

Avaliação da Viabilidade de Compressão Direta de Formulações contendo alto teor de Produto Seco Nebulizado de *Maytenus ilicifolia*

Tatiane Pereira DE SOUZA, George GONZÁLEZ ORTEGA,
Valquíria Linck BASSANI e Pedro Ros PETROVICK *

Laboratório de Desenvolvimento Galênico,
Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas,
Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Avenida Ipiranga 2752
90610-000 Porto Alegre. RS. Brasil

RESUMO. O objetivo deste trabalho foi avaliar a viabilidade de compressão direta de formulações contendo alta dosagem de produto seco nebulizado de *Maytenus ilicifolia* e, através de um planejamento fatorial 2^3 , a influência de adjuvantes farmacêuticos sobre as características mecânicas do produto compactado. Os fatores estudados foram tipo de desagregante (croscarmellose sódica e glicolato de amido sódico), lubrificante (estearato de magnésio e dióxido de silício coloidal) e material de carga/aglutinante (celulose microcristalina e lactose). Foram analisados os parâmetros de compactação das formulações e as características mecânicas dos produtos compactados. O efeito mais intenso sobre a friabilidade e o tempo de desintegração dos compactos foi causado pelo tipo de material de carga/aglutinante, embora com menor intensidade os demais adjuvantes também apresentaram efeito significativo sobre as variáveis estudadas.

SUMMARY. "Direct compression feasibility of formulations containing high amount of *Maytenus ilicifolia* spray dried extract." Direct compression feasibility of formulations containing high amount of *Maytenus ilicifolia* spray dried extract and the influence of the excipients on the tablet pharmaceutical characteristics were evaluate by 2^3 factorial design. Disintegrant (croscarmellose sodium or sodium starch glycolate), lubricant (colloidal silicon dioxide or magnesium stearate) and filler/binder (microcrystalline cellulose or lactose) were the studied factors. Compressional parameters of the formulations and mechanical characteristic of the tablets were also statistically analyzed. Filler/binder type was the mainly factor affecting tablet friability and disintegration time.

INTRODUÇÃO

Maytenus ilicifolia, espécie muito utilizada no sul da América Latina e popularmente conhecida como "espinheira-santa", apresenta atividade farmacológica comprovada contra afecções gástricas, ação também apresentada pelo produto seco nebulizado desenvolvido a partir desse vegetal ¹.

O desenvolvimento de uma forma farmacêutica sólida constitui uma tarefa bastante complexa, pois as propriedades inerentes às matérias-primas, bem como a natureza específica de algumas operações realizadas durante sua preparação influem diretamente nas características do produto final ². A elaboração de comprimidos a partir de extratos secos vegetais envolve, geralmente, problemas tecnológicos relacionados

com as características dos próprios extratos, como elevada higroscopia e baixas propriedades de fluidez, os quais são agravados pelos altos teores requeridos dos extratos e complexidade de constituição dos mesmos ^{3,4}.

A escolha adequada dos adjuvantes farmacêuticos e a otimização do método de produção têm sido algumas das medidas tomadas no intuito de facilitar a produção de comprimidos ^{5,6}. Nesse sentido, o presente trabalho teve como objetivo, empregando um planejamento fatorial 2^3 , avaliar a influência de adjuvantes farmacêuticos nas características mecânicas do produto resultante da compressão direta de formulações contendo alta dosagem de extrato seco nebulizado de *Maytenus ilicifolia*.

PALAVRAS CHAVES: Adjuvantes, Compressão direta, *Maytenus ilicifolia*, Produto seco nebulizado.
KEY WORDS: Direct compression, Excipients, *Maytenus ilicifolia*, Spray dried extract.

* Autor a quem se deve enviar a correspondência. E-mail: ppetrov@farmacia.ufrgs.br

MATERIAL E MÉTODOS

Matéria-prima

Como modelo foi utilizado o produto seco nebulizado (PSN) de *Maytenus ilicifolia* padronizado contendo 133,6 mg/g de polifenóis totais, calculados em relação ao padrão de pirogalol.

Os adjuvantes farmacêuticos utilizados foram dióxido de silício coloidal Aerosil® 200 (DSC) produzido por Degussa, estearato de magnésio (EST) e lactose *spray-dried* (LAC) gentilmente cedidos pela Fundação Estadual de Produção e Pesquisa em Saúde/Secretaria de Saúde do Estado do Rio Grande do Sul (FEPPS/SS/RS), crocarmelose sódica - Explocel® (CCS), celulose microcristalina - Microcel® PH101 (CMC) e glicolato de amido sódico - Explosol® (GAS) fornecidos pela Blanver Farmoquímica Ltda. Os adjuvantes foram empregados, como recebidos, sem tratamentos prévios.

As matérias-primas foram analisadas considerando a granulometria, em microscópio óptico, através do diâmetro de Feret, determinando-se o diâmetro médio e a dispersão dos dados por método gráfico⁷; à umidade residual (USP 23)⁸, às densidades bruta e de compactação⁹ e ao ângulo de repouso¹⁰.

Planejamento Fatorial

A influência dos diferentes tipos de adjuvantes farmacêuticos sobre as características mecânicas do produto compactado foi avaliada através de um delineamento fatorial do tipo 2³. Os fatores qualitativos estudados foram o tipo de desagregante, tipo de lubrificante e tipo de material de carga/aglutinante (Tabela 1).

Fatores	Níveis
A: desagregante	(+) crocarmelose sódica 3% (-) glicolato de amido sódico 3%
B: lubrificante	(+) dióxido de silício coloidal 2% (-) estearato de magnésio 1%
C: material de carga/aglutinante	(+) celulose microcristalina q.s.p. 650 mg (-) lactose q.s.p. 650 mg

Tabela 1. Fatores e níveis avaliados no delineamento fatorial.

Para cada um dos oito experimentos do planejamento fatorial 2³, descrito na Tabela 2, foram preparados 30 compactos. As características mecânicas dos compactos analisadas foram a friabilidade e o tempo de desintegração.

Formu- lações	Fatores			
	Desagre- gante (A)	Lubri- ficante (B)	MCA (C)	Níveis
1	GAS	EST	LAC	- - -
A	CCS	EST	LAC	+ - -
B	GAS	DSC	LAC	- + -
AB	CCS	DSC	LAC	+ + -
C	GAS	EST	CMC	- - +
AC	CCS	EST	CMC	+ - +
BC	GAS	DSC	CMC	- + +
ABC	CCS	DSC	CMC	+ + +

Tabela 2. Descrição do planejamento fatorial utilizado para preparação dos compactos de *Maytenus ilicifolia*.

EST=estearato de magnésio; CCS=crocarmelose sódica; CMC=celulose microcristalina; DSC=dióxido de silício coloidal; GAS=glicolato de amido sódico; LAC=lactose; MCA=material de carga/aglutinante.

Empregou-se um modelo de planejamento fatorial qualitativo e não replicado. A análise de variância (ANOVA) foi realizada pelo método de Yates¹¹. A estimativa do erro experimental foi feita através do método gráfico proposto por Daniel^{12,13}.

Preparação das formulações e produção dos compactos

As formulações foram preparadas misturando-se o PSN e os adjuvantes farmacêuticos em misturador cúbico, a 20 rotações por minuto, durante 30 minutos.

Os compactos foram produzidos em máquina alternativa (Korch EK-0) dotada de punções circulares de 15 mm de diâmetro, com superfícies planas, lisas e facetadas, através da pesagem individual e compressão direta de 650 mg de cada formulação contendo 375 mg de PSN, dentro de faixa de dureza estabelecida de 46 a 56 N.

Avaliação dos compactos

A resistência à abrasão foi determinada em friabilômetro tipo Roche, a 20 rotações por minuto, durante 5 minutos, utilizando 10 compactos de cada formulação. A dureza foi determinada através da resistência ao esmagamento radial, em durômetro Scheleuniger. O teste do tempo de desintegração dos compactos foi realizado em água a 37 ± 1 °C segundo a Farmacopéia Brasileira IV¹⁴.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O critério de escolha dos adjuvantes, selecionados entre os mais correntemente utilizados na indústria farmacêutica, baseou-se na sua compatibilidade com os taninos presentes no PSN de *Maytenus ilicifolia*¹⁵. A quantidade de 375 mg de PSN, equivalente a 50,1 mg de polifenóis totais, usada na formulação foi calculada baseando-se na dosagem estabelecida através de resul-

tados de ensaios clínicos¹⁶. O peso final dos compactos e as proporções dos adjuvantes foram determinadas a partir de ensaios preliminares, considerando-se o comportamento das formulações durante a compressão e selecionando-se as concentrações de adjuvantes que produziram compactos com integridade física.

As características tecnológicas do PSN e dos adjuvantes estão dispostos na Tabela 3.

Matérias-primas	Tamanho médio (µm) ± dg	Umidade residual (%)	Densidade bruta (g/ml)	Densidade de compactação (g/ml)	Ângulo de repouso (°)
PSN	2,7 ± 2,3	3,99	0,26	0,44	54,2
celulose microcristalina	34,6 ± 2,5	4,20	0,28	0,34	48,0
lactose	11,5 ± 2,8	2,50	0,40	0,60	47,8
croscarmelose sódica	13,6 ± 2,2	4,80	0,37	0,49	60,0
glicolato de amido sódico	9,0 ± 3,1	5,40	0,59	0,72	52,0
dióxido de silício coloidal*	0,07 a 0,0016**	2,40	0,05	0,06	44,2
estearato de magnésio*	***	7,30	0,33	0,59	42,6

Tabela 3. Características tecnológicas das matérias-primas * Não foi possível determinar o tamanho médio de partícula; ** dados da literatura; *** 86% das partículas possuíam diâmetro inferior a 7 µm.

A Tabela 3 mostra que o PSN apresenta tamanho de partícula muito reduzido, baixas densidades bruta e de compactação, assim como elevado ângulo de repouso, sugerindo deficientes propriedades reológicas. Tecnologicamente, as características dos adjuvantes empregados demonstram, de modo geral, serem melhores que o PSN, esperando-se assim favorecerem as características do PSN mediante formação de complexos farmacêuticos com propriedades adequadas à compressão.

As formulações formadas apresentaram higroscopicidade, decorrente do alto teor de PSN presente, propiciando a aderência às ferramentas de compressão. Em geral, as únicas formulações que não apresentaram dificuldade de ejeção da matriz foram aquelas contendo estearato de magnésio. As formulações contendo dióxido de silício coloidal foram as mais problemáticas, apresentando maior grau de adesão às ferramentas de compressão.

Esses agentes anti-fricção atuam tanto sobre o fluxo da mistura de pós no momento do enchimento da câmara de compressão, quanto durante a fase de compactação. Além disto, agem facilitando a ejeção do produto compactado¹⁷. O dióxido de silício coloidal influencia o fluxo

provocando o rolamento das partículas do pó sobre si mesmas, enquanto o estearato de magnésio diminui o atrito interparticular, através da formação de uma película sobre as partículas do pó, ou seja o mecanismo de ação desse último, associado à sua forma particular, favorece o efeito lubrificante¹⁷. Esta característica, justifica, tanto a melhor lubrificação observada nas formulações contendo estearato de magnésio como a necessidade de utilização de uma maior proporção de dióxido de silício coloidal (Tabela 1).

A comparação dos parâmetros de compactação entre as formulações e o PSN isolado (Tabela 4) pelo teste de Student - Newman - Keuls, mostrou que todas as formulações apresentaram densidades significativamente maiores que as do PSN ($\alpha=0,05$) e, em relação aos demais parâmetros, apenas as formulações BC e ABC não diferiram do PSN. Os resultados demonstraram que os adjuvantes originaram complexos farmacêuticos com características tecnológicas superiores às do PSN isolado.

Os compactos foram todos produzidos com uma dureza dentro de uma faixa que variou de 46 a 56 N. A Fig. 1 ilustra a distribuição de dureza de acordo com cada formulação.

Formulações (F)	db (g/ml) ± s	dc (g/ml) ± s	FH	IC (%)	C (ml)
PSN	0,26 ± 0,0019	0,44 ± 0,0079	1,70	41,30	121,8
F 1	0,36 ± 0,0099	0,54 ± 0,0082	1,49	32,92	75,0
F A	0,35 ± 0,0123	0,55 ± 0,0230	1,57	36,39	83,5
F B	0,32 ± 0,003	0,53 ± 0,0138	1,62	38,38	91,5
F C	0,31 ± 0,0056	0,50 ± 0,0071	1,59	37,30	105,0
F AB	0,32 ± 0,0029	0,52 ± 0,0078	1,61	37,96	94,0
F AC	0,31 ± 0,0006	0,48 ± 0,0066	1,57	36,41	105,0
F BC	0,29 ± 0,0024	0,50 ± 0,0001	1,74	42,58	115,0
F ABC	0,29 ± 0,0024	0,49 ± 0,0001	1,70	41,14	115,0

Tabela 4. Parâmetros de compactação das formulações e PSN. db = densidade bruta, dc = densidade de compactação, FH = fator de Hausner, IC = índice de compressibilidade, C = compactabilidade.

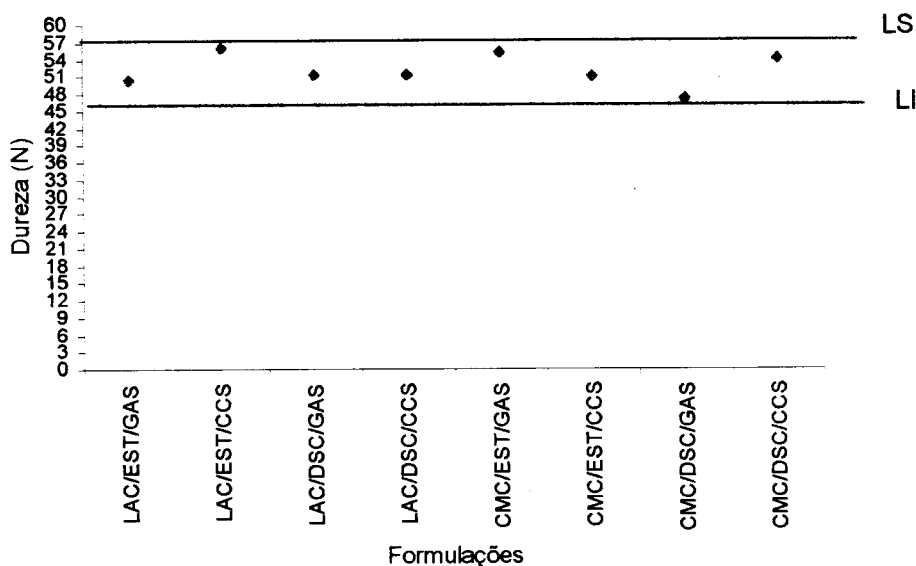


Figura 1. Dureza dos compactos (LS=limite superior; LI=limite inferior).

Devido ao ajuste das condições de compressão dentro de uma faixa de dureza estabelecida, não foi possível observar nenhuma correlação entre os parâmetros de compactação dos complexos farmacêuticos e a dureza dos compactos.

A avaliação da friabilidade demonstrou que todos os compactos apresentaram baixa resistência à abrasão (Fig. 2).

Não houve correlação entre a dureza e a friabilidade dos compactos. Os compactos contendo lactose foram mais friáveis do que os contendo celulose microcristalina, característica que pode estar relacionada às diferenças no mecanismo de agregação dos adjuvantes emprega-

dos. A forma fibrosa da celulose microcristalina e sua disposição permeando toda a massa compacta, fato não observado para a lactose, além da sua capacidade de sofrer deformação plástica durante o procedimento de compressão, favorece uma maior resistência mecânica da massa compacta³. As partículas de lactose sofreram fragmentação durante a compressão (Fig. 3). Esse fato, associado ao seu baixo poder de compressibilidade quando presente na formulação em proporções inferiores a 80% podem explicar a elevada friabilidade dos compactos contendo lactose¹⁸.

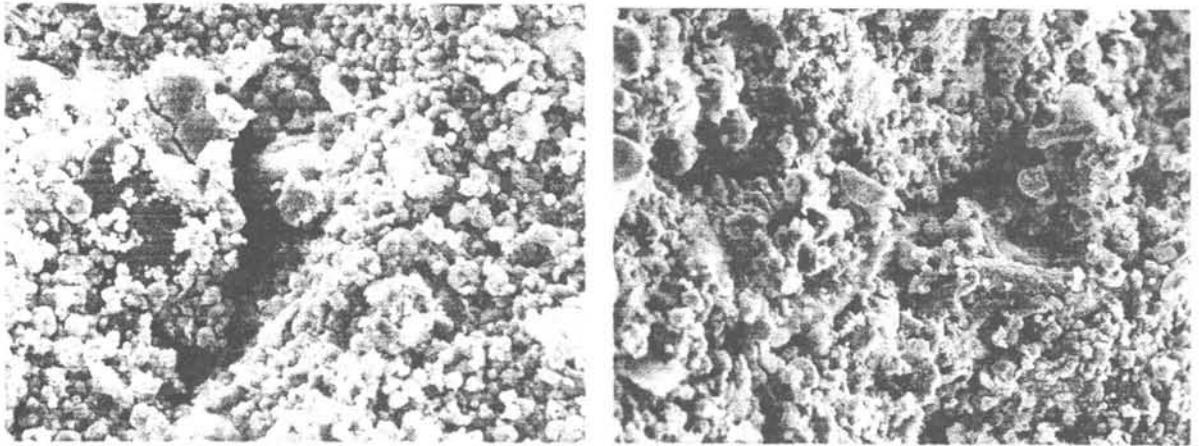
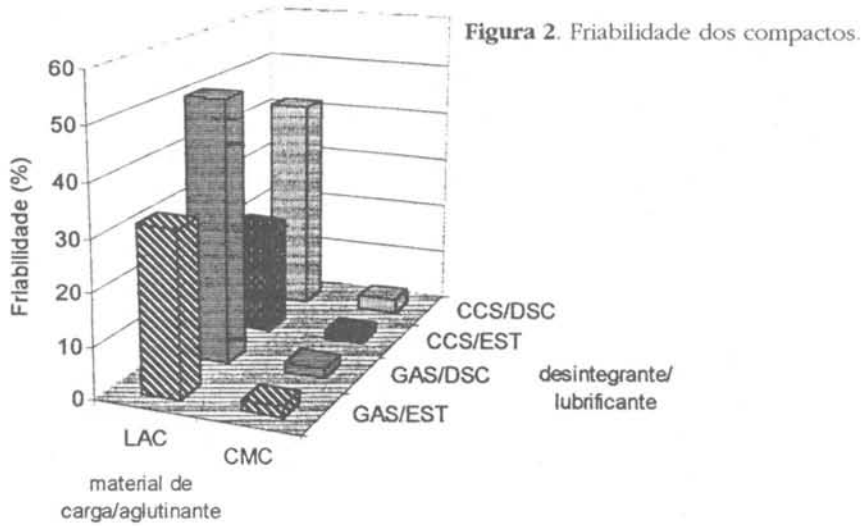


Figura 3. Fotomicrografias dos compactos constituídos de PSN. (a) CCS, DSC e LAC, mostrando cristal de lactose rompido; (b) CCS, EST e CMC (1000 X).

Todos os compactos apresentaram tempo de desintegração inferior a 30 min, tempo máximo especificado pela F. Bras. IV, sendo que as formulações contendo lactose tenderam a desintegrar-se mais rapidamente (Fig. 4).

Independentemente da natureza do material de carga/aglutinante e lubrificante empregados, os resultados sugerem que a presença da CCS favorece a desintegração.

A influência dos adjuvantes estudados sobre a friabilidade foi avaliada, estatisticamente, pela análise da variância do planejamento fatorial (Tabelas 5 e 6). O efeito mais intenso sobre a friabilidade foi causado pelo tipo de material de carga/aglutinante, característica que pode ser explicada pela maior proporção dessa classe de adjuvante na formulação.

Os efeitos estimados (Tabela 5) demonstraram que as presenças de croscarmelose sódica (nível superior) e celulose microcristalina (nível

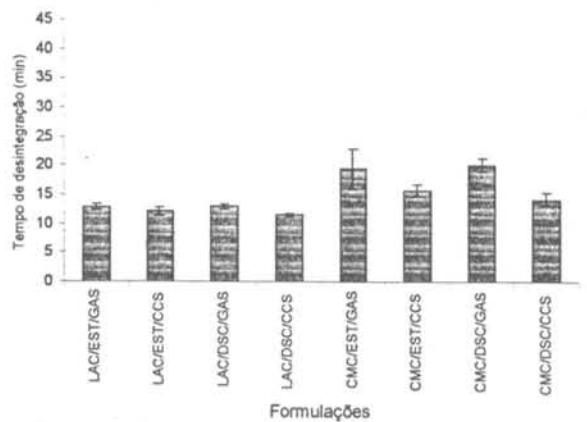


Figura 4. Tempo de desintegração dos compactos.

superior) ocasionaram uma diminuição da friabilidade dos compactos, enquanto que a presença de dióxido de silício coloidal (nível superior) provocou um aumento da friabilidade. Esses efeitos foram confirmados estatisticamente (Tabela 6), uma vez que todos os fatores apre-

sentaram influências significativas sobre a friabilidade dos compactos. O tipo de influência dos adjuvantes, favorecendo ou não a friabilidade dos compactos pode ser resultado das suas características tecnológicas, como tamanho e forma de partículas, bem como mecanismo de deformação durante a compactação.

As interações entre material de carga/aglutinante e desagregante (AC) e material de carga/aglutinante e lubrificante (BC) também apresentaram influência significativa sobre a friabilidade dos compactos. O efeito das interações pode ser melhor visualizado na Fig. 5.

Observa-se em ambos os gráficos na Fig. 5, que quando o material de carga/aglutinante uti-

Efeito / interação	Valor estimado	
	Friabilidade	Tempo de desintegração
EA (desagregante)	-4,85	-2,947
EB (lubrificante)	+10,225	-0,352
EC (MCA)	-34,435	+5,097
IAB	+0,555	-0,703
IAC	+5,135	-1,824
IBC	-9,755	-0,092
IABC	-0,035	-0,363

Tabela 5. Estimativas dos Efeitos (E) e Interações (I) sobre a friabilidade e o tempo de desintegração dos compactos.

Efeito	GL	Friabilidade (%)		Desintegração (min)	
		QM	Fcalculado	QM	Fcalculado
A (desintegrante)	1	47,14	152***	17,37	98,64***
B (lubrificante)	1	209,10	676***	0,25	NS
C (MCA)	1	2371,54	7670***	51,96	295,06***
Interação					
AB	1	0,61	NS	0,99	5,61*
AC	1	52,74	171***	6,65	37,77***
BC	1	190,32	615***	0,02	NS
ABC	1	0,0024	NS	0,26	NS
Total	7				
Erro	-	0,30925a		0,1761a	

Tabela 6. Análise da variância dos efeitos e interações para friabilidade e tempo de desintegração dos compactos. Fcrítico (1,2): (0,10=8,53*; (0,05=18,51**); (0,025=98,50***). Fcrítico (1,3): (0,10=5,54*; (0,05=10,13**); (0,025=34,12***). aErro estimado a partir da média dos QM considerado como não significativo¹².

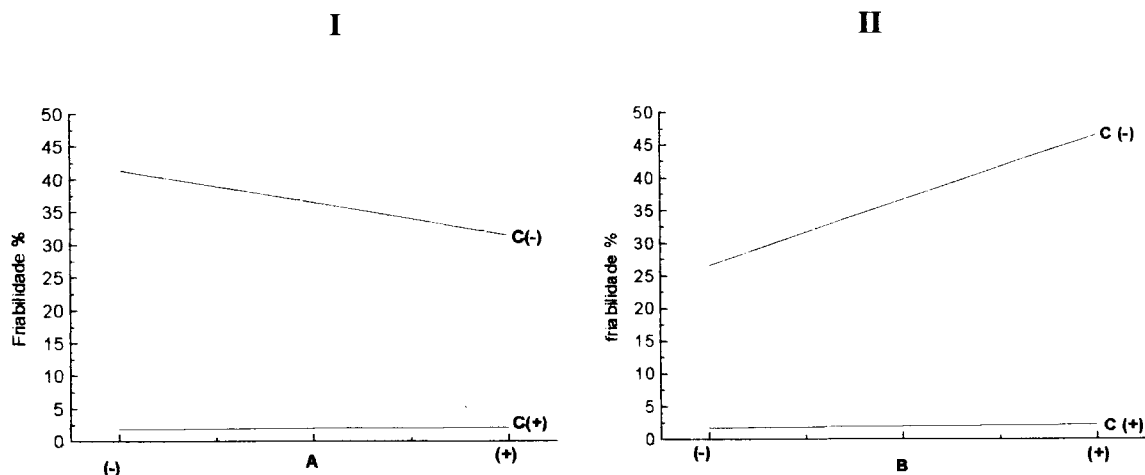


Figura 5. Interações entre desagregante e MCA - AC (gráfico I) e lubrificante e MCA - BC (gráfico II) sobre a friabilidade dos comprimidos.

lizado é celulose microcristalina (nível superior) há baixa influência dos tipos de adjuvantes (desagregante e lubrificante) sobre a friabilidade, no entanto, quando o MCA da formulação é a lactose, há uma elevada influência, tanto do tipo de desagregante como do tipo de lubrificante, sobre a resposta estudada. A reduzida influência sofrida pela celulose microcristalina pode ser explicada pela sua alta compressibilidade e plasticidade, que permitem a adição de outros adjuvantes sem significantes efeitos secundários¹⁹.

A estimativa dos efeitos principais sobre o tempo de desintegração dos compactos (Tabela 5) demonstrou que a presença de croscarmelose sódica e estearato de magnésio favoreceu a desintegração dos mesmos. A análise da variância evidenciou que o tipo de desintegrante e tipo de material de carga/aglutinante influencia sobre o tempo de desintegração dos compactos, tanto de modo isolado como em combinação, o que leva a supor a existência de interação entre esses adjuvantes.

CONCLUSÕES

O produto seco nebulizado de *Maytenus ilicifolia* não apresenta características tecnologicamente adequadas para sua transformação em forma farmacêutica comprimido por compressão direta, mesmo com a adição dos adjuvantes estudados. No entanto, é viável produzir, por essa via, produtos intermediários compactos com características adequadas para um posterior processamento na obtenção de granulados por via seca. Os resultados demonstraram que os adju-

vantes empregados para produção de compactos contendo alto teor de produto seco nebulizado de *Maytenus ilicifolia* influenciam nas características do produto final de modo diferenciado. Tecnologicamente, os compactos contendo celulose microcristalina, estearato de magnésio e croscarmelose sódica foram os mais adequados, pois esses adjuvantes melhoraram significativamente a friabilidade dos mesmos, originando também produtos com convenientes tempos de desintegração.

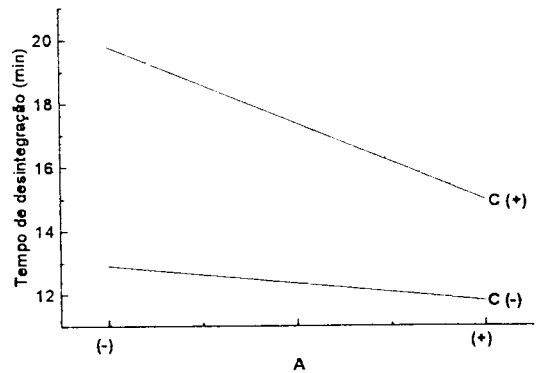


Figura 6. Interação entre desagregante e MCA sobre o tempo de desintegração dos comprimidos.

BIBLIOGRAFIA

1. Tabach, R.; E.A. Carlini; P.R. Petrovick & E.L.S. Carvalho (1998) Avaliação do efeito protetor de uma nova preparação farmacêutica da *Maytenus ilicifolia* na úlcera gástrica experimental em ratos. In: Reunião Anual da Federação da Sociedade de Biologia Experimental (FESBE), 12, Minas Gerais. *Programas e resumos...*, p.170
2. Moreira, A.C. (1998) "Formulações de comprimidos contendo Piroxicam", Universidade do Porto - Portugal. Dissertação de Mestrado
3. González Ortega, G. & P.C. Schmidt (1995) *Acta Farm. Bonaerense* **14**: 173-180
4. Renoux, R.; J.A. Demazierez; J.M. Cardot & J.M. Aiache (1996) *Drug Dev. Ind. Pharm.* **22**: 103-109
5. Voigt, R. (1993) "Pharmazeutische Technologie" 7. überarb. Aufl., Berlin: Ullstein Mosby
6. Vila Jato, J.L. (1997) "Tecnología Farmacéutica-Formas Farmacéuticas" Madrid: Síntesis, v. 2
7. Lantz, Jr.R.J. (1989) "Size reduction", in: Liberman, H.A.; Lachman, I.; Schwartz, J.B. (ed.) "Pharmaceutical dosage forms: tablets" 2 ed. New York: Marcel Dekker, v. 2, cap. 3
8. The United States Pharmacopeia (1995) 23rd rev. Ed. Rockville: United States Pharmacopeial Convention, Easton: Mack
9. Guyot, J.C.; P. Arnaud, P. Becourt, J.P. Cassire, D. Julia, D. Duchêne, D. Ferrand, J. Gouathardou, C. langlois, C. Lequien, F. Malfoid, Y. Pou Poucelot, R. Renoux, S. Sergot & P. Toure (1995) *SFSTP. S.T.P. Pharma Pratique* **5**: 482-494

10. Pathirana, W.K. & B. K. Gupta (1976) *Can. J. Pharm. Scien.* **11**: 30-32
11. Yates, F. (1937) *"The design and analysis of factorial experiments"* London: Imperial Bureau of Soil Science
12. Montgomery, D.C. (1991) *"Diseño y análisis de experimentos"* México: Iberoamérica
13. Morgan, E. (1995) *"Chemometrics: experimental design"* London: John Wiley
14. Farmacopéia brasileira (1988). 4. Ed., São Paulo: Atheneu, 1988
15. Wande A. & P.J. Weller (1994) *"Handbook of pharmaceutical excipients"* 2 ed. London: Pharmaceutical.
16. Geocze, S.; E.P. Vilela; B.D.R. Chaves & A.P. Ferrari (1988) "Tratamento de pacientes portadores de dispepsia alta ou úlcera péptica com preparações de espinheira-santa (*Maytenus ilicifolia*) In *"Estudo da ação antiúlcera gástrica de plantas Brasileiras (Maytenus ilicifolia - espinheira santa e outras)"* Brasília: CEME, p. 75-87
17. Roblot, L.; F. Puisieux & D. Duchene (1983) *Labo-Pharma-Probl. Tech.* **31**: 367-376
18. Lerck, C.F. (1993) *Drug Dev. Ind. Phar.* 19 (17&18): 2359-2398
19. Shangraw, R.F. (1989) "Compressed tablets by direct compression" in: Lieberman, H.A.; Lachman, I.; Schwartz, J.B. (ed.) *"Pharmaceutical dosage forms: tablets"* 2 ed. New York: Marcel Dekker, v. 2, cap. 3, p. 147-172