

Ensaio de pré-formulação com excipientes utilizados na elaboração de cápsula de sibutramina

Analyses of pre-formulation with excipients used in the elaboration of sibutramina capsules

Taciana Maria Barbosa Guerra^{1*}, Naiana Gondim Pereira Barros Lima¹, Leônia Maria Batista¹,
Samara A. Cardoso Andrade² & Igor Prado de Barros Lima¹

RESUMO – Considerando a insuficiência de dados bibliográficos em farmacotécnica e a importância da fluxibilidade para uma alimentação padrão de encapsulação, este estudo de pré-formulação foi realizado para estabelecer a melhor percentagem de lactose, celulose microcristalina, estearato de magnésio e aerossil na elaboração de cápsulas de sibutramina, a partir de parâmetros físicos, como densidade e fluxo dos referidos excipientes. Os ensaios foram conduzidos conforme planejamento fatorial de dois níveis (-1) e (+1) mais configuração estrela (modelo de 2^a ordem), tendo como respostas a densidade aparente, a densidade compactada e o fator de Hausner, indicador de fluxibilidade de um pó. Os resultados demonstraram que: os valores do fator de Hausner situaram-se na faixa passível de ajustes mediante adição de deslizantes; a lactose não exerceu qualquer influência sobre a densidade aparente, densidade compactada e fator de Hausner; com o aumento da concentração de estearato de magnésio e celulose microcristalina, o fator de Hausner tende a diminuir, propensão também observada em relação à concentração de celulose microcristalina sobre a densidade compactada. Do ponto de vista estatístico, os coeficientes obtidos nos modelos indicam uma tendência de comportamento das respostas em relação às variáveis estudadas, não sendo adequados para ajustar o modelo e gerar superfície de resposta.

PALAVRAS-CHAVE – Estudo pré-formulação; excipientes e fluxibilidade.

SUMMARY – Due to a bibliographical data lack in pharmacotechnical and the fluxibility importance to standard encapsulation, this study was performed to pre-formulation establish the best percentage to lactose, microcrystalline cellulose, magnesium stearate and aerosol in sibutramine capsules elaboration based on physical parameters, such as the density and flux excipients. The analysis were conducted according to factorial levels planning (-1) and (+1) plus the star configuration (2nd order model) with the responses being apparent density, compact density and the Hausner Factor, as powder fluxibility indicative. The results shows that: the Hausner Factor values were within the passable adjustments level through the sliding agents addition; lactose did not made any influence over the apparent density, compact density and Hausner Factor; with the increase of magnesium stearate and microcrystalline cellulose concentration, the Hausner Factor tends to decrease; which was also observed in relation to the microcrystalline cellulose concentration over compact density. About the statistical view, the coefficients obtained in the models indicate a behavior responses tendency in relation to the variables studied, that does not justify adjusting the model to generate a response surface.

KEYWORDS – Pre-formulation study; excipients and fluxibility.

INTRODUÇÃO

De acordo com Ferreira (2002): "princípios ativos idênticos quando manipulados com excipientes diferentes, têm velocidades de dissolução variáveis, diferenças em biodisponibilidade que podem impedir o efeito farmacológico". Essa premissa explica a tendência das farmácias de manipulação em utilizarem excipientes idênticos ao do medicamento industrializado de referência, como ocorre na elaboração de cápsulas manipuladas de sibutramina, de largo emprego no combate da obesidade que emprega lactose, celulose microcristalina, estearato de magnésio e dióxido de silício

coloidal (aerossil) (Prista, 1991; Ansel, *et al.*, 2000; Gil, 2003; Jankowsky *et al.*, 2004).

Segundo a farmacotécnica, a estabilidade e efetividade das formas farmacêuticas dependem de diversos fatores, entre os quais se destaca a fluxibilidade. Seu conhecimento é da maior importância para uma alimentação padrão de encapsulação, permitindo um empacotamento homogêneo das partículas e uma razão volume massa constante, de modo a garantir a uniformidade de conteúdo das cápsulas (Aulton, 2005).

Neste contexto ressalta-se a influência da redução do tamanho da partícula sobre o fluxo dos pós, uma vez que partículas de diferentes tamanhos tendem a

Recebido em 26/6/2007

1Programa de Pós-graduação UFPB/RACINE – Laboratório de Tecnologia Farmacêutica/Departamento de Ciências Farmacêuticas
Universidade Federal de João Pessoa, João Pessoa/PB, Brasil

2Laboratório de Experimentação e Análises de Alimentos – LEAAL- Departamento de Nutrição - Universidade Federal de Pernambuco/UFPE
Rua Prof. Nelson Chaves, s/n, Campus Universitário, Recife/PE – Brasil – 52050-040

segregar, quando em repouso ou quando estão sendo transportadas, podendo resultar em doses incorretas (Thompson, 2006).

Essas considerações associadas à insuficiência de dados farmacotécnicos sobre os referidos excipientes, apontam para a necessidade de se programar ensaios de pré-formulação, para estabelecer a melhor percentagem de cada excipiente, a partir de parâmetros físicos como densidade e fluxo dessas partículas sólidas.

MATERIAL E MÉTODOS

O material desta pesquisa foi constituído pelos seguintes excipientes:

- lactose monohidratada (L) – lote nº 04080864 (Pharma Nostra)
- celulose microcristalina 101 (C) – lote nº 05050316B (Pharma Nostra)
- estearato de magnésio (E) – lote nº 200510252 (Henrifarma)
- aerosil (AER) – lote nº YA41163 (Pharma Special)

MÉTODOS

1 - Planejamento experimental e análise estatística

Para avaliar o efeito das três variáveis independentes: lactose, celulose microcristalina e estearato de magnésio, utilizou-se um planejamento fatorial de dois níveis (-1) e (+1), mais configuração estrela (modelo de 2ª ordem) os quais foram executados aleatoriamente e em duplicata, cujos níveis encontram-se descritos na **Tabela I** (Silva, 2005 e Barros Neto, 2001).

Esse planejamento gerou 19 ensaios a partir dos quais foram obtidos os valores das respostas de interesse: densidade aparente (DA), densidade compactada (DC) e Fator de Hausner (FH).

O planejamento utilizado permitiu a modelagem de cada uma das respostas, como uma função quadrática pela forma geral:

$$y = (C, L, F) = \beta_0 + \beta_1 L + \beta_2 C + \beta_3 E + \beta_{11} L^2 + \beta_{22} C^2 + \beta_{33} E^2 + \beta_{12} LC + \beta_{13} LE + \beta_{23} CE$$

onde: y representa as respostas (DA, DC e FH) em função de C, L e E, celulose microcristalina (%), lactose (%) e estearato de magnésio (%), respectivamente;

β_0 = média das interseções;

β_1, β_2 e β_3 = coeficiente de regressão linear;

β_{11}, β_{22} e β_{33} = coeficiente de regressão quadrática e

β_{12}, β_{13} e β_{23} = coeficiente de regressão das interações.

Na análise dos resultados foi empregado o programa Statistica 6.1 (Statsoft, 1997).

2 – Preparação da amostra

A cominuição da lactose e do estearato de magnésio foi obtida por trituração em gral de porcelana com pistilo

(Thompson, 2006), seguida da determinação de granulometria (Farmacopéia Brasileira, 1988) com auxílio de um vibrador mecânico, procurando padronizar o tamanho das partículas em 150µm (malha 100).

3 – Ensaios de pré-formulação

A mistura dos excipientes para cada um dos ensaios foi efetuada por espatulação geométrica, conforme Thompson, (2006) e avaliadas pelas seguintes determinações:

- **Densidade aparente** – mediante leitura do volume aparente efetuada após a transferência de 3g de amostra, de cada um dos ensaios, para uma proveta graduada de 10mL.

- **Densidade compactada** - obtida pela leitura do volume da proveta graduada de 10mL, após 20 batidas, de igual força, sobre uma superfície lisa.

Ambas as medidas foram efetuadas a $24^\circ\text{C} \pm 0,5^\circ\text{C}$ e calculadas pela equação (Ansel *et al.*, 2000):

$$D = \frac{M}{V} = \text{g/cm}^3 \text{ ou g/ml.}$$

onde: D = densidade; M = massa da amostra; V = volume.

- **Fator de Hausner** – determinado através do quociente entre as densidades compactada e aparente (Aulton, 2005):

$$\text{Fator de Hausner} = \frac{\text{densidade de compactada}}{\text{densidade aparente}} \times 100$$

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados obtidos a partir dos ensaios realizados encontram-se na **Tabela II**. Ao analisá-los constatou-se que, apesar dos valores do Fator de Hausner serem superiores a 1.24, limite máximo de bom fluxo, todos se encontram na faixa compreendida entre 1.25

e 1.50, passível de correção de fluxo pela adição de agentes deslizantes (Aulton, 2005) e que a combinação

de excipientes utilizada no ensaio 12, resultou um fator de Hausner de 1.28. Convém ressaltar que a participação dos excipientes neste estudo encontra-se dentro do preconizado por Ferreira (2002) para uma mistura: concentração de lactose, como diluente, de 65% até 85%; de celulose microcristalina, como agente antiaderente ou lubrificante, entre 5% a 20%; do estearato de magnésio, como lubrificante, entre 0.25% a 2% e do aerosil, como dessecante, em concentração fixa e mínima de 0.1%. Um aumento do percentual de estearato de magnésio que, segundo Gil, pode alcançar uma proporção de até 5%, melhoraria a condição de fluxo dos ensaios, procedimento não recomendado por Aulton (2005), devido à incompatibilidade deste excipiente com uma ampla variedade de compostos.

Para modelar os valores de DA, DC e FH como funções quadráticas da lactose, celulose e estearato de magnésio, foi aplicada uma análise de regressão, cujos coeficientes encontram-se na **Tabela III**, da qual foram eliminados, os termos não significativos ($p > 0.05$). Ao analisá-la constatou-se que a densidade aparente não sofreu influência de nenhum dos fatores dentro da faixa considerada para este estudo. Observa-se tam-

TABELA I
Codificação dos níveis dos três fatores

Variáveis	Níveis				
	- 1,682	-1	0	+1	+ 1,682
Lactose (%)	58	65	75	85	92
Celulose Microcristalina (%)	0,115	5	12,5	20	25
Estearato Magnésio (%)	0,22	0,25	1,125	2,0	2,72

TABELA II
Valores da densidade aparente, densidade compactada e Fator Hausner referentes ao planejamento composto central

Ensaios	L	C	E	DA	DC	FH
1	-1	-1	-1	0,4180	0,5776	1,3822
2	1	-1	-1	0,4078	0,5848	1,4356
3	-1	1	-1	0,3370	0,4751	1,4113
4	1	1	-1	0,3632	0,5181	1,4281
5	-1	-1	1	0,4227	0,5725	1,3544
6	1	-1	1	0,4047	0,5736	1,4181
7	-1	1	1	0,3639	0,4867	1,3383
8	1	1	1	0,3806	0,5001	1,3139
9	-1,682	0	0	0,3831	0,5086	1,3287
10	1,682	0	0	0,4111	0,5490	1,3812
11	0	-1,682	0	0,4247	0,6003	1,4139
12	0	1,682	0	0,3601	0,4973	1,2843
13	0	0	-1,682	0,3831	0,5327	1,3907
14	0	0	1,682	0,4391	0,5924	1,3489
15	0	0	0	0,3847	0,5358	1,3928
16	0	0	0	0,4412	0,6001	1,3602
17	0	0	0	0,3798	0,5359	1,3683
18	0	0	0	0,4413	0,5264	1,4110
19	0	0	0	0,4349	0,5770	1,3598

L: Lactose; C: Celulose; E: Estearato de Magnésio; DA: Densidade aparente; DC: Densidade Compactada; FH: Fator de Hausner.

TABELA III
Valores dos coeficientes de regressão da modelagem das três respostas através da equação quadrática

Coefficientes	DA	DC	FH
β_0	0,4168	0,5554	1,3773
β_1	NS	NS	NS
β_2	NS	-0,036736	-0,023187
β_3	NS	NS	-0,022170
β_{11}	NS	NS	NS
β_{22}	NS	NS	NS
β_{33}	NS	NS	NS
β_{12}	NS	NS	NS
β_{13}	NS	NS	NS
β_{23}	NS	NS	NS
	$R^2=0,712$	$R^2=0,782$	$R^2=0,729$

NS: Não significativo ao nível de 5%; DA: Densidade Aparente; DC: Densidade Compactada; FH: Fator de Hausner.

bém que, com exceção da densidade aparente, os demais coeficientes de regressão para o modelo linear da celulose foram significativos, enquanto que para o

TABELA IV
Análise de variância para Densidade Aparente, Densidade Compactada e Fator Hausner

Fonte	SQ	GL	MQ	Fc	F _t	p
DENSIDADE APARENTE						
Regressão	0,013106	9	0,00145622	2,58	3,18	-
Resíduo	0,005071	9	0,00056344	-	-	-
Falta de ajuste	0,001149	5	-	-	-	0,9283
Erro puro	0,003922	4	-	-	-	-
Total	0,012235	18	-	$R^2=0,712$		
DENSIDADE COMPACTADA						
Regressão	0,018432	1	0,018432	29,77	4,45	-
Resíduo	0,010525	17	0,0006191	-	-	-
Falta de ajuste	0,006456	13	-	-	-	0,8069
Erro puro	0,004069	4	-	$R^2=0,782$		
Total	0,028957	18				
FATOR DE HAUSNER						
Regressão	0,014056	2	0,007028	6,997	3,63	-
Resíduo	0,01607	16	-	-	-	-
Falta de ajuste	0,014021	12	-	-	-	0,2091
Erro puro	0,002049	4	-	$R^2=0,729$		
Total	0,030126	18				

SQ: soma quadrática; GL: grau de liberdade; MQ: Média quadrática; F_c = F calculado; F_t = F tabelado

estearato de magnésio, apenas o fator de Hausner foi significativo.

Para verificar a significância da regressão em relação a 95% de confiança ($p < 0,05$), pelo Teste F na análise de variância (Tabela IV) observa-se que o modelo obtido para o fator de Hausner, apresentou um baixo coeficiente de regressão (0,2091), indicando uma falta de ajuste dos dados experimentais ao modelo, também confirmada pelo valor de F calculado. Embora o modelo para DC tenha apresentado uma regressão significativa ($F_c = 29,77 > F_t = 4,45$), isto é, um valor F calculado, três vezes superior ao valor de F tabelado, considerada preditiva por Box & Wetz (1973), a elevada soma quadrática dos resíduos para esta variável, 36,35% do valor total, também indicaria falta de ajuste dos dados. Desta forma, os coeficientes obtidos nos modelos constantes dessa tabela, apenas indicam uma tendência de comportamento das respostas em relação às variáveis estudadas, não sendo adequados para ajustar o modelo e gerar superfície de resposta.

Portanto, para obter equacionamento da fluxibilidade e procurando estabelecer a melhor concentração de estearato de magnésio e celulose microcristalina, torna-se necessário a ampliação dos níveis utilizados nesses ensaios e avaliação da possibilidade de inclusão de nova variável de entrada, o aerossil.

CONCLUSÕES

Os resultados obtidos, dentro das faixas consideradas, nesta pesquisa, permitem concluir que:

• a lactose não exerceu qualquer influência sobre a densidade aparente, densidade compactada e fator de Hausner;

• ocorreu uma tendência de redução do fator de Hausner com o aumento da concentração de estearato de magnésio e celulose microcristalina;

• tendência similar foi também observada em relação à concentração de celulose microcristalina sobre a densidade compactada;

• a combinação de excipientes utilizada no ensaio 12, que utilizou celulose microcristalina (25%) e estearato de magnésio (1,125%), resultou em fator de Hausner mais próximo do esperado.

REFERÊNCIAS

1. Ansel, H.C. *et al.* Farmacotécnica: Formas farmacêuticas & sistemas de liberação de fármacos. São Paulo, 6ª edição. Editorial Premier, 2000, p.175-183.
2. Farmacopéia Brasileira, 4ª ed., São Paulo, Atheneu, 1988.
3. Ferreira, A. de O. *et al.* Guia prático da farmácia magistral. Juiz de Fora, 2ª ed., 2002.
4. Gil, E. de S. Manual farmacotécnico de controle e aplicação de excipientes. Campo Grande: Ed. UNIDERP, 2003.
5. Jankowsky, L. *et al.*, Saúde em revista: Manipulação de estrógenos conjugados em farmácias na região de Piracicaba, julho, 2004, 6(12) p.31-36.
6. Prista, L.N; Alves, A.C.; Morgado, R.M. Técnica farmacêutica e farmácia galênica. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 4ª ed., v. I, 1991.
7. Steinberg, M., *et al.* A new approach to the safety assessment of Pharmaceutical Excipients. Regulatory toxicology and pharmacology;24;149-54, 1996.
8. Thompson, E.J. A prática farmacêutica na manipulação de medicamentos. Porto Alegre: Artmed, 2006.
9. RACINE, I Curso de Pós-Graduação Manipulação Magistral Alopática, módulo 3, aula 03 apostila (Curso pós-graduação - Manipulação Magistral Alopática) farmacotécnica de formas farmacêuticas sólidas, agosto, 2005.
10. Barros Neto, B.; Scarminio, I.S.; Bruns, R.E.; Como fazer experimentos. Campina: Ed. da Unicamp, 2001.
11. Silva, J.A. *et al.* Influência das variáveis nitrogênio, fósforo e ⁹Brix na produção dos metabólitos secundários contaminantes totais da fermentação alcoólica. Química Nova. vol. 29, nº 4, p. 695-698, 2005.
12. Aulton, M.E. Delineamento de formas farmacêuticas. Porto Alegre: Artmed, 2005.
13. Box, G.E.P.; Wetz, J. Criteria for judging adequacy of estimation by an approximate response function. University of Wisconsin Technical Report, n.9, 1973.
14. Wanczinski, B.J *et al.* Desenvolvimento de comprimidos de AAS 500 mg: influência do Amido 1500® na compressão direta. Acta Scientiarum. Maringá. Vol. 24, nº 3, p. 649-655, 2002.

Endereço para correspondência

Taciana Maria Barbosa Guerra
Rua Teles Júnior, Edif. Neire 125/301
Aflitos – Recife/PE – 52050-040
E-mail: tacionamariaguerra@hotmail.com.