

Utilização de probitos como instrumento estatístico simples à avaliação da distribuição de tamanho de partículas de dois tipos de celulose microcristalina

Application of the probit spreadsheet as a simple statistical tool to evaluate the two microcrystalline cellulose types particle size distribution

Kerly F. M. Pasqualoto¹, José Aparício B. Funck¹, Fabiana E. B. da Silva^{1,2} & Cristiane de P. Kratz^{1,3}

RESUMO – A celulose microcristalina é um excipiente farmacêutico, que foi introduzido no mercado em 1963 com o nome comercial Avicel[®], e reúne as propriedades diluente-desintegrante. A diferença entre os diversos tipos de celulose microcristalina (Avicel[®]) está no tamanho médio das partículas e no conteúdo de umidade. Neste estudo, procedeu-se a análise granulométrica de dois tipos de celulose microcristalina, Avicel[®] PH-102 e Avicel[®] PH-200. A linearização da curva sigmóide de distribuição de tamanho de partículas foi realizada utilizando-se a tabela estatística de probitos. Verificou-se que os dois tipos de Avicel[®] seguem uma distribuição normal de tamanho de partículas, sendo que o Avicel[®] PH-200 apresenta uma distribuição mais ampla, evidenciada pelo maior valor do desvio-padrão aritmético. O diâmetro médio das partículas nos lotes investigados de Avicel[®] PH-102 e Avicel[®] PH-200 foi de 74,47 μ m e 150,63 μ m, respectivamente, em concordância com os valores encontrados na literatura.

PALAVRAS-CHAVE – Análise granulométrica ou análise de distribuição de tamanho de partículas, celulose microcristalina, diâmetro médio, distribuição normal, probitos, tamanho de partícula.

SUMMARY – Microcrystalline cellulose is a pharmaceutical excipient, which was introduced in the market in 1963 as Avicel[®], and it works as a dry binder and disintegrating agent. The difference between the several types of microcrystalline cellulose (Avicel[®]) is their mean particle size and their moisture content. In this study, the granulometric analysis of two microcrystalline cellulose types, Avicel[®] PH-102 and Avicel[®] PH-200, were carried out. The linearization of the Gaussian particle-size distribution was developed using the statistical spreadsheet of probits. Results indicated that the two microcrystalline cellulose types follow a normal distribution of particle size, and the type Avicel[®] PH-200 presents a wider distribution because the value of arithmetic standard deviation is higher. The mean diameter values found for the investigated batches of Avicel[®] PH-102 and Avicel[®] PH-200 were 74.47 μ m and 150.63 μ m, respectively, in agreement with the reported data.

KEYWORDS – Granulometric analysis or particle-size analysis, microcrystalline cellulose, mean diameter, normal distribution, probits (Z score values), particle size.

INTRODUÇÃO

A celulose microcristalina foi introduzida no mercado como excipiente farmacêutico em 1963 com o nome comercial Avicel[®] e a empresa produtora é a FMC Corporation. Tal diluente é uma forma de celulose não fibrosa, obtida a partir de alfa-celulose despolimerizada purificada, por meio de hidrólise ácida (Enézian, 1972; Doelker, 1993; Doelker *et al.*, 1995; USP, 1995). O processo de hidrólise foi patenteado no início dos anos 60 por Battista e Smith da *American Viscose Company*.

A celulose microcristalina apresenta-se como pó

branco, inodoro, insípido, praticamente livre de contaminantes orgânicos e inorgânicos. Devido à elevada pureza química e ao baixo conteúdo de umidade, melhora a estabilidade química e a cor dos comprimidos resultantes. É muito utilizada na produção de comprimidos por compressão direta devido às características de não-aderência, fluxo relativamente livre, boa compressibilidade, fácil desintegração e alto potencial de diluição, tornando-a compatível com outros adjuvantes. Além disso, exibe alta compactabilidade, não é tóxica e é inerte fisiologicamente. Reúne as propriedades de diluente-desintegrante devido à elevada capilaridade, que favorece a penetração mecânica de água

Recebido em 14/01/2005

¹PPG em Ciências e Tecnologia Farmacêuticas, Departamento de Farmácia Industrial, Centro de Ciências da Saúde, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Santa Maria, Camobi, Santa Maria, RS, 97119-900, Brasil; ²Departamento de Ciências da Saúde, Curso de Farmácia, Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai – URI, Campus de Erechim, Erechim, RS, 99700-000, Brasil; ³Departamento de Ciências da Saúde, Curso de Farmácia, Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões – URI, Campus de Santo Ângelo, Santo Ângelo, RS, 98802-470, Brasil.

no comprimido, facilitando o processo de desintegração do comprimido e a conseqüente dissolução do fármaco (Enezian, 1972; Sheth *et al.*, 1980; Doelker, 1993).

De acordo com o fabricante (*FMC Corporation*), a diferença entre os diversos tipos de celulose microcristalina (*Avicel*[®]) está no tamanho médio das partículas e no conteúdo de umidade. Tal diferença é obtida variando-se as condições de hidrólise, cisalhamento e secagem durante o processamento da alfa-celulose (Enézian, 1972; Sottys *et al.*, 1984; Doelker, 1993; Doelker *et al.*, 1995). O *Avicel*[®] PH-101, por exemplo, apresenta tamanho médio de partículas de 50µm e conteúdo máximo de umidade de 5%. O *Avicel*[®] PH-102 apresenta tamanho médio de partículas de 100µm (o dobro do *Avicel*[®] PH-101) e conteúdo máximo de umidade similar ao *Avicel*[®] PH-101. O *Avicel*[®] PH-103 difere do *Avicel*[®] PH-101 apenas no conteúdo máximo de umidade (3%) e o *Avicel*[®] PH-105 embora apresente o mesmo conteúdo máximo de umidade do *Avicel*[®] PH-101, possui tamanho médio de partículas de 20µm. Doelker *et al.* (1995) estudaram as propriedades morfológicas, de fluxo e de compressibilidade de dois novos tipos de celulose microcristalina, o *Avicel*[®] PH-112 e o *Avicel*[®] PH-200. O primeiro difere do *Avicel*[®] PH-102 no conteúdo máximo de umidade (1,5%) e o segundo, no tamanho médio das partículas (200µm). O *Avicel*[®] PH-112 foi considerado ideal para ser utilizado com substâncias sensíveis à umidade. O *Avicel*[®] PH-200, devido ao maior tamanho e à forma mais esférica das partículas, melhora o fluxo da mistura de pós no enchimento da matriz, diminuindo a variação de peso dos comprimidos.

O presente estudo teve como objetivo principal demonstrar a aplicação da tabela de probitos, como instrumento estatístico simples, à linearização dos resultados da análise granulométrica de dois tipos de celulose microcristalina, *Avicel*[®] PH-102 e *Avicel*[®] PH-200.

• Análise granulométrica

A análise de distribuição de tamanho das partículas foi realizada em triplicata (n=3) e o método utilizado foi o de tamisação, como descrito na literatura (Prista, 1995; Martin *et al.*, 1993; Lachman *et al.*, 1986). Foram utilizadas 50g de cada tipo de celulose microcristalina em cada determinação. O tipo de movimento aplicado no processo foi o vibracional, utilizando-se um agitador mecânico de tamises Bertel. O tempo padronizado para cada determinação foi de 10 minutos. A seleção de malhas utilizada, para cada tipo de celulose microcristalina, foi efetuada de acordo com as especificações do fabricante (*FMC Corporation*). Para o *Avicel*[®] PH-102 (lote n° 2710, *FMC Corporation - Philadelphia*) foram utilizadas malhas de 60, 80, 100, 120, 140, 170, 200, 230, 270, 325 e 400 mesh (*U.S. Standard Sieve Designation*), escala ABNT, correspondendo às aberturas de 250, 177, 149, 125, 105, 88, 74, 62, 53, 44, e 38 micrômetros (µm), respectivamente. Para o *Avicel*[®] PH-200 (lote n° M709C, *FMC Corporation - Philadelphia*) foram utilizadas malhas de 40, 50, 60, 70, 80, 100, 120, 140, 170, 230, 325 e 400 mesh (*U.S. Standard Sieve Designation*), escala ABNT, correspondendo às aberturas de 420, 297, 250, 210, 177, 149, 125, 105, 88,

62, 44 e 38µm, respectivamente. Foram calculadas as frações retidas em cada tamis pela fórmula:

$$\text{Fração retida (\%)} = \frac{T_a - T}{A} \times 100 \quad (1)$$

Na equação (1), T é o peso do tamis, T_a é o peso do tamis mais a amostra retida e A é o peso da amostra (50g).

Os valores da média (n=3) dos cumulativos % das freqüências de cada tipo de celulose microcristalina foram transformados em probitos, utilizando a tabela estatística de probitos, para a linearização da curva sigmóide. O probito correspondente a uma determinada porcentagem é o afastamento normal (acrescido de 5 para evitar valores negativos) para o qual a probabilidade (unicaudal) é igual a esta porcentagem (probitos = 5 + Z[%], onde Z é o valor tabelado da probabilidade correspondente ao cumulativo % da freqüência). A análise de probitos permite a transformação estatística da distribuição normal dos cumulativos % em uma linha reta.

Na representação gráfica, os valores de diâmetro (D) ou logaritmo do diâmetro (logD) foram dispostos nas abscissas (x) e os valores transformados em probitos foram indicados nas ordenadas (y). O diâmetro médio das partículas foi calculado através da equação da reta obtida por regressão linear de uma de duas formas: 1) D (µm) versus probitos, tratando-se de uma distribuição normal, com desvio-padrão aritmético; ou, 2) logD versus probitos, tratando-se de uma distribuição log-normal, com desvio-padrão geométrico.

A equação da reta escolhida foi aquela que apresentou melhor coeficiente de correlação (r). Utilizou-se o ponto 50% (probitos=5) para a determinação do diâmetro médio das partículas (D₅₀) de cada tipo de celulose e os pontos 16% (probitos=4, D₁₆, diâmetro menor) e 84% (probitos=6, D₈₄, diâmetro maior) como os limites do intervalo, por corresponderem a um desvio-padrão à direita e à esquerda da média, na curva de distribuição normal. Deste modo, se o tamanho das partículas seguir uma distribuição normal, o desvio-padrão aritmético será calculado ou subtraindo-se do valor correspondente ao diâmetro médio das partículas (50%, probitos=5, D₅₀) o valor correspondente a um desvio-padrão à direita (16%, probitos=4, D₁₆), ou subtraindo-se do valor correspondente a um desvio-padrão à esquerda (84%, probitos=6, D₈₄) o valor correspondente ao diâmetro médio (D₅₀); D₅₀ - D₁₆, ou D₈₄ - D₅₀. No entanto, se os valores de diâmetro das partículas seguirem uma distribuição log-normal, o desvio-padrão geométrico será computado ou pela razão entre o valor correspondente ao diâmetro médio das partículas (D₅₀) e o valor correspondente a um desvio-padrão à direita (D₁₆) da curva sigmóide, ou pela razão entre o valor correspondente a um desvio-padrão à esquerda (D₈₄) e o valor correspondente ao diâmetro médio (D₅₀); D₅₀/D₁₆ ou D₈₄/D₅₀.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados obtidos para a análise granulométrica

ca de cada tipo de celulose microcristalina, nos lotes avaliados, estão expressos nas Tabelas I e II.

Considerando o método descrito anteriormente, as regressões lineares foram calculadas para cada tipo de celulose microcristalina utilizando o diâmetro (D) ou o logaritmo do diâmetro (logD), variável independente (x), e os valores da média (n=3) dos cumulativos % das freqüências transformados em probitos, variável dependente (y). A regressão linear que apresentou melhor coeficiente de correlação (r) foi selecionada. Os resultados obtidos estão expressos na Tabela III e os maiores valores de r foram encontrados nas análises de regressão que utilizaram o diâmetro (D) como variável independente, para os dois tipos de celulose microcristalina. A partir desta escolha, foram representadas graficamente as distribuições de tamanho das partículas de cada tipo de celulose microcristalina (Figuras 1 e 2), indicando-se nas abscissas os valores de D, e nas ordenadas, os respectivos valores da média dos cumulativos % transformados em probitos.

Os resultados obtidos para as regressões utilizando D versus probitos apresentaram melhor correlação estatística para os dois tipos de celulose microcristalina (Tabela III). O valor obtido para os coeficientes de correlação (r) foi de 0,997 para os tipos de celulose microcristalina Avicel® PH-102 e Avicel® PH-200. É conveni-

ente lembrar que, quanto maior a tendência dos dados à linearização, maior a tendência à normalidade (Dixon *et al.*, 1969). Desta forma, a distribuição de tamanho das partículas de cada tipo de celulose microcristalina segue uma distribuição normal (D x probitos) (Figuras 1 e 2). O cálculo do desvio-padrão aritmético foi efetuado conforme descrito no item Análise Granulométrica.

O valor do diâmetro médio das partículas (D_{50} , 50%, probito=5) da celulose microcristalina Avicel® PH-102 foi 74,47µm e os valores obtidos para os limites 16% (D_{16} , probito=4) e 84% (D_{84} , probito=6) da distribuição foram 30,80µm e 118,14µm, respectivamente. Assim sendo, o valor do desvio-padrão aritmético foi de 43,67 ($D_{50} - D_{16} = D_{84} - D_{50}$). De acordo com o fabricante, a celulose microcristalina tipo Avicel® PH-102 teria o diâmetro médio das partículas próximo a 100µm. Williams III *et al.* (1997) compararam diferentes tipos de celulose microcristalina de diferentes fabricantes e também constataram que o diâmetro médio das partículas do Avicel® PH-102 era menor do que o indicado, obtendo um resultado de 78,2µm. Bauer-Brandl & Becker (1996) avaliaram as características do Avicel® PH-102 e obtiveram um valor de 102,0µm para o diâmetro médio das partículas. Doelker *et al.* (1995) analisaram as características de vários tipos de celulose microcristalina e

TABELA I
Análise granulométrica da celulose microcristalina Avicel® PH-102 (lote n° 2710)

D (µm)	log D	Cumulativo % das freqüências (média, n=3)	Desvio-padrão (±)	Probitos
41,0	1,61	15,79	0,37	3,9973
48,5	1,69	28,65	0,89	4,4349
57,5	1,76	36,38	0,82	4,6522
68,0	1,83	50,19	0,69	5,0050
81,0	1,91	56,98	0,51	5,1738
96,5	1,98	70,53	0,83	5,5388
115,0	2,06	80,06	0,41	5,8416
137,0	2,14	93,51	0,25	6,5141
163,0	2,21	97,75	0,17	7,0141
213,5	2,33	99,91	0,03	8,1214

D = diâmetro; log D = logaritmo do diâmetro

TABELA II
Análise granulométrica da celulose microcristalina Avicel® PH-200 (lote n° M709C)

D (µm)	log D	Cumulativo % das freqüências (média, n=3)	Desvio-padrão (±)	Probitos
41,0	1,61	3,86	0,36	3,2256
53,0	1,72	9,40	0,71	3,6835
75,0	1,88	16,47	1,08	4,0259
96,5	1,98	23,94	3,71	4,2905
115,0	2,06	27,86	1,42	4,4112
137,0	2,14	42,81	1,44	4,8185
163,0	2,21	52,92	1,50	5,0728
193,5	2,29	65,73	1,43	5,4043
230,0	2,36	89,47	0,81	6,2536
273,5	2,44	96,77	0,24	6,8522
358,5	2,55	99,89	0,01	8,0618

D = diâmetro; log D = logaritmo do diâmetro

TABELA III
Resultados da análise de regressão linear ($y = mx + b$) a partir dos dados de granulometria de cada tipo de celulose microcristalina, utilizando D ou logD versus os valores da média (n=3) dos cumulativos % das freqüências transformados em probitos

Celulose microcristalina	Eixo de x		Eixo de y		r
	Eixo de x	Eixo de y	m	b	
Avicel® PH-102	D	probitos	0,023	3,295	0,997
	logD	probitos	5,317	-4,750	0,980
Avicel® PH-200	D	probitos	0,015	2,786	0,997
	logD	probitos	4,650	-4,727	0,948

m = coeficiente angular; b = intercepto do eixo de y; r = coeficiente de correlação estatística

TABELA IV
Valores de diâmetro médio das partículas encontrados para os dois tipos de celulose microcristalina Avicel® PH-102 e Avicel® PH-200

Resultados deste estudo		Resultados descritos		Especificações do fabricante	
Avicel®		Avicel®		Avicel®	
PH-102	PH-200	PH-102	PH-200	PH-102	PH-200
74,5µm	150,6µm	78,2µm 102,0µm	145,0µm	100µm	200µm
		87,0µm 73,0µm 82,0µm			

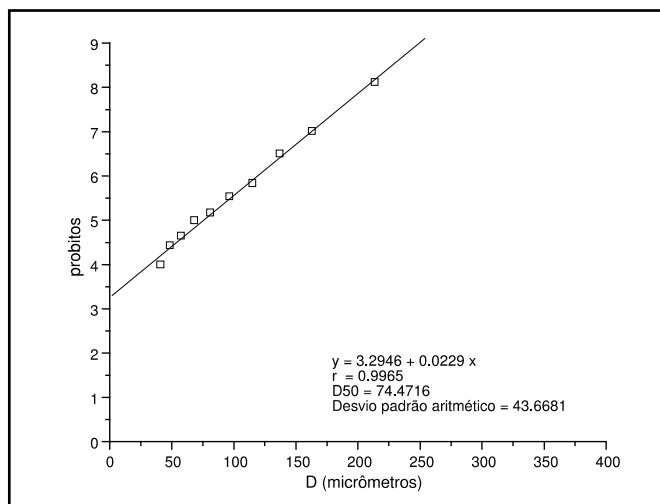


FIG. 1 - Distribuição normal do tamanho das partículas da celulose microcristalina tipo Avicel® PH-102.

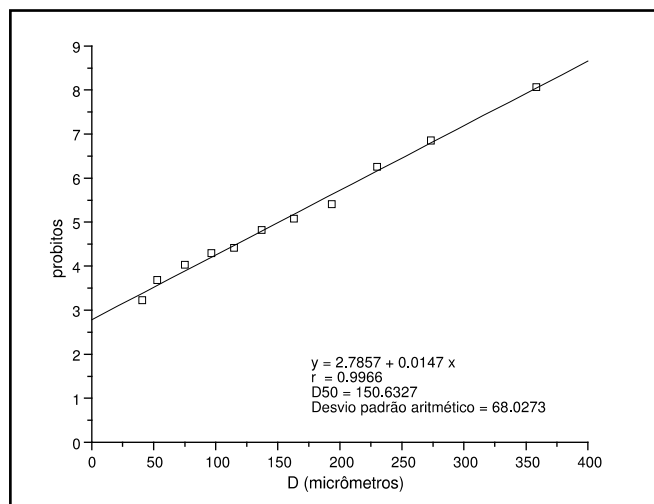


FIG. 2 - Distribuição normal do tamanho das partículas da celulose microcristalina tipo Avicel® PH-200.

obtiveram como resultado para o diâmetro médio das partículas do Avicel® PH-102 o valor de 87,0µm. Doelker (1993) obteve diferentes valores para o diâmetro médio das partículas de dois lotes de Avicel® PH-102. Um lote teve como resultado o valor de 73µm e o outro lote, 82µm.

Neste estudo, o diâmetro médio das partículas para o lote n° 2710 de Avicel® PH-102 foi de 74,47µm ($\pm 43,67$) em uma faixa de 30,80 a 118,14µm.

O valor do diâmetro médio das partículas (D_{50} , 50% probito=5) do Avicel® PH-200 foi de 150,63µm e os valores obtidos para os limites 16% (D_{16} , probito=4) e 84% (D_{84} , probito=6) da distribuição foram de 82,61µm e 218,66µm, respectivamente. Portanto, o valor do desvio-padrão aritmético foi de 68,02 ($D_{50} - D_{16} = D_{84} - D_{50}$). De acordo com o fabricante, este tipo de celulose microcristalina teria o diâmetro médio das partículas próximo a 200µm. Doelker *et al.* (1995) obtiveram o valor de 145µm. Neste estudo, o diâmetro médio das partículas para o lote n° M709C de Avicel® PH-200 foi de 150,63µm ($\pm 68,02$) em uma faixa de 82,61 a 218,66µm.

A Tabela IV representa os resultados obtidos neste estudo, os descritos na literatura e os especificados pelo fabricante para o diâmetro médio das partículas dos dois tipos de celulose microcristalina.

Os resultados deste estudo para o diâmetro médio das partículas dos dois tipos de celulose microcristalina, Avicel® PH-102 e Avicel® PH-200, estão muito próximos aos valores descritos na literatura. As diferenças encontradas devem-se, provavelmente, ao tipo de equipamento utilizado (modelo, tipo de movimento), e à variabilidade entre lotes, como já descrito por Doelker *et al.* (1995).

Comparando-se os resultados para os diâmetros médios das partículas dos dois tipos de celulose microcristalina, verifica-se que a média de tamanho das partículas do Avicel® PH-200 é maior que a do Avicel® PH-102, praticamente o dobro. Em concordância com dados observados por Doelker e colaboradores (1995), verificou-se também que o Avicel® PH-200 apresenta uma distribuição de tamanho de partículas mais ampla que o Avicel® PH-102 (Figuras 1 e 2), que é evidenciada pelo maior valor calculado do desvio-padrão.

CONCLUSÃO

A linearização da curva sigmoide de distribuição do tamanho de partículas, através do emprego da tabela estatística de probitos, evidenciou a utilidade deste procedimento em análise granulométrica. Verificou-se que os dois tipos de Avicel® seguem uma distribuição normal de tamanho de partículas, sendo que o Avicel® PH-200 apresenta uma distribuição mais ampla, evidenciada pelo maior valor do desvio-padrão aritmético. O diâmetro médio das partículas nos lotes investigados de Avicel® PH-102 e Avicel® PH-200 foi de 74,47µm e 150,63µm, respectivamente. Estes valores estão condizentes com os valores descritos na literatura, porém são menores que os valores de diâmetro médio fornecidos pelo fabricante para os lotes analisados de celulose microcristalina Avicel® PH-102 (100µm) e Avicel® PH-200 (200µm).

AGRADECIMENTOS

K.F.M.P. é grata a CAPES, agência de auxílio à pesquisa do governo federal do Brasil, pelo apoio financeiro e à FMC Corporation, pela doação das matérias-primas utilizadas neste estudo.

REFERÊNCIAS

- Enézian, G.M. (1972) *Pharm. Acta Helv* 47: 321-363.
- Doelker, E. (1993) *Drug Dev. Ind. Pharm.* 19: 2399-2471.
- Doelker, E., Massuelle D., Veuille F. & P. Humbert-Droz (1995) *Drug Dev. Ind. Pharm.* 21: 643-661.
- Pharmacopoeia of the United States of America (1995), 23ª ed. Rockville: United States Pharmacopoeial Convention.
- Sheth, B.B., Bandelin F.J., Shangraw R.F. (1980). *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets*, v. 1. New York: Marcel Dekker Inc.
- Sottys, J., Lisowski Z. & J. Knapczyk (1984) *Acta. Pharm. Technol.* 30: 174-180.
- Prista, L.N., Alves A.C., Morgado R. (1995). *Tecnologia Farmacêutica*, v.1. 5ª ed. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian. págs. 199-478.
- Martin, A., Swarbrick, J., Cammarata, A. (1993) *Physical Pharmacy*. 4ª ed. Philadelphia: Lea & Febiger.
- Lachman, L., Lieberman, H.A., Kaning, J.L. (1986) *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*. 3ª ed. Philadelphia: Lea & Febiger.
- Dixon, W.J., Massey Jr., R.J. (1969) *Introduction to statistical analysis*. 3ª ed. New York: Mac Graw Hill. págs. 65-66.
- Williams III, R.O., Sriwongjanya M. & M.K. Barron (1997) *Drug Dev. Ind. Pharm.* 23: 695-704.
- Bauer-Brandl, A. & D. Becker (1996) *Drug Dev. Ind. Pharm.* 22: 417-430.

Endereço para correspondência

Kerly F. M. Pasqualoto

Alameda Ribeirão Preto, 515 ap 24, São Paulo, SP, 01331-001, Brasil.

E-mail: kerly@netpoint.com.br