$	$8,08 \pm 0,288$ (3,56)
	4	0,9976	$y = 6,33 x + 0,67$	$6,73 \pm 0,135$ (2,01)
	6	0,9973	$y = 6,51 x + 0,67$	$6,92 \pm 0,064$ (0,93)
	8	0,9967	$y = 7,36 x + 0,70$	$7,85 \pm 0,078$ (1,00)
	10	0,9977	$y = 6,48 x + 0,75$	$6,95 \pm 0,075$ (1,08)

$r^2$  = coeficiente de regressão linear;  $V_f$  = velocidade de fluxo;  $a^*$  =  $V_f$  obtida diretamente da equação da reta; % PVP = refere-se a concentração de povidona (PVP) na dispersão aglutinante.

A aplicação do teste-t, como ferramenta estatística, para aceitação ou rejeição da hipótese da nulidade da diferença entre estes valores, concluiu ser possível avaliar este parâmetro através da segunda alternativa ( $t_{\text{calculado}} = |-1,1171| < t_{0,05(46)} = 2,013$ ). Desta forma, a velocidade de fluxo foi analisada pela razão massa e tempo de cada formulação.

A avaliação estatística utilizando análise de variância, com três fatores indicou que tanto os efeitos individuais, da concentração da dispersão aglutinante, da

variedade da celulose microcristalina e do tipo de desintegrante, quanto todas as interações entre estes exerceram efeito sobre os valores obtidos (tab. A.42, anexos).

Assim como para o IC, percebe-se uma semelhança entre os perfis obtidos de cada variedade de celulose microcristalina (fig. 54). Considerando que a movimentação dos grânulos é dependente da força de atrito existente entre os próprios grânulos, e que é decorrente de características como textura de superfície e forma, tanto as características das matérias-primas quanto dos grânulos explicam estas diferenças.

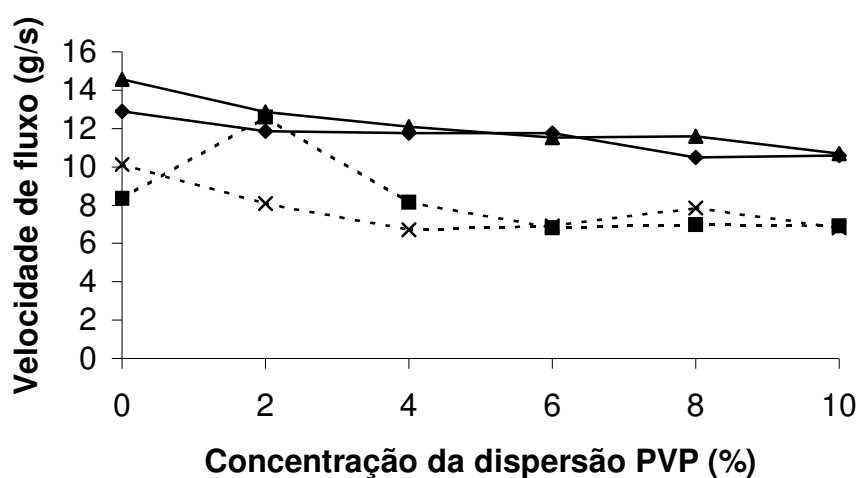


Figura 54. Perfil do das velocidades de fluxo total em função do aumento da concentração da dispersão aglutinante de PVP (◆ = ACN; ▲ = APVPX; × = MPVPX e ■ = MCN).

A resistência mecânica dos grânulos foi medida através da friabilidade (tab. 48), embora tenha se tentado determinar também a dureza dos mesmos utilizando durômetro convencional de comprimidos, tal como SOUSA e colaboradores (2002), porém sem sucesso em função da dificuldade em se estabelecer valores mensuráveis no equipamento.

Os valores encontrados são coerentes com os demais ensaios, percebendo-se que o aumento da concentração da dispersão aglutinante, de maneira geral, conduziu ao aumento da resistência dos grânulos, refletindo em menores valores de friabilidade. Assim como na avaliação do IC, o efeito da concentração da dispersão aglutinante foi o mais intenso (tab. A.43, anexos), podendo-se relacionar o fato da

menor friabilidade refletir formulações que originaram grânulos com maior resistência e, conseqüentemente menor poder de compressibilidade.

Tabela 48. Resultados da friabilidade dos grânulos obtidos no processo de extrusão/esferonização.

Lote % PVP	Friabilidade (%) - $\bar{x} \pm s$ (DPR)					
	0	2	4	6	8	10
ACN	2,11 ± 0,650 (30,82)	2,39 ± 0,300 (12,53)	1,91 ± 0,055 (2,87)	1,41 ± 0,015 (1,05)	1,22 ± 0,025 (2,05)	1,19 ± 0,059 (4,95)
MCN	6,49 ± 1,631 (25,12)	4,10 ± 0,389 (9,48)	0,81 ± 0,097 (12,06)	1,02 ± 0,432 (42,11)	1,41 ± 0,177 (12,52)	1,53 ± 0,453 (29,64)
APVPX	1,12 ± 0,442 (39,41)	3,76 ± 0,089 (2,36)	1,16 ± 0,141 (12,12)	1,46 ± 0,051 (3,51)	1,29 ± 0,032 (2,49)	1,79 ± 0,039 (2,11)
MPVPX	4,0 ± 1,507 (37,71)	1,76 ± 0,088 (4,99)	0,90 ± 0,347 (38,74)	0,97 ± 0,161 (16,60)	1,28 ± 0,164 (12,88)	1,56 ± 0,140 (8,97)

**A** = Avicel PH 101; **M** = Microcel MC 101; **CN** = croscarmelose sódica; **PVPX** = crospovidona; % **PVP** = concentração de PVP na dispersão aglutinante. O lote refere-se à formulação utilizada.

Tanto os efeitos individuais avaliados, quanto as suas interações tiveram influência sobre este parâmetro tecnológico. A comparação dos valores médios da friabilidade, considerando os valores de 4 a 10 % de PVP, revelou um fato interessante: ACN e APVPX, tiveram valores médios de  $1,43 \pm 0,333$  e  $1,43 \pm 0,273$ , respectivamente. Já para MCN e MPVPX os valores foram de  $1,19 \pm 0,335$  e  $1,18 \pm 0,304$ , permitindo uma correlação com a análise de variância. O material de enchimento acarretou efeito estatístico significativo na friabilidade, o que se percebeu pela proximidade dos valores; o desvio padrão dos valores médios parece ter sido mais em conseqüência do tipo de desintegrante utilizado, o que se concluiu pela similitude dos valores. Estas comparações, quando aplicadas na ausência de aglutinante ou na sua concentração mais baixa, perdem o sentido, mostrando maiores variações no comportamento.

Talvez estas mesmas variações anteriormente citadas possam explicar as interações demonstradas na análise de variância. Semelhante ao observado para a análise estatística do efeito dos adjuvantes sobre o fator de Hausner e o índice de compressibilidade (tab. A.41, anexos), a concentração de aglutinante na dispersão (A) e a interação entre este e o tipo de celulose microcristalina (AB) foram os que causaram maior intensidade do efeito sobre a resistência à queda e ao atrito dos grânulos.



A esfericidade ( $\Psi$ ) é um parâmetro importante se tratando de formas esféricas, como pellets, com aplicações passíveis em processos tais como o revestimento, podendo também afetar seu desempenho frente aos diferentes ensaios tecnológicos.

A média geral dos grânulos produzidos neste trabalho pelo método de extrusão/esferonização foi de  $1,01 \pm 0,044$  (4,41 %), estando próximo ao valor de uma esfera que é 1,0. Considerando as médias das quatro combinações entre material de enchimento e tipo de desintegrante e, sem considerar a influência da concentração de aglutinante, as médias foram de  $1,03 \pm 0,041$  (3,98 %) para ACN;  $1,0 \pm 0,051$  (5,1 %) para MCN;  $1,0 \pm 0,040$  (4,0 %) para APVPX e  $1,01 \pm 0,046$  (4,55 %) para MPVPX (tab. 49).

Tabela 49. Resultados da esfericidade dos grânulos obtidos no processo de extrusão/esferonização.

Lote % PVP	Esfericidade ( $\Psi$ ) - $\bar{x} \pm s$ (DPR)					
	0	2	4	6	8	10
ACN	$0,98 \pm 1,141$ (14,44)	$1,02 \pm 0,170$ (16,65)	$1,00 \pm 0,150$ (15,05)	$1,05 \pm 0,157$ (14,98)	$1,03 \pm 0,202$ (19,59)	$1,10 \pm 0,199$ (18,03)
MCN	$1,02 \pm 0,154$ (15,07)	$1,06 \pm 0,174$ (16,45)	$0,99 \pm 0,169$ (17,00)	$0,91 \pm 0,141$ (15,48)	$1,03 \pm 0,234$ (22,64)	$0,99 \pm 0,185$ (18,72)
APVPX	$1,04 \pm 0,168$ (16,25)	$0,98 \pm 0,129$ (13,15)	$1,00 \pm 0,137$ (13,64)	$1,03 \pm 0,169$ (16,39)	$0,93 \pm 0,152$ (16,30)	$1,02 \pm 0,172$ (16,80)
MPVPX	$1,02 \pm 0,195$ (19,14)	$1,04 \pm 0,218$ (20,92)	$0,99 \pm 0,239$ (24,22)	$0,95 \pm 0,193$ (20,35)	$0,98 \pm 0,169$ (17,29)	$1,08 \pm 0,164$ (15,24)

**A** = Avicel PH 101; **M** = Microcel MC 101; **CN** = croscarmelose sódica; **PVPX** = crospovidona; % **PVP** = concentração de PVP na dispersão aglutinante. Os dígitos 0, 2, 4, 6, 8 e 10 referem-se à concentração percentual de PVP. O lote refere-se à formulação utilizada.

Outro fato a se salientar é que, apesar do tempo de esferonização ter sido fixado em dez minutos, uma característica comum a todas as formulações foi um baixo tempo de residência dos grânulos na superfície da placa de esferonização. Sendo assim, a esferonização realmente ocorreu apenas nos primeiros momentos em que a massa dos extrusados era vertida sobre a placa.

No equipamento de esferonização utilizado, as paredes laterais do esferonizador são fixas à base da placa. Uma modificação na estrutura deste de forma que as paredes permaneçam imóveis com a placa girando simultaneamente poderia evitar a aderência dos grânulos às paredes, aumentando a eficiência da esferonização. Outra modificação seria a alteração da conformação da superfície do

prato, de horizontal passaria a ser cônica, aumentando o rolamento dos grânulos na superfície do prato, e, conseqüentemente, melhorando a eficiência do processo.

Foi realizada a análise da superfície das partículas por microscopia eletrônica de varredura, o que permitiu uma complementação do ensaio da determinação da esfericidade.

Confirmando o que havia sido determinado no ensaio anterior, percebe-se, da geometria dos grânulos, que estes possuem formato esferóide, com desvios dos diâmetros médios, o que foi evidenciado pelos desvios padrões relativos do ensaio da esfericidade (fig. 55 a 58).

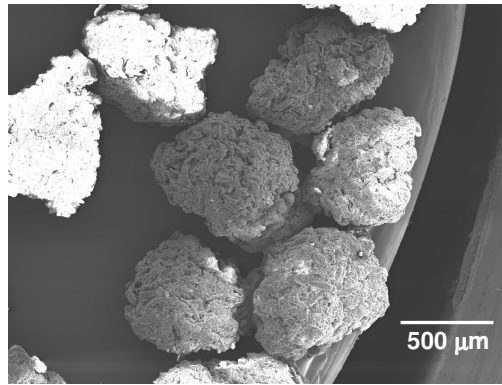


Figura 55. Fotomicrografia dos grânulos de MCN-0 (Microcel MC 101, croscarmelose sódica e água como líquido de aglutinação) com 50 vezes de aumento.

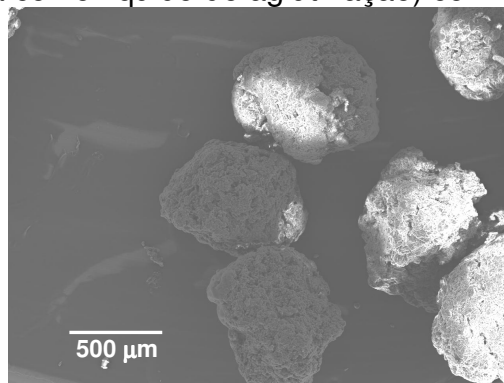


Figura 56. Fotomicrografia dos grânulos de ACN-2 (Avicel PH 101, croscarmelose sódica e solução aquosa de PVP 2 %) com 50 vezes de aumento.

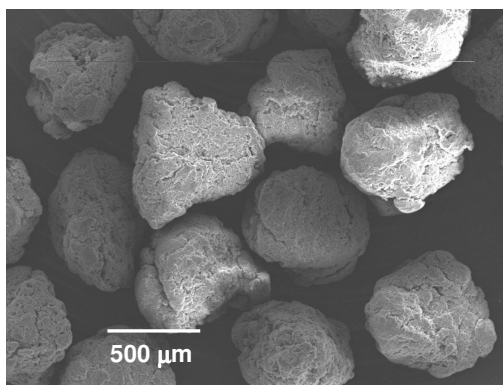


Figura 57. Fotomicrografia dos grânulos de APVPX-0 (Avicel PH 101, crospovidona e água como líquido de aglutinação) com 50 vezes de aumento.

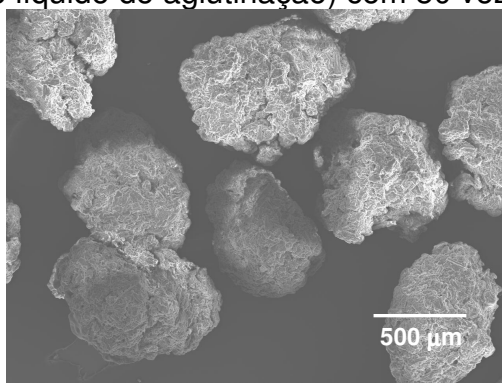


Figura 58. Fotomicrografia dos grânulos de MCN-2 (Microcel MC 101, croscarmelose sódica e solução aquosa de PVP 2 %) com 50 vezes de aumento.

Ao examinar a superfície dos grânulos em maiores aumentos percebe-se a maneira como as partículas de adjuvantes estão unidas. (fig. 59).

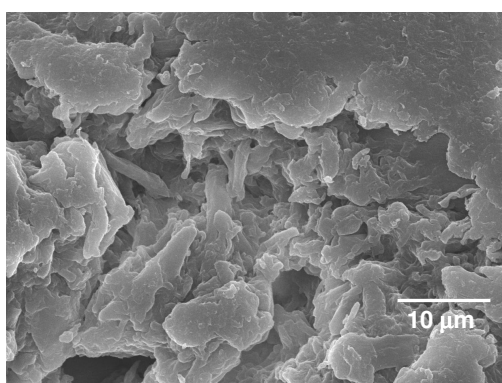


Figura 59. Fotomicrografia dos grânulos de APVPX-0 (Avicel PH 101, crospovidona e água como líquido de aglutinação) com 2500 vezes de aumento.

O processo de extrusão/esferonização não alterou a morfologia dos adjuvantes que constituíram as fases sólidas das misturas dos grânulos, podendo-se distinguir as fibras alongadas da celulose microcristalina e das partículas de crospovidona micronizada aderidas a estas (fig. 60).

Do que foi observado nos ensaios de caracterização, o emprego de dispersão aquosa de PVP produz uma alteração homogênea nas respostas avaliadas, até a concentração de 6 %. Acima deste limite, os grânulos tendem a uma maior resistência mecânica, com formato mais indefinido.

Na seleção das formulações que constituíram os grânulos inertes deformantes, para a etapa seguinte de compressão, considerou-se os seguintes aspectos:

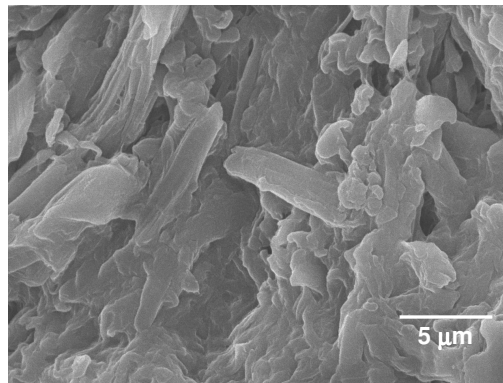


Figura 60. Fotomicrografia dos grânulos de APVPX-2 (Avicel PH 101, crospovidona e solução aquosa de PVP 2 %) com 5000 vezes de aumento.

A utilização de PVP, na concentração de 2 %, produziu maior incremento nos valores do diâmetro médio dos granulados, além dos mesmos terem apresentado os maiores valores das velocidades de fluxo.

O valor da friabilidade dos grânulos produzidos com dispersões aquosas de PVP a 2 % foi interpretada como um indicativo de menor resistência granular, o que neste caso vem de encontro ao objetivo do trabalho, da obtenção de grânulos que se deformem a baixas pressões. Além disso, a microscopia eletrônica evidenciou aspecto altamente poroso dos grânulos, o que poderia permitir um rearranjo mais facilitado quando exercida a força de compressão.

A avaliação do índice de Carr (IC) evidenciou que o incremento da concentração de PVP na dispersão aglutinante acarreta diminuição da capacidade de compressibilidade dos grânulos. Dessa forma, teoricamente, menores concentrações de PVP na dispersão aglutinante, produzirão grânulos com maior capacidade de deformação.

Com vista do exposto acima, optou-se empregar no delineamento fatorial dos grânulos inertes deformantes, constituintes dos comprimidos, somente água como líquido de aglutinação e dispersão aquosa de PVP na concentração de 2 % planejando-se comparar a presença ou ausência deste adjuvante nas características dos comprimidos produzidos.

A próxima etapa do trabalho foi a compressão dos grânulos inertes produzidos utilizando a metodologia de extrusão/esferonização.

### 3.2.2 Obtenção dos comprimidos

#### 3.2.2.1 Obtenção dos grânulos inertes deformantes (*soft pellets*)

A produção dos grânulos ou pellets inertes deformantes empregados na constituição dos complexos farmacêuticos foi realizada seguindo-se a técnica utilizada para a otimização das formulações. Os lotes produzidos foram designados, tal qual na etapa de otimização, de acordo com a formulação. A tabela 50 mostra as condições de operação utilizadas.

Tabela 50. Condições de operação na produção dos grânulos inertes para a compressão.

LOTE	Solução aglutinante	PDA (V/m) (%)	Velocidade de esferonização* $\bar{x}$ (rpm) $\pm$ s (DPR)	Rendimento de produção* (m/m) (%)
<b>ACN-0</b>	Água	58,59	736,83 $\pm$ 381,98 (51,84)	68,68
<b>MCN-0</b>		62,01	645,69 $\pm$ 373,30 (57,81)	79,67
<b>APVPX-0</b>		60,94	1077,39 $\pm$ 288,87 (26,81)	81,60
<b>MPVPX-0</b>		59,07	809,84 $\pm$ 253,69 (31,32)	81,23
<b>ACN-2</b>	Solução aquosa de PVP 2 %	58,59	1240,64 $\pm$ 364,55 (29,38)	73,73
<b>MCN-2</b>		65,36	833,41 $\pm$ 264,09 (31,69)	86,13
<b>APVPX-2</b>		58,59	1181,79 $\pm$ 209,90 (17,76)	80,42
<b>MPVPX-2</b>		59,54	906,19 $\pm$ 241,61 (26,66)	76,93

PDA = proporção de dispersão aglutinante em relação à mistura de pós; **A** = Avicel PH 101; **M** = Microcel MC 101; **CN** = croscarmelose sódica e **PVPX** = crospovidona. Os dígitos 0 e 2 referem-se a concentração percentual de PVP na dispersão aglutinante. \* Os resultados expressam a média dos dois lotes produzidos para compor cada formulação.

O rendimento de produção foi acima de 70 % em todas as formulações, com exceção do lote ACN-0, no entanto, considerando o número de etapas envolvidas e

principalmente os grandes espaços mortos no malaxador, os valores de rendimento foram satisfatórios.

A secagem dos grânulos foi realizada em estufa até que o teor de umidade fosse igual ou inferior a 3 %, aproximando-se do limite máximo para os pellets de omeprazol (tab. 51).

Tabela 51. Resultados da perda por dessecação.

Solução aglutinante	ACN	APVPX	MCN	MPVPX
	Resultados $\bar{x} \pm s$ (DPR)			
Água	2,00 ± 0,060 (3,02)	3,03 ± 0,046 (1,53)	2,00 ± 0,072 (3,60)	2,00 ± 0,061 (3,05)
PVP 2 %	2,99 ± 0,054 (1,82)	2,98 ± 0,066 (2,23)	2,48 ± 0,535 (21,50)	1,96 ± 0,042 (2,13)

Os resultados da análise granulométrica (tab. 52) demonstraram não haver diferença entre os lotes produzidos na etapa de otimização e aqueles produzidos para a compressão ( $t_{\text{calculado}} = | -1,578 | < t_{0,05(14)} = 2,145$  e  $t_{0,01(14)} = 2,977$ ).

Tabela 52. Resultados da análise granulométrica.

Solução aglutinante	ACN	APVPX	MCN	MPVPX
	$d_{50\%}$ - Diâmetro médio ( $\mu\text{m}$ )			
Água	573,52	732,61	645,24	623,68
PVP 2 %	638,16	671,30	647,70	722,67

Os resultados dos parâmetros tecnológicos referentes às propriedades de empacotamento e fluxo encontram-se nas tabelas 53, 54 e 55.

Tabela 53. Resultados das densidades bruta (db) e de compactação (dc), fator de Hausner (FH), índice de Carr (IC) e de compactabilidade (C) para as formulações ACN (Avicel PH 101 e croscarmelose sódica) e APVPX (Avicel PH 101 e crospovidona), na ausência (0) e presença de povidona a 2 % (2) no líquido de aglutinação.

	ACN-0	ACN-2	APVPX-0	APVPX-2
	Resultados $\bar{x} \pm s$ (DPR)			
db (g/mL)	0,483 ± 0,002 (0,42)	0,484 ± 0,007 (1,56)	0,551 ± 0,012 (2,28)	0,589 ± 0,005 (0,90)
dc (g/mL)	0,495 ± 0,002 (0,40)	0,505 ± 0,027 (5,28)	0,589 ± 0,039 (6,67)	0,611 ± 0,015 (2,47)
FH	1,02 ± 0,0003 (0,03)	1,04 ± 0,040 (3,83)	1,07 ± 0,051 (4,82)	1,04 ± 0,034 (3,27)
IC (%)	2,34 ± 0,032 (1,36)	4,03 ± 3,713 (92,23)	6,23 ± 4,439 (71,30)	3,71 ± 3,214 (86,70)
C	1,60 ± 2,766 (173,20)	3,30 ± 2,857 (86,60)	3,19 ± 2,768 (86,80)	6,33 ± 5,487 (86,73)

Tabela 54. Resultados das densidades bruta (db) e de compactação (dc), fator de Hausner (FH), índice de Carr (IC) e de compactabilidade (C) para as formulações MCN (Microcel MC 101 e croscarmelose sódica) e MPVPX (Microcel MC 101 e crospovidona), na ausência (0) e presença de povidona a 2 % (2) no líquido de aglutinação.

	MCN-0	MCN-2	MPVPX-0	MPVPX-2
	Resultados $\bar{x} \pm s$ (DPR)			
db (g/mL)	0,419 ± 0,021 (4,98)	0,389 ± 0,011 (2,75)	0,460 ± 0,027 (5,85)	0,451 ± 0,012 (2,78)
dc (g/mL)	0,438 ± 0,013 (3,02)	0,409 ± 0,004 (1,09)	0,493 ± 0,021 (4,38)	0,472 ± 0,011 (2,40)
FH	1,04 ± 0,025 (2,35)	1,05 ± 0,023 (2,23)	1,07 ± 0,020 (1,91)	1,05 ± 0,023 (2,25)
IC (%)	4,30 ± 2,311 (53,76)	3,83 ± 0,036 (0,95)	6,59 ± 1,787 (27,13)	4,43 ± 2,152 (48,58)
C	6,43 ± 3,920 (60,98)	10,47 ± 5,62 (53,67)	9,67 ± 0,460 (4,76)	4,95 ± 4,467 (100,38)

Apenas o índice de Carr e a velocidade de fluxo demonstraram diferença com relação aos valores obtidos na primeira etapa de produção (tab. A.44, anexos). Quanto ao IC, pode-se, em parte, atribuir às diferenças entre as frações granulométricas, já que se utilizou o valor da média. Outro fato a ser salientado é que, em função da pouca quantidade de amostra disponível, pequenas variações acarretaram valores estatisticamente elevados nos casos dos desvios padrão e coeficientes de variação.

Tabela 55. Resultados da velocidade de fluxo.

Solução aglutinante	ACN	APVPX	MCN	MPVPX
	Resultados $\bar{x} \pm s$ (DPR)			
Água	11,32 ± 0,170 (1,50)	9,73 ± 0,135 (1,39)	8,30 ± 0,004 (0,05)	8,36 ± 0,104 (1,25)
PVP 2 %	9,69 ± 0,0 (0,0)	11,24 ± 0,233 (2,07)	7,93 ± 0,372 (4,69)	8,08 ± 0,288 (3,56)

A = Avicel PH 101; M = Microcel MC 101; CN = croscarmelos sódica e PVPX = crospovidona.

Apesar da velocidade de fluxo ter demonstrado diferença estatisticamente significativa em relação aos lotes produzidos na primeira etapa, este fato deve ser analisado considerando haver uma diferença muito pequena, tanto que, ao se diminuir rigor estatístico para  $\alpha = 0,01$ , esta diferença desaparece.

Os valores de friabilidade (tab. 56) não diferiram em relação aos lotes produzidos na primeira etapa ( $t_{\text{calculado}} = 1,337 < t_{0,05(14)} = 2,145$  e  $t_{0,01(14)} = 2,977$ ).

Tabela 56. Resultados da friabilidade.

Solução aglutinante	ACN	APVPX	MCN	MPVPX
	Resultados $\bar{x} \pm s$ (DPR)			
Água	2,60 ± 0,220 (8,48)	1,31 ± 0,130 (9,91)	3,51 ± 0,272 (7,73)	2,25 ± 0,280 (12,43)
PVP 2 %	2,13 ± 0,126 (5,92)	1,87 ± 0,268 (14,33)	3,20 ± 0,385 (12,05)	1,76 ± 0,088 (4,99)

A = Avicel PH 101; M = Microcel MC 101; CN = croscarmelos sódica e PVPX = crospovidona.

Tabela 56. Resultados da friabilidade.

Solução aglutinante	ACN	APVPX	MCN	MPVPX
	Resultados $\bar{x} \pm s$ (DPR)			
Água	2,60 ± 0,220 (8,48)	1,31 ± 0,130 (9,91)	3,51 ± 0,272 (7,73)	2,25 ± 0,280 (12,43)
PVP 2 %	2,13 ± 0,126 (5,92)	1,87 ± 0,268 (14,33)	3,20 ± 0,385 (12,05)	1,76 ± 0,088 (4,99)

A = Avicel PH 101; M = Microcel MC 101; CN = croscarmelos sódica e PVPX = crospovidona.

### 3.2.2.2 Obtenção dos comprimidos de omeprazol

Os comprimidos de omeprazol foram produzidos seguindo-se planeamento fatorial 2<sup>3</sup>, conforme descrito no item 2.4.3.3. Do total foram obtidas oito formulações (tab. 57).

Tabela 57. Composição das formulações dos comprimidos de omeprazol.

Experimento	Aglutinante (A)	Material de enchimento (B)	Desintegrante (C)	Designação do grânulo
1	Água destilada	Avicel PH 101	Croscarmelose sódica	ACN-0
a	Solução aquosa de PVP 2 % (m/V)	Avicel PH 101	Croscarmelose sódica	ACN-2
b	Água destilada	Microcel MC 101	Croscarmelose sódica	MCN-0
c	Água destilada	Avicel PH 101	Crospovidona	APXPX-0
ab	Solução aquosa de PVP 2 % (m/V)	Microcel MC 101	Croscarmelose sódica	MCN-2
ac	Solução aquosa de PVP 2 % (m/V)	Avicel PH 101	Crospovidona	APVPX-2
bc	Água destilada	Microcel MC 101	Crospovidona	MPVPX-0
abc	Solução aquosa de PVP 2 % (m/V)	Microcel MC 101	Crospovidona	MPVPX-2

Para todas as formulações foram fixadas as concentrações percentuais de cada componente: matéria-prima ativa (99,6 mg de *pellets* de omeprazol), grânulos inertes (195,88 mg), lubrificante (3,32 mg de estearato de magnésio) e fração < 500 µm dos grânulos inertes (33,2 mg). O peso teórico de cada comprimido foi de 332,0 mg.



A quantidade total de grânulos ativos de omeprazol no complexo farmacêutico foi fixada em 30 % (m/m), o que, teoricamente, não deveria trazer problemas na compressão, já que a quantidade de adjuvantes na formulação, por unidade farmacêutica, é maior do que 30 % (SCHMIDT, 1999). Isto equivale a 10 mg de fármaco, considerando-se grânulos a 10 %.

Os ensaios de caracterização das propriedades de empacotamento dos complexos farmacêuticos (CF), originados das misturas dos componentes de cada formulação (tab. 57) demonstraram comportamento uniforme (tab. 58 e 59).

Tabela 58. Resultados das densidades bruta (db) e de compactação (dc) e fator de Hausner (FH) avaliados nos complexos farmacêuticos ACN (Avicel PH 101 e croscarmelose sódica) e APVPX (Avicel PH 101 e crospovidona).

	ACN-0	ACN-2	APVPX-0	APVPX-2
Resultados $\bar{x} \pm s$ (DPR)				
db (g/mL)	0,689 ± 0,005 (0,67)	0,627 ± 0,014 (2,22)	0,584 ± 0,028 (4,71)	0,621 ± 0,022 (3,59)
dc (g/mL)	0,705 ± 0,014 (2,01)	0,634 ± 0,004 (0,69)	0,622 ± 0,012 (1,93)	0,640 ± 0,030 (4,63)
FH	1,02 ± 0,020 (1,98)	1,01 ± 0,018 (0,69)	1,07 ± 0,031 (2,95)	1,03 ± 0,030 (2,94)

O algarismo após a abreviatura indica a concentração percentual de povidona na dispersão aglutinante.

Tabela 59. Resultados das densidades bruta (db) e de compactação (dc) e fator de Hausner (FH) avaliados nos complexos farmacêuticos MCN (Microcel MC 101 e croscarmelose sódica) e MPVPX (Microcel MC 101 e crospovidona).

	MCN-0	MCN-2	MPVPX-0	MPVPX-2
Resultados $\bar{x} \pm s$ (DPR)				
db (g/mL)	0,541 ± 0,003 (0,52)	0,535 ± 0,007 (1,32)	0,584 ± 0,013 (2,30)	0,579 ± 0,010 (1,64)
dc (g/mL)	0,551 ± 0,009 (1,66)	0,544 ± 0,002 (0,39)	0,616 ± 0,007 (1,18)	0,590 ± 0,018 (2,97)
FH	1,02 ± 0,016 (1,53)	1,02 ± 0,015 (1,49)	1,05 ± 0,033 (3,19)	1,02 ± 0,017 (2,94)

O algarismo após a abreviatura indica a concentração percentual de povidona na dispersão aglutinante.

As densidades bruta e de compactação foram avaliadas através do FH, demonstrando estabilidade de empacotamento com valores variando em uma estreita faixa de 1,01 a 1,07. Os resultados obtidos individualmente pelos pellets de omeprazol e pelos grânulos inertes explicam este comportamento dos CF.

Este comportamento demonstra que os adjuvantes não exerceram influência significativa, sendo estas propriedades dependentes exclusivamente das características dos pellets e dos grânulos inertes.

A produção dos comprimidos de cada formulação iniciou após ajuste da máquina de compressão, a partir de dez ciclos de compressão, obedecendo às especificações da F. Bras. IV quanto à faixa de aceitação da variação de peso médio para comprimidos com mais de 250 mg. A faixa de dureza aceitável foi estabelecida entre 40 e 60 N. Realizou-se o controle em processo destes parâmetros a cada 50 comprimidos.

### 3.2.2.2.1 Caracterização e avaliação dos comprimidos de omeprazol

Os comprimidos apresentaram superfície levemente rugosa, provavelmente em função da diferença de densidades entre os grânulos ativos e os inertes. Além disso, o baixo grau de umidade intragranular pode ter diminuído o grau de ligação interparticular, como pode ser observado nas figuras 61 e 62.

No aspecto geral, as formulações que continham Avicel PH 101 como material de enchimento apresentaram superfície mais lisa e aspecto mais brilhante do que as formulações que utilizaram Microcel MC 101.

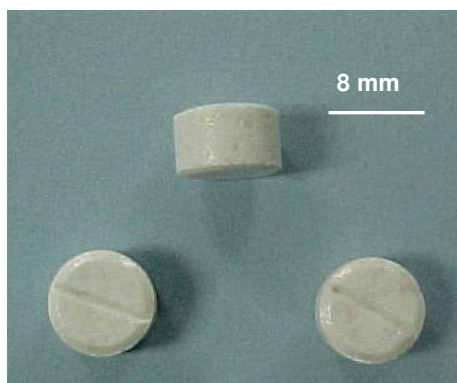


Figura 61. Comprimidos da formulação ACN-0 (Avicel PH 101, croscarmelose sódica e água como líquido de aglutinação).



Figura 62. Comprimidos da formulação MPVPX-2 (Microcel MC 101, crospovidona e solução aquosa de PVP 2 % como líquido de aglutinação).

A F. Bras. IV estabelece, para comprimidos com mais de 250 mg, limites de variação de  $\pm 5\%$  para o peso médio. Neste caso, o peso teórico médio dos comprimidos foi de 332 mg, aceitando-se como valores máximo e mínimo 348,6 e 315,4 mg, respectivamente. Os resultados para este ensaio (tab. 60) demonstram que todos os lotes produzidos cumpriram com as especificações farmacopéicas, não havendo diferença deste parâmetro entre as formulações, indicando assim, as adequadas propriedades de fluxo e estabilidade de empacotamento destes. Dessa forma, os valores médios foram  $334,35 \text{ mg} \pm 2,930$  (0,87 %) e  $330,77 \text{ mg} \pm 0,645$  (0,19 %) respectivamente para comprimidos com pellets inertes contendo Avicel PH 101 e Microcel MC 101.

Tabela 60. Resultados do peso médio (mg) dos comprimidos.

	ACN	APVPX	MCN	MPVPX
<b>Solução aglutinante</b>	<b>Resultados <math>\bar{x} \pm s</math> (DPR)</b>			
<b>Água</b>	$332,3 \pm 3,92$ (1,18)	$333,1 \pm 3,45$ (1,03)	$330,6 \pm 7,63$ (2,31)	$330,6 \pm 5,27$ (1,59)
<b>PVP 2 %</b>	$333,3 \pm 7,99$ (2,40)	$338,7 \pm 7,79$ (2,30)	$331,7 \pm 9,42$ (2,84)	$330,2 \pm 5,05$ (1,53)

**A** = Avicel PH 101; **M** = Microcel MC 101, **CN** = croscarmelose sódica; **PVPX** = crospovidona; Resultados expressos pela média (mg)  $\pm s$  (DPR).

A análise do planejamento fatorial, utilizando o método dos contrastes (tab. 61) demonstrou que apenas o tipo de celulose microcristalina exerceu efeito significativo nos resultados. A presença da Avicel PH 101 nos grânulos promoveu o aumento do peso médio, causada pelo seus grânulos.

Tabela 61. Resultados da análise de variância dos dados de peso médio dos comprimidos.

Fonte de variação	Estimação E/I	GL	SQ	QM	Fcalculado
A	+ 1,825	1	66,613	66,613	1,514
B	- 3,575	1	255,613	255,613	5,810*
C	+ 1,175	1	27,613	27,613	0,628
AB	- 1,475	1	43,513	43,513	0,989
AC	+ 2,583	1	12,013	12,013	0,273
BC	- 1,925	1	74,110	74,110	1,684
ABC	- 1,525	1	46,513	46,513	1,057
ERRO		72	3167,701	43,996	
<b>TOTAL</b>		<b>79</b>	<b>3693,686</b>		

**A** = ausência ou presença (PVP a 2 %, m/V) de aglutinante; **B** = material de enchimento; **C** = tipo de desintegrante; **E/I** = estimação dos efeitos e interações; **GL** = graus de liberdade; **SQ** = soma dos quadrados; **QM** = quadrado médio;  $F_{0.05(1,72)} = 3,974$ ;  $F_{0.01(1,72)} = 7,00$ .

Durante a produção dos comprimidos a altura da câmara de compressão foi ajustada individualmente para cada formulação. Considerando-se que as densidades bruta dos CF que empregaram Avicel PH 101 são maiores do que

aquelas com Microcel MC 101, o volume de CF necessário para preencher o espaço total da câmara, foi conseqüentemente maior.

Os resultados da espessura e do diâmetro médio dos comprimidos estão descritos nas tabelas 60 e 61.

Tabela 62. Resultados do diâmetro (mm) dos comprimidos de omeprazol.

	ACN	APVPX	MCN	MPVPX
<b>Solução aglutinante</b>	<b>Resultados <math>\bar{x} \pm s</math> (DPR)</b>			
<b>Água</b>	8,06 ± 0,006 (0,07)	8,05 ± 0,012 (0,15)	8,09 ± 0,007 (0,08)	8,08 ± 0,004 (0,04)
<b>PVP 2 %</b>	8,07 ± 0,002 (0,03)	8,08 ± 0,004 (0,05)	8,07 ± 0,002 (0,03)	8,04 ± 0,017 (0,21)

**A** = Avicel PH 101; **M** = Microcel MC 101, **CN** = croscarmelose sódica; **PVPX** = crospovidona; Resultados expressos pela média (mm) ± s (DPR).

Tabela 63. Resultados da espessura (mm) dos comprimidos de omeprazol.

	ACN	APVPX	MCN	MPVPX
<b>Solução aglutinante</b>	<b>Resultados <math>\bar{x} \pm s</math> (DPR)</b>			
<b>Água</b>	5,00 ± 0,016 (0,31)	5,07 ± 0,022 (0,43)	5,85 ± 0,010 (0,17)	5,28 ± 0,011 (0,21)
<b>PVP 2 %</b>	5,30 ± 0,016 (0,30)	5,17 ± 0,054 (1,05)	5,56 ± 0,026 (0,47)	5,53 ± 0,020 (0,36)

**A** = Avicel PH 101; **M** = Microcel MC 101, **CN** = croscarmelose sódica; **PVPX** = crospovidona; Resultados expressos pela média (mm) ± s (DPR).

Ao observar os valores médios para cada um dos três fatores analisados, presença ou ausência de aglutinante, material de enchimento e desintegrante, é possível perceber a variação provocada pelos diferentes adjuvantes utilizados. Esta constatação foi confirmada pela avaliação estatística dos dados. As diferenças das espessuras foram provocadas pelas db dos CF que conduziram ao ajuste do volume de enchimento adequado à cada formulação. Neste caso, estas alterações na máquina interferiram mais fortemente do que os possíveis efeitos manifestados pelos fatores.

A tabela 64 apresenta o resultado da análise fatorial para o parâmetro diâmetro do comprimido. Considerando que todas as formulações foram obtidas com as mesmas ferramentas de compressão, ou seja, o diâmetro da matriz foi constante, as variações dos diâmetros dos comprimidos, após a ejeção, indicam o grau de relaxamento das estruturas quando terminada a existência de pressão externa.

O efeito individual predominante sobre a dilatação radial dos comprimidos foi causado pela troca do desintegrante (C). O emprego da crospovidona provocou maior relaxamento estrutural. A forma e a estrutura da croscarmelose sódica devem conceder a este adjuvante características mais elásticas.

Também a troca de Avicel PH 101 por Microcel MC 101 (B) ocasionou um aumento do diâmetro médio dos comprimidos após a ejeção da câmara de compressão, sugerindo uma maior elasticidade para este último adjuvante.

Tabela 64. Análise de variância dos dados do diâmetro médio dos comprimidos.

Fonte de variação	Estimação E/I	GL	SQ	QM	Fcalculado
A	- 0,003	1	0,0002	0,0002	2,880
B	+ 0,006	1	0,0007	0,0007	10,080*
C	- 0,010	1	0,0019	0,0019	27,360*
AB	- 0,024	1	0,0116	0,0116	167,04*
AC	- 0,001	1	0	0	0
BC	- 0,009	1	0	0	0
ABC	- 0,011	1	0,0025	0,0025	36*
ERRO		72	0,005	0,001	
<b>TOTAL</b>		<b>79</b>	<b>0,020</b>		

A = ausência ou presença (PVP a 2 %, m/V) de aglutinante; B = material de enchimento; C = tipo de desintegrante; E/I = estimação dos efeitos e interações; GL = graus de liberdade; SQ = soma dos quadrados; QM = quadrado médio;  $F_{.05(1,72)} = 3,974$ ;  $F_{.01(1,72)} = 7,00$ .

Para comparar as possíveis alterações das medidas de peso médio, diâmetro e espessura, foi aplicado, individualmente para cada formulação, teste-t bicaudal ( $\alpha = 0,05$ ), comparando os valores destes parâmetros no dia da produção (0 hora) e após, no mínimo, 24 horas. As amostras foram mantidas em dessecador.

As variações dos valores de peso médio não mostraram significância estatística (tab. 65), excluindo-se assim, a possibilidade de sorção ou dessorção de umidade pelos compactos, ou estas não puderam ser mensurados.

Tabela 65. Comparação dos valores de t calculado das variações de peso médio, diâmetro médio e altura dos comprimidos no dia da compressão e após, no mínimo 24 horas.

Formulação	Peso médio	Espessura (mm)	Diâmetro (mm)
ACN-0	-0,355	-3,705 *	-2,981 *
ACN-2	0,373	-5,166 *	-1,041
MCN-0	-1,585	-35,560 *	-16,487 *
MCN-2	0,556	-0,400	3,041*
APVPX-0	0,552	-1,560	-7,017 *
APVPX-2	-0,221	-1,483	4,294*
MPVPX-0	0,316	0,773	1,362
MPVPX-2	0,244	-0,592	-0,161

Valores expressos em  $t_{calculado}$ ;  $t_{.05(18)} = 2,101$ .

Sendo assim, o cálculo dos volumes normatizados dos comprimidos de cada formulação representou um artifício matemático que relacionou os parâmetros espessura e diâmetro, possibilitando assim a sua análise em conjunto (tab. 66).

Tabela 66. Valores das variações do peso médio ( $\Delta p$ ), da espessura ( $\Delta h$ ) e do diâmetro ( $\Delta d$ ) dos comprimidos no dia da compressão e após, no mínimo 24 horas.

Formulação	$\Delta p$ (mg)	$\Delta h$ (mm)	$\Delta d$ (mm)
ACN-0	1	0,0407	0,0173
ACN-2	- 1,3	0,0373	0,0021
MCN-0	5,4	0,196	0,0676
MCN-2	- 2,3	0,0044	- 0,0044
APVPX-0	- 1,5	0,0266	- 0,0266
APVPX-2	0,6	0,0281	- 0,0073
MPVPX-0	- 0,8	- 0,0052	- 0,0019
MPVPX-2	- 0,6	0,0105	0,0024

A avaliação estatística das variações da espessura e do diâmetro revelaram existir um relaxamento após a estabilização do comprimido (tab. 67 e 68).

Houve o relaxamento com a conseqüente expansão para a maioria das formulações que não continham aglutinante (2 % de PVP) no líquido de aglutinação.

Para o diâmetro o efeito mais pronunciado foi causado pelo fator A. A presença de PVP (2 %) no líquido de aglutinação causou uma redução da expansão, demonstrando que a sua presença favorece a manutenção das ligações formadas durante a compressão. Esta maior estabilidade, no entanto, parece ser do tipo elástico, já que a estabilidade da dureza, para este fator, sofreu a maior influência negativa com a presença deste adjuvante.

Tabela 67. Análise da variância da variação do diâmetro médio dos comprimidos.

Fonte de variação	Estimação E/I	GL	SQ	QM	Fcalculado
A	-0,029	1	0,017	0,017	60,093*
B	0,006	1	0,001	0,001	3,535
C	-0,0157	1	0,005	0,005	17,674*
AB	-0,005	1	0	0	0,000
AC	0,014	1	0,004	0,004	14,140*
BC	-0,016	1	0,005	0,005	17,674*
ABC	0,024	1	0,011	0,011	38,884*
ERRO		72	0,043	0,0003	
<b>TOTAL</b>		<b>79</b>	<b>0,086</b>		

A = ausência ou presença (PVP a 2 %, m/V) de aglutinante; B = material de enchimento; C = tipo de desintegrante; E/I = estimativa dos efeitos e interações; GL = graus de liberdade; SQ = soma dos quadrados; QM = quadrado médio;  $F_{.05 (1,72)} = 3,974$ ;  $F_{.01 (1,72)} = 7,00$ .

O efeito individual com a segunda maior intensidade foi causada pelo desintegrante (C), a substituição da croscarmelose sódica por crospovidona exerceu influência redutora da expansão. A croscarmelose sódica, por sua estrutura fibrilar justifica, pela sua elasticidade, este comportamento.

Tabela 68. Análise de variância da variação da espessura dos comprimidos.

Fonte de variação	Estimação E/I	GL	SQ	QM	Fcalculado
A	-0,043	1	0,038	0,038	24,897*
B	0,019	1	0,007	0,007	4,586*
C	-0,055	1	0,062	0,062	40,621*
AB	-0,044	1	0,040	0,040	26,207*
AC	0,050	1	0,058	0,058	38,00*
BC	-0,42	1	0,035	0,035	22,931*
ABC	0,050	1	0,049	0,049	32,103*
ERRO		72	0,232	0,0015	
<b>TOTAL</b>		<b>79</b>	<b>0,521</b>		

A = ausência ou presença (PVP a 2 %, m/V) de aglutinante; B = material de enchimento; C = tipo de desintegrante; E/I = estimativa dos efeitos e interações; GL = graus de liberdade; SQ = soma dos quadrados; QM = quadrado médio;  $F_{.05 (1,72)} = 3,974$ ;  $F_{.01 (1,72)} = 7,00$ .

O uso das celulosas microcristalinas, devido à sua alta similaridade, não causou efeitos diferenciados nas expansões lineares dos comprimidos.

A estabilidade volumétrica, medida esta que leva em consideração os parâmetros diâmetro e altura, foi avaliada através da variação do volume normalizado, considerando o volume ocupado pela mesma massa de CF e espaços intragranulares.

Como observado para as dimensões lineares houve comportamentos diferenciados da estabilidade volumétrica com as formulações. A maioria sofreu expansão espacial, indicando diversos graus de relaxamento. Somente para uma formulação foi constatada retração volumétrica (tab. 69).

Tabela 69. Valores médios dos volumes normalizados no dia da compressão (hora zero) e após 24 horas (hora 24), com a respectiva variação ( $\Delta V$ ).

Formulação	V (mm <sup>3</sup> /mg) – hora 0	V (mm <sup>3</sup> /mg) – hora 24	$\Delta V$
ACN-0	0,7677	0,7734	0,006
ACN-2	0,8133	0,8258	0,012
MCN-0	0,9299	0,9416	0,012
MCN-2	0,7804	0,7851	0,005
APVPX-0	0,8574	0,8612	0,004
APVPX-2	0,7827	0,7824	0,000
MPVPX-0	0,8189	0,8189	0,000
MPVPX-2	0,8502	0,8086	- 0,042

A análise da variância (tab. 70) demonstrou que a presença de desintegrante foi o responsável pela maior estabilidade volumétrica, indicando ser um agente que interfere na elasticidade das ligações produzidas pelas forças de compactação. Ainda, a presença da povidona foi a responsável pela manutenção da estabilidade.

Tabela 70 Análise de variância dos dados do volume normalizado para os comprimidos.

Fonte de variação	Estimação E/I	GL	SQ	QM	Fcalculado
A	- 4,300	1	396,767	396,767	48,511*
B	1,639	1	53,743	53,743	7,051*
C	- 4,091	1	334,848	334,848	43,930*
AB	- 2,777	1	154,262	154,262	20,238*
AC	3,907	1	305,254	305,254	40,047*
BC	- 3,386	1	229,334	229,334	30,087*
ABC	4,291	1	368,297	368,297	48,318*
ERRO		72	548,812	7,622	
<b>TOTAL</b>		<b>79</b>	<b>2364,317</b>		

A = ausência ou presença (PVP a 2 %, m/V) de aglutinante; B = material de enchimento; C = tipo de desintegrante; E/I = estimação dos efeitos e interações; GL = graus de liberdade; SQ = soma dos quadrados; QM = quadrado médio;  $F_{.05(1,72)} = 3,974$ ;  $F_{.01(1,72)} = 7,00$ .

A determinação da dureza é uma medida indireta do grau de consolidação dos comprimidos (formação de ligações sólido-sólido, devidas à diminuição da energia livre de superfície das partículas sólidas) (LACHAMAN *et al.*, 1986). É um indicativo da capacidade de permanecerem intactos quando são submetidos às condições de produção, distribuição e uso.

Para este parâmetro todas as formulações cumpriram com o requisito da F. Bras. IV, de no mínimo, 30 N (tabela 71).

Tabela 71. Resultados da dureza dos comprimidos após 24 horas.

	ACN	APVPX	MCN	MPVPX
<b>Solução aglutinante</b>	<b>Resultados <math>\bar{x} \pm s</math> (DPR)</b>			
<b>Água</b>	49,60 ± 0,651(0,131)	38,70 ± 0,458 (0,118)	36,35 ± 0,275 (0,756)	44,20 ± 0,638 (0,144)
<b>PVP 2 %</b>	49,30 ± 0,454(0,921)	38,50 ± 0,446 (0,116)	45,90 ± 0,326 (0,711)	36,50 ± 0,407 (0,111)

A = Avicel PH 101; M = Microcel MC 101, CN = croscarmelose sódica; PVPX = crospovidona; Resultados expressos pela média (N) ± s (DPR).

A avaliação estatística dos resultados não demonstrou influência dos adjuvantes isolados ou em combinação (tab. 72).



Percebeu-se uma diminuição significativa da dureza quando se realizou o teste na fase de caracterização dos comprimidos, já que a máquina de compressão foi ajustada para a faixa de dureza de 40 a 60 N, indicando uma alteração da conformação da estrutura interna dos comprimidos, durante o procedimento da compressão (tab. A.44, anexos).

Tabela 72. Análise de variância dos resultados de dureza dos comprimidos.

Fonte de variação	Estimacão E/I	GL	SQ	QM	Fcalculado
A	- 2,075	1	86,113	86,113	0,095
B	- 5,700	1	649,80	649,80	0,719
C	- 3,425	1	234,613	234,613	0,260
AB	- 1,775	1	63,010	63,010	0,070
AC	- 1,900	1	72,20	72,20	0,080
BC	+ 7,425	1	1102,613	1102,613	1,220
ABC	- 1,95	1	76,05	76,05	0,084
ERRO		152	137380,60	903,82	
<b>TOTAL</b>		<b>159</b>	<b>139665,0</b>		

**A** = ausência ou presença (PVP a 2 %, m/V) de aglutinante; **B** = material de enchimento; **C** = tipo de desintegrante; **E/I** = estimacão dos efeitos e interações; **GL** = graus de liberdade; **SQ** = soma dos quadrados; **QM** = quadrado médio;  $F_{.05 (1,152)} = 3,903$ ;  $F_{.01 (1,152)} = 6,805$ .

Os valores de dureza obtidos logo após a compressão (hora 0) foram comparados com os valores obtidos após 24 horas (d24) (fig. 63), demonstrando significância estatística, quando se aplicou teste-t bicaudal ( $\alpha = 0,05$ ) em todas as formulações.

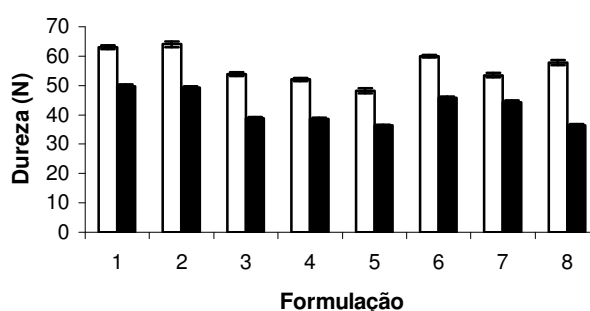


Figura 63. Valores médios de dureza logo após a ejeção da máquina de compressão (□) e 24 horas após (■); 1 = ACN-0; 2 = ACN-2; 3 = APVPX-0; 4 = APVPX-2; 5 = MCN-0; 6 = MCN-2; 7 = MPVPX-0 e 8 = MPVPX-2.

A análise da variância da alteração da dureza dos comprimidos comprovou que houve redução da resistência ao esmagamento dos comprimidos após 24 horas (tab. 73), indicando que as forças de compactação conduziram a massa comprimida

a um sistema energeticamente desfavorável, conforme detectado em outros trabalhos (VOIGT e FAHR, 2000).

Tabela 73. Análise de variância dos resultados de variação dureza dos comprimidos logo após a ejeção e 24 horas.

Fonte de variação	Estimação E/I	GL	SQ	QM	Fcalculado
A	-4,922	1	484,62	484,62	36,207*
B	-5,091	1	518,366	518,366	38,728*
C	-4,973	1	494,714	494,714	36,961*
AB	-5,079	1	515,925	515,925	38,546*
AC	-5,036	1	507,327	507,327	37,903*
BC	-4,635	1	429,665	429,665	32,101*
ABC	-4,985	1	497,005	497,005	37,132*
ERRO		152	2034,485	13,385	
<b>TOTAL</b>		<b>159</b>	<b>5482,107</b>		

**A** = ausência ou presença (PVP a 2 %, m/V) de aglutinante; **B** = material de enchimento; **C** = tipo de desintegrante; **E/I** = estimação dos efeitos e interações; **GL** = graus de liberdade; **SQ** = soma dos quadrados; **QM** = quadrado médio;  $F_{.05 (1,152)} = 3,903$ ;  $F_{.01 (1,152)} = 6,805$ .

Todas as formulações desintegraram-se em menos de 1 minuto em meio gástrico simulado, havendo, dessa forma, a liberação total dos grânulos ativos para o meio ácido (tab. 74).

Tabela 74. Resultados do tempo de desintegração dos comprimidos.

	ACN	APVPX	MCN	MPVPX
<b>Solução aglutinante</b>	<b>Resultados <math>\bar{x} \pm s</math> (DPR)</b>			
<b>Água</b>	48,60 ± 3,984 (8,20)	37,43 ± 5,405 (14,44)	7,32 ± 1,034 (14,12)	11,85 ± 2,456 (20,73)
<b>PVP 2 %</b>	21,87 ± 1,449 (6,63)	59,59 ± 8,024 (13,47)	22,89 ± 2,899 (12,66)	15,97 ± 2,050 (12,84)

**A** = Avicel PH 101; **M** = Microcel MC 101, **CN** = croscarmelose sódica; **PVPX** = crospovidona; Resultados expressos pela média (segundos) ± s (DPR).

Confirmando a estimação dos efeitos principais e das interações da análise de variância (tab. 75), a mudança de Avicel PH 101 para Microcel MC 101 conduziu a uma redução do tempo de desintegração. O tipo de desintegrante utilizado não causou efeito importante sobre esta resposta. Os valores médios do tempo de desintegração das formulações que continham Avicel PH 101 e Microcel MC 101 foram respectivamente, 41,87 s ± 16,114 (38,49 %) e 14,51 s ± 6,611 (45,56 %). Conforme LIMA NETO (1996), Microcel MC 101 tem a capacidade de sorver água mais rapidamente do que a Avicel PH 101.

Tabela 75. Análise de variância dos resultados do tempo de desintegração dos comprimidos.

Fonte de variação	Estimativação E/I	GL	SQ	QM	Fcalculado
A	- 1,749	1	36,70	36,70	0,038
B	-27,358	1	8981,47	8981,47	9,261*
C	+ 11,557	1	1602,79	1602,79	1,653
AB	+ 0,548	1	3,60	3,60	0,004
AC	+ 9,355	1	1050,10	1050,10	1,083
BC	- 1,709	1	35,07	35,07	0,036
ABC	- 15,080	1	2729,03	2729,03	2,814
ERRO		40	38792,38	969,809	
<b>TOTAL</b>		<b>47</b>	<b>53231,14</b>		

A = ausência ou presença (PVP a 2 %, m/V) de aglutinante; B = material de enchimento; C = tipo de desintegrante; E/I = estimativação dos efeitos e interações; GL = graus de liberdade; SQ = soma dos quadrados; QM = quadrado médio;  $F_{.05(1,40)} = 4,085$ ;  $F_{.01(1,40)} = 7,310$ .

O doseamento de omeprazol nos comprimidos foi realizado utilizando a técnica descrita no item 2.4.1.1.2.2 para o doseamento de omeprazol nos pellets. A tabela 76 apresenta a concentração de omeprazol nos comprimidos.

Tabela 76. Resultados do doseamento de omeprazol nos comprimidos.

	ACN	APVPX	MCN	MPVPX
<b>Solução aglutinante</b>	<b>Resultados <math>\bar{x} \pm s</math> (DPR)</b>			
<b>Água</b>	10,97 ± 0,265 (2,41)	11,79 ± 0,464 (3,94)	11,31 ± 0,302 (2,67)	10,25 ± 0,359 (3,50)
<b>PVP 2 %</b>	12,25 ± 0,354 (3,22)	9,50 ± 0,742 (7,82)	10,04 ± 0,979 (9,75)	9,71 ± 0,786 (8,09)

A = Avicel PH 101; M = Microcel MC 101, CN = croscarmelose sódica; PVPX = crospovidona; Resultados expressos pela média (mg/cp) ± s (DPR).

Com relação à especificidade do método pode-se considerar nula a influência dos demais adjuvantes constituintes dos comprimidos. Os dados de solubilidade descritos na literatura determinam serem insolúveis nos diluentes utilizados, tanto para o doseamento quanto para o perfil de dissolução em pH entérico. Exceção com relação à povidona (PVP), solúvel em água, porém o comprimento de onda de absorção é de 470 nm, não interferindo no comprimento de onda empregado para o doseamento. O espectro de varredura da amostra de pellets de omeprazol íntegros (fig. 13) e dos comprimidos (fig. 64) confirmou a similaridade entre ambos.

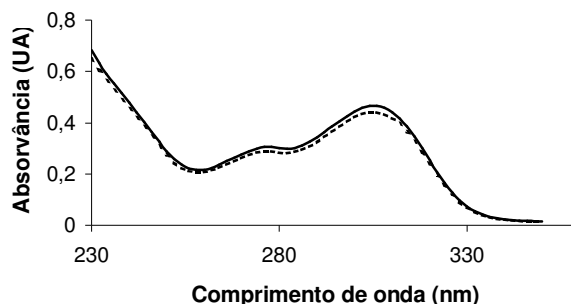


Figura 64. Espectro de varredura dos comprimidos de omeprazol das MCN-2 (—) e APVPX-2 (---) na região de 230 a 350 nm.

A liodisponibilidade dos comprimidos de omeprazol, nos estágios ácido e entérico seguiu a técnica descrita no item 2.4.1.1.2.4 desenvolvida para os pellets de omeprazol.

O grau de proteção exercido pelos grânulos inertes, após duas horas de permanência em meio gástrico simulado USP 25, foi determinado indiretamente, através do doseamento de fármaco nos pellets recuperados. Como comparação, utilizou-se a absorvância dos pellets íntegros, na mesma concentração teórica do comprimido (10 mg).

Segundo pode ser observado na figura 65, os grupos que utilizaram Microcel MC 101, obtiveram maiores níveis de proteção ao revestimento dos pellets, os valores médios indicaram uma diferença de 9 % entre o grupo de Avicel PH 101 e Microcel MC 101, sendo que os grupos que empregaram croscarmelose sódica como desintegrante tiveram uma diferença de 8,17 % (tab. A.45).

Da avaliação do teste de dissolução em meio ácido, a formulação que forneceu o melhor resultado foi MCN-2 (Microcel MC 101, croscarmelose sódica e dispersão aquosa de PVP a 2 % como agente aglutinante), que manteve 87,34 % do teor de omeprazol após as duas horas de teste.

Este valor ainda assim, está fora do limite especificado na USP 25, de no máximo 10 % de cedência do fármaco para o meio ácido, considerando comprimidos com revestimento gastro-resistente.

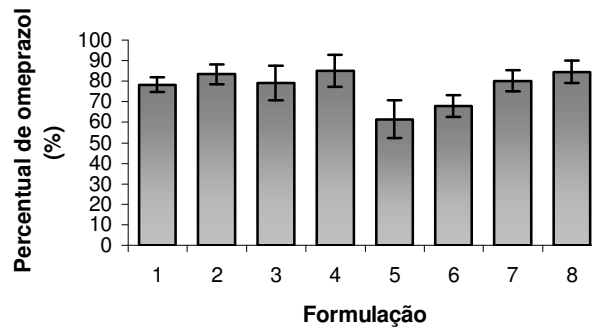


Figura 65. Valores médios do percentual de fármaco dos comprimidos após 2 horas de permanência em meio gástrico simulado; ACN-0 (1), ACN-2 (2), MCN-0 (3), MCN-2 (4) APVPX-0 (5), APVPX-2 (6), MPVPX-0 (7) e MPVPX-2 (8). Valores médios corrigidos em função do peso médio dos 6 comprimidos analisados.

A análise da variância dos dados concluiu não haver diferença entre as formulações com relação à proteção do revestimento dos pellets de omeprazol. Entretanto, isto pode ter ocorrido em função da dispersão dos dados para réplicas de uma mesma formulação, o que pode ser observado nos desvios padrão (tab. 77).

Tabela 77. Resultados da análise de variância do percentual de omeprazol nos comprimidos após duas de permanência em meio gástrico simulado USP 25.

Fonte de variação	Estimação E/I	GL	SQ	QM	Fcalculado
A	- 6,206	1	462,111	462,111	0,083
B	+ 4,946	1	293,565	293,565	0,053
C	- 4,776	1	273,770	273,770	0,049
AB	- 9,789	1	1149,796	1149,796	0,206
AC	- 3,713	1	165,414	165,414	0,030
BC	- 15,574	1	2910,749	2910,749	0,522
ABC	- 4,308	1	222,715	222,715	0,040
ERRO		40	223090,479	5577,262	
<b>TOTAL</b>		<b>47</b>	<b>228568,599</b>		

**A** = ausência ou presença (PVP a 2 %, m/V) de aglutinante; **B** = material de enchimento; **C** = tipo de desintegrante; **E/I** = estimação dos efeitos e interações; **GL** = graus de liberdade; **SQ** = soma dos quadrados; **QM** = quadrado médio;  $F_{.05 (1,40)} = 4,085$ ;  $F_{.01 (1,40)} = 7,310$ .

Foram produzidos comprimidos, utilizando somente pellets de omeprazol, pesando individualmente uma quantidade correspondente ao peso teórico dos comprimidos da mistura da MPA e dos grânulos inertes. Estes foram submetidos ao teste de dissolução em meio gástrico, tal qual aos comprimidos da mistura.

Mesmo após o período do teste, com agitação e temperatura de 37 °C, não ocorreu a desintegração. A microscopia eletrônica de varredura do corte transversal

destes comprimidos revelou o fusão de partes do revestimento e deformação dos pellets (fig. 66). LÓPEZ-RODRIGUEZ e colaboradores (1993), ao avaliar o comportamento de compressão de pellets de ácido acetilsalicílico revestidos, notaram também a fusão entre as membranas acrílicas na superfície dos pellets revestidos quando não havia a presença de Avicel na formulação.

O doseamento do fármaco, comparando os valores de absorvância dos comprimidos antes e após o estágio ácido, resultou numa recuperação de  $52,70 \% \pm 1,908$  (3,66 %) da quantidade esperada do fármaco.

A fusão dos pellets ocasionou, superficialmente, a formação de uma camada relativamente íntegra, que dificultou sobremaneira a penetração do meio ácido no seio do comprimido.

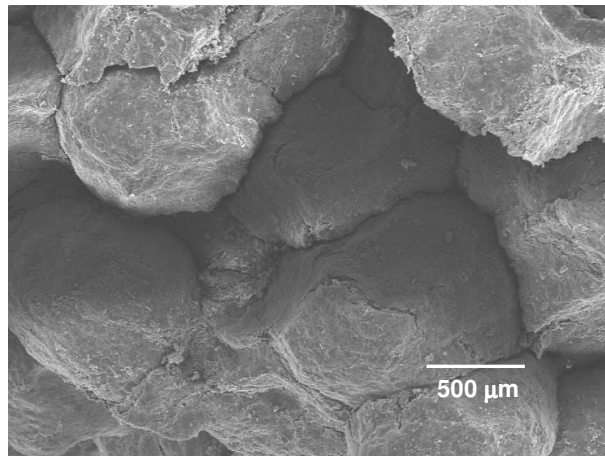


Figura 66. Fotomicrografia do corte transversal de comprimido produzido apenas com os pellets de omeprazol com 45 vezes de aumento.

Todas as formulações submetidas ao estágio entérico do teste de dissolução cumpriram com as especificações farmacopéicas, liberando mais de 75 % da quantidade declarada de fármaco. Na média geral incluindo as oito formulações, 89,57 % do fármaco foi liberado em até 10 minutos (fig. 67 e 68, tab. A.46, anexos).

Em relação aos pellets de omeprazol, estes valores apresentam-se coerentes, considerando que o revestimento é solúvel em pH entérico, ainda, conforme foi demonstrado pelo teste de desintegração, todas as formulações desmontaram-se em menos de 1 minuto, liberando os pellets ativos para o meio. Desta forma espera-se um comportamento muito semelhante entre os comprimidos e os pellets.

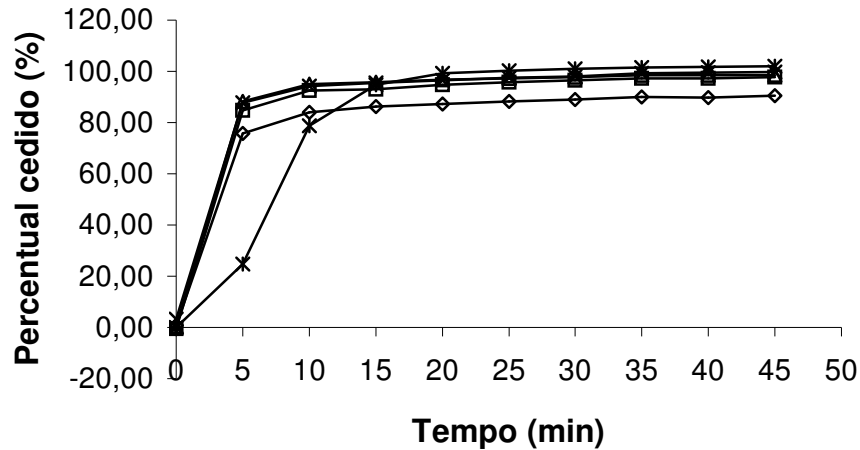


Figura 67. Perfil de dissolução em meio entérico USP 25 dos comprimidos das formulações ACN-0 (◇), ACN-2 (□), MCN-0 (△), MCN-2 (×) e pellets de omeprazol (\*).

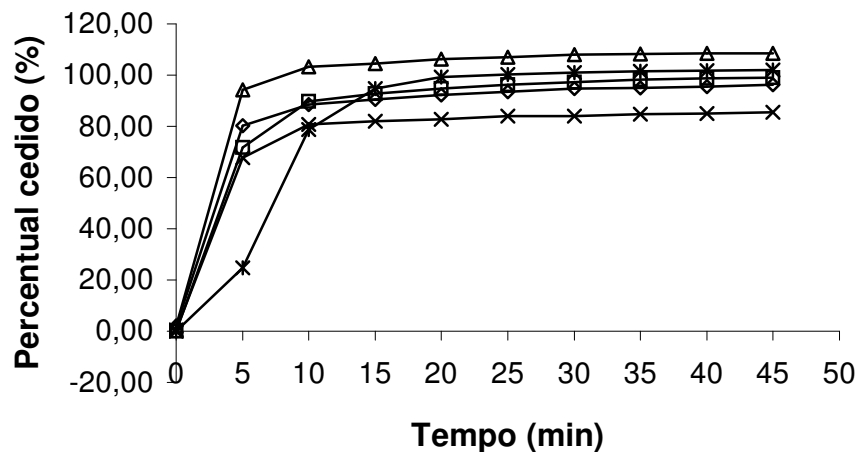


Figura 68. Perfil de dissolução em meio entérico USP 25 dos comprimidos das formulações APVPX-0 (◇), APVPX-2 (□), MPVPX-0 (△), MPVPX-2 (×) e pellets de omeprazol (\*).

Os perfis em meio entérico dos comprimidos diferem nos primeiros 5 minutos, tendendo a uma similaridade a partir de 10 minutos. Uma possível explicação para a diferença observada seria a fratura dos pellets com fármaco, que estiveram em contato direto com as ferramentas de compressão, sem a presença dos grânulos inertes formando um amortecimento da força aplicada. Como o armazenamento os manteve ao abrigo da luz e da umidade, não ocorreu degradação mensurável pelo equipamento.

Esta explicação condiz com os resultados de recuperação do fármaco após duas horas em meio ácido, onde ocorreria imediatamente a degradação do fármaco que está desprovido de revestimento gastro-resistente.

A microscopia eletrônica de varredura dos cortes transversais dos comprimidos para cada formulação permitiu observar o aspecto dos grânulos inertes e ativos após a compressão. Em todas as formulações os grânulos inertes apresentaram-se totalmente deformados e os pellets mantiveram a forma original (69 e 70).

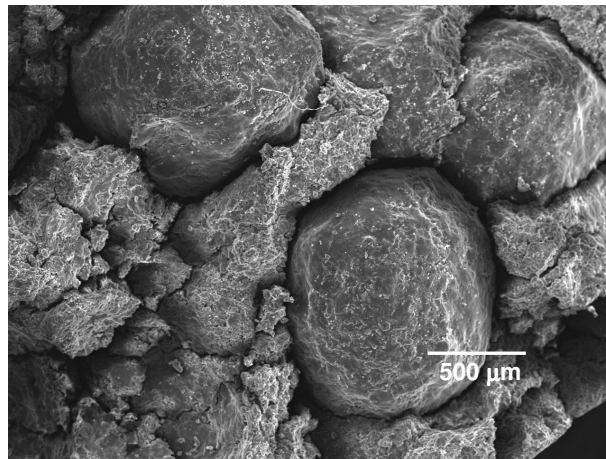


Figura 69. Fotomicrografia do corte transversal de comprimido da formulação MCN-2 com aumento de 45 vezes.

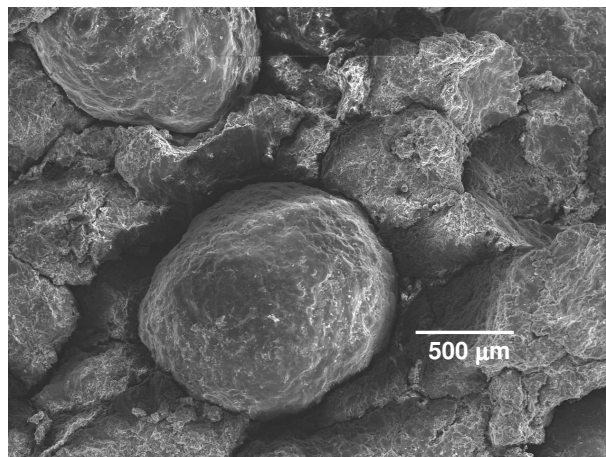


Figura 70. Fotomicrografia do corte transversal de comprimido da formulação APVPX-2 com aumento de 45 vezes.



## Conclusões



## CONCLUSÕES

A metodologia de doseamento da substância ativa, omeprazol, contida nos grânulos com revestimento gastro-resistente, empregada como modelo neste trabalho, através da espectrometria no ultravioleta, mostrou-se válida.

As diferenças de comportamento das duas variedades de celulose microcristalina, utilizadas neste trabalho, constatadas em nível particular, não causaram alterações significativas nos aspectos relacionados com a produção dos grânulos inertes deformantes, mas sim em algumas características tecnológicas dos grânulos e na intensidade da proteção da integridade do revestimento dos pellets de omeprazol, nos comprimidos.

A obtenção de grânulos inertes esféricos através da granulação por via úmida por desagregação, empregando granulador oscilatório e prato de granulação não se mostrou viável para as combinações de adjuvantes utilizadas.

A aplicação da técnica de extrusão/esferonização, com os equipamentos e combinações de adjuvantes empregados possibilitou a obtenção de granulados esféricos com características de fluxo, empacotamento e resistência mecânica adequadas.

Os adjuvantes influenciaram tanto as propriedades ligadas às ações de transformação quanto às características tecnológicas dos grânulos inertes.

Foi tecnicamente viável a obtenção dos comprimidos resultantes da compactação dos grânulos inertes deformantes e dos grânulos gastro-resistentes contendo o fármaco.

As diferentes formulações dos grânulos esféricos inertes desenvolvidos não comprometeram as especificações dos comprimidos formados com relação à dureza, desintegração e estabilidade mecânica. Foram comprovados efeitos dos componentes das formulações sobre as características analisadas, dos quais, o desagregante foi o fator que provocou a maior influência sobre a resistência mecânica e a presença da crospovidona no líquido de aglutinação, a variável que produziu mais elevada estabilidade estrutural nos comprimidos.

Os grânulos inertes promoveram rápida desintegração dos comprimidos, liberando completamente os grânulos revestidos contendo o fármaco.

Nos comprimidos, os grânulos inertes apresentaram propriedades de amortecimento, protegendo, por deformação, com diferente eficiência, a integridade do revestimento dos grânulos gastro-resistentes de omeprazol.

## Referências Bibliográficas

---



#### 4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALLEN, L.V. e LUNNER, P.E. Magnesium Stearate In: KIBBE, A.H. (Ed.) **Handbook of Pharmaceutical Excipients**. 3<sup>rd</sup> ed. London: Pharmaceutical Press, 2000.

ANDERSSON, T. Pharmacokinetics, Metabolism and Interactions of Acid Pump Inhibitors – Focus on Omeprazole, Lansoprasole and Pantoprazole. **Clinical Pharmacokinetics**, v. 1, p. 9-28, 1996.

ANDERSSON, T.; LAGERSTROM, P.O.; MINERS, J.O.; VERONESE, M.E.; WEIDOLF, L.; BIRKETT, D.J. High-Performance Liquid Chromatographic Assay for Human Liver Microsomal Omeprazole Metabolism. **Journal of Chromatography**. v. 619, n. 2, p. 291 - 297, 1993.

ANDREWS, F.M.; DOHERTY, T.J.; BLACKFORD, J.T.; NADEAU, J.A.; SAXTON, A.M. Effects of Orally Administered Enteric-Coated Omeprazole on Gastric Acid Secretion in Horses. **American Journal of Veterinary Research**, v.60, n.8, p. 929-931, 1999.

ANSEL, H.C.; POPOVICH, N.G.; ALLEN, L.V. **Farmacotécnica: formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos**. São Paulo: Premier, 2000. cap. 5, p. 175. Tradução da 6<sup>a</sup> ed. em inglês.

ANTRA MUPS ausgezeichnet. **Pharmazeutische Zeitung**, v. 144, n. 51/52, p. 4222, 1999.

AOYAMA, N.; TANIGAWARA, Y.; KITA, T.; SAKAI, T.; SHIRAKAWA, K.; SHIRASAKA, D.; KODAMA, F.; OKAMURA, K.; KASUGA, M. Sufficient Effect of 1-Week Omeprazole and Amoxicillin Dual Treatment for *Helicobacter pylori* Eradication in Cytocrome P4502C19 Poor Metabolizers. **Journal of Gastroenterology**, n. 34, suppl. 11, p. 80-83, 1999.

ASTRAZENECA. **Annual Report 2000**. Disponível na Internet no endereço: [www.astrazeneca.com/downloads/yenar00.pdf](http://www.astrazeneca.com/downloads/yenar00.pdf), capturado em 18.7.2002a.

ASTRAZENECA. **Pharmaceutical Executive**, ADVANSTAR Communications, abril/2002, p. 1-12. Disponível na Internet no endereço: [www.astrazeneca-us.com](http://www.astrazeneca-us.com), capturado em 16.7.2002b.

AZUPHARMA, **Application for Marketing Authorization**, 17/05/99.

BARICHELLO, J.M. **Esferonização em turbina de drageamento: uma comparação entre as celuloses microcristalinas Avicel<sup>®</sup>PH 101 e Microcel<sup>®</sup>MC 101**. 1995. Dissertação (Mestrado) - Curso de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 1995.

BASF. **Kollidon: Polyvinylpyrrolidone for the Pharmaceutical Industry**, 4<sup>th</sup> ed., 1999.

BATAILLE, B.; LIGARSKI, K.; JACOB, M.; THOMAS, C.; DURU, C. Study of the Influence of Spheronization and Drying Conditions on the Physico-Mechanical

Properties of Neutral Spheroids Containing Avicel PH 101 and Lactose. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 19, n. 6, p. 653-671, 1993.

BÉCHARD, S.R. e LEROUX, J.C. Coated Pelletized Dosage Form: Effect of Compaction on Drug Release. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v.18, n. 18, p. 1928-1944, 1992.

BECKER, D.; RIGASSI, T.; BAUER-BRANDI, A. Effectiveness of Binders in Wet Granulation: A Comparison Using Model Formulations of Different Tableability. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 23, n. 8, p. 791-808, 1997.

BECKERT, T.E.; LEHMANN, K.; SCHMIDT, P.C. Compression of Enteric-Coated Pellets to Disintegrating Tablets: Uniformity of Dosage Units. **Powder Technology**, v. 96, p. 248-254, 1998.

BECKERT, T.E.; LEHMANN, K.; SCHMIDT, P.C. Compression of Enteric-Coated Pellets to Disintegrating Tablets. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 143, p. 13-23, 1996.

BERGGREN, J. e ALDERBORN, G. Effect of Drying Rate on Porosity and Tableting Behavior of Cellulose Pellets. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 227, p. 81-96, 2001.

BIANCHINI, R. e VECCHIO, C. Oral Controlled Release Optimization of Pellets Prepared by Extrusion-Spheronization Processing. **Il Farmaco**, v. 44, p. 645-654, 1989.

BIANCHINI, R.; BRUNI, G.; GAZZANIGA, A.; VECCHIO, C. Influence of Extrusion-Spheronization Processing on the Physical Properties of the Indobufen Pellets Containing pH Adjusters. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 18, n. 14, p. 1485-1503, 1992.

BLANVER Farmoquímica Ltda. **Ficha Técnica MC-7/9903, Microcel: microcrystalline cellulose**. Cotia [1999].

BRASIL. Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Resolução especial nº 475 de 19 de março de 2002. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**, 20 de março de 2002.

BRASIL. Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Resolução nº 134 de 13 de julho de 2001. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**, 16 de julho de 2001.

BRUNTON, L.L. Fármacos para o controle da acidez gástrica e tratamento de úlceras pépticas. In: GILMAN, A.G. (Ed.) **As bases farmacológicas da terapêutica**. 9ª. ed., Rio de Janeiro: Mc Graw Hill, 1996. cap. 37, p. 663-674.

BUENO, F. **Desenvolvimento de técnicas alternativas para controle de qualidade de fármacos em farmácias de manipulação**. 1999. Dissertação (Mestrado) - Curso de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 1999.



CAIRNS, A.M.; CHIOU, R.H.Y.; ROGERS, J.D.; DEMETRIADES, J.L. Enantioselective High-Performance Liquid-Chromatographic Determination of Omeprazole in Human Plasma. **Journal of Chromatography B-Biomedical Applications**, v. 666, n. 2, p. 323 - 328, 1995.

CARR, R.L. Evaluating Flow Properties of Solids. **Chemical Engineering**, v. 72, n. 2, p. 163-168, 1965.

CARVALHO, E.L.S. **Desenvolvimento de produto seco nebulizado de *Maytenus ilicifolia* Martius ex Reiss - Celastraceae (espinheira santa)**. 1997. Dissertação (Mestrado) - Curso de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 1997.

CASTRO, D.; MORENO, M.A.; TORRADO, S.; LASTRES, J.L. Comparison of Derivative Spectrophotometric and Liquid Chromatographic Methods for the Determination of Omeprazole in Aqueous Solutions during Stability Studies. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 21, p. 291-298, 1999.

ÇELIK, M. The Past, Present, and Future of Tableting Technology. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v.22, n. 1, p. 1-10, 1996.

CHENG, F.C.; HO, W.F.; HUNG, L.C.; CHEN, C.F.; TSAI, T.H. Determination and Pharmacokinetic Profile of Omeprazole in Rat Blood, Brain and Bile by Microdialyses and High-Performance Liquid Chromatography. **Journal of Chromatography A**, v. 949, n. 1-2, p. 35-42, 2002.

CHOW, S. e LIU, J. (Ed). **Statistical Design and Analysis in Pharmaceutical Science**. New York: Marcel Dekker, 1995.

COUTO, A.G. **Desenvolvimento e avaliação tecnológica de granulado contendo produto seco nebulizado de *Phyllanthus niruri* L. - Euphorbiaceae (quebra-pedra)**. 2000. Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2000.

COUTO, A.G.; GONZÁLEZ ORTEGA, G.; PETROVICK, P.R. Granulação. **Caderno de Farmácia**, v. 16, n. 1, p. 13-20, 2000.

D' ALONZO, G.D.; O'CONNOR, R.E.; SCHWARTZ, J.B. Effect of Binder Concentration and Method of Addition on Granule Growth in a High Intensity Mixer. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 16, n. 12, p. 1931-1944, 1990.

De BOER, W.A.; Van ETTEN, R.J.; Van De WOUW, B.A.; SCHNEEBERGER, P.M.; Van OIJEN, A.H.; JANSEN, J.B. Bismuth-Based Quadruple Therapy for *Helicobacter pylori* – A Single Triple Capsule plus Lansoprazole. **Alimentary Pharmacology and Therapeutics**, v. 14, n. 1, p. 85-89, 2000.

DEUTSCHER Arzneimittel Codex, 1986 [DAC] Frankfurt: GOVI, Stuttgart: Deutscher Apotheker, 1986.

DIGIACINTO, J.L.; OLSEN, K.M.; BERGMAN, K.L.; HOLE, E.B. Stability of Suspension Formulations of Lansoprazole and Omeprazole Stored in Amber-Colored Plastic Oral Syringes. **Annals of Pharmacotherapy**. v. 34, n. 5, p. 600-605, 2000.

DITTMER, M.; KALA, H.; MOLDENHAUER, H.; ZESSIN, G.; SCHNEIDER, J. Zur Pharmazeutischen Technologie der Granulierung. **Die Pharmazie**, v. 35, n. 4, p. 237-248, 1980.

DOCTORS FOSTER & SMITH. [Pet Education] Disponível na Internet no endereço: [www.peteducation.com/pharmacy/omeprazole.htm](http://www.peteducation.com/pharmacy/omeprazole.htm), capturado em 28.6.2000.

DYER, A.M.; KHAN, K.A.; AULTON, M.E. Effect of Drying Method on the Mechanical and Drug Release Properties of Pellets Prepared by Extrusion-Spheronization. **Drug Development and Industrial Pharmacy**. v. 20, p. 3045-3068, 1994.

EBERLE, D.; HUMMEL, P.; KUHN, R. Chiral Resolution of Pantoprazole Sodium and Related Sulfoxides by Complex Formation with Bovine Serum Albumin in Capillary Electrophoresis. **Journal of Chromatography**. v. 759, p. 185 - 192, 1997.

EFENTAKIS, M.; KOUTLIS, A.; VLACHOU, M. Development and Evaluation of Oral Multiple-unit and Single-unit Hydrophilic Controlled-release Systems. **American Association of Pharmaceutical Scientists PharmSciTch**, v.1, n.4, art. 34, 2000.

EHRlich, A.; LÜCKER, P.W.; WIEDEMANN, A.; SANDER, P.; HUBER, R.; MASCHER, H. Comparison of the Pharmacodynamics and Pharmacokinetics of Pantoprazole (40 mg) as Compared to Omeprazole MUPS (20 mg) after Repeated Oral Dose Administration. **Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology**, v. 21, n.1, p. 47-51, 1999.

EKPE, A. e JACOBSEN, T. Effect of Various Salts on the Stability of Lansoprazole, Omeprazole, and Pantoprazole as Determined by High-Performance Liquid Chromatography. **Drug Development and Industrial Pharmacy**. v. 25, n. 9, p. 1057 - 1065, 1999.

EL-KOUSY, N.M. e BEBAWY, L.I. Stability-indicating Methods for Determining Omeprazole and Octylonium Bromide in the Presence of Their Degradation Products. **Journal of the Association of Official Analytical Chemists**. v. 82, n. 3, p. 599 - 606, 1999.

EUROPA. European Patent: **Pharmaceutical Preparation for Oral Use**, Adeti e Hässle. EP 0247983 B11993. Data da apresentação: 16/4/1987 e data de publicação no EPA: 7/1/1993.

EUROPÄISCHES Arzneibuch 4<sup>a</sup> ed., Stuttgart: Deutscher Apotheker, 1998.

EUROPÄISCHES Arzneibuch. 3 Aufl., Stuttgart: Deutscher Apotheker, 1997. p. 149 – 151.

FARMACOPÉIA BRASILEIRA. 2 ed., São Paulo: Siqueira, 1959.

FARMACOPÉIA BRASILEIRA. 3 ed., São Paulo: Andrei, 1977.

FARMACOPÉIA BRASILEIRA. 4 ed., São Paulo: Atheneu, 1988.

FELDMAN, M.; CRYER, B.; SAMMER, D., LEE, E.; SPECHLER, S.J. Influence of *Helicobacter pylori* Infection on Meal-Stimulated Gastric Acid Secretion and

Gastroesophageal Acid Reflux. **American Journal of Physiology**, v. 277, n. 6 Pt 1, p. G1159-1164, 1999.

FMC, 2001 Polymers for Industrial Pharmacy Disponível na internet no endereço <http://www.fmc.com>, capturado em 27 de setembro de 2001.

GANDHI, R.; CHAMAN, L.K.; PANCHAGNULA, R. Extrusion and Spheronization in the Development of Oral Controlled-Release Dosage Forms. **Pharmaceutical Science and Thechnology Today**, v. 2, n. 4, p. 160-170, 1999.

GARCIA-ENCINA, G.; FARRAN, R.; PUIG, S. e MARTINEZ, L. Validation of an Automated Liquid Chromatographic Method for Omeprazole in Human Plasma Using on-Line Solid-Phase Extraction. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**. v. 21, n. 2, p. 371 - 382, 1999.

GE, Z.Z.; ZHANG, D.Z.; XIAO, S.D.; CHEN, Y.; HU, Y.B. Does Erradication of *Helicobacter pylori* Alone Heals Duodenal Ulcers? **Alimentary Pharmacology and Therapeutics**, v. 14, n. 1, p. 53-58, 2000.

GHEBRE-SELLASSIE, I. (Ed.) **Pharmaceutical Pelletization Technology**. New York: Marcel Dekker, 1989.

GRUNDEVIK, I.; JERNDAL, G.; BALMER, K.; PERSSON, B.A. Fully Automated Gradient Elution Liquid-Chromatographic Assay of Omeprazole and 2 Metabolites. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**. v. 4, n. 3, p. 389 - 398, 1986.

GUPTA, A.K. **Enigma of Intellectual Property Rights: How Long Shall we Miss the Opportunities?** Disponível no endereço: [www.srist.org/papers/enigma.html](http://www.srist.org/papers/enigma.html), capturado em 20.7.2000.

GUTERRES, S.S. **Influência de adjuvantes sobre as características farmacêuticas de cápsulas de gelatina dura contendo hidroclorotiazida**. 1990. Dissertação (Mestrado) - Curso de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 1990.

GUYOT, J.C.; ARNAUD, P.; BECOURT, P.; CASSIERE, J.P.; CHULIA, D.; DUCHÊNE, D.; FERRAND, D.; GOUAIHARDOU, J.; LANGLOIS, C.; LEQUIEN, C.; MALFROID, F.; POURCELOT, Y.; RENOUX, R.; SERGOT, S.; TOURE, P. Commentaires relatifs aux méthodes générales d'analyse des formes orales solides récemment introduites dans les pharmacopées française et européenne. Rapport d'une commission SFSTP. **S.T.P. Pharma Pratiques**, v. 5, n. 6, p. 482-494, 1995.

HABIB, Y.S. e SHANGRAW, R.F. Effect of Different Drying Techniques on the Physico-Mechanical Properties of Beads Containing Microcrystalline Cellulose (MCC) Produced by Extrusion Spheronization. **Pharmaceutical Research**, v. 14, n. 11, p. s-14, 1997.

HARTKE, K.; HARTKE, H.; MUTSCHLER, E. RÜCKER, G.; WICHTL, M. **Kommentar zum Europäpichen Arzneibuch**. Stuttgart: Wissenschaftliche, v. II/4, 2000.

HAUSNER, H.H. Friction Conditions in a Mass of Metal Powder. **International Journal of Powders Metallurgy**, n. 3, p. 7-13, 1967.

HEBERLÉ, G. **Desenvolvimento do produto seco por aspersão de *Cecropia glazioui* Sneth. (Cecropiaceae)**. 1999. Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 1999.

HERZFELDT, C.D. e KREUTER, J. (Hrsg.) **Grundlagen der Arzneiformenlehre. Galenik 2**. Berlin: Springer, 1999.

HICKS, D.C. e FREESE, H.L. Extrusion and Spheronizing Equipment In: GHEBRESELLASSIE, I. (Ed.) **Pharmaceutical Pelletization Technology**. New York: Marcel Dekker, 1989.

HOPFNER, E.M.; RENG, A. e SCHMIDT, P.C. (Ed.) **Fiedler Encyclopedia of Excipients**. 5<sup>th</sup> ed., Aulendorf: Cantor, 2002.

ICH **Harmonized Tripartite Guideline - Validation of Analytical Procedures: Methodology**, 1996. Disponível na internet no endereço: <http://www.ifpma.org/pdfifpma/q2a.pdf>, capturado em 10/11/2000.

IMS. Mercado Mundial de Medicamentos. Disponível na internet no endereço: [www.ims\\_global.com/insight/world\\_in\\_brief/yearly/year.htm](http://www.ims_global.com/insight/world_in_brief/yearly/year.htm)., capturado em 28.7.2000.

JOHANSSON, B. e ALDERBORN, G. Degree of Pellet Deformation During Compaction and its Relationship to the Tensile Strength of Tablets Formed of Microcrystalline Cellulose Pellets. **International Journal of Pharmaceutics**, n. 132, p. 207-220, 1996.

JOHANSSON, B. e ALDERBORN, G. The Effect of Shape and Porosity on the Compression Behavior and Tablet Forming Ability of Granular Materials Formed From Microcrystalline Cellulose. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 52, p. 347-357, 2001.

JOHANSSON, B.; NICKLASSON, F.; ALDERBORN, G. Effect of Pellet Size on Degree of Deformation and Densification During Compression and Compactability of Microcrystalline Cellulose Pellets. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 163, p. 35-48, 1998.

JOHANSSON, B.; WIKBERG, M.; EK, R.; ALDERBORN, G. Compression Behavior and Compactability of Microcrystalline Cellulose Pellets in Relationship to their Pore Structure and Mechanical Properties. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 117, p. 57-73, 1995.

KANG, W.K.; KIM, D.S.; KWON, K.I. Advanced Method for Determination of Omeprazole in Plasma by HPLC. **Archives of Pharmaceutical Research**, v. 22, n. 1, p. 86 - 88, 1999.

KARNES, H.T.; SHIU, G.; SHAH, V.P. Review Validation of Bioanalytical Methods. **Pharmaceutical Research**, v. 8, n. 4, p. 421-426, 1991.

KAWASAKI, C.; NISH, R.; OTAGIRI, M. **Preparation and Evaluation of a Suppository Dosage Form Containing Omeprazole**. Resumo, disponível na Internet no endereço: ds.dial.pipex.co/ipp/p97051.htm, capturado em 28.6.2000.

KIBBE, H.A. Crospovidone , Povidone In: KIBBE, H.A. (Ed.) **Handbook of Pharmaceutical Excipients**. 3rd ed. London: Pharmaceutical, 2000.

KIYOTA, K.; HABU, Y.; SUGANO, Y.; INOKUCHI, H.; MIZUNO, S.; KIMOTO, K.; KAWAI, K. Comparison of 1-Week and 2-Week Triple Therapy with Omeprazole, Amoxicillin, and Claritromycin in Peptic Ulcer Patients with *Helicobacter pylori* Infection: Results of Randomized Controlled Trial. **Journal of Gastroenterology**, n. 34, s. 11, p. 76-79, 1999.

KLEINEBUDDLE, P. Shrinking and Swelling Properties of Pellets Containing Microcrystalline Cellulose and Low Substituted Hydroxypropylcellulose: I. Shrinking Properties. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 109, p. 209-219, 1994.

KOBAYASHI, F.; SATO, H.; ADACHI, I.; HORIKOSHI, I. Rectal Absorption of Omeprazole from Suppository Containing an Enteric-Coated Tablet. **Japanese Journal of Hospital Pharmacy**, v. 21, n.6, p. 506-510, 1995.

KOBAYASHI, K.; CHIBA, K.; SOHN, D.R.; KATO, Y.; ISHIZAKI, T. Simultaneous Determination of Omeprazole and its Metabolites in Plasma and Urine by Reversed-Phase High-Performance Liquid-Chromatography with an Alkaline-Resistant Polymer-Coated C18 Column. **Journal of Chromatography-Biomedical Applications**. v. 579, n. 2, p. 299 - 305, 1992.

KOBAYASHI, K.; CHIBA, K.; TANI, M.; KUROIWA, Y.; ISHIZAKI, T. Development and Preliminary Application of a High-Performance Liquid-Chromatographic Assay for Omeprazole Metabolism in Human Liver-Microsomes. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**. p. 839 - 844, 1994.

KOROLKOVAS, A. Bruno Carlos de Almeida Cunha (colaborador) **Dicionário Terapêutico Guanabara**. 8ª ed., Rio de Janeiro: Francisco Faustino, 2001. cap. 10, p. 10.5.

KROMER, W. Similarities and Differences in the Properties of Substituted Benzimidazoles: A Comparison between Pantoprazole and Related Compounds. **Digestion**, v. 56, p. 443-454, 1995.

LACHMAN, L.; LIEBERMAN, H.A.; KANIG, J.L. Tablets **The Theory and Practice of Industrial Pharmacy**. 3<sup>rd</sup>. ed., Philadelphia: Lea & Febiger, 1986. cap.11, p. 293-345.

LAGERSTRÖM, P. e PERSSON, B. Determination of Omeprazole and Metabolites in Plasma and Urine by Liquid Chromatography. **Journal of Chromatography**. v. 309, p. 347 - 356, 1984.

LANTZ, R.J.Jr. Size Redution In: LIEBERMAN, H.A.; LACHMAN, L.; SCHWARTZ, J.B. (Ed.) **Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets**. 2<sup>nd</sup> ed. New York: Marcel Dekker, 1990. v.2, cap.3, p. 162-186.

LIEW, C.V.; WAN, L.S.C.; HENG, P.W.S. Role of Base Plate Rotational Speed in Controlling Spheroid Size Distribution and Minimizing Oversize Particle Formation During Spheroid Production by Rotatory Processing. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 26, n. 9, p. 953-963, 2000.

LIMA NETO, S.A. **Determinação das características de intumescimento de adjuvantes**. 1996. Dissertação (Mestrado) - Curso de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 1996.

LÓPEZ-RODRIGUEZ, F.J.; TORRADO, J.J., ESCAMILA, C.; CADÓRNIGA, R.; AUGSBURGER, L.L. Compression Behavior of Acetylsalicylic Acid Pellets. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v.19, n.12, p.1369-1377, 1993.

LOSEC<sup>®</sup>, 1999. Disponível na Internet no endereço: [www.pulsos.com/Ads/Losec/Prescribing.htm](http://www.pulsos.com/Ads/Losec/Prescribing.htm), capturado em 27.6.2000.

LUNDQVIST, A.E.K.; PODCZEC, F.; NEWTON, J.M. Compaction of, and Drug Release from, Coated Drug Pellets Mixed with Other Pellets. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 46, p. 369-379, 1998.

LUNDQVIST, A.E.K.; PODCZEC, F.; NEWTON, J.M. Influence of Disintegrant Type and Proportion on the Properties of Tablets Produced from Mixtures of Pellets. **International Journal of Pharmaceutics**, n. 144, p. 95-107, 1997.

MACEK, J.PTÁČEK, P.; KLÍMA, J. Determination of Omeprazole in Human Plasma by High Performance Liquid Chromatography. **Journal of Chromatography B, Biomedical Sciences and Applications**, v. 689, n. 1, p. 239-243, 1997.

MAGANTI, L. e ÇELIC, M. Compaction Studies on Pellets: I. Uncoated Pellets. **International Journal of Pharmaceutics**, n. 95, p. 29-42, 1993.

MAGANTI, L. e ÇELIC, M. Compaction Studies on Pellets: II. Coated Pellets. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 103, p. 55-67, 1994.

MARTIN, A.; SWARBRICK, J.; CAMMARATA, A. **Physical Pharmacy**. Philadelphia: Lea & Febige, 1983.

MATHEW, M.; GUPTA, V.D.; BAILEY, R.E. Stability of Omeprazole Solutions at Various pH Values as Determined by High-Performance Liquid Chromatography. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v.21, n. 8, p. 965-971, 1995.

MCGRATH, G.; MCCLEAN, S.; OKANE, E.; SMYTH, W.F.; TAGLIARO, F. Study of the Capillary Zone Electrophoretic Behavior of Selected Drugs, and its Comparison with Other Analytical Techniques for their Formulation Assay. **Journal of Chromatography A**, v. 735, n. 1-2, p. 237-247, 1996.

METHA, A.C. Guidelines on Dissolution Testing of Solid Oral Dosage Forms. **The Pharmaceutical Journal**, v. 253, p. 844-846, 1994.

MIHALY, G.W. Simultaneous High-Performance Liquid Chromatographic Analysis of Omeprazole and its Sulphone and Sulphide Metabolites in Human Plasma and Urine. **Journal of Chromatography**, v. 278, p. 311-319, 1983.

MILLILI, G. P. e SCHWARTZ, J. B. The Strength of Microcrystalline Cellulose Pellets: The Effect of Granulating with Water/Ethanol Mixtures. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v.16, n.8, p. 1411-1426, 1990.

MONTGOMERY, D.C. **Diseño y análisis de experimentos**. México: Iberoamérica, 1991.

O'CONNOR, R.E. e SCHWARTZ, J.B. Extrusion and Spheronization Technology In: GHEBRE-SELLASSIE, I. (Ed.) **Pharmaceutical Pelletization Technology**. New York: Marcel Dekker, 1989.

ÖZALTIN, N. Determination of Lansoprazole in Pharmaceutical Dosage Forms by two Different Spectroscopic Methods. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 20, p. 599-606, 1999.

ÖZALTIN, N. e KOÇER, A. Determination of Omeprazole in Pharmaceuticals by Derivate Spectroscopy. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**. v. 16, p. 337 - 342, 1997.

PALMIERI, G.F.; GRIFANTINI, R.; MARTINO, P.D.; MARTINELLI, S. Emulsion/Solvent Evaporation as an Alternative Technique in Pellet Preparation. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 26, n. 11, p. 1151-1158, 2000.

PARKER, M.D. e ROWE, R.C. Source Variation in the Wet Massing (granulation) of Some Microcrystalline Celluloses. **Powder Technology**, v. 65, p. 273-281, 1991.

PARTHIRANA, W.K. e GUPTA, B.K. Determination of the Angle of Repose by Shadow Tracing Method. **Canadian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 11, n. 1, p. 30-32, 1976.

PASQUALOTO, K.F.M. **Desenvolvimento e avaliação de formulações de amoxicilina por compressão direta. Influência de adjuvantes nas propriedades físico-químicas dos comprimidos**. 1998. Dissertação (Mestrado) – Curso de pós-graduação em ciência e tecnologia farmacêuticas, Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, 1998.

PECK, G.E.; BAILEY, G.J.; McCURDY, V.E.; BANKER, G.S. Tablet Formulation and Design. In: LIEBERMAN, H.A.; LACHMAN, L.; SCHWARTZ, J.B. (Ed.) **Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets**. 2<sup>nd</sup> ed. New York: Marcel Dekker, 1989. v.1, cap.2, p. 105-121.

PEREIRA, M. do S.A. **Tecnologia de granulação em prato**. 1985. Dissertação (Mestrado) - Curso de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 1985.

PETROVICK, P.R. **Tecnologia Farmacêutica I – Polígrafo de acompanhamento**, versão 2001, p. 1/51, 2002.

PETROVICK, P.R.; JACOB, M.; GAUDY, D.; BASSANI, V.L.; GUTERRES, S.S. Influence of Adjuvants on the *in vitro* dissolution of hydrochlorothiazide from hard gelatine capsules. **International Journal of Pharmaceutics**. V. 79, p. 49-53, 1991.

PETRY, R.D. **Desenvolvimento e validação de métodos de doseamento do teor de flavonóides de *Passiflora edulis* Sims. (maracujá)**. 1999. Dissertação

(Mestrado) - Curso de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 1999.

PIFFERI, G.; SANTORO, P.; PEDRANI, M. Quality and Functionality of Excipients. **II Farmaco**, v. 54, p. 1-14, 1999.

PILBRANT, A. e CEDERBERG, C. Development of an Oral Formulation of Omeprazole. **Scandinavian Journal of Gastroenterology**, v. 108, p. 113-120, 1985.

PINTO, J.F.; LAMIERO, M.H.; MARTINS, P. Investigation on the Co-Extrudability and Spheronization Properties of Wet Masses. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 227, p. 71-80, 2001.

PINTO, J.F.; PODCZEK, F.; NEWTON, J.M. Investigations of Tablets Prepared from Pellets Produced by Extrusion and Spheronisation Part I: The Application of Canonical Analysis to Correlate the Properties of the Tablets to the Factors Studied in Combination with Principal Component Analysis to Selected the Most Relevant Factors. **International Journal of Pharmaceutics**, n.147, p. 79-93, 1997.

PINZAUTI, S.; GRATTERI, P.; FURLANETTO, S.; MURA, P.; DREASSI, E.; PHANTANLUU, R. Experimental Design in the Development of Voltametric Method for the Assay of Omeprazole. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**. v. 14, n. 8-10, p. 881 - 889, 1996.

PJ ON LINE. Prescription Products – Losec MUPS tablets. **The Pharmaceutical Journal**, v. 263, n. 7065., p. 550, 1999. Disponível na Internet no endereço <http://www.pharmj.com>, capturado em 06 de abril de 2002.

PRILOSEC<sup>®</sup>, 1999, **Prilosec<sup>®</sup> (Omeprazole) Delayed-release Capsules**, 2000. Disponível na Internet no endereço: [www.astrazeneca-us.com/pi/pibs\\_prilosec.htm](http://www.astrazeneca-us.com/pi/pibs_prilosec.htm), capturado em 21.7.2000.

PRISTA, L.N.; ALVES, A.C.; MORGADO, R. **Tecnologia farmacêutica**. 4<sup>a</sup> ed. Porto: Calouste Gulbenkian, 1996. v. 3, cap. 17, p. 2130.

QURESHI, H.; AHMED, W.; ARAIN, G.M.; MEHDI, I.; ALAM, S.E. Comparison of Five Different Treatment Regimens for *H. pylori* Eradication. **Journal of the Pakistan Medical Association**, v. 49, n. 11, p. 278-280, 1999.

REKKI, G.S.; PORTER, S.C.; JAMBHEKAR, S.S. Factors Affecting the Release of Propranolol Hydrochloride from Beads Coated with Aqueous Polymeric Dispersions. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 21, p. 709-729, 1995.

SALAKO, M.; PODCZEC, F.; NEWTON, J.M. Investigations into the Deformability and Tensile Strength of Pellets. **International Journal of Pharmaceutics**, n. 168, p. 49-57, 1998.

SARTORI, S.; TREVISANI, L.; NIELSEN, I.; TASSINARI, D.; PANZINI, I.; ABBASCIANO, V. Randomized Trial of Omeprazole or Ranitidine versus Placebo in the Prevention of Chemotherapy-induced Gastrointestinal Injury. **Journal of Clinical Oncology**, v. 18, n. 3, p. 463-467, 2000.



SASTRY, C. S. P.; NAIDU, P.Y.; MURTY, S.S.N. Spectrophotometric Methods for the Determination of Omeprazole in Bulk Form and Pharmaceutical Formulation. **Talanta**, v. 44, p. 1211-1217, 1997.

SCHALTENBRAND, R.; HUBER, R.; COTORACI, C.A.; MASCHER, H.; POTTHAST, H.; HOLE, U. Bioequivalence between Omeprazole MUPS 20 mg as a Tablet and Omeprazole MUPS 20 mg as a Tablet Encapsulated in a Hard Gellatin Capsule. **International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics**, v. 39, n. 10, p. 453-459, 2001.

SCHMIDT, P.C. Wo steht die Feststofftechnologie heute? In: GRÖNING, R. e SCHMIDT, P.C. (Hrsg.) **Entwicklungen in der pharmazeutisch-technologischer Arzneimittelforschung**. Stuttgart: Deutscher Apotheker, Kap. 2, p. 17-45, 1999.

SHANGRAW, R.F. Compressed Tablet by Direct Compression LIEBERMAN, H.A.; LACHMAN, I.; SCHWARTZ, J.B. (ed.) **Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets**. 2 ed., New York: Marcel Dekker, 1989. v. 1. p. 206.

SHIM, S.H.; BOK, S.J.; KWON, K.I. Determination of Omeprazole in Rat Plasma by HPLC with Column Switching. **Archives of Pharmacal Research**, v. 17, n. 6, p. 458-461, 1994.

SNEDECOR, G.W. e COCHRAN, W.G. **Métodos estatísticos**. México: Continental, 1984.

SOARES, L.A.L. e PETROVICK, P.R. Física da compressão. **Caderno de Farmácia**, v.15, n. 2, p. 65-79, 1999.

SONAGLIO, D. **Developpement de systemes multiparticulaires par extrusion/spheronisation: Étude physico-chimique et pharmacotechnique de sphéroïdes a base de polymeres cellulosiques**. Tese (Doutorado) - Faculté de Pharmacie, Université de Montpellier I, Montpellier, 1996.

SONAGLIO, D.; BATAILLE, B.; ORTIGOSA, C.; JACOB, M. Factorial Design in the Feasibility of Producing Microcel MC 101 Pellets by Extrusion/Spheronization. **International Journal of Pharmaceutics**, n. 115, p. 53-60, 1995b.

SONAGLIO, D.; BATAILLE, B.; TEROL, A.; JACOB, M.; PAUVERT, B.; CASSANAS, G. Physical Characterization of Two Microcrystalline Cellulose and Feasibility of Microspheres by Extrusion/Spheronization. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 21, n. 5, p. 537-547, 1995a.

SOUSA, J.J.; SOUSA, A.; PODCZECK, F.; NEWTON, J.M. Factors Influencing the Physical Characteristics of Pellets Obtained by Extrusion-Spheronization. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 232, p. 91-106, 2002.

STENHOFF, H.; BLOMQUIST, A.; LAGERSTROM, P.O. Determination of the Enantiomers of Omeprazole in Blood Plasma By Normal-Phase Liquid Chromatography and Detection by Atmospheric Pressure Ionization Tandem Mass Spectrometry. **Journal of Chromatography B Science Applied**. v. 734, n. 2. p. 191 - 201, 1999.

STORPIRTIS, S. e RODRIGUES, D. In Vitro Evaluation of Dissolution Properties and Degradation Products of Omeprazole in Enteric-Coated Pellets. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 24, n. 11, p. 1101-1107, 1998.

SUSUKI, K.; TSUYUGUCHI, K.; MATSUMOTO, H.; NIIMI, A.; TANAKA, E.; AMITANI, R. Effect of Proton Pump Inhibitor Alone or in Combination with Clarithromycin on Mycobacterial Growth in Human Alveolar Macrophages. **FEEMS Microbiology Letters**, v. 182, n. 1, p. 69-72, 2000.

TAKAKUWA, S.; CHIKU, S.; NAKATA, H.; YUZURIHA, T.; MANO, N.; ASAKAWA, N. Enantioselective High-Performance Liquid-Chromatographic Assay for Determination of the Enantiomers of a New Antiulcer Agent, E3810, in Beagle Dog Plasma and Rat Plasma. **Journal of Chromatography B-Biomedical Applications**, v. 673, n. 1, p. 113-122, 1995.

THE UNITED States Pharmacopoeia. 25<sup>th</sup>.ed. Rockville: United States Pharmacopoeial Convention, 2002.

THEISEN, J.; NEHRA, D.; CITRON, D.; JOHANSSON, J.; HAGEN, J.A.; CROOKES, P.F.; De MEESTER, S.R.; BREMNER, C.G.; DeMEESTER, T.R. e PETERS, J.H. Suppression of Gastric Acid Secretion in Patients with Gastroesophageal Reflux Disease Results in Gastric Bacterial Overgrowth and Deconjugation of Bile Acids. **Journal of Gastrointestinal Surgery**, v. 4, n. 1, p. 50-54, 2000.

THOMAS, C. e POURCELOT, Y. Preformulation of Five Commercial Celluloses in Drug Development: Rheological and Mechanical Behavior. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 19, n. 15, p. 1964-1974, 1993.

TOLMAN, K.G. Gastrointestinal and Liver Drugs In: GENNARO, A.R. (Ed.) **Remington: the Science and Practice of Pharmacy**. 20<sup>th</sup> ed., Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000.

TOMER, G. e NEWTON, J.M. Water Movement Evaluation During Extrusion of Wet Powder Masses by Collecting Extrudate Fractions. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 182, p. 71-77, 1999.

TORRADO, J.J. e AUGSBURGER, L.L. Effect of Different Excipients on the Tableting of Coated Particles. **International Journal of Pharmaceutics**, n. 106, p. 149-155, 1994.

UYGUM, A.; KADAYIFCI, A.; DEMIRIZ, M.; ERDIL, A.; GULSEN, M.; BAGGI, S.; KARAEREN, N. e DAGALP, K. The Effect of *Helicobacter pylori* Eradication on Duodenal Gastric Metaplasia. **Journal of Internal Medicine Research**, v. 27, n. 4, p. 159-166, 1999.

VECCHIO, C.; BRUNI, G. e GAZZANIGA, A. Preparation of Indobufen Pellets by Using Centrifugal Rotary Fluidized Bed Equipment without Starting Seeds. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 20, p. 1943-1956, 1994.

VERVAET, C.; BAERT, L. e REMON, J.P. Extrusion-spheronization A literature review. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 116, p. 131-146, 1995.

VINADÉ, E.R.C. **Características de solubilidade e de passagem de quercetina através de membranas poliméricas**. 1995. Dissertação (Mestrado) - Curso de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 1995.

VOIGT, R. e FAHR, A. (Hrsgb.) **Pharmazeutische Technologie**. 9. überarb. Aufl., Stuttgart: Deutscher Apotheker, 2000.

WAGNER, K.G.; KRUME, M. e SCHMIDT, P.C. Investigation of the Pellet-Distribution in Single Tablets Via Image Analysis **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 47, p. 79-85, 1999.

WANNMACHER, L. Antiulcerosos. In: FUCHS, F.D. e WANNMACHER, L. (Ed.) **Farmacologia clínica – Fundamentos da terapêutica racional**. 2ª ed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1998. cap. 52, p. 522-529.

WEIDOLF, L e COVEY, T. R. Studies on the Metabolism of Omeprazole in the Rat Using Liquid Chromatography/Ionspray Mass Spectrometry and the Isotope Cluster Technique with [34s] Omeprazole. **Rapid Communication in Mass Spectrometry**. v. 6, n. 3, p. 192 - 196, 1992.

WELAGE, L.S e BERARDI, R.R. Evaluation of Omeprazole, Lansoprazole, Pantoprazole, and Rabeprazole in the Treatment of Acid-Related Diseases. **Journal of the American Pharmaceutical Association**, v. 40, n. 1, p. 52-62, 2000.

WELLER, P.J. croscarmelose Sodium In: KIBBE, A.H. (Ed.) **Handbook of Pharmaceutical Excipients**. 3<sup>rd</sup> ed. London: Pharmaceutical, 2000.

WELLS, J.I. **Pharmaceutical Preformulation: the Physicochemical Properties of Drug Substances**. London: Ellis Horwod, 1988.

WHEATLEY, T.A. Microcrystalline Cellulose In: KIBBE, A.H. (Ed.) **Handbook of Pharmaceutical Excipients**. 3<sup>rd</sup> ed. London: Pharmaceutical, 2000.

WOOLF, E.J. e MATUSZEWSKI, B.K. Simultaneous Determination of Omeprazole and 5'-Hydroxyomeprazole in Human Plasma by Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry. **Journal of Chromatography A**. v. 828, p. 229 - 238, 1998.

YEUNG, P.K.F.; LITTLE, R.; JIANG, Y.Q.; BUCKLEY, S.J.; POLLAK, P.T.; KAPOOR, H.; VAN ZANTEN, S.J.O.V. A Simple High Performance Liquid Chromatography Assay for Simultaneous Determination of Omeprazole and Metronidazole in Human Plasma and Gastric Fluid. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**. v. 17, n. 8, p. 1393 - 1398, 1998.

YIM, DONG-SEOK; JEONG, J.E.; PARK, J.Y. Assay of Omeprazole and Omeprazole Sulfone by Semi-Microcolumn Liquid Chromatography with Mixed-Function Precolumn. **Journal of Chromatography B**, v. 754, p. 487-493, 2001.

YUEN, K.H.; COI, W.P.; TAN, H.Y.; WONG, J.W.; YAP, S.P. Improved High Performance Liquid Chromatography Analysis of Omeprazole in Human Plasma. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 24, p. 715-719, 2001.



---

## Anexos



Tabela A.1. Distribuição granulométrica do omeprazol, sob a forma de pellets, por microscopia ótica.

Faixa granulométrica ( $\mu\text{m}$ )	Diâmetro médio ( $\mu\text{m}$ )	Frequência absoluta (n)	Frequência relativa (%)	Frequência cumulativa (%)
440-880	660	2	0,36	0,36
880-1320	1100	349	63,45	63,81
1320-1760	1540	197	35,82	99,63
1760-2200	1980	2	0,36	99,99
<b>TOTAL</b>	-	<b>550</b>	99,99	-

Tabela A.2. Distribuição granulométrica da celulose microcristalina Avicel PH 101, por microscopia ótica.

Faixa granulométrica ( $\mu\text{m}$ )	Diâmetro médio ( $\mu\text{m}$ )	Frequência absoluta (n)	Frequência relativa (%)	Frequência cumulativa (%)
0-14	7	24	4,67	4,67
14-28	21	60	11,67	16,34
28-42	35	80	15,56	31,91
42-56	49	81	15,76	47,66
56-70	63	68	13,23	60,89
70-84	77	63	12,26	73,15
84-98	91	47	9,14	82,29
98-112	105	42	8,17	90,47
112-126	119	18	3,50	93,97
126-140	133	22	4,28	98,25
140-154	147	0	0	98,25
154-168	161	4	0,78	99,03
168-182	175	5	0,97	100,0
<b>TOTAL</b>	-	<b>514</b>	100,0	-

Tabela A.3. Distribuição granulométrica da celulose microcristalina Microcel MC 101, por microscopia ótica.

Faixa granulométrica ( $\mu\text{m}$ )	Diâmetro médio ( $\mu\text{m}$ )	Frequência absoluta (n)	Frequência relativa (%)	Frequência cumulativa (%)
0-14	7	6	1,11	4,67
14-28	21	26	4,81	5,92
28-42	35	62	11,48	17,41
42-56	49	76	14,07	31,48
56-70	63	70	12,96	44,44
70-84	77	88	16,30	60,74
84-98	91	51	9,44	70,18
98-112	105	56	10,37	80,55

---

112-126	119	39	7,22	87,78
126-140	133	53	9,81	97,59
140-154	147	0	0	97,59
154-168	161	7	1,30	98,89
168-182	175	6	1,11	100,0
<b>TOTAL</b>	-	<b>540</b>	100,0	-

---



Tabela A.4. Distribuição granulométrica da croscarmelose sódica, por microscopia ótica.

Faixa granulométrica ( $\mu\text{m}$ )	Diâmetro médio ( $\mu\text{m}$ )	Frequência absoluta (n)	Frequência relativa (%)	Frequência cumulativa (%)
0-14	7	61	11,23	11,23
14-28	21	81	14,92	26,15
28-42	35	146	26,89	53,04
42-56	49	51	9,40	62,43
56-70	63	45	8,29	70,72
70-84	77	30	5,52	76,24
84-98	91	32	5,89	82,14
98-112	105	35	6,44	88,58
112-126	119	14	2,58	91,16
126-140	133	31	5,71	96,87
140-154	147	5	0	96,87
154-168	161	4	0,74	97,60
168-182	175	3	0,55	98,16
182-196	189	5	0,92	99,08
<b>TOTAL</b>	-	<b>543</b>	99,08	-

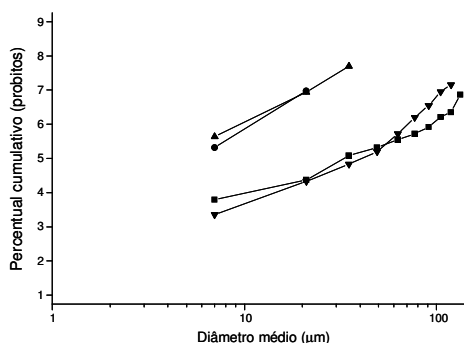


Figura A.1. Representação gráfica da distribuição granulométrica da croscarmelose sódica (■), crospovidona micronizada (●), estearato de magnésio (▲) e povidona (▼) em função da frequência acumulada percentual.

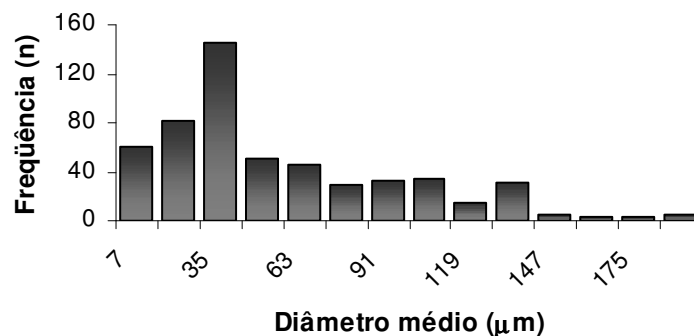


Figura A.2. Histograma da distribuição granulométrica da croscarmelose sódica.

Tabela A.5. Distribuição granulométrica da crosprovidona micronizada, por microscopia ótica.

Faixa granulométrica ( $\mu\text{m}$ )	Diâmetro médio ( $\mu\text{m}$ )	Freqüência absoluta (n)	Freqüência relativa (%)	Freqüência cumulativa (%)
0-14	7	312	62,4	62,4
14-28	21	176	35,2	97,6
28-42	35	12	2,4	100,0
<b>TOTAL</b>	-	<b>500</b>	<b>100,0</b>	-

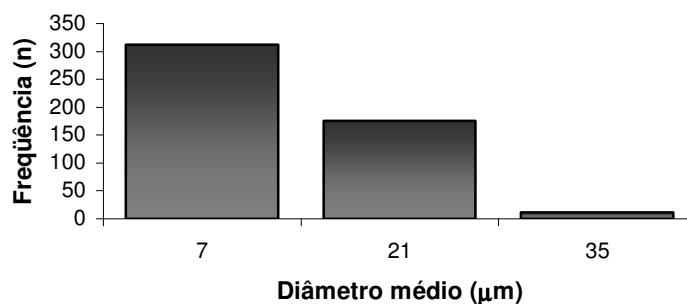


Figura A.3. Histograma da distribuição granulométrica da crosprovidona micronizada.

Tabela A.6. Distribuição granulométrica do estearato de magnésio, por microscopia ótica.

Faixa granulométrica ( $\mu\text{m}$ )	Diâmetro médio ( $\mu\text{m}$ )	Freqüência absoluta (n)	Freqüência relativa (%)	Freqüência cumulativa (%)
0-14	7	420	73,55	73,55
14-28	21	136	23,82	97,37
28-42	35	13	2,28	99,65
42-56	49	2	0,35	100,0
<b>TOTAL</b>	-	<b>571</b>	<b>100,0</b>	-

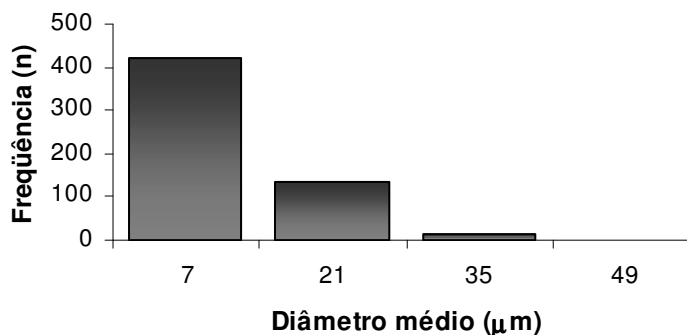


Figura A.4. Histograma da distribuição granulométrica do estearato de magnésio.

Tabela A.7. Distribuição granulométrica da povidona, por microscopia ótica.

Faixa granulométrica ( $\mu\text{m}$ )	Diâmetro médio ( $\mu\text{m}$ )	Frequência absoluta (n)	Frequência relativa (%)	Frequência cumulativa (%)
0-14	7	25	4,94	4,94
14-28	21	101	19,96	24,90
28-42	35	93	18,38	43,28
42-56	49	73	14,43	57,71
56-70	63	94	18,58	76,28
70-84	77	61	12,05	88,34
84-98	91	28	5,53	93,87
98-112	105	18	3,56	97,43
112-126	119	5	0,99	98,42
126-140	133	8	1,58	100,0
<b>TOTAL</b>	-	<b>506</b>	100,0	-

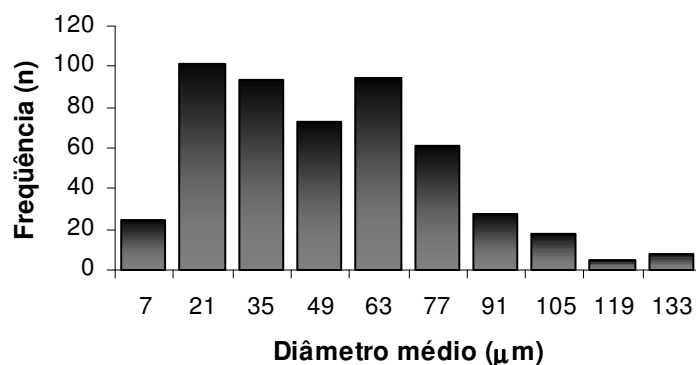


Figura A.5. Histograma da distribuição granulométrica da povidona.

Tabela A.8. Resultados da análise granulométrica da formulação LCE 100.

$FG_i$	LS ( $\mu\text{m}$ )	LI ( $\mu\text{m}$ )	AM ( $\mu\text{m}$ )	IA ( $\mu\text{m}$ )	Fi (%)	FR (%)	FP (%)
FG <sub>1250</sub>	-	1250	1250	-	0,98	0,98	99,02
FG <sub>1000</sub>	1250	1000	1125	250	3,60	4,59	95,41
FG <sub>850</sub>	1000	850	925	150	8,52	13,11	86,89
FG <sub>710</sub>	850	710	780	140	13,44	26,55	73,45
FG <sub>600</sub>	710	600	655	110	7,54	34,09	65,92
FG <sub>500</sub>	600	500	550	100	9,54	43,59	56,41
FG <sub>coletor</sub>	500	0	250	500	56,41	100	0

**FG<sub>i</sub>** = fração granulométrica; **i** = abertura de malha ( $\mu\text{m}$ ); **LI** = limite inferior de classe; **LS** = limite superior de classe; **AM** = abertura média de malha; **IA** = intervalo de abertura; **Fi (%)** = fração retida da Fgi; **FR (%)** = fração retida acumulada; **FP (%)** = fração de passagem acumulada.

Tabela A.9. Resultados da análise granulométrica da formulação LCP 2.

<b>FG<sub>i</sub></b>	<b>LS (μm)</b>	<b>LI (μm)</b>	<b>AM (μm)</b>	<b>IA (μm)</b>	<b>Fi (%)</b>	<b>FR (%)</b>	<b>FP (%)</b>
FG <sub>1250</sub>	-	1250	1250	-	0	0	100
FG <sub>1000</sub>	1250	1000	1125	250	0	0	100
FG <sub>850</sub>	1000	850	925	150	1,33	1,33	98,67
FG <sub>710</sub>	850	710	780	140	2,66	3,99	96,01
FG <sub>600</sub>	710	600	655	110	1,66	5,65	94,35
FG <sub>500</sub>	600	500	550	100	1,99	7,65	92,36
FG <sub>coletor</sub>	500	0	250	500	92,36	100	0

**FG<sub>i</sub>** = fração granulométrica; **i** = abertura de malha (μm); **LI** = limite inferior de classe; **LS** = limite superior de classe; **AM** = abertura média de malha; **IA** = intervalo de abertura; **Fi (%)** = fração retida da Fgi; **FR (%)** = fração retida acumulada; **FP (%)** = fração de passagem acumulada.

Tabela A.10. Resultados da análise granulométrica da formulação LCP 4.

<b>FG<sub>i</sub></b>	<b>LS (μm)</b>	<b>LI (μm)</b>	<b>AM (μm)</b>	<b>IA (μm)</b>	<b>Fi (%)</b>	<b>FR (%)</b>	<b>FP (%)</b>
FG <sub>1250</sub>	-	1250	1250	-	1,00	1,00	99,00
FG <sub>1000</sub>	1250	1000	1125	250	1,34	2,34	97,66
FG <sub>850</sub>	1000	850	925	150	2,01	4,35	95,65
FG <sub>710</sub>	850	710	780	140	3,01	7,36	92,64
FG <sub>600</sub>	710	600	655	110	4,01	11,37	88,63
FG <sub>500</sub>	600	500	550	100	5,35	16,72	83,28
FG <sub>coletor</sub>	500	0	250	500	83,28	100	0

**FG<sub>i</sub>** = fração granulométrica; **i** = abertura de malha (μm); **LI** = limite inferior de classe; **LS** = limite superior de classe; **AM** = abertura média de malha; **IA** = intervalo de abertura; **Fi (%)** = fração retida da Fgi; **FR (%)** = fração retida acumulada; **FP (%)** = fração de passagem acumulada.

Tabela A.11. Resultados da análise granulométrica da formulação LCP 6.

<b>FG<sub>i</sub></b>	<b>LS (μm)</b>	<b>LI (μm)</b>	<b>AM (μm)</b>	<b>IA (μm)</b>	<b>Fi (%)</b>	<b>FR (%)</b>	<b>FP (%)</b>
FG <sub>1250</sub>	-	1250	1250	-	0	0	100
FG <sub>1000</sub>	1250	1000	1125	250	0,68	0,68	99,32
FG <sub>850</sub>	1000	850	925	150	2,73	3,41	96,59
FG <sub>710</sub>	850	710	780	140	10,24	13,65	86,34
FG <sub>600</sub>	710	600	655	110	12,29	25,94	74,06
FG <sub>500</sub>	600	500	550	100	15,02	40,96	59,04
FG <sub>coletor</sub>	500	0	250	500	59,04	100	0

**FG<sub>i</sub>** = fração granulométrica; **i** = abertura de malha (μm); **LI** = limite inferior de classe; **LS** = limite superior de classe; **AM** = abertura média de malha; **IA** = intervalo de abertura; **Fi (%)** = fração retida da Fgi; **FR (%)** = fração retida acumulada; **FP (%)** = fração de passagem acumulada.

Tabela A.12. Resultados da análise granulométrica da formulação LCP 8.

<b>FG<sub>i</sub></b>	<b>LS (μm)</b>	<b>LI (μm)</b>	<b>AM (μm)</b>	<b>IA (μm)</b>	<b>Fi (%)</b>	<b>FR (%)</b>	<b>FP (%)</b>
FG <sub>1250</sub>	-	1250	1250	-	0,55	0,55	99,45
FG <sub>1000</sub>	1250	1000	1125	250	1,11	1,66	98,33
FG <sub>850</sub>	1000	850	925	150	11,16	12,82	87,17
FG <sub>710</sub>	850	710	780	140	11,21	24,04	75,96
FG <sub>600</sub>	710	600	655	110	8,96	33	67
FG <sub>500</sub>	600	500	550	100	13,44	46,44	53,55
FG <sub>coletor</sub>	500	0	250	500	53,55	100	0

**FG<sub>i</sub>** = fração granulométrica; **i** = abertura de malha (μm); **LI** = limite inferior de classe; **LS** = limite superior de classe; **AM** = abertura média de malha; **IA** = intervalo de abertura; **Fi (%)** = fração retida da Fgi; **FR (%)** = fração retida acumulada; **FP (%)** = fração de passagem acumulada.

Tabela A.13. Resultados da análise granulométrica da formulação LCP 8\*.

<b>FG<sub>i</sub></b>	<b>LS (μm)</b>	<b>LI (μm)</b>	<b>AM (μm)</b>	<b>IA (μm)</b>	<b>Fi (%)</b>	<b>FR (%)</b>	<b>FP (%)</b>
FG <sub>1250</sub>	-	1250	1250	-	1,27	1,27	98,72
FG <sub>1000</sub>	1250	1000	1125	250	3,52	4,79	95,21
FG <sub>850</sub>	1000	850	925	150	6,71	11,50	88,50
FG <sub>710</sub>	850	710	780	140	8,31	19,81	80,19
FG <sub>600</sub>	710	600	655	110	6,391	26,20	73,79
FG <sub>500</sub>	600	500	550	100	7,351	33,55	66,45
FG <sub>coletor</sub>	500	0	250	500	66,45	100	0

**FG<sub>i</sub>** = fração granulométrica; **i** = abertura de malha (μm); **LI** = limite inferior de classe; **LS** = limite superior de classe; **AM** = abertura média de malha; **IA** = intervalo de abertura; **Fi (%)** = fração retida da Fgi; **FR (%)** = fração retida acumulada; **FP (%)** = fração de passagem acumulada.

Tabela A.14. Resultados da análise granulométrica da formulação LCP 10.

<b>FG<sub>i</sub></b>	<b>LS (μm)</b>	<b>LI (μm)</b>	<b>AM (μm)</b>	<b>IA (μm)</b>	<b>Fi (%)</b>	<b>FR (%)</b>	<b>FP (%)</b>
FG <sub>1250</sub>	-	1250	1250	-	41,79	41,79	58,21
FG <sub>1000</sub>	1250	1000	1125	250	12,67	54,47	45,53
FG <sub>850</sub>	1000	850	925	150	10,81	65,27	34,73
FG <sub>710</sub>	850	710	780	140	8,71	73,99	26,01
FG <sub>600</sub>	710	600	655	110	6,56	80,55	19,45
FG <sub>500</sub>	600	500	550	100	6,63	87,18	12,82
FG <sub>coletor</sub>	500	0	250	500	12,82	100	0

**FG<sub>i</sub>** = fração granulométrica; **i** = abertura de malha (μm); **LI** = limite inferior de classe; **LS** = limite superior de classe; **AM** = abertura média de malha; **IA** = intervalo de abertura; **Fi (%)** = fração retida da Fgi; **FR (%)** = fração retida acumulada; **FP (%)** = fração de passagem acumulada.

Tabela A.15. Resultados da análise granulométrica da formulação ACN-0.

<b>FG<sub>i</sub></b>	<b>LS (μm)</b>	<b>LI (μm)</b>	<b>AM (μm)</b>	<b>IA (μm)</b>	<b>Fi (%)</b>	<b>FR (%)</b>	<b>FP (%)</b>
FG <sub>1000</sub>	1000	850	925	150	0,99	0,99	99,00
FG <sub>850</sub>	850	710	780	140	7,06	8,05	91,94
FG <sub>710</sub>	710	600	655	110	12,66	20,71	79,29
FG <sub>600</sub>	600	500	550	100	23,44	44,15	55,84
FG <sub>500</sub>	500	355	427,5	145	16,23	60,39	39,61
FG <sub>355</sub>	355	250	302,5	105	13,22	73,61	26,39
FG <sub>250</sub>	250	150	200	100	16,10	89,71	10,29
FG <sub>150</sub>	150	0	75	150	10,29	100	0

**FG<sub>i</sub>** = fração granulométrica; **i** = abertura de malha (μm); **LI** = limite inferior de classe; **LS** = limite superior de classe; **AM** = abertura média de malha; **IA** = intervalo de abertura; **Fi (%)** = fração retida da Fgi; **FR (%)** = fração retida acumulada; **FP (%)** = fração de passagem acumulada.

Tabela A.16. Resultados da análise granulométrica da formulação ACN-2.

<b>FG<sub>i</sub></b>	<b>LS (μm)</b>	<b>LI (μm)</b>	<b>AM (μm)</b>	<b>IA (μm)</b>	<b>Fi (%)</b>	<b>FR (%)</b>	<b>FP (%)</b>
FG <sub>1000</sub>	1000	850	925	150	4,39	4,39	95,60
FG <sub>850</sub>	850	710	780	140	27,90	32,29	67,71
FG <sub>710</sub>	710	600	655	110	18,44	50,73	49,27
FG <sub>600</sub>	600	500	550	100	16,82	67,55	32,44
FG <sub>500</sub>	500	355	427,5	145	6,67	74,23	25,77
FG <sub>355</sub>	355	250	302,5	105	7,21	81,44	18,56
FG <sub>250</sub>	250	150	200	100	10,68	92,12	7,88
FG <sub>150</sub>	150	0	75	150	7,88	100	0

**FG<sub>i</sub>** = fração granulométrica; **i** = abertura de malha (μm); **LI** = limite inferior de classe; **LS** = limite superior de classe; **AM** = abertura média de malha; **IA** = intervalo de abertura; **Fi (%)** = fração retida da Fgi; **FR (%)** = fração retida acumulada; **FP (%)** = fração de passagem acumulada.

Tabela A.17. Resultados da análise granulométrica da formulação ACN-4.

<b>FG<sub>i</sub></b>	<b>LS (μm)</b>	<b>LI (μm)</b>	<b>AM (μm)</b>	<b>IA (μm)</b>	<b>Fi (%)</b>	<b>FR (%)</b>	<b>FP (%)</b>
FG <sub>1000</sub>	1000	850	925	150	2,97	2,97	97,02
FG <sub>850</sub>	850	710	780	140	43,48	46,46	53,54
FG <sub>710</sub>	710	600	655	110	18,40	64,86	35,14
FG <sub>600</sub>	600	500	550	100	13,32	78,18	21,82
FG <sub>500</sub>	500	355	427,5	145	4,01	82,19	17,81
FG <sub>355</sub>	355	250	302,5	105	6,36	88,54	11,45
FG <sub>250</sub>	250	150	200	100	7,90	96,44	3,55
FG <sub>150</sub>	150	0	75	150	3,55	100	0

**FG<sub>i</sub>** = fração granulométrica; **i** = abertura de malha (μm); **LI** = limite inferior de classe; **LS** = limite superior de classe; **AM** = abertura média de malha; **IA** = intervalo de abertura; **Fi (%)** = fração retida da Fgi; **FR (%)** = fração retida acumulada; **FP (%)** = fração de passagem acumulada.

Tabela A18. Resultados da análise granulométrica da formulação ACN-6.

<b>FG<sub>i</sub></b>	<b>LS (μm)</b>	<b>LI (μm)</b>	<b>AM (μm)</b>	<b>IA (μm)</b>	<b>Fi (%)</b>	<b>FR (%)</b>	<b>FP (%)</b>
FG <sub>1000</sub>	1000	850	925	150	28,97	28,97	71,03
FG <sub>850</sub>	850	710	780	140	38,63	67,60	32,40
FG <sub>710</sub>	710	600	655	110	9,01	76,61	23,39
FG <sub>600</sub>	600	500	550	100	7,34	83,95	16,05
FG <sub>500</sub>	500	355	427,5	145	4,32	88,27	11,73
FG <sub>355</sub>	355	250	302,5	105	4,78	93,05	6,95
FG <sub>250</sub>	250	150	200	100	4,19	97,25	2,75
FG <sub>150</sub>	150	0	75	150	2,75	100	0

**FG<sub>i</sub>** = fração granulométrica; **i** = abertura de malha (μm); **LI** = limite inferior de classe; **LS** = limite superior de classe; **AM** = abertura média de malha; **IA** = intervalo de abertura; **Fi (%)** = fração retida da Fgi; **FR (%)** = fração retida acumulada; **FP (%)** = fração de passagem acumulada.

Tabela A.19. Resultados da análise granulométrica da formulação ACN-8.

<b>FG<sub>i</sub></b>	<b>LS (μm)</b>	<b>LI (μm)</b>	<b>AM (μm)</b>	<b>IA (μm)</b>	<b>Fi (%)</b>	<b>FR (%)</b>	<b>FP (%)</b>
FG <sub>1000</sub>	1000	850	925	150	11,19	11,19	88,81
FG <sub>850</sub>	850	710	780	140	56,22	67,41	32,59
FG <sub>710</sub>	710	600	655	110	11,12	78,54	21,46
FG <sub>600</sub>	600	500	550	100	7,45	86,04	13,96
FG <sub>500</sub>	500	355	427,5	145	2,81	88,85	11,15
FG <sub>355</sub>	355	250	302,5	105	4,02	92,86	7,13
FG <sub>250</sub>	250	150	200	100	4,13	97,00	3,00
FG <sub>150</sub>	150	0	75	150	3,00	100	0

**FG<sub>i</sub>** = fração granulométrica; **i** = abertura de malha (μm); **LI** = limite inferior de classe; **LS** = limite superior de classe; **AM** = abertura média de malha; **IA** = intervalo de abertura; **Fi (%)** = fração retida da Fgi; **FR (%)** = fração retida acumulada; **FP (%)** = fração de passagem acumulada.

Tabela A.20. Resultados da análise granulométrica da formulação ACN-10.

<b>FG<sub>i</sub></b>	<b>LS (μm)</b>	<b>LI (μm)</b>	<b>AM (μm)</b>	<b>IA (μm)</b>	<b>Fi (%)</b>	<b>FR (%)</b>	<b>FP (%)</b>
FG <sub>1000</sub>	1000	850	925	150	18,87	18,87	81,13
FG <sub>850</sub>	850	710	780	140	47,75	66,62	33,38
FG <sub>710</sub>	710	600	655	110	9,52	76,13	23,87
FG <sub>600</sub>	600	500	550	100	4,77	80,90	19,10
FG <sub>500</sub>	500	355	427,5	145	3,46	84,37	15,63
FG <sub>355</sub>	355	250	302,5	105	4,15	88,52	11,48
FG <sub>250</sub>	250	150	200	100	5,67	94,19	5,81
FG <sub>150</sub>	150	0	75	150	5,81	100	0

**FG<sub>i</sub>** = fração granulométrica; **i** = abertura de malha (μm); **LI** = limite inferior de classe; **LS** = limite superior de classe; **AM** = abertura média de malha; **IA** = intervalo de abertura; **Fi (%)** = fração retida da Fgi; **FR (%)** = fração retida acumulada; **FP (%)** = fração de passagem acumulada.

Tabela A.21. Resultados da análise granulométrica da formulação APVPX-0.

<b>FG<sub>i</sub></b>	<b>LS (μm)</b>	<b>LI (μm)</b>	<b>AM (μm)</b>	<b>IA (μm)</b>	<b>Fi (%)</b>	<b>FR (%)</b>	<b>FP (%)</b>
FG <sub>1000</sub>	1000	850	925	150	0,93	0,93	99,07
FG <sub>850</sub>	850	710	780	140	12,37	13,29	86,70
FG <sub>710</sub>	710	600	655	110	11,89	25,19	74,81
FG <sub>600</sub>	600	500	550	100	17,27	42,46	57,54
FG <sub>500</sub>	500	355	427,5	145	11,27	53,73	46,27
FG <sub>355</sub>	355	250	302,5	105	11,93	65,65	34,34
FG <sub>250</sub>	250	150	200	100	16,93	82,59	17,41
FG <sub>150</sub>	150	0	75	150	17,41	100	0

**FG<sub>i</sub>** = fração granulométrica; **i** = abertura de malha (μm); **LI** = limite inferior de classe; **LS** = limite superior de classe; **AM** = abertura média de malha; **IA** = intervalo de abertura; **Fi (%)** = fração retida da Fgi; **FR (%)** = fração retida acumulada; **FP (%)** = fração de passagem acumulada.

Tabela A.22. Resultados da análise granulométrica da formulação APVPX-2.

<b>FG<sub>i</sub></b>	<b>LS (μm)</b>	<b>LI (μm)</b>	<b>AM (μm)</b>	<b>IA (μm)</b>	<b>Fi (%)</b>	<b>FR (%)</b>	<b>FP (%)</b>
FG <sub>1000</sub>	1000	850	925	150	7,69	7,69	92,31
FG <sub>850</sub>	850	710	780	140	26,30	33,99	66,01
FG <sub>710</sub>	710	600	655	110	18,59	52,58	47,42
FG <sub>600</sub>	600	500	550	100	17,05	69,63	30,37
FG <sub>500</sub>	500	355	427,5	145	10,14	79,77	20,22
FG <sub>355</sub>	355	250	302,5	105	10,87	90,65	9,35
FG <sub>250</sub>	250	150	200	100	7,29	97,94	2,05
FG <sub>150</sub>	150	0	75	150	2,05	100	0

**FG<sub>i</sub>** = fração granulométrica; **i** = abertura de malha (μm); **LI** = limite inferior de classe; **LS** = limite superior de classe; **AM** = abertura média de malha; **IA** = intervalo de abertura; **Fi (%)** = fração retida da Fgi; **FR (%)** = fração retida acumulada; **FP (%)** = fração de passagem acumulada.

Tabela A.23. Resultados da análise granulométrica da formulação APVPX-4.

<b>FG<sub>i</sub></b>	<b>LS (μm)</b>	<b>LI (μm)</b>	<b>AM (μm)</b>	<b>IA (μm)</b>	<b>Fi (%)</b>	<b>FR (%)</b>	<b>FP (%)</b>
FG <sub>1000</sub>	1000	850	925	150	8,82	8,82	91,18
FG <sub>850</sub>	850	710	780	140	42,97	51,79	48,20
FG <sub>710</sub>	710	600	655	110	15,31	67,11	32,89
FG <sub>600</sub>	600	500	550	100	10,32	77,43	22,57
FG <sub>500</sub>	500	355	427,5	145	4,13	81,56	18,44
FG <sub>355</sub>	355	250	302,5	105	5,86	87,42	12,58
FG <sub>250</sub>	250	150	200	100	7,99	95,41	4,59
FG <sub>150</sub>	150	0	75	150	4,59	100	0

**FG<sub>i</sub>** = fração granulométrica; **i** = abertura de malha (μm); **LI** = limite inferior de classe; **LS** = limite superior de classe; **AM** = abertura média de malha; **IA** = intervalo de abertura; **Fi (%)** = fração retida da Fgi; **FR (%)** = fração retida acumulada; **FP (%)** = fração de passagem acumulada.



Tabela A.24. Resultados da análise granulométrica da formulação APVPX-6.

<b>FG<sub>i</sub></b>	<b>LS (μm)</b>	<b>LI (μm)</b>	<b>AM (μm)</b>	<b>IA (μm)</b>	<b>Fi (%)</b>	<b>FR (%)</b>	<b>FP (%)</b>
FG <sub>1000</sub>	1000	850	925	150	11,13	11,13	88,87
FG <sub>850</sub>	850	710	780	140	48,15	59,28	40,72
FG <sub>710</sub>	710	600	655	110	12,91	72,19	27,81
FG <sub>600</sub>	600	500	550	100	7,20	79,39	20,60
FG <sub>500</sub>	500	355	427,5	145	3,27	82,66	17,34
FG <sub>355</sub>	355	250	302,5	105	4,93	87,60	12,40
FG <sub>250</sub>	250	150	200	100	7,20	94,80	5,20
FG <sub>150</sub>	150	0	75	150	5,20	100	0

**FG<sub>i</sub>** = fração granulométrica; **i** = abertura de malha (μm); **LI** = limite inferior de classe; **LS** = limite superior de classe; **AM** = abertura média de malha; **IA** = intervalo de abertura; **Fi (%)** = fração retida da Fgi; **FR (%)** = fração retida acumulada; **FP (%)** = fração de passagem acumulada.

Tabela A.25. Resultados da análise granulométrica da formulação APVPX-8.

<b>FG<sub>i</sub></b>	<b>LS (μm)</b>	<b>LI (μm)</b>	<b>AM (μm)</b>	<b>IA (μm)</b>	<b>Fi (%)</b>	<b>FR (%)</b>	<b>FP (%)</b>
FG <sub>1000</sub>	1000	850	925	150	12,30	12,30	87,70
FG <sub>850</sub>	850	710	780	140	43,74	56,05	43,95
FG <sub>710</sub>	710	600	655	110	13,63	69,68	30,32
FG <sub>600</sub>	600	500	550	100	9,34	79,02	20,98
FG <sub>500</sub>	500	355	427,5	145	5,54	84,56	15,44
FG <sub>355</sub>	355	250	302,5	105	6,14	90,71	9,29
FG <sub>250</sub>	250	150	200	100	6,02	96,73	3,27
FG <sub>150</sub>	150	0	75	150	3,27	100	0

**FG<sub>i</sub>** = fração granulométrica; **i** = abertura de malha (μm); **LI** = limite inferior de classe; **LS** = limite superior de classe; **AM** = abertura média de malha; **IA** = intervalo de abertura; **Fi (%)** = fração retida da Fgi; **FR (%)** = fração retida acumulada; **FP (%)** = fração de passagem acumulada.

Tabela A.26. Resultados da análise granulométrica da formulação APVPX -10

<b>FG<sub>i</sub></b>	<b>LS (μm)</b>	<b>LI (μm)</b>	<b>AM (μm)</b>	<b>IA (μm)</b>	<b>Fi (%)</b>	<b>FR (%)</b>	<b>FP (%)</b>
FG <sub>1000</sub>	1000	850	925	150	13,11	13,11	86,89
FG <sub>850</sub>	850	710	780	140	51,62	64,73	35,27
FG <sub>710</sub>	710	600	655	110	13,18	77,91	22,08
FG <sub>600</sub>	600	500	550	100	5,67	83,58	16,41
FG <sub>500</sub>	500	355	427,5	145	3,20	86,79	13,21
FG <sub>355</sub>	355	250	302,5	105	3,94	90,72	9,27
FG <sub>250</sub>	250	150	200	100	5,27	96,00	4,00
FG <sub>150</sub>	150	0	75	150	4,00	100	0

**FG<sub>i</sub>** = fração granulométrica; **i** = abertura de malha (μm); **LI** = limite inferior de classe; **LS** = limite superior de classe; **AM** = abertura média de malha; **IA** = intervalo de abertura; **Fi (%)** = fração retida da Fgi; **FR (%)** = fração retida acumulada; **FP (%)** = fração de passagem acumulada.

Tabela A.27. Resultados da análise granulométrica da formulação MCN-0.

<b>FG<sub>i</sub></b>	<b>LS (μm)</b>	<b>LI (μm)</b>	<b>AM (μm)</b>	<b>IA (μm)</b>	<b>Fi (%)</b>	<b>FR (%)</b>	<b>FP (%)</b>
FG <sub>1000</sub>	1000	850	925	150	7,07	7,07	92,93
FG <sub>850</sub>	850	710	780	140	14,53	21,60	78,40
FG <sub>710</sub>	710	600	655	110	16,95	38,55	61,45
FG <sub>600</sub>	600	500	550	100	20,31	58,87	41,13
FG <sub>500</sub>	500	355	427,5	145	14,88	73,75	26,25
FG <sub>355</sub>	355	250	302,5	105	11,90	85,65	14,35
FG <sub>250</sub>	250	150	200	100	10,67	96,32	3,68
FG <sub>150</sub>	150	0	75	150	3,68	100	0

**FG<sub>i</sub>** = fração granulométrica; **i** = abertura de malha (μm); **LI** = limite inferior de classe; **LS** = limite superior de classe; **AM** = abertura média de malha; **IA** = intervalo de abertura; **Fi (%)** = fração retida da Fgi; **FR (%)** = fração retida acumulada; **FP (%)** = fração de passagem acumulada.

Tabela A.28. Resultados da análise granulométrica da formulação MCN-2.

<b>FG<sub>i</sub></b>	<b>LS (μm)</b>	<b>LI (μm)</b>	<b>AM (μm)</b>	<b>IA (μm)</b>	<b>Fi (%)</b>	<b>FR (%)</b>	<b>FP (%)</b>
FG <sub>1000</sub>	1000	850	925	150	3,20	3,20	96,80
FG <sub>850</sub>	850	710	780	140	12,37	15,58	84,43
FG <sub>710</sub>	710	600	655	110	28,72	44,29	55,70
FG <sub>600</sub>	600	500	550	100	27,71	72,00	28,00
FG <sub>500</sub>	500	355	427,5	145	9,28	81,29	18,71
FG <sub>355</sub>	355	250	302,5	105	8,80	90,08	9,91
FG <sub>250</sub>	250	150	200	100	7,64	97,72	2,27
FG <sub>150</sub>	150	0	75	150	2,27	100	0

**FG<sub>i</sub>** = fração granulométrica; **i** = abertura de malha (μm); **LI** = limite inferior de classe; **LS** = limite superior de classe; **AM** = abertura média de malha; **IA** = intervalo de abertura; **Fi (%)** = fração retida da Fgi; **FR (%)** = fração retida acumulada; **FP (%)** = fração de passagem acumulada.

Tabela A.29. Resultados da análise granulométrica da formulação MCN-4.

<b>FG<sub>i</sub></b>	<b>LS (μm)</b>	<b>LI (μm)</b>	<b>AM (μm)</b>	<b>IA (μm)</b>	<b>Fi (%)</b>	<b>FR (%)</b>	<b>FP (%)</b>
FG <sub>1000</sub>	1000	850	925	150	2,17	2,17	97,83
FG <sub>850</sub>	850	710	780	140	23,09	25,26	74,74
FG <sub>710</sub>	710	600	655	110	21,82	47,08	52,92
FG <sub>600</sub>	600	500	550	100	20,81	67,89	32,11
FG <sub>500</sub>	500	355	427,5	145	7,38	75,27	24,73
FG <sub>355</sub>	355	250	302,5	105	9,21	84,48	15,52
FG <sub>250</sub>	250	150	200	100	10,12	94,60	5,40
FG <sub>150</sub>	150	0	75	150	5,40	100	0

**FG<sub>i</sub>** = fração granulométrica; **i** = abertura de malha (μm); **LI** = limite inferior de classe; **LS** = limite superior de classe; **AM** = abertura média de malha; **IA** = intervalo de abertura; **Fi (%)** = fração retida da Fgi; **FR (%)** = fração retida acumulada; **FP (%)** = fração de passagem acumulada.

Tabela A.30. Resultados da análise granulométrica da formulação MCN-6.

<b>FG<sub>i</sub></b>	<b>LS (μm)</b>	<b>LI (μm)</b>	<b>AM (μm)</b>	<b>IA (μm)</b>	<b>Fi (%)</b>	<b>FR (%)</b>	<b>FP (%)</b>
FG <sub>1000</sub>	1000	850	925	150	18,50	18,50	81,50
FG <sub>850</sub>	850	710	780	140	50,01	68,52	31,48
FG <sub>710</sub>	710	600	655	110	9,13	77,65	22,35
FG <sub>600</sub>	600	500	550	100	6,34	83,99	16,00
FG <sub>500</sub>	500	355	427,5	145	3,73	87,73	12,27
FG <sub>355</sub>	355	250	302,5	105	5,20	92,93	7,07
FG <sub>250</sub>	250	150	200	100	4,86	97,79	2,21
FG <sub>150</sub>	150	0	75	150	2,21	100	0

**FG<sub>i</sub>** = fração granulométrica; **i** = abertura de malha (μm); **LI** = limite inferior de classe; **LS** = limite superior de classe; **AM** = abertura média de malha; **IA** = intervalo de abertura; **Fi (%)** = fração retida da Fgi; **FR (%)** = fração retida acumulada; **FP (%)** = fração de passagem acumulada.

Tabela A.31. Resultados da análise granulométrica da formulação MCN-8.

<b>FG<sub>i</sub></b>	<b>LS (μm)</b>	<b>LI (μm)</b>	<b>AM (μm)</b>	<b>IA (μm)</b>	<b>Fi (%)</b>	<b>FR (%)</b>	<b>FP (%)</b>
FG <sub>1000</sub>	1000	850	925	150	10,45	10,45	89,55
FG <sub>850</sub>	850	710	780	140	42,26	52,72	47,28
FG <sub>710</sub>	710	600	655	110	11,56	64,28	35,72
FG <sub>600</sub>	600	500	550	100	8,91	73,19	26,81
FG <sub>500</sub>	500	355	427,5	145	5,08	78,26	21,74
FG <sub>355</sub>	355	250	302,5	105	5,94	84,20	15,80
FG <sub>250</sub>	250	150	200	100	7,27	91,47	8,52
FG <sub>150</sub>	150	0	75	150	8,52	100	0

**FG<sub>i</sub>** = fração granulométrica; **i** = abertura de malha (μm); **LI** = limite inferior de classe; **LS** = limite superior de classe; **AM** = abertura média de malha; **IA** = intervalo de abertura; **Fi (%)** = fração retida da Fgi; **FR (%)** = fração retida acumulada; **FP (%)** = fração de passagem acumulada.

Tabela A.32. Resultados da análise granulométrica da formulação MCN-10.

<b>FG<sub>i</sub></b>	<b>LS (μm)</b>	<b>LI (μm)</b>	<b>AM (μm)</b>	<b>IA (μm)</b>	<b>Fi (%)</b>	<b>FR (%)</b>	<b>FP (%)</b>
FG <sub>1000</sub>	1000	850	925	150	34,96	34,96	65,04
FG <sub>850</sub>	850	710	780	140	35,31	70,27	29,73
FG <sub>710</sub>	710	600	655	110	5,98	76,24	23,76
FG <sub>600</sub>	600	500	550	100	4,67	80,91	19,09
FG <sub>500</sub>	500	355	427,5	145	3,86	84,77	15,23
FG <sub>355</sub>	355	250	302,5	105	5,72	90,49	9,51
FG <sub>250</sub>	250	150	200	100	5,98	96,48	3,52
FG <sub>150</sub>	150	0	75	150	3,52	100	0

**FG<sub>i</sub>** = fração granulométrica; **i** = abertura de malha (μm); **LI** = limite inferior de classe; **LS** = limite superior de classe; **AM** = abertura média de malha; **IA** = intervalo de abertura; **Fi (%)** = fração retida da Fgi; **FR (%)** = fração retida acumulada; **FP (%)** = fração de passagem acumulada.

Tabela A.33. Resultados da análise granulométrica da formulação MPVPX-0.

<b>FG<sub>i</sub></b>	<b>LS (μm)</b>	<b>LI (μm)</b>	<b>AM (μm)</b>	<b>IA (μm)</b>	<b>Fi (%)</b>	<b>FR (%)</b>	<b>FP (%)</b>
FG <sub>1000</sub>	1000	850	925	150	3,81	3,81	96,19
FG <sub>850</sub>	850	710	780	140	12,30	16,11	83,89
FG <sub>710</sub>	710	600	655	110	17,71	33,82	66,18
FG <sub>600</sub>	600	500	550	100	21,72	55,54	44,45
FG <sub>500</sub>	500	355	427,5	145	13,63	69,17	30,82
FG <sub>355</sub>	355	250	302,5	105	13,48	82,66	17,34
FG <sub>250</sub>	250	150	200	100	12,69	95,35	4,65
FG <sub>150</sub>	150	0	75	150	4,65	100	0

**FG<sub>i</sub>** = fração granulométrica; **i** = abertura de malha (μm); **LI** = limite inferior de classe; **LS** = limite superior de classe; **AM** = abertura média de malha; **IA** = intervalo de abertura; **Fi (%)** = fração retida da Fgi; **FR (%)** = fração retida acumulada; **FP (%)** = fração de passagem acumulada.

Tabela A.34. Resultados da análise granulométrica da formulação MPVPX-2.

<b>FG<sub>i</sub></b>	<b>LS (μm)</b>	<b>LI (μm)</b>	<b>AM (μm)</b>	<b>IA (μm)</b>	<b>Fi (%)</b>	<b>FR (%)</b>	<b>FP (%)</b>
FG <sub>1000</sub>	1000	850	925	150	2,82	2,82	97,18
FG <sub>850</sub>	850	710	780	140	38,27	41,09	58,91
FG <sub>710</sub>	710	600	655	110	18,32	59,41	40,59
FG <sub>600</sub>	600	500	550	100	13,53	72,93	27,07
FG <sub>500</sub>	500	355	427,5	145	7,78	80,71	19,29
FG <sub>355</sub>	355	250	302,5	105	8,01	88,73	11,27
FG <sub>250</sub>	250	150	200	100	7,64	96,36	3,64
FG <sub>150</sub>	150	0	75	150	3,64	100	0

**FG<sub>i</sub>** = fração granulométrica; **i** = abertura de malha (μm); **LI** = limite inferior de classe; **LS** = limite superior de classe; **AM** = abertura média de malha; **IA** = intervalo de abertura; **Fi (%)** = fração retida da Fgi; **FR (%)** = fração retida acumulada; **FP (%)** = fração de passagem acumulada.

Tabela A.35. Resultados da análise granulométrica da formulação MPVPX-4.

<b>FG<sub>i</sub></b>	<b>LS (μm)</b>	<b>LI (μm)</b>	<b>AM (μm)</b>	<b>IA (μm)</b>	<b>Fi (%)</b>	<b>FR (%)</b>	<b>FP (%)</b>
FG <sub>1000</sub>	1000	850	925	150	12,23	12,23	87,77
FG <sub>850</sub>	850	710	780	140	51,06	63,29	36,70
FG <sub>710</sub>	710	600	655	110	10,78	74,07	25,92
FG <sub>600</sub>	600	500	550	100	6,71	80,78	19,22
FG <sub>500</sub>	500	355	427,5	145	3,75	84,53	15,47
FG <sub>355</sub>	355	250	302,5	105	5,79	90,32	9,67
FG <sub>250</sub>	250	150	200	100	6,25	96,58	3,42
FG <sub>150</sub>	150	0	75	150	3,42	100	0

**FG<sub>i</sub>** = fração granulométrica; **i** = abertura de malha (μm); **LI** = limite inferior de classe; **LS** = limite superior de classe; **AM** = abertura média de malha; **IA** = intervalo de abertura; **Fi (%)** = fração retida da Fgi; **FR (%)** = fração retida acumulada; **FP (%)** = fração de passagem acumulada.

Tabela A.36. Resultados da análise granulométrica da formulação MPVPX-6.

<b>FG<sub>i</sub></b>	<b>LS (μm)</b>	<b>LI (μm)</b>	<b>AM (μm)</b>	<b>IA (μm)</b>	<b>Fi (%)</b>	<b>FR (%)</b>	<b>FP (%)</b>
FG <sub>1000</sub>	1000	850	925	150	10,90	10,90	89,10
FG <sub>850</sub>	850	710	780	140	44,74	55,64	44,36
FG <sub>710</sub>	710	600	655	110	11,95	67,59	32,41
FG <sub>600</sub>	600	500	550	100	8,89	76,48	23,52
FG <sub>500</sub>	500	355	427,5	145	4,91	81,40	18,60
FG <sub>355</sub>	355	250	302,5	105	6,94	88,34	11,66
FG <sub>250</sub>	250	150	200	100	7,34	95,68	4,32
FG <sub>150</sub>	150	0	75	150	4,32	100	0

**FG<sub>i</sub>** = fração granulométrica; **i** = abertura de malha (μm); **LI** = limite inferior de classe; **LS** = limite superior de classe; **AM** = abertura média de malha; **IA** = intervalo de abertura; **Fi (%)** = fração retida da Fgi; **FR (%)** = fração retida acumulada; **FP (%)** = fração de passagem acumulada.

Tabela A.37. Resultados da análise granulométrica da formulação MPVPX-8.

<b>FG<sub>i</sub></b>	<b>LS (μm)</b>	<b>LI (μm)</b>	<b>AM (μm)</b>	<b>IA (μm)</b>	<b>Fi (%)</b>	<b>FR (%)</b>	<b>FP (%)</b>
FG <sub>1000</sub>	1000	850	925	150	16,59	16,59	83,41
FG <sub>850</sub>	850	710	780	140	45,85	62,44	37,56
FG <sub>710</sub>	710	600	655	110	10,02	72,46	27,54
FG <sub>600</sub>	600	500	550	100	7,27	79,73	20,27
FG <sub>500</sub>	500	355	427,5	145	4,67	84,39	15,61
FG <sub>355</sub>	355	250	302,5	105	6,39	90,78	9,22
FG <sub>250</sub>	250	150	200	100	5,52	96,30	3,70
FG <sub>150</sub>	150	0	75	150	3,70	100	0

**FG<sub>i</sub>** = fração granulométrica; **i** = abertura de malha (μm); **LI** = limite inferior de classe; **LS** = limite superior de classe; **AM** = abertura média de malha; **IA** = intervalo de abertura; **Fi (%)** = fração retida da Fgi; **FR (%)** = fração retida acumulada; **FP (%)** = fração de passagem acumulada.

Tabela A.38. Resultados da análise granulométrica da formulação MPVPX-10.

<b>FG<sub>i</sub></b>	<b>LS (μm)</b>	<b>LI (μm)</b>	<b>AM (μm)</b>	<b>IA (μm)</b>	<b>Fi (%)</b>	<b>FR (%)</b>	<b>FP (%)</b>
FG <sub>1000</sub>	1000	850	925	150	31,84	16,59	83,41
FG <sub>850</sub>	850	710	780	140	39,76	56,35	43,64
FG <sub>710</sub>	710	600	655	110	7,34	63,70	36,30
FG <sub>600</sub>	600	500	550	100	5,29	68,99	31,01
FG <sub>500</sub>	500	355	427,5	145	3,45	72,44	27,56
FG <sub>355</sub>	355	250	302,5	105	4,13	76,56	23,43
FG <sub>250</sub>	250	150	200	100	4,81	81,38	18,62
FG <sub>150</sub>	150	0	75	150	3,36	84,74	0

**FG<sub>i</sub>** = fração granulométrica; **i** = abertura de malha (μm); **LI** = limite inferior de classe; **LS** = limite superior de classe; **AM** = abertura média de malha; **IA** = intervalo de abertura; **Fi (%)** = fração retida da Fgi; **FR (%)** = fração retida acumulada; **FP (%)** = fração de passagem acumulada.

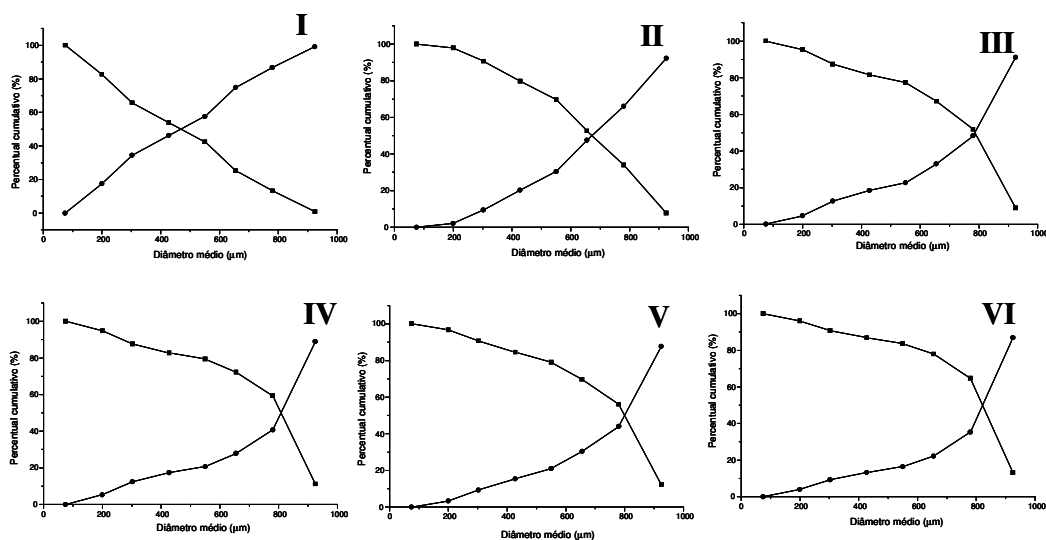


Figura A.6. Gráficos das curvas cumulativas de retenção e passagem das formulações ACN ● = fração de passagem (%) e ■ = fração de retenção (%); I = ACN-0; II = ACN-2; III = ACN-4; IV = ACN-6; V = ACN-8; VI = ACN-10.

Tabela A.39. Resultados da análise de variância das densidades bruta (db) e de compactação (dc) dos grânulos na faixa granulométrica de 500–710 µm.

Formulação		$\bar{x}$ (g/mL) $\pm$ s	F <sub>calculado</sub>	F <sub>.05 (2,15)</sub>
ACN	db	0,50 $\pm$ 0,037	1,703	3,682
	dc	0,53 $\pm$ 0,032	1,456	
MCN	db	0,44 $\pm$ 0,048	0,265	
	dc	0,45 $\pm$ 0,057	0,175	
APVPX	db	0,54 $\pm$ 0,052	0,240	
	dc	0,55 $\pm$ 0,058	0,905	
MPVPX	db	0,43 $\pm$ 0,025	0,417	
	dc	0,45 $\pm$ 0,038	0,330	

A = Avicel PH 101; M = Microcel MC 101; CN = Croscarmelose sódica; PVPX = crospovidona.

Tabela A.40. Análise de variância dos dados da densidade bruta (db) e densidade de compactação (dc).

Fonte de variação	db				dc		
	GL	SQ	QM	F <sub>calculado</sub>	SQ	QM	F <sub>calculado</sub>
A	5	0,036	0,007	9,60*	0,059	0,012	13,486*
B	1	0,128	0,128	170,667*	0,131	0,131	149,714*
C	1	0,003	0,003	4,00	0,004	0,004	4,114*
AB	5	0,025	0,005	6,667*	0,037	0,007	8,457*
AC	5	0,025	0,005	6,667*	0,03	0,006	6,857*
BC	1	0,008	0,008	10,667*	0,006	0,006	6,857*
ABC	5	0,013	0,003	3,467*	0,013	0,003	2,971*
Resíduo	48	0,036	0,001		0,042	0,001	
<b>Total</b>	<b>71</b>	<b>0,274</b>			<b>0,322</b>		

A = concentração da dispersão aglutinante; B = material de enchimento; C = tipo de desintegrante.

F<sub>.05 (5,48)</sub> = 2,409; F<sub>.01 (5,48)</sub> = 3,425; F<sub>.05 (1,48)</sub> = 4,043; F<sub>.01 (1,48)</sub> = 7,194

Tabela A.41. Análise de variância dos dados do fator de Hausner (FH) e índice de Carr (IC).

Fonte de variação	FH				IC		
	GL	SQ	QM	F <sub>calculado</sub>	SQ	QM	F <sub>calculado</sub>
A	5	0,014	0,0028	134,40*	146,446	29,289	10,197*
B	1	0,00003	0,00003	1,68	0,034	0,034	0,012
C	1	0,00003	0,00003	1,68	0,562	0,562	0,196
AB	5	0,012	0,002	115,20*	109,526	21,905	7,627*
AC	5	0,001	0,0002	9,60*	10,062	2,012	0,701
BC	1	0,001	0,001	48,00*	5,678	5,678	1,977
ABC	5	0,001	0,0002	9,60*	8,118	1,624	0,565
Resíduo	48	0,001	0,00002		137,867	2,872	
<b>Total</b>	<b>71</b>	<b>0,030</b>			<b>418,293</b>		

A = concentração da dispersão aglutinante; B = material de enchimento; C = tipo de desintegrante.

F<sub>.05 (5,48)</sub> = 2,409; F<sub>.01 (5,48)</sub> = 3,425; F<sub>.05 (1,48)</sub> = 4,043; F<sub>.01 (5,48)</sub> = 7,194

Tabela A.42. Análise de variância dos dados da velocidade de fluxo dos grânulos inertes.

Fonte de variação	de	GL	SQ	QM	F <sub>calculado</sub>
A		5	95,703	19,141	1160,036*
B		1	244,058	244,058	14791,40*
C		1	1,248	1,248	75,636*
AB		5	12,391	2,478	150,19*
AC		5	24,562	4,912	297,72*
BC		1	10,827	10,827	656,182*
ABC		5	16,090	3,218	195,030*
Resíduo		48	0,792	0,017	
<b>Total</b>		<b>71</b>	<b>405,671</b>		

A = concentração da dispersão aglutinante; B = material de enchimento; C = tipo de desintegrante.

F<sub>.05 (5,48)</sub> = 2,409; F<sub>.01 (5,48)</sub> = 3,425; F<sub>.05 (1,48)</sub> = 4,043; F<sub>.01 (5,48)</sub> = 7,194

Tabela A.43. Análise de variância dos dados da friabilidade dos grânulos inertes.

Fonte de variação	de	GL	SQ	QM	F <sub>calculado</sub>
A		5	65,016	13,003	70,991*
B		1	2,290	2,29	12,502*
C		1	1,869	1,869	10,204*
AB		5	36,341	7,268	39,681*
AC		5	3,801	0,760	4,150*
BC		1	1,837	1,837	10,029*
ABC		5	8,938	1,788	9,759*
Resíduo		48	8,792	0,183	
<b>Total</b>		<b>71</b>	<b>128,884</b>		

A = concentração da dispersão aglutinante; B = material de enchimento; C = tipo de desintegrante.

F<sub>.05 (5,48)</sub> = 2,409; F<sub>.01 (5,48)</sub> = 3,425; F<sub>.05 (1,48)</sub> = 4,043; F<sub>.01 (5,48)</sub> = 7,194

Tabela A.44. Resultados do teste-t dos valores da densidades bruta e densidade de compactação, fator de Hausner, índice de Carr e de compactabilidade da comparação dos granulados obtidos nas etapas de otimização e compressão.

Parâmetros	t <sub>calculado</sub>	t <sub>.05(14)</sub>	t <sub>.01(14)</sub>
Densidade bruta	0,805		
Densidade de compactação	0,955		
Fator de Hausner	0,970		
Índice de compressibilidade	16,9391	2,145	2,977
Compactabilidade	1-0,6901		
Velocidade de fluxo	2,175		

\* Diferença estatisticamente significativa.



Tabela A.45. Resultados da dureza dos comprimidos logo após a compressão.

Solução aglutinante	ACN	APVPX	MCN	MPVPX
	Resultados $\bar{x} \pm s$ (DPR)			
Água	63,0 ± 0,702 (11,14)	53,90 ± 0,619 (11,48)	48,20 ± 0,900 (18,67)	53,50 ± 0,796 (14,87)
PVP 2 %	64,0 ± 1,010 (15,76)	52,10 ± 0,585 (11,24)	61,60 ± 0,411 (6,68)	57,70 ± 0,882 (15,28)

A = Avicel PH 101; M = Microcel MC 101, CN = croscarmelose sódica; PVPX = crospovidona; Resultados expressos pela média (N) ± s (DPR).

Tabela A.46. Resultados do percentual de omeprazol nos comprimidos após duas de permanência em meio gástrico simulado USP 25.

Solução aglutinante	ACN	APVPX	MCN	MPVPX
	Resultados $\bar{x} \pm s$ (DPR)			
Água	78,43 ± 3,620 (4,61)	61,65 ± 8,22 (14,96)	78,28 ± 8,494 (10,85)	79,15 ± 5,064 (6,40)
PVP 2 %	82,91 ± 4,680 (5,64)	66,67 ± 5,36 (8,04)	84,37 ± 7,747 (9,18)	83,86 ± 5,421 (6,46)

A = Avicel PH 101; M = Microcel MC 101, CN = croscarmelose sódica; PVPX = crospovidona; Resultados expressos pelo percentual médio de proteção (%) ± s (DPR).

Tabela A.47. Dados do perfil de dissolução em meio entérico USP 25.

Tempo (min)	Formulação								$\bar{x}$ (%)	s	OME
	ACN-0	ACN-2	APVPX-0	APVPX-2	MCN-0	MCN-2	MPVX-0	MPVPX-2			
0	0,67	-0,43	1,99	-0,11	0,18	3,20	2,02	0,50	1,02	1,181	0
5	75,84	84,82	80,14	71,65	88,13	87,77	94,13	67,71	79,50	10,00 8	22,53
10	83,90	92,57	88,55	89,87	95,05	94,13	103,1 5	80,81	89,57	7,788	74,72
15	86,35	93,10	90,51	92,85	95,65	95,58	104,6 0	81,91	91,30	7,380	94,62
20	87,27	94,84	92,25	94,77	96,79	96,54	106,2 0	82,77	92,81	7,327	99,33
25	88,27	95,83	93,38	96,29	97,29	97,54	107,0 9	83,97	93,85	7,226	100,2 7
30	89,12	96,51	94,70	97,15	97,71	98,07	107,9 0	84,01	94,62	7,223	101,7
35	89,94	97,22	95,12	98,21	98,46	99,24	108,3 7	84,72	95,35	7,240	101,4 2
40	89,80	97,25	95,44	98,81	98,39	99,38	108,4 0	85,07	95,58	7,128	101,7 4
45	90,58	97,86	96,29	98,96	98,53	99,77	108,5 1	85,50	96,01	6,996	101,9 2

MC 101; CN = A = Avicel PH 101; M = Microcel croscarmelose sódica; PVPX = Crospovidona. Os dígitos 0 e 2 referem-se ao líquido de aglutinação água ou dispersão aquosa de PVP 2 %, respectivamente. OME = pellets de omeprazol.



## Biografia



---

Nome	Cristiane de Pellegrini Kratz
08 de julho de 1973	Nascimento em Santa Maria, RS
1994 a 1999	Curso de Farmácia e Bioquímica/Farmacêutico Industrial Universidade Federal de Santa Maria – UFSM
1995	Estágio voluntário no Departamento de Química, setor de Bioquímica, da Universidade Federal de Santa Maria sob orientação da Prof <sup>a</sup> Dr <sup>a</sup> Maria Ester Pereira no projeto “EFEITO DE BENZODIAZEPINAS SOBRE A MODULAÇÃO DA MEMÓRIA DE RATOS DESNUTRIDOS PERINATALMENTE”
1995 a 1997	Bolsista de iniciação científica (CNPq) no Departamento de Química, setor de Bioquímica, da Universidade Federal de Santa Maria sob orientação da Prof <sup>a</sup> Dr <sup>a</sup> Adj. Maria Ester Pereira no projeto: “ATIVIDADE DA ALA-D (DELTA-AMINOLEVULINATO DESIDRATASE) DE RATOS TRATADOS NO PERÍODO PERINATAL COM METAIS TRAÇOS – RELAÇÃO COM OS NÍVEIS ATINGIDOS IN VIVO”.
1998	Bolsista de iniciação científica (CNPq/PIBIC) no Departamento de Farmácia Industrial, da Universidade Federal de Santa Maria sob orientação da Prof. Dr.Tit. José Aparício B. Funck no projeto: “DESENVOLVIMENTO E AVALIAÇÃO DE FORMULAÇÕES DE AMOXICILINA OBTIDAS ATRAVÉS DE COMPRESSÃO DIRETA”.
1998-1999	Estágio remunerado (PRAE/UFSM) de auxiliar técnica nas atividades do Laboratório de Tecnologia Farmacêutica do Departamento de Farmácia Industrial da Universidade Federal de Santa Maria
1999	Estágio remunerado na indústria farmacêutica Billi Farmacêutica/Eurofarma (São Paulo, SP) na produção de injetáveis e sólidos orais
200-2002	Curso de Mestrado no Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas da UFRGS, sob orientação do Prof. Dr. Tit. Pedro Ros Petrovick
2000	Professora substituta da disciplina Tecnologia Farmacêutica no Departamento de Farmácia Industrial da UFSM

