

# Desenvolvimento de comprimidos de AAS 500 mg: influência do Amido 1500<sup>®</sup> na compressão direta

**Bruna Juliana Wanczinski, Daniele Fernanda Felipe, Mara Lane C. Cardoso e Osvaldo Albuquerque Cavalcanti\***

*Departamento de Farmácia e Farmacologia, Universidade Estadual de Maringá, Av. Colombo, 5790, 87020-900, Maringá, Paraná, Brasil.\*Autor para correspondência. e-mail: oacavalcanti@uem.br*

**RESUMO.** O experimento teve por objetivo demonstrar a viabilidade tecnológica do desenvolvimento de comprimidos de AAS 500 mg (Ácido Acetil Salicílico), empregando processo de compressão direta (CD). O Amido 1500<sup>®</sup> foi usado como excipiente no desenvolvimento das formulações, visando investigar suas propriedades de compressibilidade, desintegração, agregação e lubrificação. Usando metodologias previstas em Farmacopéias, foram realizados ensaios tecnológicos e físico-químicos. Os resultados evidenciaram que a mistura dos pós apresentou características de fluxo e compressibilidade adequadas ao rol de excipientes para compressão direta disponíveis no mercado. A presença do Amido 1500<sup>®</sup> também interferiu no tempo de desintegração. Dentre as formulações propostas neste trabalho, a fórmula contendo 6,35% de Amido 1500<sup>®</sup> foi eleita a mais adequada por apresentar maior proximidade em relação aos produtos disponíveis no mercado brasileiro.

**Palavras-chave:** Amido 1500<sup>®</sup>, Ácido Acetil Salicílico, comprimidos, compressão direta.

**ABSTRACT.** **Development of AAS 500 mg tablets influenced by direct compression (CD) process.** The present work aims to show the technologic viability in the development of AAS 500 mg tablets using direct compression (CD) process. We employed Starch 1500<sup>®</sup> as excipient to develop the formulations, trying to investigate its compression, disintegration, aggregation and lubrication properties. Technologic, physical and chemical essays were performed using methodologies anticipated in pharmacology. Results demonstrated that the powder mix showed characteristics of free flux and good compression qualities very important for the excipients of direct compression in the market. Starch 1500<sup>®</sup> interfered in the disintegration time. The formulation with 6,35% of Starch 1500<sup>®</sup> proposed in this work obtained a highest proximity between the products in the Brazilian market.

**Key words:** Starch 1500<sup>®</sup>, Acetyl Salicylic Acid, tablets, direct compression.

## Introdução

O desenvolvimento de uma forma farmacêutica engloba várias etapas, entre elas, estudos de pré-formulação e formulação propriamente ditos, os quais consistem na caracterização física, química, físico-química e biológica de todas as matérias-primas, incluindo o fármaco, usado na elaboração do produto, assim como das características anatômicas e fisiológicas da via de administração e absorção e, finalmente, a elaboração da forma farmacêutica (Le Hir, 1997; Ansel *et al.*, 2000).

O Ácido Acetil Salicílico (AAS) é um antiinflamatório não-esteroidal comumente utilizado pelas suas propriedades analgésicas e

antitérmicas. Sua ação primária é a inativação da ciclo-oxigenase por acetilação irreversível da prostaglandina sintase, enzima que catalisa a primeira fase da biossíntese da prostaglandina a partir do ácido araquidônico. Com isso, há inibição da síntese de prostaglandinas, as quais estão especialmente associadas com o desenvolvimento da dor que acompanha a lesão ou a inflamação. Baixam, também, a febre por dilatação dos vasos sanguíneos periféricos, aumentando a dissipação do calor por transpiração (Goodman e Gilman, 1995).

A compressão direta (CD) é o processo ideal para produção, em escala industrial, de medicamentos. É adequada para aquelas substâncias que possuem fluxo livre, propriedades de coesão e que possibilitam ser compactadas diretamente, sem

necessidade de granulação úmida ou seca (Prista *et al.*, 1995). É reduzido o número de fármacos que podem ser transformados em comprimidos sem granulação prévia (Prista *et al.*, 1995; Ansel *et al.*, 2000; Yuan e Wu, 2001). Atualmente, o uso de excipientes especiais tem proporcionado garantia de sucesso na CD de algumas formulações. Nesse processo, os excipientes utilizados devem ser materiais com propriedades de fluidez e compressibilidade (Palacios, 2000).

O Amido 1500<sup>®</sup> resulta de uma modificação física do amido de milho, sendo este parcialmente pré-gelatinizado. Possui funções de compressibilidade, desintegração, agregação e lubrificação, melhorando o fluxo do pó e reduzindo problemas como: comprimidos de baixa densidade, difícil dissolução e baixa adesão do filme. Suas características principais são: inércia química e baixa viscosidade, oferecendo maior estabilidade frente à umidade, aumentando a qualidade dos filmes de revestimento, complementando a funcionabilidade de outros excipientes, diminuindo a quantidade destes na formulação e assegurando dispersão uniforme dos princípios ativos em baixas doses. O Amido 1500<sup>®</sup>, em geral, é utilizado na proporção de 5 a 15% da formulação, dando geralmente bons resultados a 10%. Ele é empregado associado à celulose microcristalina na CD de fármacos (Prista *et al.*, 1995).

As vantagens da CD incluem: rapidez, facilidade de obtenção e redução de perdas de princípio ativo, além de poder ser empregadas para substâncias instáveis frente à umidade e à temperatura elevada, diminuindo riscos de contaminação, aumentando a capacidade produtiva e gerando economia ao setor produtivo (Prista *et al.*, 1995; Ansel *et al.*, 2000; Palacios, 2000). A CD, através dos alimentadores forçados, promove a deaeração sobre os pós-volumosos e leves, tornando-os mais densos, permitindo assim que fluam uniforme e completamente para as cavidades da matriz. A deaeração também elimina o aprisionamento de ar no interior da matriz reduzindo assim a formação de *capping* ou rachaduras nos comprimidos (Ansel *et al.*, 2000).

Formulações envolvendo fármacos extremamente vulneráveis à hidrólise e/ou oxidação, geralmente usam o processo da dupla compressão e/ou compressão por via úmida utilizando solventes orgânicos. Essas estratégias tecnológicas exigem elevados investimentos de instalação física e equipamentos, associados a custos altos de mão-de-obra. Objetivando verificar a eficiência do Amido 1500<sup>®</sup>, no desenvolvimento de comprimidos de AAS

500 mg pelo processo da CD, foi realizado um estudo comparativo, através de ensaios tecnológicos e físico-químicos, entre as formulações contendo Amido 1500<sup>®</sup>, com a Aspirina<sup>®</sup> 500mg (Bayer) e AAS 500 mg do Laboratório de Pesquisa de Medicamentos da Universidade Estadual de Maringá (Lepemc), Estado do Paraná, as quais são obtidas por compressão direta.

## Material e métodos

### Materiais

#### Comprimidos:

Aspirina<sup>®</sup> 500mg (Bayer)

AAS 500mg (Lepemc)

#### Substância ativa:

Ácido Acetil Salicílico (Henrifarma Produtos Químicos e Farmacêuticos Ltda)

#### Excipientes:

Amido 1500<sup>®</sup> (Colorcon do Brasil Ltda)

Celulose microcristalina (Almapal)

Estearato de Magnésio (Henrifarma Produtos Químicos e Farmacêuticos Ltda)

Lactose (Almapal)

Talco (Conelgo Produtos Químicos Ltda)

### Métodos

Foram desenvolvidas cinco formulações para fabricação, em escala piloto, de comprimidos de AAS 500mg. As quantidades dos excipientes foram estabelecidas conforme observado na Tabela 1.

**Tabela 1.** Composição das formulações 1, 2, 3, 4 e 5

Formulação	Composição					
	Ácido Acetil Salicílico (%)	Amido 1500 <sup>®</sup> (%)	Celulose micro cristalina (%)	Lactose (%)	Estearato de magnésio (%)	Talco (%)
1	83,34	7,35	9,31	-	-	-
2	83,34	6,35	9,31	-	1,00	-
3	83,34	2,35	5,66	8,65	1,00	-
4	83,34	2,00	5,66	5,00	1,00	3,00
5	83,34	16,66	-	-	-	-

### Preparação da mistura de pós

As concentrações do fármaco Ácido Acetil Salicílico (AAS), assim como para todos os outros excipientes, seguiram quantidades pré-estabelecidas para diferentes formulações (conforme Tabela 1). Cada lote representante dessas formulações apresentou massa total de 35,0 g. A mistura dos componentes foi conduzida em sacos plásticos conforme modelo proposto, para escala piloto por Billa e Yuin (2000). Após esse procedimento, foram retiradas amostras dos diversos lotes, visando avaliar

a influência e as características tecnológicas dos diferentes componentes sobre as formulações.

### Identificação do AAS

Foi realizada de acordo com a Farmacopéia Brasileira 3. ed. (1977) e USP 23. ed. (1995), sendo que a formação de quelato violáceo, proveniente da interação de AS com  $\text{FeCl}_3$ , identifica a presença de AAS.

### Determinação da granulometria dos pós

A determinação da granulometria (tamanho das partículas do pó e distribuição de tamanho) foi realizada seguindo a metodologia prevista na Farmacopéia Brasileira 4. ed. (1988). O procedimento foi desenvolvido mecanicamente, usando um agitador que produziu movimentos horizontais e verticais e empregando-se tamises padronizados superpostos, partindo-se de maior diâmetro ao menor. Uma porção de 30,0 g foi colocada no tamis de maior malha e submetida à tamisação durante 30 minutos. Após aplicação da metodologia prevista, foram realizados os cálculos para a determinação da homogeneidade do pó representante de cada lote.

### Determinação do ângulo de repouso e do volume aparente

Para a avaliação do ângulo de repouso ( $\alpha$ ), aplicou-se metodologia proposta por Guo *et al.* (1985), usando equipamento *Granulate Flow Tester Type*, gerando medida automatizada do ângulo de repouso, assim como da determinação do volume aparente. A interpretação dos resultados obtidos foi analisada segundo Prista *et al.* (1995):

- Ângulo de repouso superior a 40° → Fluxo Ruim;
- Ângulo de repouso inferior a 40° → Fluxo Livre.

### Determinação das densidades bruta e de compactação

Estes ensaios seguiram metodologia proposta por Guo *et al.* (1985) e Cardoso (2002). Amostras de 30,0 g representando diferentes lotes foram colocadas em provetas previamente pesadas. A densidade de compactação foi determinada com auxílio de volúmetro de compactação. O pó foi submetido a 1250 quedas, segundo norma DIN 53194. As densidades bruta (db) e de compactação (dc) foram calculadas pelas equações:

$$db = \frac{Ma}{Vb} \quad dc = \frac{Ma}{Vc} \quad (\text{Equação 1})$$

### Determinação do fator de Hausner, índice de compressibilidade e compactabilidade

As amostras utilizadas no experimento anterior foram usadas para determinação do fator de Hausner, índice de compressibilidade e compactabilidade, conforme metodologia referendada por Guo *et al.* (1985) e Cardoso (2002). O fator de Hausner foi determinado através do quociente entre as densidades de compactação e bruta, conforme equação abaixo:

$$FH = \frac{dc}{db} \quad (\text{Equação 2})$$

Os materiais, cuja razão de Hausner for inferior a 1,25, são facilmente compressíveis, ao contrário dos que apresentam valor superior.

O índice de compressibilidade (IC) foi determinado segundo equação:

$$IC = \frac{dc - db}{dc} \quad (\text{Equação 2})$$

Onde: dc: densidade de compactação (g/mL); db: densidade bruta (g/mL);

Em regra, os materiais cujo índice de compressibilidade (IC) for inferior a 15%, apresentam boas características de compressão, ao contrário dos produtos em que aquele valor é superior a 25% (Guo *et al.*, 1985; Cardoso, 2002). A compactabilidade (C) foi calculada através da diferença entre os volumes após 10 ( $V_{10}$ ) e 500 quedas ( $V_{500}$ ) em volume de compactação, conforme a equação abaixo, utilizando-se aproximadamente 30,0 g; os resultados foram extrapolados para massa de 100,0g, obtendo-se os volumes (mL) após 10 e 500 quedas.

$$C = V_{10} - V_{500} \quad (\text{Equação 3})$$

### Fabricação dos comprimidos

Os comprimidos de AAS 500 mg foram produzidos por compressão direta em máquina de compressão modelo alternativa, usando punção de 10mm. Amostras dos diferentes lotes, pesando aproximadamente 600,0mg, foram conduzidas individualmente à câmara de compressão. Para cada formulação, foi ajustada a força de compressão conforme propriedades do respectivo lote, variando de 27 a 30Kgf. Os comprimidos de AAS 500,0mg de cada formulação foram acondicionados em sacos plásticos e devidamente identificados para posterior análise e comparação físico-química

### Aspecto

Foram observados os caracteres visuais da forma farmacêutica obtida em relação à forma geométrica, à uniformidade de conteúdo, à coloração e à presença de partículas ou material estranho à formulação.

### Peso Médio

Aplicou-se a metodologia prevista na Farmacopéia Brasileira 4. ed. (1988), usando faixa de tolerância de 5% para comprimidos com peso médio acima de 250,0 mg. Foram pesados, individualmente, 20 comprimidos determinando-se assim o peso médio. "Pode-se tolerar não mais que duas unidades fora dos limites especificados, em relação ao peso médio, porém nenhuma poderá estar acima do dobro das percentagens indicadas" (Farmacopéia Brasileira, 4. ed., 1988).

### Determinação da espessura

A espessura dos comprimidos foi obtida com o auxílio de um paquímetro, utilizando-se 3 amostras para cada formulação proposta.

### Dureza

A determinação da dureza dos comprimidos, em análise, foi realizada em durômetro ERWEKA<sup>®</sup>, o qual mede o grau de força necessária para quebrá-los. A dureza mínima, estabelecida em Farmacopéias para comprimidos, é de 6 Kgf. Utilizaram-se 20 comprimidos de cada formulação (Farmacopéia Brasileira, 4. ed., 1988).

### Diâmetro

A determinação do diâmetro dos comprimidos, em análise, foi realizada utilizando-se o mesmo equipamento do ensaio anterior, o durômetro ERWEKA<sup>®</sup>, o qual também fornece uma leitura na ordem de milímetros. Utilizaram-se 20 comprimidos de cada formulação.

### Friabilidade

Seguindo procedimento previsto na Farmacopéia Brasileira 4. ed. (1988), pesaram-se, exatamente, 20 unidades as quais foram submetidas à ação de um friabilômetro Ética<sup>®</sup>. Após cem rotações, durante cinco minutos, os comprimidos foram novamente pesados. A diferença entre o peso inicial e final representou a friabilidade, em função da percentagem de pó perdido. O valor aceitável deve ser inferior a 1,5% do peso estabelecido.

### Doseamento

O doseamento de AAS foi realizado para cada formulação em triplicata, seguindo metodologia

descrita na Farmacopéia Brasileira 2. ed. (1959) e USP 23. ed. (1995), através de ensaio titulométrico.

### Impurezas

Neste ensaio utilizou-se metodologia preconizada pela *British Pharmacopoeia* (1993), a qual estabelece procedimentos para verificação da presença de impurezas sob a forma de Ácido Salicílico (AS) decorrentes da provável hidrólise de AAS e usando leitura comparativa entre tubos padrão (P) e amostra (A), conforme abaixo descrito: Tubo A mais violáceo que tubo P: impureza AS acima de 0,3%

Tubo A menos violáceo que tubo P: impureza AS abaixo de 0,3%

### Desintegração

A desintegração foi conduzida seguindo metodologia estabelecida pela Farmacopéia Brasileira 4. ed. (1988), usando Desintegrador ERWEKA<sup>®</sup>. O limite de tempo estabelecido, neste ensaio, para os comprimidos produzidos, foi de 30min.

### Análise Estatística

Os resultados foram expressos estatisticamente por meio da análise de variância (ANOVA) com Teste Tukey, além do teste para diferença de proporção.

### Resultados e discussão

Os dados encontrados nos ensaios tecnológicos (Tabela 2) realizados com a mistura dos pós mostraram que as diferentes formulações apresentam características semelhantes quanto ao tamanho da partícula, ao fluxo e à compressibilidade.

**Tabela 2.** Resultados dos ensaios tecnológicos realizados com a mistura dos pós

Ensaio	Formulação				
	1	2	3	4	5
Análise Granulométrica (mm)	0,318	0,297	0,299	0,301	0,309
Ângulo de Repouso (°)	21,7	20,7	21,2	20,2	20,9
Densidade Bruta (g/mL)	0,67	0,72	0,60	0,70	0,75
Densidade de Compactação (g/mL)	0,77	0,81	0,72	0,80	0,83
Fator de Hausner	1,15	1,12	1,20	1,14	1,11
Índice de Compressibilidade (%)	12,98	11,11	16,67	12,50	9,64
Índice de Compactabilidade (mL)	5,0	5,0	5,0	6,67	5,0

A análise granulométrica mostrou que a maior homogeneidade das partículas foi encontrada no tamis 60 (malha de 250  $\mu$ m de diâmetro), sendo o tamanho das partículas dos pós expresso na Tabela 2.

O ângulo de repouso, uma avaliação direta do atrito entre as partículas, mostrou-se inferior a 40° para todas as formulações, o que demonstra fluxo livre e adequada compressibilidade dos produtos

investigados. Entretanto, observou-se maior similaridade entre as formulações 2, 4 e 5, pois estas apresentaram um ângulo de repouso menor que as demais formulações, demonstrando melhor enchimento da matriz. A determinação da densidade aparente e de compactação foi usada para a previsão das características de compressibilidade dos materiais utilizados. Esse método tem sido amplamente aceito como auxiliar para a determinação do fator de Hausner, assim como para o conhecimento do fluxo e ângulo de repouso. Os valores obtidos nas cinco formulações caracterizaram-se como pós de densidade adequada, favorecendo o fluxo para as formulações testadas. Apenas a formulação 3 apresentou característica de fluxo regular.

Todas as formulações apresentaram fator de Hausner inferior a 1,25, índice de compressibilidade inferior a 18% e índice de compactabilidade inferior a 20ml, o que significa que os pós são facilmente compressíveis, conforme mencionam Prista *et al.* (1995).

No que diz respeito ao aspecto dos comprimidos, estes se apresentaram com as seguintes características: coloração branca, circulares, planos e isentos de material estranho.

Quanto à análise física e química (Tabela 3), verificou-se proximidade dos valores obtidos nos comprimidos usados como referência, ou seja, comprimidos AAS Bayer e/ou Lepemc, havendo exceção nos resultados obtidos quanto à desintegração.

O peso médio dos comprimidos de 600,0 mg foi satisfatório, levando-se em consideração que todos estavam dentro da faixa de tolerância de  $\pm 5\%$ , especificada pela Farmacopéia Brasileira 4. ed. (1988). Entretanto, a análise de variância, demonstrou que houve diferença significativa entre as formulações ( $p=0,000$ ). Foi demonstrada através do Teste Tukey, diferença significativa da formulação 1 ( $p=0,000243$ ) e 3 ( $p=0,000119$ ) com a

Aspirina® (Bayer). Não houve diferença significativa em relação às demais formulações.

A espessura dos comprimidos obtidos neste trabalho apresentou valores próximos a 5,6mm, enquanto nos produtos de referência houve diferenças dos valores: Bayer 5,0 mm e Lepemc 3,5 mm. Esta característica está relacionada à diferença do diâmetro dos punções utilizados.

Segundo Ansel *et al.* (2000), os comprimidos devem ser suficientemente duros de modo a resistir à quebra durante a embalagem, o transporte ou a manipulação convencional, sendo, contudo, habilitados para dissolver ou desintegrar apropriadamente depois de administrados; ou para serem partidos com os dedos, quando se fizer necessário tomar uma dose parcial. Em relação à resistência ao esmagamento, todas as formulações propostas obtiveram resultados superiores a 6 Kgf, sendo que a formulação 1 teve uma dureza superior, enquanto que a formulação 5, inferior, possivelmente devido a variações na força de compressão exercida e ao uso de diferentes excipientes. Na formulação 5, utilizou-se somente o Amido 1500® como excipiente, enquanto que na formulação 1, além deste, empregou-se a celulose microcristalina, a qual, provavelmente, colaborou para o aumento da dureza. Estatisticamente, a análise de variância, demonstrou que houve diferença significativa entre as formulações ( $p=0,000$ ). Foi demonstrada através do Teste Tukey, diferença significativa da formulação 1 ( $p=0,000119$ ), 3 ( $p=0,012425$ ) e 4 ( $p=0,000331$ ), com a Aspirina® (Bayer). Não houve diferença significativa em relação às demais formulações, 2 e 5.

Os diâmetros dos comprimidos desenvolvidos foi semelhante entre si, porém quando comparados aos produtos de referência, constatou-se haver valores menores devido ao jogo punção utilizado.

**Tabela 3.** Resultados dos testes físicos e químicos realizados com os comprimidos propostos nas formulações 1, 2, 3, 4 e 5 e comprimidos de Aspirina® (Bayer) e AAS (Lepemc)

Ensaio	Formulação						
	1	2	3	4	5	Aspirina Bayer	AAS Lepemc
Peso Médio (mg)	589,40±10,2	594,20±3,69	578,65±7,41	600,82±10,9	607,49±12,4	602,12±2,62	598,20±3,15
Espessura (mm)	5,55±0,01	5,60±0,03	5,65±0,00	5,65±0,01	6,10±0,00	5,00±0,00	3,50±0,00
Dureza (Kgf)	15,80±3,30	8,97±0,94	10,45±2,17	11,20±1,5	7,49±1,84	8,40±0,70	10,50±1,06
Diâmetro (mm)	9,98±0,01	9,99±0,01	9,99±0,01	9,99±0,01	9,91±0,44	11,92±0,01	13,00±0,01
Friabilidade (%)	0,60±0,02	0,62±0,01	0,31±0,01	0,62±0,02	0,60±0,01	0,21±0,02	0,42±0,02
Doseamento (%)	103,59±0,29	106,30±0,3	108,96±0,12	109,89±0,15	106,30±0,2	106,29±0,13	100,04±0,17
Impurezas (%)	< 0,3±	< 0,3	< 0,3±	< 0,3	< 0,3	< 0,3	< 0,3
Identificação	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo
Desintegração	4±0,5 min	16±1,41s	45±1,15s	47 ±4,94s	7±0,35min	23 ±0,70s	36 ±2,83s

A friabilidade determinada para todos os comprimidos testados foi inferior a 1,5%, o que garantiu que os mesmos foram produzidos com força de compressão adequada para resistir ao impacto da manipulação e do transporte. Entretanto, a formulação 3 apresentou resultado mais baixo, aproximando-se dos produtos de referência, especialmente dos da Bayer, conforme verificou-se na Tabela 3. O teste para diferença de proporção não mostrou haver diferença significativa entre os comprimidos de Aspirina® (Bayer) e AAS (Lepemc) com as formulações desenvolvidas.

Em relação ao teor de princípio ativo, todas as formulações apresentaram-se dentro dos limites previstos pela Farmacopéia Brasileira 2. ed. (1959), variando entre 4 e 10%, apresentando homogeneidade na mistura dos pós e, conseqüentemente, garantia da dose estabelecida (500 mg). O teste para diferença de proporção não mostrou haver diferença significativa entre os comprimidos de Aspirina® (Bayer) e AAS (Lepemc) com as formulações desenvolvidas.

Os comprimidos apresentaram baixo teor de impurezas, pois a quantidade de ácido salicílico encontrado foi menor que 0,3% para todas as formulações desenvolvidas. A baixa concentração do ácido salicílico demonstra a estabilidade dos comprimidos frente a variações de temperatura e umidade em condições adequadas de acondicionamento.

Quanto à desintegração, todas as formulações apresentaram-se dentro do limite estabelecido (30min). Os produtos de referência desintegraram-se em menor tempo, sendo que as formulações 2, 3 e 4, propostas neste estudo, apresentaram um tempo de desintegração menor, quando comparadas às formulações 1 e 5. Isso pode ser justificado pela menor concentração de Amido 1500® nessas formulações, apesar do mesmo possuir propriedades desintegrantes. As formulações 1 e 5, com maior concentração de Amido 1500®, desintegraram-se mais lentamente. Provavelmente essa característica está relacionada com as propriedades aglutinantes desse excipiente. Estatisticamente, a análise de variância (ANOVA), mostrou haver diferença significativa entre os produtos de referência e as demais formulações ( $p < 0,0001$ ). O pós-teste de Tukey comprovou haver diferença significativa entre as formulações desenvolvidas e as de referência.

Os resultados evidenciaram que a mistura dos pós apresentou fluxo livre e adequada compressibilidade. Constatou-se que a presença do Amido 1500® interferiu no tempo de desintegração dos comprimidos. Apesar de todas as formulações

apresentarem resultados dentro dos limites farmacopêicos preconizados, a análise estatística mostrou que as formulações 2 (contendo 6,35% de Amido 1500®) e 5 (contendo 16,66% de Amido 1500®), propostas neste trabalho, destacaram-se por ter apresentado características muito próximas às dos produtos de referência disponíveis no mercado. Entretanto, baseando-se no menor tempo de desintegração e concentração de Amido 1500® empregado, a formulação 2 mostrou-se mais adequada. Esses resultados sugerem (para as formulações e metodologias utilizadas) que a escolha da formulação ideal poderá basear-se, nesse caso, no custo final do produto. Ensaio de dissolução serão realizados visando à comprovação das evidências iniciais.

### Agradecimentos

Às empresas Almapal e Collorcon do Brasil, pela gentileza do fornecimento das matérias-primas envolvidas nesta investigação. Ao suporte técnico de Paulo Castanho - Laboratório de Tecnologia Farmacêutica (DFF-UEM); ao Laboratório de Química Farmacêutica - DFF e ao Lepemc/UEM.

### Referências

- ANSEL, H. C. et al. *Farmacotécnica: formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos*. 6. ed. São Paulo: Premier, 2000.
- BILLA, N.; YUIN, K. H. Formulation variables affecting drug release from Xanthan gum matrices at laboratory scale and pilot scale. *AAPS PharmSciTech*, Arlington, v. 1, n. 4, p. 1-8, 2000.
- BRITISH PHARMACOPOEIA. Londres, v. 1 e 2, 1993.
- CARDOSO, M. L. C. *Desenvolvimento de metodologias analítica e tecnológica na obtenção de extratos secos nebulizados de Heteropteris aphrodisiaca O. Madi. - Malpighiaceae*. 2002. Tese (Doutorado) - Universidade Estadual de São Paulo, Araraquara, 2002.
- FARMACOPÉIA BRASILEIRA. 2. ed. São Paulo: Andrei, 1959.
- FARMACOPÉIA BRASILEIRA. 3. ed. São Paulo: Andrei, 1977.
- FARMACOPEIA BRASILEIRA. 4. ed. São Paulo: Atheneu, 1988.
- GOODMAN, L. S.; GILMAN, A. *As bases farmacológicas da terapêutica*. 9. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1995.
- GUO, A. et al. A simple relationship between particle shape effects and density, flow rate and hausner ratio. *Powder Technology*, Lousanne, v. 43, p. 279-284, 1985.
- LE HIR, A. *Noções de Farmácia Galênica*. 6. ed. São Paulo: Andrei, 1997.
- PALACIOS, A. Realidade em granulação e compressão direta. *A Fórmula*, São Paulo, n. 1, p. 12-13, 2000.

PRISTA, L. N. *et al. Tecnologia Farmacêutica*. 5. ed. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 1995.

UNITED STATES PHARMACOPEIA (USP) 23 / NATIONAL FORMULARY 18. 23. ed. Rockville: U. S. Pharmacopeial Convention, 1995.

YUAN, J.; WU, S. H. W. Um estudo de viabilidade usando acetato de celulose e acetato butirato de celulose. *Pharmaceutical Technology*, São Paulo, v. 5, n. 2, p. 34-37, 2001.

*Received on February 14, 2002.*

*Accepted on May 27, 2002.*