



Revestimento de paracetamol para compressão direta em equipamento de leito fluidizado utilizando-se Kollicoat SR 30D[®] e Kollicoat Protect[®]

Fluid bed coating for directly compressed paracetamol, using Kollicoat SR 30D[®] and Kollicoat Protect[®]

Recebido em 04/01/2012

Aceito em 09/03/2012

 Michele Georges Issa¹, Letícia Pessole², George Gualberto Gualter de Oliveira¹ & Humberto Gomes Ferraz^{3*}
¹Pós-graduandos da Universidade de São Paulo, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Departamento de Farmácia, CEP 05508-80, São Paulo, Brasil

²Iniciação científica da Universidade de São Paulo, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Departamento de Farmácia, CEP 05508-80, São Paulo, Brasil

³Docente orientador da Universidade de São Paulo, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Departamento de Farmácia, CEP 05508-080, São Paulo, Brasil

RESUMO

Comprimidos de liberação instantânea (CLI) são um tipo de forma farmacêutica que apresenta desagregação muito rápida na cavidade oral, não necessitando de água para sua ingestão. Para a sua produção é necessária uma estratégia que permita um mascaramento do sabor do fármaco para que se evite a rejeição do produto por parte do paciente. Assim, no presente trabalho, grânulos de paracetamol para compressão direta (Paracetamol DC-90) foram revestidos em equipamento de leito fluidizado para avaliar o potencial de aplicação desta técnica no preparo de CLI. Foram preparadas cinco formulações de revestimento empregando-se os polímeros Kollicoat SR30D[®] e Kollicoat Protect[®], que foram aplicados em leito fluidizado configurado para operar em modo “bottom spray”. Após o revestimento, os grânulos foram avaliados com relação ao seu rendimento, umidade, granulometria, densidade aparente e compactada, teor do fármaco e perfil de dissolução. Os resultados indicaram que as formulações revestidas com Kollicoat Protect[®] não foram capazes de modular a liberação do fármaco e que aquelas designadas por A e B (revestidas com Kollicoat SR30D[®]) foram as mais adequadas, dentre as estudadas.

Palavras-chave: Comprimidos, Dissolução, Polímeros

ABSTRACT

Orally disintegrating tablets are a new type of dosage form featuring very rapid disintegration in the oral cavity, without requiring water for ingestion. In order to produce them, a strategy that enables the taste of the drug to be masked must be implemented, in order to avoid rejection on the part of patients. Thus, in this study, directly compressed granulated paracetamol (Paracetamol DC-90) was coated in a fluid bed in order to assess the potential for applying this technique in the preparation of instant release tablets. Five coating formulations were prepared using Kollicoat SR30D[®] and Kollicoat Protect[®] polymers, which were applied in a fluid bed operating in the “bottom spray” mode. After coating, the granules were assessed for yield, humidity, granulometry, apparent and compact density, drug content and dissolution profile. The results indicate that the formulations coated with Kollicoat Protect[®] were not capable of modulating drug delivery, while those designated as A and B (coated with Kollicoat SR30D[®]) were found to be the most effective among those studied.

Keywords: Tablets, Dissolution, Polymers

INTRODUÇÃO

A Tecnologia de Medicamentos tem mostrado significativo avanço nos últimos tempos, como atestam lançamentos recentes da indústria farmacêutica, apresentados sob a forma de adesivos transdérmicos, implantes subcutâneos, lipossomas, medicamentos de ação

cronogramada, dentre vários outros. Embora a maioria destes novos produtos utilize a via parenteral ou a transdérmica para a administração dos fármacos, a via oral é, ainda, de grande destaque (Allen *et al.*, 2007).

Dentre lançamentos de novas formas farmacêuticas para

* Contato: Humberto Gomes Ferraz, Universidade de São Paulo, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Departamento de Farmácia, CEP 05508-80, São Paulo, Brasil, e-mail: sferraz@usp.br

uso oral têm se destacado os chamados comprimidos de liberação instantânea (CLI) que podem ser definidos como uma forma farmacêutica na qual o fármaco é liberado muito rapidamente (cerca de 20 segundos), uma vez que a desagregação ocorre ainda na cavidade oral, sob ação da saliva, não necessitando, portanto, de água para ser ministrada (Pfister & Ghosh, 2005; Sandri et al., 2006; Okuda et al., 2009; Rahman et al., 2010; Sano et al., 2011).

Os principais problemas relacionados à formulação deste tipo de produto podem ser assim resumidos: necessidade de se obter rápida liberação do fármaco; utilização de “super-desintegrantes” adequados que, entre outras características não devem apresentar sabor desagradável nem possibilitar o mesmo tipo de sensação ao paladar; veiculação de fármacos com baixa solubilidade e utilizados em alta concentração; fármacos com sabor desagradável, sendo este um dos obstáculos mais difíceis a serem vencidos (Okuda et al., 2009; Pfister & Ghosh, 2005).

A formulação de CLI requer, dentre várias outras estratégias, a utilização de recursos que permitam reduzir ou eliminar o sabor de alguns fármacos de modo a possibilitar a viabilização do produto final (AlHusban et al., 2011; Hashimoto et al., 2007; Xu et al., 2008).

Assim, o revestimento do fármaco, na forma de micro grânulos parece uma opção bastante interessante e promissora, uma vez que, deste modo, o sabor pode ser, pelo menos em parte, mascarado, eliminando o que é considerado um dos maiores obstáculos no caso desta forma farmacêutica.

O revestimento de partículas do fármaco, que se apresenta sob a forma de pó ou grânulos, dando origem a formas farmacêuticas nas quais a liberação é controlada, tem se tornado bastante atraente, sobretudo em função de avanços no processo de leito fluidizado e do desenvolvimento de polímeros dispersos em água.

Uma das vantagens deste tipo de formulação é a sua absorção, em geral mais reprodutível e menos susceptível às variações que podem ocorrer em função do tempo de esvaziamento gástrico. Isto se deve ao fato de que estes sistemas comportam-se como múltiplas unidades (cada grânulo formado) em comparação com um comprimido, por exemplo, que seria, então, considerada uma unidade (Pezzini et al., 2007).

Para este tipo de forma farmacêutica, é de fundamental importância a concepção de um ensaio de liberação do fármaco capaz de atestar a efetividade da formulação proposta, que deve considerar os aspectos de mascaramento do sabor, rápida desagregação e liberação. Assim, o ensaio de dissolução de formas farmacêuticas sólidas, empregando-se o equipamento descrito na Farmacopeia Americana (United States Pharmacopeia, 2009) pode ser adaptado para tal, sendo esta estratégia adotada em muitos casos (Shoukri et al., 2009).

Por outro lado, o paracetamol, também conhecido como acetaminofeno (quimicamente: N-acetil, p-aminofenol) é o metabólito ativo da fenacetina, sendo considerado uma alternativa bastante interessante ao ácido acetilsalicílico. Entretanto, possui baixa atividade anti-inflamatória, sendo, porém, bem tolerado, não produzindo muitos dos efeitos colaterais atribuídos a este último (Insel, 2007). Além de

ser considerado um fármaco bastante interessante para a terapêutica, é empregado em muitos trabalhos como modelo para o desenvolvimento de novas formas farmacêuticas, dadas as suas características físico-químicas, que dentre outras vantagens, permitem uma fácil análise farmacêutica dos produtos obtidos.

Portanto, um trabalho que se proponha a obter este tipo de formulação é perfeitamente justificável, sobretudo considerando-se que no Brasil a indústria farmacêutica nacional necessita do lançamento de novos produtos, capazes de oferecer aos pacientes alternativas interessantes do ponto de vista terapêutico, contribuindo, assim, para aumentar a adesão ao tratamento.

Deste modo, o objetivo do presente trabalho foi avaliar o potencial para utilização dos polímeros Kollicoat SR30D® e Kollicoat Protect®, aplicados em leito fluidizado, no revestimento do Paracetamol DC-90 para utilização em CLI.

MATERIAL E MÉTODOS

Matérias-primas

Todas as matérias-primas utilizadas foram de grau farmacêutico. O paracetamol granulado para compressão direta contém 90% de fármaco, denominado Paracetamol DC-90, e foi obtido junto à Forlab Chitec S/A Comércio Internacional.

Os excipientes polivinilpirrolidona (Kollidon 30® – BASF SA), sílica gel pulverizada (Aerosil 200® - Degussa), talco e dióxido de titânio, além da crospovidona (Kollidon CL® – BASF SA) e estearato de magnésio, foram empregados tal qual recebidos, assim como os produtos utilizados para o revestimento dos grânulos Kollicoat SR 30D® e Kollicoat Protect®, comercializados pela BASF SA.

Foi, ainda, empregado como referência para o perfil de dissolução, o produto comercial Dórico Flash® (Sanofi Aventis Ltda), sob a forma de CLI, contendo 125 mg de paracetamol.

Formulações

A partir do Paracetamol DC-90 foram obtidos cinco granulados, nos quais as partículas foram revestidas com polímeros para reduzir sua liberação na cavidade oral. Na Tabela 1 são descritas as formulações produzidas.

Tabela 1. Formulações produzidas a partir do Paracetamol DC-90

Formulação	Paracetamol DC-90	Kollicoat SR 30D®	Kollicoat Protect®	Kollidon 30®	Aerosil®	Talco	Dióxido de titânio
A	50,0 g	27,7 g	---	5,0 g	0,5 g	---	---
B	50,0 g	55,5 g	---	10,0 g	0,5 g	---	---
C	50,0 g	37,0 g	50,0 g	2,5 g	0,5 g	---	---
D	50,0 g	---	8,1 g	---	0,5 g	3,3 g	2,0 g
E	50,0 g	---	4,0 g	---	0,5 g	1,6 g	1,0 g

Revestimento

O revestimento do material foi executado em equipamento de leito fluidizado Hüttlin®, modelo Mycrolab® (Steinen, Germany), configurado para operar no modo “bottom spray”, após dispersão, em água, do polímero correspondente, de acordo com o seguinte proce-

dimento: o Kollidon 30® foi solubilizado em água e posteriormente adicionada a quantidade correspondente de Kollicoat®. Quando aplicável, o talco e o dióxido de titânio foram também adicionados após dispersão em água. A dispersão resultante foi homogeneizada por cerca de 10 minutos, utilizando-se agitador magnético.

Após o preparo da dispersão de revestimento, colocou-se o Paracetamol DC-90 no leito fluidizado acrescido de 1% (0,5 gramas) de Aerosil®. Esperou-se a temperatura do produto atingir a temperatura de início (Tabela 2) e a aplicação do material foi, então, iniciada, utilizando-se as condições descritas na Tabela 3.

Tabela 2. Quantidades (em gramas) dos excipientes utilizados no preparo das formulações.

Excipiente	A	B	C	D	E
Kollicoat SR30D®	27,7	55,5	37,0	---	---
Kollidon 30®	5,0	10,0	2,5	---	---
Kollicoat Protect®	---	---	50	8,1	4,0
Talco	---	---	---	3,3	1,6
Dióxido de titânio	---	---	---	2,0	1,0
Água qsp (mL)	50,0	100	50	100,0	50,0
Aerosil®	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Temperatura de início (°C)	40	40	40	60	55

Tabela 3. Condições utilizadas para aplicação do revestimento no equipamento de leito fluidizado.

Parâmetro	A	B	C	D	E
Temperatura ar de entrada (°C)	55	55	55	62	64,7
Velocidade do ar de entrada (m ³ /h)	12	12	12	12	12
Pressão do spray (bar)	0,8	0,8	0,8	0,8	0,7
Pressão do microclima (bar)	0,3	0,3	0,3	0,35	0,4
Velocidade da bomba peristáltica (rpm)	8	8	8	10	10
Tempo de aplicação (min)	30	60	30	36	22
Tempo de secagem (min)	15	15	15	15	10

Após o processamento do material, foi calculado o rendimento da operação, pesando-se o granulado obtido e comparando-se este valor com o esperado (teórico) em cada caso.

Produção de comprimidos a partir dos granulados revestidos

Os granulados foram submetidos à compressão, em prensa hidráulica Americam Lab (força de compressão de 0,5 toneladas, durante 30 segundos), para avaliação do seu comportamento de dissolução após este tratamento. Os comprimidos foram preparados individualmente (3 para cada formulação) após a pesagem, em balança analítica, de cada componente (Tabela 4), seguida de homogeneização, em frasco de vidro, por cerca de cinco minutos.

Caracterização das formulações (granulados)

Para adequada caracterização dos granulados revestidos foram executados os seguintes ensaios:

Análise de umidade

A umidade dos granulados após o revestimento, bem como do Paracetamol DC-90, foi avaliada em balança de infravermelho Gehaka IV 2002 (São Paulo, Brasil). Cerca de 3,0 gramas da amostra foi colocada na balança por 10 minutos e o resultado, em porcentagem, exibido diretamente na tela do equipamento.

Análise granulométrica

A análise granulométrica dos granulados revestidos foi realizada através de um conjunto de tamises, com aberturas decrescentes obedecendo a seguinte ordem: Tyler 28, 35, 48, 60, 80 e fundo. O conjunto foi submetido à agitação por dois minutos, sendo então pesadas as massas de granulado retidas em cada parte.

Tabela 4. Composição quali e quantitativa dos comprimidos obtidos a partir dos granulados revestidos.

	CA	CB	CC	CD	CE
Crospovidona (mg)	59,28	85,89	66,57	60,29	57,75
(%)	30	30	30	30	30
Estearato de magnésio (mg)	1,976	2,863	2,219	2,001	1,925
(%)	1	1	1	1	1
Granulado (mg)	197,60	286,30	221,90	200,96	192,49
Peso do comprimido (mg)	258,856	375,053	290,689	263,251	252,165

Densidade aparente e compactada

Os ensaios de densidade aparente e compactada foram executados de acordo com a USP 32 ed. (2009), sendo os mesmos realizados em triplicata para cada granulado. Para a densidade aparente pesou-se cerca de 18 gramas de granulado que foram colocados numa proveta calibrada e o volume aparente foi anotado. Dessa maneira calculou-se a densidade aparente.

O ensaio de densidade compactada foi realizado em equipamento Tap Density Tester – Logan® Instruments Corp., sendo o mesmo ajustado para 300 batidas por minuto. Após a verificação do volume aparente, submeteu-se a proveta contendo o granulado, de 500, 750 a 1250 batidas até que não houvesse variação de mais de 2% de volume. Com o volume final, foram feitos os cálculos de densidade compactada e Índice de compressibilidade.

Teor de paracetamol

O doseamento do fármaco foi realizado nos granulados revestidos, de acordo com o seguinte procedimento, em triplicata: cerca de 120 mg de granulado foram triturados em gral de porcelana; desse pó, pesou-se 100 mg que foram transferidos para um balão volumétrico de 100 mL. Adicionou-se 60 mL de água e o balão foi levado ao ultrassom por 10 minutos. Passado este tempo, o volume foi completado e feito a homogeneização de seu conteúdo. A quantificação do paracetamol foi realizada em espectrofotômetro Beckman Coulter DU-640, no comprimento de onda de 242,5 nm. Antes de cada leitura, o líquido a ser examinado foi filtrado com membrana Milipore de 35 µm.

Perfil de dissolução

Os ensaios de dissolução foram executados de acordo com as seguintes condições: meios de dissolução tampão fosfato pH 7,2 (250 mL) – 5 minutos e HCl 0,1 N (650 mL) - adicionados à cuba de dissolução após 5 minutos de ensaio – totalizando, na segunda etapa, 900 mL de meio de dissolução; aparato: 1 (cesta); velocidade de agitação de 75 rpm; tempos de coleta das amostras: 1, 3, 5, 10, 15, 20, 30 e 45 minutos.

Os testes foram realizados em equipamento Logan-Dissolution Tester D-800® (Logan Instruments Corp.) e a

quantificação de paracetamol foi realizada em espectrofotômetro UV Beckman Coulter – DU 640 (242,5 nm) e as concentrações correspondentes calculadas por intermédio da equação obtida em reta de calibração construída no intervalo de 5 a 15 µg/mL (uma para tampão fosfato pH 7,2 e outra para a mistura tampão fosfato + HCl 0,1 N).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A produção de CLI requer, inicialmente, uma estratégia para mascaramento do sabor, uma vez que muitos fármacos apresentam sabor desagradável, o que dificulta a formulação de tais produtos. Assim, o revestimento representa, dentre várias outras tecnologias, uma opção interessante, pois, deste modo, a dissolução é retardada ao nível da cavidade oral, reduzindo, deste modo, a percepção do paciente em relação ao sabor do fármaco (Cram et al., 2009).

No presente trabalho, o fármaco-modelo (paracetamol), na forma de granulado para compressão direta, foi revestido em leito fluidizado e a liberação do fármaco testada em um ensaio de dissolução especificamente designado para esta finalidade.

A utilização do paracetamol na forma de granulado é uma alternativa bastante interessante, uma vez que, na forma de pó, o processo de revestimento em leito fluidizado é bastante dificultado pela aderência do material nas paredes e filtros de ar do equipamento. Com este procedimento, os rendimentos obtidos foram bastante satisfatórios, conforme indicado na Tabela 5.

Tabela 5. Rendimento obtido para cada formulação após o processo de revestimento do Paracetamol DC-90.

Granulados	Massa inicial (g)	Massa final (g)	Rendimento (%)
A	63,8	54,34	85,17
B	77,16	77,0	99,79
C	39,75	33,19	83,50
D	64,0	49,89	77,95
E	57,0	55,76	97,82

Um aspecto bastante interessante é a utilização de equipamento de leito fluidizado com sistema que permite o revestimento de material particulado (por exemplo, grânulos e pellets) na chamada configuração “*bottom-spray*”, ou seja, o posicionamento da pistola de aplicação do polímero na base da câmara do equipamento sem a necessidade do acessório conhecido como “Wuster”, que é montado no interior da câmara para direcionamento do material, permitindo, sempre, a passagem do produto a ser revestido pelo jato produzido pela pistola.

Isto é possível graças ao sistema de admissão de ar no interior da câmara, que se dá após a passagem por uma placa, que direciona o fluxo, na forma de “ciclone”, permitindo que o material a ser revestido receba, durante todo o processo, um jato do material empregado no revestimento, dispensando, deste modo, o “Wuster”.

Na prática, isto representa um avanço considerável, uma vez que não é necessário modificar a configuração do equipamento para que se inicie um processo de revestimento.

Com relação à secagem do material obtido, executada no próprio leito fluidizado em seguida à aplicação do polímero, os resultados de umidade (Tabela 6) indicam que o processo foi bastante eficiente. É importante lembrar que os polímeros utilizados são dispersos em água e que, portanto, há que se ter cuidado especial com a umidade que restará após o processo. Nesse sentido, a utilização do equipamento de leito fluidizado é de fundamental importância. Trata-se de um equipamento reconhecidamente de grande eficiência para o processo de secagem.

Tabela 6. Valores de umidade obtidos para o Paracetamol DC-90 e os granulados após o revestimento.

Material	Umidade (%)
Paracetamol DC-90	1,75
A	2,28
B	2,79
C	2,31
D	1,59
E	1,32

Por outro lado, a incorporação de uma camada de polímero não modificou a granulometria do material (Tabela 7 e Figura 1), uma vez que a obtenção de grânulos com diâmetro elevado poderia dificultar, sobremaneira, a sua utilização em CLI, dado que grânulos muito grandes produziram uma sensação desagradável na boca.

Tabela 7. Análise granulométrica (% retida) do material obtido após o processo de revestimento e do Paracetamol DC-90 utilizado.

	Fundo	0,177	0,25	0,297	0,42	0,59
A	0,55	5,93	5,59	16,05	35,02	37,14
B	0,04	0,29	0,70	4,47	22,63	71,78
C	0,58	0,88	1,56	7,28	29,87	60,39
D	0,34	1,05	1,68	7,25	25,12	64,56
E	0,78	2,14	3,46	12,90	33,35	47,36
DC-90	1,99	6,95	5,68	16,47	32,09	36,83

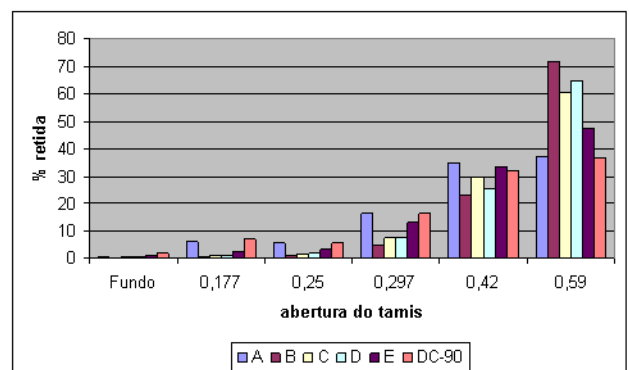


Figura 1. Distribuição granulométrica do Paracetamol DC-90 e dos granulados após o revestimento

Tal resultado mostra também, a eficiência do processo de aplicação do polímero, nas condições utilizadas no leito fluidizado (Tabela 3), uma vez que não foram obtidos aglomerados do material. Esta é uma possibilidade bastante concreta, pois durante a aplicação do polímero (que apresenta certo grau de adesividade) pode acontecer que os grânulos venham a se juntar na forma de aglomerados, conduzindo a uma alteração na granulometria do material revestido.

Nesse sentido, conforme mencionado acima, os parâmetros, ou condições, empregadas são muito importantes, sobretudo com relação a: (a) velocidade de aplicação do polímero, dada pela bomba peristáltica que alimenta a pistola onde o mesmo será pulverizado, que foi ajustada para uma velocidade relativamente baixa (8/10 rpm) e (b) a formulação empregada, que deve se apresentar convenientemente diluída de modo a permitir que o material seque tão logo seja aplicado.

Assim, não se deve empregar uma formulação muito concentrada, pois a aglomeração dos grânulos seria inevitável, devido à presença de grande quantidade de material com propriedades adesivas na superfície das partículas. Por outro lado, deve-se evitar, também, a utilização de grande quantidade de água (diluição elevada), pois, deste modo, os grânulos permaneceriam durante o processo “molhados” por um período de tempo consideravelmente maior, facilitando, assim, a aglomeração do material.

Do mesmo modo, o processamento do Paracetamol DC-90 produziu grânulos com características de densidade bastante interessantes para a produção de comprimidos (Tabela 8), indicado pelos baixos valores de índice de compressibilidade (IC), que é exatamente a razão entre as densidades aparente e compactada. Quanto menor o IC, melhor o fluxo do material, característica bastante importante para a produção de comprimidos.

Em especial, a formulação designada por “E” apresentou o mais baixo valor de IC, indicando o melhor fluxo dentre os granulados obtidos. É interessante observar, ainda, que os valores de IC para as formulações ou são inferiores ao obtido para o Paracetamol DC-90 ou muito próximos, ou seja, o processamento não reduziu as características de fluxo do material original, o que é um aspecto bastante interessante.

Tabela 8. Valores de densidade aparente, compactada e índice de compressibilidade para os granulados obtidos e para o Paracetamol DC-90 (DC-90).

Granulados	Densidade aparente (g/mL)	Densidade compactada (g/mL)	Índice de compressibilidade
DC-90	0,585	0,609	6,93
A	0,639	0,667	7,24
B	0,639	0,695	8,16
C	0,639	0,684	6,67
D	0,581	0,608	6,67
E	0,562	0,582	3,33

A avaliação do teor de paracetamol no material revestido (Tabela 9) é um aspecto importante na medida em que, por

intermédio destes valores, é possível calcular a quantidade necessária de granulado para obtenção dos comprimidos, bem como a quantidade de material necessário para utilização no ensaio de dissolução dos granulados, promovendo um ajuste de modo a obter-se quantidade equivalente, em todos os casos, a 125 mg do fármaco.

Tabela 9. Teor de paracetamol nos granulados após o processo de revestimento

Granulado	Doseamento
A	63,26 %
B	43,66 %
C	56,33 %
D	62,20 %
E	64,97 %

O perfil de dissolução de CLI é um desafio interessante: a formulação deve, inicialmente, ainda na cavidade oral, exercer certo “retardamento” da dissolução, para que o paciente não sinta o sabor desagradável do fármaco. Na verdade, não se busca um bloqueio completo da dissolução, mas sim a sua redução, uma vez que na formulação deverão existir excipientes, representados especificamente pelos edulcorantes e aromatizantes, capazes de mascarar, em certo grau, o sabor apresentado pelo fármaco.

Por outro lado, uma vez deglutida a formulação (neste ponto o comprimido já perdeu sua forma e o paciente pode deglutir a mistura de excipiente + grânulos revestidos) é importante que se obtenha uma rápida liberação do fármaco, uma vez que, nesta situação, a dissolução é condição indispensável para a absorção do mesmo e sua consequente ação terapêutica.

Para os granulados produzidos foram obtidos perfis de dissolução bastante distintos entre si, de acordo com o tipo de revestimento empregado. Assim, as formulações D e E liberaram uma quantidade elevada de fármaco nos primeiros cinco minutos de ensaio, o que inviabiliza o seu emprego. Nestas formulações, o polímero empregado foi o Kollicoat Protect®, o que indica que, nas condições estudadas, este não é capaz de modular a liberação do fármaco em CLI.

Para a formulação designada como C, houve considerável “retardamento” da liberação do fármaco em meio tamponado, ou seja, nos primeiros cinco minutos (Tabela 10 e Figura 2). Entretanto, após a adição de HCl 0,1 N às cubas de dissolução, passando-se à segunda etapa do ensaio de dissolução, a liberação manteve-se em níveis baixos, comprometendo, deste modo, o emprego desta formulação. Este comportamento é provavelmente devido à presença de maior quantidade de Kollicoat SR 30D® e a uma quantidade menor de Kollidon 30®, polímero este solúvel e que facilita a liberação do fármaco contido no grânulo.

De fato, a presença de Kollidon 30® nas formulações impactou de modo significativo a liberação do fármaco. Isto pode ser verificado ao compararem-se as formulações A, B e C, pois nestas a quantidade de polímero de revestimento (Kollicoat SR 30D®) foi distinta e, mesmo

empregando-se o dobro na formulação B, não houve diferença significativa nos perfis de dissolução A e B. A menor quantidade de Kollidon 30® em C parece ter sido decisiva para a liberação baixa do fármaco.

Tabela 10. Valores de porcentagem dissolvida em função do tempo (minutos) obtidos para os granulados revestidos e o produto referência (Dôrico Flash®) em tampão fosfato pH 7,2 (até 5 minutos) e HCl 0,1 N

Tempo	A	B	C	D	E	Dôrico
0	0	0	0	0	0	0
1	8,63	5,35	3,63	22,50	27,38	5,97
3	20,70	16,34	5,65	57,93	67,75	12,12
5	30,38	24,65	7,99	71,28	88,07	18,09
10	56,87	51,92	15,92	85,81	99,41	60,99
15	63,45	61,12	18,64	92,03	102,45	87,13
20	73,24	75,54	22,99	92,27	102,53	92,99
30	85,96	89,01	28,74	91,35	101,57	94,34
45	98,61	104,15	38,24	91,20	100,66	93,38

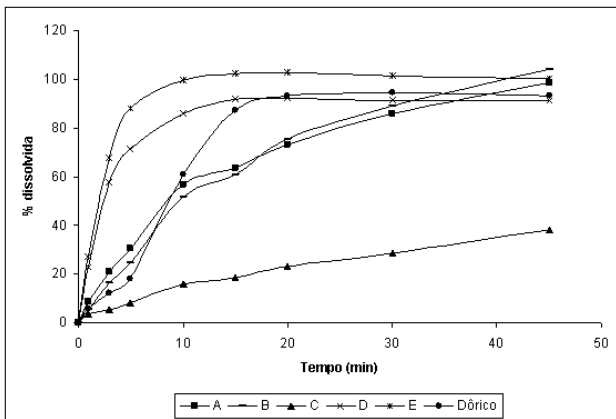


Figura 2. Perfis de dissolução dos granulados e do produto referência (Dôrico Flash®) em tampão fosfato pH 7,2 (até 5 minutos) e HCl 0,1N.

Considerando-se os perfis de dissolução, verifica-se, então, que A e B foram as formulações mais adequadas, dentre as estudadas. Assim, estes granulados foram submetidos à compressão, utilizando prensa hidráulica, obtendo-se comprimidos, cujo perfil de dissolução (Figura 3 e Tabela 11), apresentou-se ligeiramente modificado, mas ainda satisfatório.

Uma queda na capacidade de “retardar” a liberação do fármaco é sempre esperada nestes casos, uma vez que os grânulos revestidos, ao sofrerem “esmagamento”, acabam por reduzir seu efeito de proteção do fármaco.

Por outro lado, verifica-se, ainda, que a aplicação do Kollicoat SR 30D®, nas condições aqui utilizadas, resulta num maior prolongamento da liberação do fármaco.

CONCLUSÃO

A partir dos resultados aqui obtidos, verifica-se que as formulações designadas por A e B foram as mais adequadas para elaboração de CLI e que, após a compressão dos grânulos, tais preparações não apresenta-

ram perda significativa de sua capacidade de modular a liberação do paracetamol.

Tabela 11: Valores de porcentagem dissolvida em função do tempo (minutos) obtidos para os comprimidos obtidos a partir dos granulados revestidos em tampão fosfato pH 7,2 (até 5 minutos) e HCl 0,1N

Tempo	CA	CB	CC
0	0	0	0
1	8,33	5,47	10,84
3	21,18	19,36	28,67
5	27,75	31,44	37,98
10	53,77	63,43	51,53
15	60,54	70,06	65,08
20	67,67	78,97	70,07
30	76,02	91,34	77,67
45	81,92	99,30	83,21

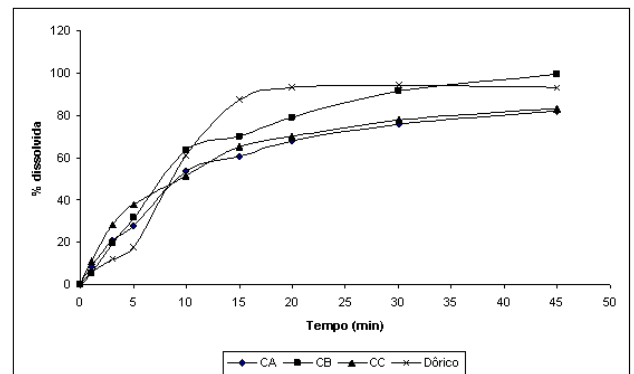


Figura 3. Perfis de dissolução dos comprimidos obtidos a partir dos granulados A, B e C e do produto referência (Dôrico Flash) em tampão fosfato pH 7,2 (até 5 minutos) e HCl 0,1N

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem à FINEP (Financiadora de Estudos e Projetos) pelo suporte financeiro concedido.

REFERÊNCIAS

Allen LV, Popovich NG & Ansel HC. Formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos. 8. ed. Porto Alegre: Artmed, 2007. 775p.

AlHusban F, Perrie Y & Mohammed AR. Formulation of multiparticulate systems as lyophilized orally disintegrating tablets. Eur. J. Pharm. Biopharm. 79: 627 - 634, 2011.

Cram A, Breitzkreutz J, Desset-Brèthes S, Nunn T, Tuleu C. Challenges of developing palatable oral paediatric formulations. Int. J. Pharm. 365: 1 - 3, 2009.

Hashimoto Y, Matsunaga C, Tokuyama E, Tsuji E, Uchida T & Okadac H. The quantitative prediction of bitterness-suppressing effect of sweeteners on the bitterness of famotidine by sweetness-responsive sensor. Chem. Pharm. Bull. 55(5): 739 - 746, 2007.

Insel PA. Fármacos analgésico-antipiréticos e antiinflamatórios e medicamentos usados no tratamento da gota. In: Brunton LL, Lazo JS & Parker KL. Goodman &

Gilman's: As bases farmacológicas da terapêutica. 11. ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2007. p.460 - 462.

Okuda Y, Irisawa Y, Okimoto K, Osawa T & Yamashita S. A new formulation for orally disintegrating tablets using a suspension spray-coating method. *Int. J. Pharm.* 382: 80 - 87, 2009.

Pezzini BR, Silva MAS & Ferraz HG. Formas farmacêuticas sólidas orais de liberação prolongada: sistemas monolíticos e multiparticulados. *Braz. J. Pharm. Sci.* 43(4): 491 - 502, 2007.

Pfister WR & Ghosh TK. Orally disintegrating tablets: Products, technologies, and development issues. *Pharmaceutical Technology.* 29(10): 136 - 150, 2005.

Rahman Z, Zidan AS, Khan MA. Risperidone solid dispersions for orally disintegrating tablet: its formulation design and non-destructive methods of evaluation. *Int. J. Pharm.* 400: 49 – 58, 2010.

Sandri G, Bonferoni MC, Ferrari F, Rossi S & Caramella C. Differentiating factors between oral fast-dissolving technologies. *American Journal of Drug Delivery* 4(4): 249 - 262, 2006.

Sano S, Iwao Y, Kimura S & Itai S. Preparation and evaluation of swelling induced-orally disintegrating tablets by microwave irradiation. *Int. J. Pharm.* 416: 252 – 259, 2011.

Shoukri AR, Ahmed IS & Shamma RN. In vitro and in vivo evaluation of nimesulide lyophilized orally disintegrating tablets. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*73: 162 - 171, 2009.

USP, The United States Pharmacopeia. 32. ed. Rockville: United States Pharmacopeial Convention, 2009.

Xu J, Bovet LL & Zhao K. Taste masking microspheres for orally disintegrating tablets. *Int. J. Pharm.* 359: 63 - 69, 2008.