

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 74,47µm e 150,63µm, 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 74.47µm and 150.63µm, 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 (probito = 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% (probito=5) para a determinação do diâmetro médio das partículas (D₅₀) de cada tipo de celulose e os pontos 16% (probito=4, D₁₆, diâmetro menor) e 84% (probito=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%, probito=5, D₅₀) o valor correspondente a um desvio-padrão à direita (16%, probito=4, D₁₆), ou subtraindo-se do valor correspondente a um desvio-padrão à esquerda (84%, probito=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 |
|--------------------------|-----------|----------|-----------|--------|-------|
| | | | 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 | | | |

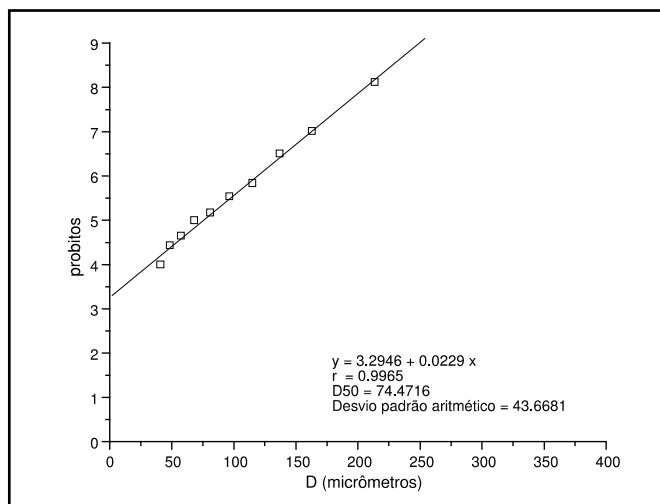


FIG. 1 - Distribuição normal do tamanho das partículas da celulose microcristalina tipo Avicel® PH-102.

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.

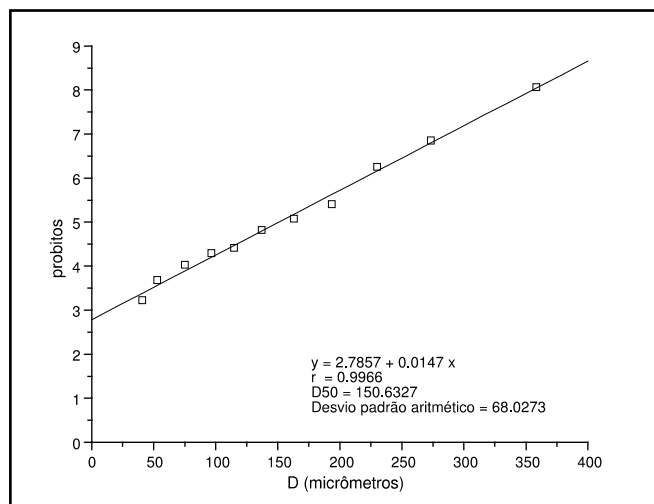


FIG. 2 - Distribuição normal do tamanho das partículas da celulose microcristalina tipo Avicel® PH-200.

CONCLUSÃO

A linearização da curva sigmóide 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