

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE FARMÁCIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

Qualificação do desempenho e validação do processo de obtenção de comprimidos por compressão direta em escala piloto

ROMEU NEDEL HILGERT

PORTO ALEGRE, 2009

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE FARMÁCIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

Qualificação do desempenho e validação do processo de obtenção de comprimidos por compressão direta em escala piloto

Dissertação apresentada por **Romeu Nedel Hilgert**
para obtenção do GRAU DE MESTRE em Ciências
Farmacêuticas

Orientador: Prof. Dr. George González Ortega

Porto Alegre, 2009

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, em nível de Mestrado, da Faculdade de Farmácia, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul e aprovada em 15.06.2009 pela Banca Examinadora constituída por:

Prof. Dr. José Aparício Brittes Funck

Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul

Profa. Dr. Letícia Scherer Koester

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Prof. Dr. Luiz Alberto Lira Soares

Universidade Federal de Pernambuco

H644q Hilgert, Romeu Nedel

Qualificação do desempenho e validação do processo de obtenção de comprimidos por compressão direta em escala piloto / Romeu Nedel Hilgert. – Porto Alegre : UFRGS, 2009. – xxii, 138p. : il.

Dissertação (mestrado). UFRGS. Faculdade de Farmácia. Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas.

1. Qualificação de equipamentos. 2. Validação de processos. 3. Compressão direta. 4. Carbamazepina. 5. Comprimidos. 6. Polimorfismo. I. González Ortega, George. II. Título.

CDU: 615.4

Bibliotecária responsável:

Margarida Maria Cordeiro Fonseca Ferreira – CRB 10/480

Este trabalho foi realizado no Laboratório de Desenvolvimento Galênico, empregando também equipamentos da Central Analítica e do Centro de Desenvolvimento Tecnológico Farmacêutico da Faculdade de Farmácia, do Laboratório de Difração de Raios-X do Instituto de Geologia, do Laboratório de Altas Pressões e Materiais Avançados do Instituto de Física e do Laboratório de Materiais Cerâmicos do Departamento de Materiais da Escola de Engenharia, todos pertencentes à Universidade Federal do Rio Grande do Sul, com apoio da CAPES, na forma de bolsa.

***“Eu realmente gosto de comida chinesa,
mas não gostaria de comê-la todas as noites.”***

Bob Hogg, sobre a variabilidade.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Professor Doutor George González Ortega, pela orientação continuada, pela confiança depositada, pela amizade e descontração e pelo incentivo ao desenvolvimento profissional e pessoal.

Aos professores, Dr. Pedro Ros Petrovick e Dra. Leticia Koester pelas contribuições e apoio ao desenvolver este trabalho.

Ao Centro de Desenvolvimento Tecnológico Farmacêutico (CDTF), na pessoa do Prof. Dr. Paulo Mayorga pela disponibilidade das instalações e apoio ao desenvolvimento deste trabalho.

Aos amigos do Laboratório de Desenvolvimento Galênico: Ana Paula Vieira, Bárbara Spaniol, Bethânia Vargas, Cabral Pavei, Fabrício Aguiar, Giovana Bergamini, Greice Borghetti, Gustavo Borré, Janine Treter, Juliana Carini, Karina Bertholdi, Laura Voelker, Lísias Ruppenthal, Maria Paula Peixoto, Mariana Petry, Olívia Werner, Pedro Resende, Roberta Hansel, Samuel Kaiser, Silvia Piran, Simone Verza, Tiago Iglin, Tiago Sausen e Vinicius Bicca pela disponibilidade e auxílio prestado em diversos momentos e pela amizade e companheirismo.

Aos doutorandos Antônio Takimi e Felipe Nobre e Prof.^a Annelise Kopp Alves do Laboratório de Materiais Cerâmicos, à Prof.^a Naira Maria Balzaretto do Laboratório de Altas Pressões e Materiais Avançados e ao Prof. Vitor Paulo Pereira do Laboratório de Difração de Raios-X pela disponibilidade de equipamentos e discussões pertinentes.

Aos demais colegas de Mestrado no PPGCF, pelo auxílio e companheirismo no decorrer do curso.

À minha família, Décio F. Hilgert, Nívea Nedel Hilgert, Júlio Nedel Hilgert e Marcos Nedel Hilgert pelos momentos incondicionais de apoio, pelos ensinamentos constantes, pelo amor, amizade e companheirismo sempre demonstrados.

À Verônika Carazzai Reisdörfer, companheira de todos os momentos, pelo amor, sinceridade, motivação e compreensão.

SUMÁRIO

Introdução Geral.....	1
Objetivos.....	5
CAPÍTULO 1: Revisão da literatura.....	9
1. Garantia da qualidade na indústria farmacêutica.....	11
1.1. Validação de processos.....	11
1.2. Qualificação de equipamentos.....	13
1.3. Controle estatístico de processo (CEP).....	14
1.3.1. Gráficos de controle para variáveis.....	16
1.3.2. Estabilidade, tendência e capacidade de processo.....	17
2. Obtenção de formas farmacêuticas por compressão direta de pós.....	19
2.1. Máquinas de comprimir rotativas.....	20
2.2. Instrumentação de máquinas de comprimir.....	20
3. Carbamazepina.....	22
3.1. Uso terapêutico e aspectos farmacocinéticos relevantes.....	22
3.2. Associação molecular e polimorfismo.....	23
3.3. Estratégias de solubilização e possível efeito no polimorfismo da CBZ.....	25
CAPÍTULO 2: Qualificação do desempenho de máquina de comprimir rotativa e validação do processo de compressão direta	27
Publicação: A statistical approach to consistent process validation of solid dosage forms: Performance qualification of a rotary tablet press.....	31
Anexo C2-I: Tabelas de análise de variância de duas entradas para a qualificação do desempenho da máquina de comprimir.....	61
CAPÍTULO 3: Aplicação do processo validado no estudo de formulação de um fármaco-modelo (Carbamazepina).....	67
Publicação: The effect of polyethylene glycol (PEG) 8000 on dissolution of carbamazepine tablets.....	71

Anexo C3-I:	Validação do método analítico por espectrofotometria UV/Vis para quantificação de carbamazepina em solução.....	99
Anexo C3-II:	Caracterização tecnológica das matérias-primas carbamazepina e macrogol 8000 e dos comprimidos obtidos por compressão direta.....	107
Anexo C3-III:	Avaliação das formulações empregando delineamento experimental simplex.....	113
Discussão Final.....		121
Conclusões.....		127
Referências Bibliográficas.....		131

LISTA DE TABELAS

- TABELA 1. Valores mínimos recomendados para Índices da Capacidade do Processo para especificações bilaterais e unilaterais.
- TABELA 2. Dados cristalográficos das formas polimórficas e pseudo-polimórfica de carbamazepina.
- TABLE I. Components proportions and amounts for the standard powders mixture used in the equipment qualification studies.
- TABLE II. Experimental design applied for Performance Qualification test of a rotary tablet machine.
- TABLE III. Compression parameters used for the production of the test-batch of compacts in a rotary tablet press.
- TABLE IV. Particle size analysis of the standard powders mixture and its components alone.
- TABLE V. Technological properties of the standard powders mixture and microcrystalline cellulose.
- TABLE VI. Rotary tablet machine parameters considered for performance qualification.
- TABLE VII. Two-way ANOVA for variable Weight versus Upper Compaction Roll Height parameter.
- TABLE VIII. Two-way ANOVA for variable Thickness versus Upper Compaction Roll Height parameter.
- TABLE IX. Two-way ANOVA for variable Hardness versus Upper Compaction Roll Height parameter.
- TABLE X. Two-way ANOVA for variable Compression Force versus Upper Compaction Roll Height parameter.
- TABLE XI. Two-way ANOVA for variable Ejection Force versus Upper Compaction Roll Height parameter.
- TABLE XII. Ryan-Joiner and p -values for normality test.
- TABLE XIII. Process capability indexes for the response variables Compression Force, Tablets Weight and Tablets Hardness.
- TABELA A1. ANOVA de duas entradas para a variável Peso versus parâmetro Volume da Câmara de Compressão.
- TABELA A2. ANOVA de duas entradas para a variável Espessura versus parâmetro Volume da Câmara de Compressão.

TABELA A3. ANOVA de duas entradas para a variável Dureza versus parâmetro Volume da Câmara de Compressão.

TABELA A4. ANOVA de duas entradas para a variável Força de Compressão versus parâmetro Volume da Câmara de Compressão.

TABELA A5. ANOVA de duas entradas para a variável Força de Ejeção versus parâmetro Volume da Câmara de Compressão.

TABELA A6. ANOVA de duas entradas para a variável Peso versus parâmetro Velocidade da Platina.

TABELA A7. ANOVA de duas entradas para a variável Espessura versus parâmetro Velocidade da Platina.

TABELA A8. ANOVA de duas entradas pra a variável Dureza versus parâmetro Velocidade da Platina.

TABELA A9. ANOVA de duas entradas para a variável Força de Compressão versus parâmetro Velocidade da Platina.

TABELA A10. ANOVA de duas entradas para a variável Força de Ejeção versus parâmetro Velocidade da Platina.

TABELA A11. ANOVA de duas entradas para a variável Peso versus parâmetro Pré-compressão.

TABELA A12. ANOVA de duas entradas para a variável Espessura versus parâmetro Pré-compressão.

TABELA A13. ANOVA de duas entradas pra a variável Dureza versus parâmetro Pré-compressão.

TABELA A14. ANOVA de duas entradas para a variável Força de Compressão versus parâmetro Pré-compressão.

TABELA A15. ANOVA de duas entradas para a variável Força de Ejeção versus parâmetro Pré-compressão.

Table 1. Formulations and tablets physicochemical characteristics of the experimental design. CBZ – carbamazepine; PEG – polyoxyethylene glycol 8000; MCC – microcrystalline cellulose.

TABELA A16. Análise dos coeficientes de regressão linear da curva-padrão da Carbamazepina.

TABELA A17. Análise de variância da regressão linear da curva-padrão da Carbamazepina.

TABELA A18. Análise da precisão do método analítico para determinação de carbamazepina em solução.

TABELA A19. Análise da exatidão do método analítico para quantificação de carbamazepina em solução.

TABELA A20. Caracterização tecnológica das matérias-primas carbamazepina e macrogol 8000.

TABELA A21. Teor percentual de carbamazepina nos comprimidos obtidos para as formulações do desenho experimental.

TABELA A22. Matriz experimental obtida para o delineamento experimental simplex.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1. Variáveis de entrada e variáveis de saída de um processo de produção.

FIGURA 2. Estrutura química, fórmula e massa molecular da carbamazepina (5*H*-dibenz[*b,f*]azepino-5-carboxamida).

FIGURE 1. Statistical process control algorithm.

FIGURE 2. Process control charts for the variable Compression Force and data distribution.

FIGURE 3. Process control charts for the variable Weight and data distribution.

FIGURE 4. Process control charts for the variable Hardness and data distribution.

Figure 1. FTIR spectras of carbamazepine.

Figure 2. XRD pattern of carbamazepine, tablet TF821, physical mixture TF821, tablet TF411, physical mixture TF411, microcrystalline cellulose and polyoxyethylene glycol 8000.

Figure 3. DSC thermograms of anhydrous carbamazepine, microcrystalline cellulose, polyoxyethylene glycol 8000, physical mixture TF211, physical mixture TF411 and physical mixture TF821.

Figure 4. Dissolution profiles of tablets containing a mixture of PEG 8000 and MCC, 1:1 (w/w), and a CBZ content of 7.5, 28.75 and 50 %.

Figure 5. Dissolution profiles of tablets containing MCC and CBZ content of 7.5, 28.75 and 50 %.

Figure 6. Dissolution profiles of tablets containing PEG 8000 and CBZ content of 7.5, 28.75 and 50 %.

Figure 7. Dissolution profile of tablets containing 7.5 % of CBZ with MCC, PEG 8000 and both excipients.

Figure 8. Dissolution profile of tablets containing 28.75 % of CBZ with MCC, PEG 8000 and both excipients.

Figure 9. Dissolution profile of tablets containing 50 % of CBZ with MCC, PEG 8000 and both excipients.

Figure 10. Scanning electron micrograph of TF821 tablet surface.

Figure 11. Scanning electron micrograph of TF821 tablet transversal section.

Figure 12. Scanning electron micrograph of TF821 tablet dissolution residue.

Figure 13. Scanning electron micrograph of CBZ form III, CBZ Dihydrate, MCC:PEG physical mixture and PEG 8000 particles.

FIGURA A1. Espectro de absorção UV obtido para carbamazepina em solução aquosa e em laurilsulfato de sódio 1%, macrogol e celulose microcristalina.

FIGURA A2. Análise dos resíduos padronizados para a equação de regressão linear obtida para a curva-padrão da carbamazepina.

FIGURA A3. Diagrama simplex, em proporções, com campo experimental limitado.

FIGURA A4. Gráficos de contornos obtidos para as variáveis de resposta Dureza, Tempo de Desintegração, DP30 e ASC₅₋₂₄₀.

LISTA DE ABREVIATURAS

CBZ – Carbamazepina

CEP – Controle estatístico de processo

Cp – Índice de capacidade potencial

Cpk – Índice de capacidade efetiva

CUSUM – Gráfico de controle da soma cumulativa

LC – Linha central

LCI – Limite de controle inferior

LCS – Limite de controle superior

LEI – Limite de especificação inferior

LES – Limite de especificação superior

MCC – Celulose microcristalina

MMEP (EWMA) – Gráfico de controle da média móvel exponencialmente ponderada

PC – Pré-compressão

PEG – Macrogol

RS (UR) – Altura do Rodete Superior

SPM – Mistura-padrão

VC (DV) – Volume da Câmara de Compressão

VP (CR) – Velocidade da Platina

\bar{x} -R – Carta de controle da média e amplitude

RESUMO

Estudos de qualificação e validação de processos são amplamente requisitados por agências regulatórias na produção de medicamentos. Entretanto, uma abordagem pouco explorada pela literatura é o emprego de equipamentos qualificados e processos validados em estudos de formulação. O presente trabalho objetiva desenvolver uma proposta de qualificação do desempenho e validação do processo de compressão direta em escala piloto e aplicar o processo validado, como uma ferramenta de garantia da qualidade, com auxílio de um fármaco-modelo. Primeiramente, foi obtida e caracterizada uma mistura padronizada de adjuvantes farmacêuticos de referência. Em seguida, realizou-se a qualificação de uma máquina de comprimir rotativa instrumentada pela avaliação dos principais parâmetros, sejam eles Altura do Rodete Superior, Volume da Câmara de Compressão, Velocidade da Platina, e Pré-compressão, em condições reais de produção. Após análise estatística, concluiu-se que os parâmetros avaliados produzem o efeito esperado sobre as variáveis Peso, Dureza, Espessura, Forças de Compressão, Ejeção e Pré-compressão dos compactos produzidos, de maneira reprodutível e que o processo de compressão direta demonstrou estabilidade estatística e elevada capacidade em originar comprimidos com características de qualidade previamente definidas. O processo validado foi, então, aplicado a um estudo de formulação de comprimidos de carbamazepina obtidos pela compressão direta de nove misturas físicas, binárias e ternárias, com celulose microcristalina e macrogol 8000, em diferentes proporções. A carbamazepina utilizada foi caracterizada como a forma cristalina β . Os estudos físico-químicos dos componentes, misturas, e comprimidos revelou manutenção da forma cristalina da carbamazepina durante o processo de compressão. A avaliação dos perfis de liberação *in vitro* do fármaco corroborou com o apresentado na literatura para as formulações binárias. Os perfis de dissolução inesperados das formulações ternárias, com cinética de liberação semelhante a de ordem zero, puderam ser explicados pela formação de diferentes cristais de CBZ diidrato com hábito cristalino isométrico.

Palavras-chave: qualificação de equipamentos, validação de processos, compressão direta, carbamazepina, polimorfismo.

PERFORMANCE QUALIFICATION AND PROCESS VALIDATION OF DIRECT COMPRESSION TABLET DEVELOPMENT AT PILOT SCALE

ABSTRACT

Qualification and process validation studies are currently required by regulatory agencies in pharmaceutical manufacturing. However, little attention has been given to the way *How* these procedures should be conducted and the lack of more specific literature become evident. Thus, in the present work a practicable approach for a rotary press qualification and its insertion in a direct compression process validation strategy are described. Additionally, the equipment performance qualification was assessed in the tableting of the model-drug carbamazepine at pilot-scale production. Thus, a standard powders mixture was obtained and characterized. The qualification of a rotary tablet press was conducted concerning the main equipment parameters, namely Upper Compaction Roll Height, Die Cavity Volume, Compression Rate and Pre-compression, at real manufacturing situations. After proper statistical analysis, it was observed that the equipment parameters had the expected effect over the variables Weight, Hardness, Thickness, Compression, Ejection and Pre-compression force, in a reproducible manner and that the tableting process undergoes with statistical stability and has elevated capability in originate tablets with previous determined specifications. The validated process was then applied to a CBZ tablet formulation study. The tablets were obtained by the direct compression of nine binary and ternary physical mixtures of CBZ, microcrystalline cellulose and polyoxyethylene glycol 8000. The CBZ raw material was characterized as the monoclinic form β . The physico-chemical studies of the components, mixtures and tablets revealed no CBZ polymorphic transition during the tableting process. The evaluation of the *in vitro* dissolution profiles corroborated with the literature concerning the binary physical mixtures. The unexpected dissolution behavior of the ternary formulations, with apparent zero-order kinetic process, was ascribed to the formation of new and large CBZ dihydrate crystals, with an unusual isomeric crystal habit.

Key words: equipment qualification, process validation, direct compression, carbamazepine, polymorphism.

INTRODUÇÃO GERAL

Com a publicação da cGMP – *current Good Manufacturing Practices* -, pelo FDA em 1963, os incidentes envolvendo falhas no processo de obtenção de medicamentos começaram a ser controlados devido, principalmente, ao direcionamento da atenção dos especialistas para a **garantia da qualidade** ao invés de focar apenas no controle da qualidade dos medicamentos (LOFTUS, 1993).

O princípio segundo o qual a qualidade deva ser inserida em um determinado produto e não apenas testada norteia as ações da garantia da qualidade na produção de medicamentos. Assim, a ANVISA, por meio da RDC n° 210 de 04 de agosto de 2003, exige que os processos envolvidos na produção de medicamentos sejam adequadamente validados, de modo a assegurar produtos com as características de qualidade planejadas. Neste sentido, o conceito qualificação de equipamento não é apenas inerente à própria validação de processos, como constitui a base de conhecimentos que suporta os estudos de validação (WHO, 1997; BRASIL, 2003; WHO 2006).

Por princípio, os equipamentos que dão suporte ao processo devem estar qualificados, o que implica no conhecimento detalhado do processo onde esses se inserem, dos próprios equipamentos e das ferramentas estatísticas apropriadas para conduzir a qualificação de modo satisfatório (FERENC *et al.*, 1993).

No caso específico da obtenção de comprimidos, esses aspectos abrangem processo, formulação e máquina de comprimir. Contudo, são raros os relatos sobre qualificação de equipamentos empregados na produção de comprimidos. Não obstante, a correta qualificação destes é necessária para que a validação dos processos subsequentes de obtenção de comprimidos seja assegurada.

Nos estudos de formulação é imprescindível o controle de variáveis ambientais, operacionais e de equipamentos para que as misturas farmacêuticas possam ser devidamente avaliadas. Neste sentido, o emprego de uma máquina de comprimir qualificada, bem como o processo validado, permitiria o controle de variáveis críticas do processo de compressão e seria possível diferenciar a variabilidade do equipamento da variabilidade oriunda do complexo farmacêutico.

Um dos pressupostos básicos para qualquer estudo de formulação e de fenômenos físico-químicos associados ao processo da compressão é a qualificação

dos instrumentos e equipamentos a serem utilizados. No presente trabalho, a condição favorável de ter uma máquina rotativa qualificada, coadunou-se com o objetivo de estudar o efeito da compressão e de adjuvantes poliméricos sobre o polimorfismo e dissolução de um fármaco-modelo, neste caso carbamazepina, e elucidar a dissolução anômala desse fármaco na presença de macrogol de elevada massa molecular, presente em altas proporções na formulação.

OBJETIVOS

1. Objetivo geral

Desenvolver uma proposta de qualificação do desempenho e validação do processo de compressão direta e aplicar o processo validado, como uma ferramenta de garantia da qualidade, em um estudo de formulação de um fármaco-modelo, em escala-piloto.

2. Objetivos específicos

- 2.1 Obter e caracterizar tecnologicamente uma mistura padronizada de adjuvantes farmacêuticos de referência;
- 2.2 Conduzir a qualificação de uma máquina de comprimir rotativa instrumentada utilizando uma mistura-padrão;
- 2.3 Avaliar o comportamento do processo de compressão em função do tempo de funcionamento e apontar tendências do processo, com auxílio de cartas de controle estatístico;
- 2.4 Aplicar o processo validado no estudo de formulação de um fármaco-modelo utilizando delineamento experimental simplex.

CAPÍTULO 1: Revisão Bibliográfica

1. Garantia da Qualidade na Indústria Farmacêutica

Qualidade pode ser definida por diferentes conceitos, de acordo com o contexto que se refere. Qualidade significa “satisfazer os requisitos dos consumidores”, “conformidade com as especificações” ou ainda “adequação ao uso”, porém, a definição mais atual, no contexto tecnológico, é a de que a qualidade “é inversamente proporcional à variabilidade” (CHANDRA, 2001; MONTGOMERY, 2004).

O princípio pelo qual a qualidade deve ser inserida em um produto e não apenas testada norteia as ações de garantia da qualidade na produção de formas farmacêuticas em larga escala. Órgãos regulatórios como a Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – e a *Food and Drug Administration* – FDA – determinam que os processos diretamente envolvidos na obtenção de medicamentos devam ser avaliados, de maneira que esses possuam as características de qualidade previamente definidas, o que implica em validação dos processos (USA, 1987; BRASIL, 2003).

1.1. Validação de processos

Validação de processos faz parte das diretrizes de Boas Práticas de Fabricação de medicamentos (BPF) e visa garantir que os sistemas, equipamentos e/ou processos estejam sob controle e realmente originem produtos com as características de qualidade planejadas (WHO, 1997; WHO, 2006; BRASIL, 2003). Chao e colaboradores (1993) definem a validação de processo como

“um procedimento essencial o qual demonstra que um processo, operando dentro de determinadas condições padrão, é capaz de originar consistentemente um produto que atende às especificações definidas”.

Segundo a ANVISA (BRASIL, 2003), validação é definindo como:

“Ato documentado que atesta que qualquer procedimento, processo, equipamento, material, operação ou sistema, realmente conduz aos resultados esperados.”

De forma mais específica, os estudos de validação de processos propiciam a diminuição dos riscos inerentes a qualquer etapa da produção de um produto farmacêutico, os quais não podem ser detectados por meio de ensaios nos produtos acabados (BRASIL, 2003). Existem três meios distintos de conduzir a validação de processo: **prospectiva**, **retrospectiva** e **concorrente** (RUDOLPH, 1993; WHO, 2006).

A validação **prospectiva** de processo consiste em organizar e realizar um plano experimental, o qual é executado visando à produção de um processo ou produto novo, a partir de uma escala piloto (CHAO *et al.*, 1993). Este tipo de validação de processo é o mais empregado atualmente, uma vez que, quando corretamente conduzido, permite avaliar a robustez do processo em escala piloto e indicar especificações para produção em grande escala. No entanto, a nova escala produtiva deve ser validada coerentemente (GOUTTE *et al.*, 2002).

A validação **retrospectiva** de processo, apresentada por Meyer e Simms ao fim da década de 1970, caracteriza-se pela análise estatística dos dados analíticos provenientes dos lotes de um produto já estabelecido, de forma que os mesmos suportem a hipótese de que o processo está sob controle (MEYER¹; SIMMS² *apud* RIFINO, 1993). Uma limitação deste tipo de validação é que os dados a serem analisados devem pertencer a um processo relativamente estável e com um histórico bem definido (TRUBINSKI, 1993).

A validação **concorrente**, ou de acompanhamento, engloba aspectos dos dois conceitos anteriormente abordados: monitoramento de variáveis críticas do processo e análise estatística dos dados de lotes antigos.

Já a **revalidação** é conduzida sempre que existe alguma dúvida de que o processo não está sob controle, seja pela mudança de uma variável crítica, seja pelo espaço de tempo decorrente da última validação realizada (RIFINO, 1993).

¹ MEYER, R.J. Validation of Products and Processes from a production, Quality Control Viewpoint, *PMA Seminar on Validation of Solid Dosage Form Process*, Atlanta, GA, 1980 *apud* RIFINO, C.B. Process Validation and Quality Assurance. In: BERRY, I.R.; NASH, R.A. (Ed.). **Pharmaceutical Process Validation**, 2nd ed., New York: Marcel Dekker, 1993. Cap.6. p.189-226.

² SIMMS, L. Validation of Existing Products by Statistical Evaluation, *PMA Seminar on Validation of Solid Dosage Form Process*, Atlanta, GA, 1980 *apud* RIFINO, C.B. Process Validation and Quality Assurance. In: BERRY, I.R.; NASH, R.A. (Ed.). **Pharmaceutical Process Validation**, 2nd ed., New York: Marcel Dekker, 1993. Cap.6. p.189-226.

Nash (1996) aponta que validação de processos deve ser considerada como a fase final na seqüência de desenvolvimento de formas farmacêuticas sólidas, bem como assinala que elementos do conceito de validação devem ser incorporados em cada fase que constitui o processo global de produção de um produto. Na caracterização do processo, devem-se identificar as variáveis de maior influência e definir parâmetros de resposta fidedignos mediante experimentos estatisticamente desenhados.

Os estudos de validação envolvem o conhecimento detalhado a respeito dos equipamentos empregados no processo. A avaliação dos equipamentos produz a base de conhecimentos que suporta os estudos de validação e tem início na definição das funções, especificações e uso dos equipamentos envolvido no processo. Desta forma, os equipamentos que dão suporte ao processo devem ser **qualificados** (USA, 1987).

1.2. Qualificação de equipamentos

A validação e a qualificação são componentes de um mesmo conceito. Qualificação refere-se usualmente a equipamentos e sistemas, enquanto validação é aplicada a processos. Assim, a qualificação constitui-se parte da validação.

O termo qualificação de equipamentos é definido pela ANVISA (BRASIL, 2003) como o

“conjunto de operações que estabelece sob condições especificadas, que os resultados dos testes de determinado equipamento demonstram que o mesmo apresenta o desempenho previsto.” (BRASIL, 2003).

Os estudos de qualificação de equipamentos podem ser agrupados em quatro etapas: qualificação de projeto (QP), de instalação (QI), de operação (QO) e de desempenho (QD). A **QP** reúne informações acerca dos desenhos de projeto do equipamento, literatura técnica, entre outros. A **QI** agrupa os dados e informações da instalação do equipamento no ambiente de trabalho definitivo, com detalhes sobre pontos críticos e segurança. Na **QO** testa-se o equipamento no ambiente de trabalho, avaliando se o mesmo responde às especificações estabelecidas; devem-

se calibrar instrumentos, sugerir limites operacionais e estabelecer procedimentos operacionais padronizados. A **QD** do equipamento é a etapa em que se avalia, em situações reais de produção, se o mesmo desempenha suas funções para o qual foi planejado de maneira reprodutível. Os parâmetros do equipamento são avaliados, ao longo do tempo, em condições extremas ou definidas (FERENC *et al.*, 1993).

Com a correta qualificação dos equipamentos obtém-se um conjunto de informações que abrangem todos os aspectos relacionados às variáveis da máquina, as quais possibilitam avaliar o equipamento durante sua vida útil. A qualificação do desempenho proporciona a identificação dos parâmetros mais significativos do equipamento e a influência destes nos estudos da validação do processo.

Embora Qualificação de Equipamento e Validação de Processo sejam estudos requisitados por agências regulatórias para concessão de certificados de Boas Práticas de Fabricação, as informações específicas disponíveis na literatura são limitadas. A avaliação dos equipamentos e processos empregando **ferramentas estatísticas** adequadas para a análise dos dados experimentais vem ganhando destaque na literatura. Essas também permitem identificar as interações existentes entre as variáveis de um processo, bem como seu comportamento ao longo do tempo (NASH, 1996; GOUTTE *et al.*, 2002; LIMA *et al.*, 2006). Neste contexto, os estudos de qualificação e validação de processos surgem como ferramentas de garantia da qualidade, principalmente na investigação de problemas em processos produtivos e no contínuo aperfeiçoamento dos mesmos, deixando de ser apenas pré-requisitos regulatórios.

1.3. Controle estatístico de processo (CEP)

Um processo pode ser definido como um sistema, que, quando submetido à influência de um conjunto de variáveis de entrada passa a gerar variáveis de saída características desse. As variáveis de entrada são aquelas que influem matérias primas e componentes de processo ou de entrada e são diferenciadas em variáveis **controláveis** e **não-controláveis**. Na ilustração (Figura 1), as entradas x_1, x_2, \dots, x_p são fatores que podem ser controlados durante o processo, como temperatura, pressão, iluminação, por exemplo. As entradas z_1, z_2, \dots, z_p são fatores não-

controláveis ou de difícil controle, vinculados geralmente ao ambiente, equipamento e características da matéria-prima. Como resultado se obtém um produto dotado de características de qualidade avaliadas mediante variáveis de saída y_1, y_2, \dots, y_p , características de um processo (MONTGOMERY, 2004).

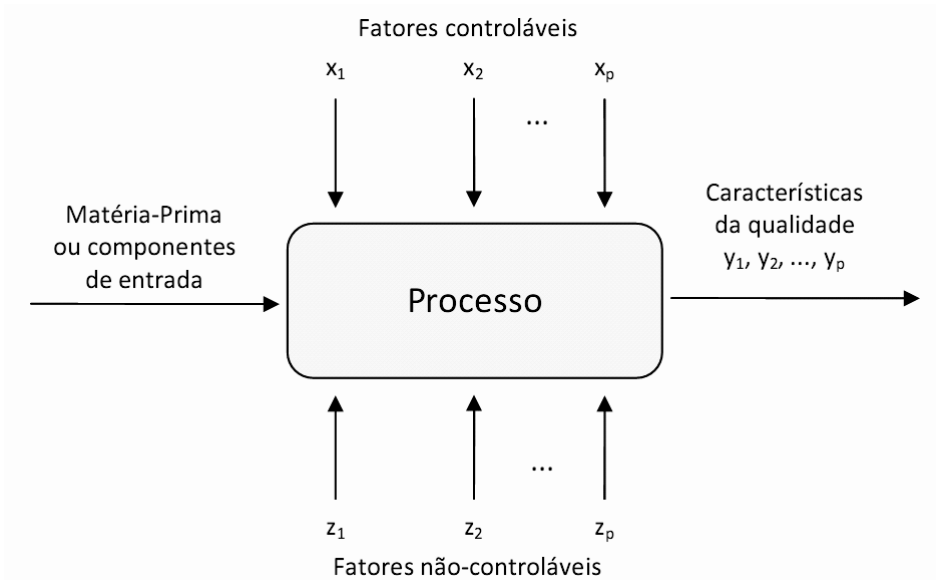


FIGURA 1. Variáveis de entrada e variáveis de saída de um processo de produção (adaptado de Montgomery, 2004).

Todo e qualquer processo produtivo, independentemente de quão bem planejado e bem executado seja, apresenta uma variabilidade natural intrínseca. Essa variabilidade inerente, ou **ruído**, é decorrente do efeito de variáveis de difícil controle e de baixa intensidade agindo randomicamente sobre o processo. Estas causas são provenientes das diferenças naturais existentes em máquinas, métodos, matérias-primas, operadores, ambiente, assim como nas medidas efetuadas no produto final. Para o CEP, as causas aleatórias de variação são conhecidas como **causas comuns de variação**. Um processo que opera apenas sob a influência de causas comuns está **sob controle estatístico**. Porém, quando a intensidade de variação, provocada de modo não aleatório por algum fator, sobrepuja aquela devida ao ruído, surge uma **causa especial de variação**. Um processo que opera sob influência destas está **fora de controle estatístico** (CHANDRA, 2001; MONTGOMERY, 2004).

O CEP é baseado em ferramentas de natureza estatística, possibilita a visualização do comportamento do processo ao longo do tempo e a distinção entre causas comuns e causas especiais de variação. Se apenas as causas comuns estão

presentes, o padrão de variação do processo obedece a uma distribuição normal de probabilidade e seu comportamento ao longo do tempo se torna previsível (MONTGOMERY, 2004).

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – por meio da RDC n° 210, de 04 de agosto de 2003, determina que todo processo de fabricação de medicamentos deverá ser validado (BRASIL, 2003). Nesse contexto, o CEP é utilizado para comprovar a estabilidade e capacidade dos processos de fabricação de produtos farmacêuticos. Apesar do uso difundido do CEP na indústria farmacêutica, no Brasil são poucas as publicações científicas disponíveis, a maioria proveniente de laboratórios farmacêuticos públicos (LIMA *et al.*, 2006). Além disso, diversos exemplos encontrados na literatura indicam que o CEP é empregado, na indústria farmacêutica, na análise de dados históricos dos processos produtivos, ou seja, na validação retrospectiva de processo (ALENCAR *et al.*, 2004; 2005).

O CEP é composto por diversos tipos de cartas de controle, que devem ser racionalmente selecionadas, de acordo com a natureza da variável de saída e/ou processo a ser avaliado. Portanto, as cartas de controle estatístico podem ser aplicadas para avaliar atributos ou variáveis, cada qual com suas peculiaridades e amplamente abordados na literatura. No contexto deste trabalho, entre os gráficos de controle relatados, merecem atenção os que monitoram variáveis.

1.3.1. Gráficos de controle para variáveis

Muitas características da qualidade podem ser expressas em termos de uma medida numérica, tal como dimensão, peso e volume de comprimidos, por exemplo. A medida de uma característica do processo ou produto expressa uma **variável**, caracterizada estatisticamente pela determinação de sua tendência central - média, mediana, moda - e sua dispersão - amplitude, desvio padrão (CHANDRA, 2001; MONTGOMERY, 2004).

Gráfico de controle é basicamente a apresentação visual de uma característica da qualidade, que foi medida ou calculada a partir de uma amostra, em função do tempo. O gráfico é composto por uma **linha central** (LC) e duas linhas horizontais delimitando o **limite de controle superior** (LCS) e o **limite de controle inferior** (LCI). Estes limites são determinados de modo que, se o processo está sob

controle, todas as estatísticas amostrais estarão compreendidas entre esses limites e ocorrerão de modo aleatório (CHANDRA, 2001; MONTGOMERY, 2004).

O modelo de Shewhart, inicialmente proposto em 1924, consiste em monitorar uma variável em função de uma medida de tendência central, como a média (\bar{x}), e da sua variabilidade ou dispersão, como a amplitude (R), simultaneamente. Na abordagem de Shewhart, assume-se que as variáveis controladas são independentes e normalmente distribuídas. O **gráfico \bar{x}** de Shewhart permite controlar o nível médio da qualidade em um processo, monitorando a variabilidade *entre amostras* ou a variabilidade do processo ao longo do tempo. Já o **gráfico R** mede a variabilidade *dentro da amostra* ou a variabilidade instantânea do processo em um dado momento (NELSON, 1984; JURAN, 1997).

Uma limitação do modelo de Shewhart é que as estatísticas não agregam informações de variabilidade com o decorrer do tempo, necessitando de variação elevada, da ordem de 1,5 vezes o desvio-padrão ou mais, para que uma sinalização de falta de controle possa ser indicada. Devido a isto, outros critérios como testes para sequências e o uso de limites de alerta, podem ser usados para elevar a sensibilidade da análise. Neste sentido, alguns autores questionam o uso destas regras sensibilizantes pela sua excessiva simplicidade, que se deriva da redução drástica do tamanho médio da sequência quando o processo está sob controle, o que não é desejável (NELSON, 1984; MONTGOMERY, 2004).

Duas alternativas ao gráfico de controle de Shewhart podem ser usadas quando pequenas mudanças nas variáveis são de interesse: o **gráfico de controle da soma cumulativa** (CUSUM) e o **gráfico de controle de média móvel exponencialmente ponderada** (MMEP). Estes dois tipos de gráficos de controle surgiram mais recentemente. De maneira geral, ambos são muito eficazes na detecção de pequenas mudanças na média de uma variável (LUCAS e SACCUCCI, 1990; WOODALL e ADAMS, 1993).

1.3.2. Estabilidade, tendência e capacidade de processo

As técnicas do controle estatístico da qualidade, dentre as quais o CEP, têm por objetivo geral a redução da variabilidade dos processos produtivos (JURAN, 1997). Esta atividade geral é conhecida como **análise da capacidade do processo**,

tanto de forma instantânea, quanto ao longo do tempo. Um processo é considerado estável, estatisticamente, quando as variações que nele incidem decorrem apenas das causas comuns de variação. Em cartas de controle, a estabilidade é indicada quando as estatísticas plotadas ao longo do tempo situam-se dentro dos limites de controle calculados (MONTGOMERY, 2004).

A ocorrência de tendência em uma seqüência de pontos de uma carta de controle pode ser identificada quando uma série de leituras (pontos) consecutivas mostra um padrão reconhecível, como acima ou abaixo da média e tendência ascendente ou descendente. Estas seqüências devem ser investigadas quanto à presença de causas especiais agindo sobre o processo (NELSON, 1984).

O processo é considerado capaz, quando o mesmo tem comportamento estável, está livre de tendências e origina produtos com características de qualidade dentro dos limites especificados (MONTGOMERY, 2004). Neste sentido, os **Índices de Capacidade do Processo** (ICP) constituem uma forma simples e quantitativa de expressar a capacidade de um dado processo produtivo. Contudo, para que os índices calculados sejam válidos, as suposições de normalidade dos dados amostrais e de estabilidade do processo devem ser primeiramente atendidos (BISSEL, 1990), caso contrário, a interpretação pode resultar errônea.

Os ICP de maior aplicação são: a **capacidade potencial** (C_p) e a **capacidade efetiva** (C_{pk}). O primeiro deles expressa a dispersão de uma variável de saída com relação às especificações ou a uma dada dispersão do processo, sem levar em conta, contudo, a localização da média do processo, ou seja, se o processo está centrado no valor alvo. Para isso, a razão que caracteriza o processo com maior exatidão é o índice C_{pk} , que é um índice unilateral para o limite de especificação mais próximo da média do processo. A aplicação simultânea de ambos índices permite determinar a magnitude da centralização/descentralização do processo. Alguns autores sugerem valores mínimos de ICP (Tabela 1) para determinados processos produtivos (MONTGOMERY, 2004).

TABELA 1. Valores mínimos recomendados para Índices da Capacidade do Processo para especificações bilaterais e unilaterais.

Tipo de Processo	C_p	C_{pk}
Existente	1,33	1,25
Novo	1,50	1,45
Existente (segurança, força ou parâmetro crítico)	1,50	1,45
Novo (segurança, força ou parâmetro crítico)	1,67	1,60

2. Obtenção de formas farmacêuticas por compressão direta de pós

Comprimidos são obtidos pela compactação de uma mistura de pós por meio de diferentes técnicas: granulação por via úmida, granulação por via seca ou por compressão direta de pós (VOIGT, 2000). A mais antiga destas é a granulação via úmida. Apesar das inovações tecnológicas inseridas nessa técnica, a compressão direta de pós tem se consolidado devido, principalmente, pela simplificação no número de etapas de produção, economia de tempo e pelo surgimento de novos adjuvantes tecnológicos que permitem expandir esta técnica para uma maior gama de fármacos (BOLHUIS e CHOWHAN, 1996).

O **processo de compressão direta** baseia-se na aplicação de uma força externa sobre as partículas individuais do pó, contidas em um leito de volume restrito ou matriz. A transferência de força entre os pontos de contato interparticulares, promove a deformação do sistema particulado sólido. O tipo de deformação observada, elástica, plástica ou destrutiva, está relacionado com a duração e a intensidade da força aplicada, assim como à natureza física da substância (SOARES e PETROVICK, 1999).

As limitações assinaladas para essa técnica estão relacionadas à diferente granulometria entre os componentes da mistura, ao fluxo deficiente da mistura e potencial aderência aos punções e matrizes, gerando comprimidos com problemas de estruturação (descabeçamento, laminação), dureza alta ou tempo de desintegração longo, além da possibilidade de segregação dos componentes da

mistura. Para contornar esses inconvenientes, recorre-se ao emprego de adjuvantes tecnológicos para a formulação, bem como à utilização de dispositivos mecânicos e elétricos na máquina de comprimir, como a pré-compressão e sensores de força (VOIGT, 2000; SOARES e PETROVICK, 1999).

2.1. Máquinas de comprimir rotativas

Existem dois tipos de máquinas de comprimir: alternativas e rotativas. As alternativas se caracterizam pela facilidade de instrumentação para aquisição de dados importantes do processo de compressão, como forças e deslocamento do punção superior. Por este motivo, são muito utilizadas em estudos de formulação e desenvolvimento de produtos, sendo utilizadas como ferramenta analítica (BELDA e MIELCK, 1998).

As máquinas de comprimir **rotativas** se destacam pela elevada capacidade produtiva, sendo utilizadas mais freqüentemente na produção propriamente dita. Porém, diferenças significativas no processo de compressão entre os dois tipos de compressoras incentivaram o desenvolvimento de máquinas rotativas de escala piloto, capazes de suportarem a instrumentação necessária para o desenvolvimento e otimização de processos de compressão, possibilitando facilidades quanto à transposição de escalas (PALMIERI, 2005).

No presente trabalho optou-se pela utilização de uma compressora rotativa em escala piloto, uma vez que, em comparação com uma máquina alternativa, apresenta a vantagem de reproduzir com maior fidelidade o comportamento do processo de compressão de uma máquina de comprimir de alta produção. Isto facilita a transposição da escala piloto para a escala produtiva na fase final de desenvolvimento de produtos (PALMIERI, 2005).

2.2. Instrumentação de máquinas de comprimir

A possibilidade de determinar as forças envolvidas na compressão de pós estimulou pesquisadores como Higuchi, na metade do século XX, a empregarem métodos elétricos como forma de instrumentar máquinas alternativas de comprimir, impulsionando o estudo do processo de compressão. KNOECHEL e colaboradores (1967) iniciaram a utilização de instrumentos em máquinas de comprimir rotativas,

como ferramenta de desenvolvimento de formulações farmacêuticas, permitindo o registro simultâneo das forças de compressão e de ejeção dos comprimidos.

Com o auxílio de instrumentos acoplados aos rodetes, as diferentes forças responsáveis pela formação do compacto podem ser medidas, permitindo avaliar as características de compactação do pó (WRAY, 1992). Assim, parâmetros físicos dos comprimidos, como altura, dureza, friabilidade, densidade, tempos de desintegração e dissolução, que estão relacionados à força de compressão aplicada, servem como variáveis de resposta em estudos de controle em processo. A exploração sistematizada dessas variáveis de resposta permite avaliar também limitações do processo, eficácia da formulação, assim como comparar a variação intra e entre lote de comprimidos, possibilitando o autogerenciamento do processo por meio da retroalimentação dos dados (VENKATARAM, 1996).

Entre os dispositivos empregados na determinação das forças de compressão destacam-se os cristais piezelétricos e as fitas extensiométricas. Os primeiros traduzem medidas de força mais exatas que as fitas de deformação ou extensiométricas (SOARES e PETROVICK, 1999). Estas consistem de um elemento semicondutor disposto de forma característica sobre um revestimento protetor flexível o qual é fixado ao objeto de estudo. A deformação do objeto causa mudanças na resistência elétrica do elemento metálico, a qual é medida com o uso de uma ponte de Wheatstone, a qual elimina a interação da temperatura no metal (HOFFMANN, 1987). Piezeletricidade é a propriedade que algumas cerâmicas e cristais, como quartzo, possuem de gerar eletricidade em resposta a uma força mecânica aplicada. Este é o princípio dos cristais piezelétricos utilizados em sensores de força ou pressão, que convertem a ação mecânica em sinal elétrico (SCHMUSCH, 1991).

Os sinais analógicos emitidos pelos transdutores são amplificados, convertidos em sinais digitais e tratados por programas computacionais, gerando informações características do compacto. Essas características podem ser classificadas em **observáveis**, como força de compressão, e em **derivadas**, calculadas a partir de uma curva força-tempo, como área sob a curva, razão área/altura, inclinação máxima e mínima e largura a meia altura (HOBLITZELL e RHODES, 1990; YLIRUUSI e ANTIKAINEN, 1997).

3. Carbamazepina

Carbamazepina (CBZ) é um derivado tricíclico do iminoestilbeno (Figura 2). Fisicamente a CBZ apresenta-se na forma de um pó cristalino branco-amarelado, inodoro, com faixa de fusão entre 189 e 193 °C. Quanto à solubilidade, o fármaco caracteriza-se por ser praticamente insolúvel em água e éter, ligeiramente solúvel em acetona e em etanol e solúvel em cloreto de metileno e propilenoglicol. A constante de dissociação (pKa) é de 7,0 e o coeficiente de partição ($\log P_{\text{octanol/água}}$), 2,45 (GALICHET, 2004; F. Bras. IV, 2000).

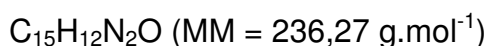
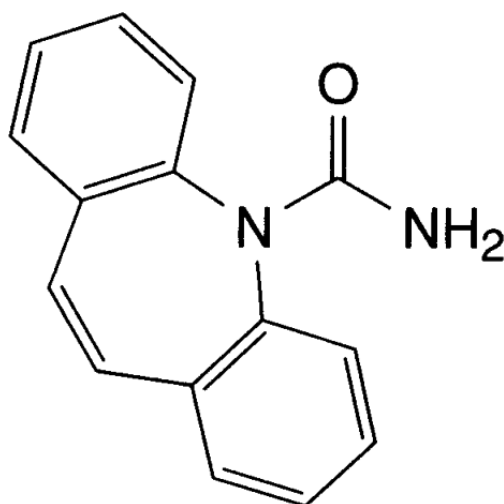


FIGURA 2. Estrutura química, fórmula e massa molecular da carbamazepina (5H-dibenz[b,f]azepino-5-carboxamida).

3.1. Uso terapêutico e aspectos farmacocinéticos relevantes

A CBZ é o fármaco de primeira escolha na profilaxia de surtos epiléticos, como anticonvulsivante, no tratamento da neuralgia do trigêmeo e glossofaríngea, como analgésico, e no tratamento do distúrbio bipolar quando a resposta ao lítio é limitada (PARFITT, 1999; GALICHET, 2004; KOROLKOVAS *et al.*, 2004). Pela classificação biofarmacêutica, CBZ pertence à classe II, que compreende fármacos de biodisponibilidade limitada pela baixa solubilidade no trato gastrintestinal. Uma

dose oral apresenta biodisponibilidade lenta e variável de aproximadamente 70 %, favorecida quando tomada com alimento. O máximo de concentração plasmática ocorre entre 6 a 12 horas após administração oral (KOROLKOVAS *et al.*, 2004; LACY *et al.*, 2006). A variabilidade da eficiência terapêutica da CBZ pode ser atribuída à sensibilidade individual do paciente, à reduzida janela terapêutica e à biodisponibilidade irregular do fármaco devido às características físico-químicas deste (LEFEBVRE, *et al.*, 1986).

3.2. Associação molecular e polimorfismo

O anel central azepino da CBZ possui conformação *cis* e o ângulo entre este anel e os anéis benzeno é de 126,6°. Ligações de hidrogênio intermoleculares entre grupos carboxamida levam à formação de dímeros (HIMES *et al.*, 1981; PARFITT, 1999).

Devido às características estruturais da molécula, como os ângulos nos anéis e a formação de ligações de hidrogênio que originam dímeros, a CBZ apresenta-se em diferentes formas cristalinas no estado sólido (Tabela 2). Quatro formas anidras (I, II, III e IV) e um diidrato do fármaco foram amplamente estudados e relatados na literatura. A forma cristalina tida como referência pela farmacopéia americana é a forma III ou β , caracterizada como monoclinica e a mais estável à temperatura ambiente. A forma I ou α foi caracterizada como trigonal e possui maior estabilidade em temperaturas superiores a 71 °C, sendo a sua forma enantiotrópica o polimorfo III. A forma II ou γ foi caracterizada como triclinica e a forma IV como monoclinica. (HIMES *et al.*, 1981; KRAHN e MIELCK, 1987 *apud* NOKHODCHI *et al.*, 2005³; RUSTICHELLI *et al.*, 2000; LANG *et al.*, 2002 *apud* BRITTAIN, 2003⁴; USP, 2008).

³KRAHN, F.U.; MIELCK, J.B. Relations between several polymorphs forms and the dihydrate of carbamazepine. **Pharmaceutica Acta Helveticae**. v.62, p.247-254, 1987 *apud* NOKHODCHI, A.; BOLOURTCHIAN, N.; DINARVAND, R. Dissolution and mechanical behaviors of recrystallized carbamazepine from alcohol solution in the presence of additives. **Journal of Crystal Growth**. v.274, p.573-584, 2005.

⁴ LANG, M.; KAMPF, J.W.; MATZGER, A.J. Form IV of carbamazepine. **Journal of Pharmaceutical Sciences**. v.91, p.1186-1190, 2002 *apud* BRITTAIN, H.G. Fluorescence Studies of the Transformation of Carbamazepine Anhydrate Form III to its Dihydrate Phase. **Journal of Pharmaceutical Sciences**. v.93, p.375-383, 2003.

TABELA 2. Dados cristalográficos das formas polimórficas e pseudo-polimórfica de carbamazepina (BRITTAIN, 2003; RODRÍGUEZ-HORNEDO e MURPHY, 2004).

Parâmetros de célula unitária	Forma I	Forma II	Forma III	Forma IV	Diidrato
Classe	Triclínico	Trigonal	Monoclínico	Monoclínico	-
Dimensões (Å)	a = 20,61 b = 5,24 c = 22,30	a = 35,454 c = 5,253	a = 7,529 b = 11,148 c = 15,470	a = 26,609 b = 6,9269 c = 13,957	a = 19,748 b = 4,924 c = 28,659
Ângulos (°)	$\alpha = 89,4$ $\beta = 84,5$ $\gamma = 85,5$	$\alpha = \beta = \gamma = 90$	$\alpha = \gamma = 90$ $\beta = 116,17$	$\alpha = \gamma = 90$ $\beta = 109,70$	$\alpha = \beta = \gamma = 90$
Número de moléculas	8	18	4	4	CBZ = 4 Água = 2

A estabilidade físico-química das formas polimórficas da CBZ foi avaliada em relação à umidade elevada e em suspensões em estudos de pré-formulação. Diferentes autores demonstraram que as formas anidras da CBZ, quando em contato com umidade, transformam em diidrato. Estudos de dissolução indicaram que as formas anidras I e III possuem velocidade de dissolução inicial maior que a do diidrato, porém foi observado que ambas as formas anidras transformaram-se na forma diidratada, sendo que a forma III se converteu mais rapidamente que a forma I (KOBAYASHI *et al.*, 2000). Brittain (2003) sugere uma reação com cinética de primeira ordem para a conversão da forma anidra III para o diidrato em solução aquosa após estudos com fluorescência.

A influência do estresse físico de processos sobre as formas cristalinas da CBZ, como granulação e compressão, foi investigada por Lefebvre e colaboradores (1986). Segundo os autores, a forma I e o diidrato apresentam melhores propriedades tecnológicas, como compressibilidade, comparado à forma III. Entretanto, o diidrato não é estável à compressão. Micronização também se mostrou

responsável por alterar a estrutura cristalina da CBZ (VILLAFUERTE-ROBLES, 1982 *apud* NOKHODCHI *et al.*, 2005⁵).

3.3. Estratégias de solubilização e possível efeito no polimorfismo da CBZ

O emprego de polímeros hidrossolúveis, como carreadores, formando dispersões sólidas com fármacos pouco solúveis em água, é uma estratégia de solubilização relatada para a CBZ desde 1961, tendo sido objeto de revisão recente (LERNER e DRESSMAN, 2000; VASCONCELOS *et al.*, 2007).

Fármacos como cetoprofeno, etodolaco, itraconazol, diazepam, tenazepam, naproxeno, nifedipino e carbamazepina são alguns exemplos de substâncias de baixa hidrossolubilidade incorporadas a polímeros hidrossolúveis, como macrogol (PEG), polivinilpirrolidona (PVP), hipromelose (HPMC), entre outros, formando dispersões sólidas com o intuito de aumentar a velocidade de dissolução de formas farmacêuticas sólidas (LIN e CHAM, 1996; MURA *et al.*, 1996; JACHOWICZ *et al.*, 2000; ÖZKAN *et al.*, 2000; VERHEYEN *et al.*, 2002; KAPSI e AYRES, 2001; ZERROUK *et al.*, 2001a).

Zerrouk e colaboradores (2001a, b) caracterizaram fisicoquimicamente e avaliaram *in vitro* e *in vivo* dispersões sólidas de CBZ em PEG 6000 bem como a mistura física de ambos, em diferentes proporções. Em comparação ao fármaco puro, tanto as dispersões sólidas quanto as misturas físicas de CBZ-PEG demonstraram incremento significativo na velocidade de dissolução do fármaco, porém não foi evidenciada diferença significativa no incremento da solubilidade da CBZ por PEG 6000 entre dispersão sólida e mistura física. A avaliação da biodisponibilidade oral entre as duas formas farmacêuticas corroborou com os resultados dos experimentos *in vitro*, indicando pequena diferença nos valores de Área sob a Curva entre dispersões sólidas e misturas físicas, sugerindo similaridade na biodisponibilidade entre as duas formas farmacêuticas avaliadas.

Apesar de dispersões sólidas aumentarem a solubilidade de vários fármacos, esta tecnologia é ainda pouca aplicada industrialmente. Uma das razões para isto é

⁵ VILLAFUERTE-ROBLES, L. Zur polymorphic und mechanischen Erbeitung des Carbamazepin, Ph.D. Thesis, Hamburg University, Hamburg, 1982. *apud* NOKHODCHI, A.; BOLOURTCHIAN, N.; DINARVAND, R. Dissolution and mechanical behaviors of recrystallized carbamazepine from alcohol solution in the presence of additives. **Journal of Crystal Growth**. v.274, p.573-584, 2005.

a baixa estabilidade das dispersões sólidas. Tanto o perfil de dissolução quanto o comportamento mecânico destas podem sofrer alterações ao longo do tempo devido, principalmente, a modificações na estrutura cristalina dos fármacos incorporados nas dispersões sólidas (NAIR *et al.*, 2002).

Diversos autores relataram alterações na estrutura cristalina da CBZ ao incorporá-la em dispersões sólidas contendo PEG, porém os resultados não são conclusivos. Zerrouk *et al.* (2001b) relataram a presença da forma II, trigonal, nas dispersões sólidas de PEG 6000, contrastando com a forma III, monoclinica, das misturas físicas. Nair *et al.* (2002) apontaram a presença da forma I, triclinica, para dispersões sólidas de PEG 4000 com elevada proporção de CBZ.

A presença de aditivos, como tensoativos e polímeros hidrossolúveis no meio de dissolução, foi apontada também como responsável por transições polimórficas e/ou alterações do hábito cristalino da CBZ. Rodríguez-Hornedo e Murphy (2004) relataram que tanto laurilsulfato de sódio quanto taurocolato de sódio, em concentrações acima da CMC, aumentaram a transformação da CBZ em sua forma diidratada, por promover a nucleação de cristais de diidrato quando presentes. Os autores observaram que a morfologia dos cristais de CBZ diidrato foi modificada quando taurocolato de sódio era empregado, assumindo um hábito prismático, diferente do hábito acicular obtido em água ou na presença de laurilsulfato de sódio. Os autores concluíram que o potencial de formação de ligações de hidrogênio do adjuvante tem efeito expressivo sobre a morfologia dos cristais de CBZ diidratada.

**CAPÍTULO 2: Qualificação do desempenho de máquina de comprimir rotativa e
validação do processo de compressão direta**

Introdução

Os estudos de qualificação consistem em agrupar e sistematizar informações detalhadas de equipamentos cuja complexidade e importância são críticos dentro de um determinado processo. Assim sendo, dados importantes do projeto, instalação, operação e desempenho são fundamentais para que o equipamento possa ser avaliado ao longo do tempo. No caso de máquinas de comprimir rotativas, a completa qualificação permite a validação fidedigna do processo de obtenção de formas farmacêuticas sólidas.

A revisão da literatura pertinente ao tema demonstra que é escasso o número de fontes, onde as etapas de qualificação de uma máquina de comprimir rotativa sejam descritas técnica e metodologicamente em detalhe. Neste sentido, o presente capítulo aborda a qualificação do desempenho de uma máquina de comprimir rotativa instrumentada de escala piloto, bem como a avaliação do processo de compressão ao longo do tempo. O conteúdo é apresentado na forma de artigo a ser submetido a um periódico de circulação internacional. Neste trabalho, uma mistura física de adjuvantes de referência foi caracterizada e empregada nos estudos de qualificação do desempenho da máquina de comprimir de modo a simular condições reais de produção. Técnicas estatísticas, como teste *t* e ANOVA de duas entradas, juntamente com cartas de controle estatístico de processo, foram aplicadas de modo a avaliar os principais parâmetros atinentes ao equipamento e ao processo de compressão ao longo do tempo, de modo a assegurar comprimidos com características de qualidade previamente definidas.

Dada a limitação de espaço inerente a todo artigo científico, são incorporados na forma de Anexo, neste capítulo, alguns dos resultados tidos como mais relevantes e que não constam na publicação.

PUBLICAÇÃO: A statistical approach to consistent process validation of solid dosage forms: Performance qualification of a rotary tablet press

Submetido ao Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences

ANEXO C2-I: Tabelas de análise de variância de duas entradas para a qualificação do desempenho da máquina de comprimir

ANEXO C2-I: Tabelas de análise de variância de duas entradas para a qualificação do desempenho da máquina de comprimir

Neste anexo são apresentadas, na seqüência, as tabelas referentes à ANOVA de duas entradas para as variáveis Peso, Espessura, Dureza, Força de compressão e Força de ejeção em função dos parâmetros **Volume da Câmara de Compressão, Velocidade da Platina e Pré-compressão**.

Os resultados obtidos demonstram que os parâmetros avaliados produzem o efeito esperado nas variáveis de resposta analisadas de maneira reprodutível.

TABELA A1. ANOVA de duas entradas para a variável Peso versus parâmetro Volume da Câmara de Compressão (P 0,95).

Fonte de Variação	GL	SQ	MQ	F	p
Nível	1	1255417	1255417	154742	4,8E-95
Replicatas	2	16,233	8,117	1,01	0,37442
Interação	2	2,500	1,250	0,151	0,85758
Erro	54	438,100	8,113		
Total	59	1255874			

TABELA A2. ANOVA de duas entradas para a variável Espessura versus parâmetro Volume da Câmara de Compressão (P 0,95).

Fonte de Variação	GL	SQ	MQ	F	p
Nível	1	2,17E+8	2,17E+8	2019216	3,7E-125
Replicatas	2	4181,733	2090,867	19,42	4,37E-07
Interação	2	268,933	134,467	1,25	0,294597
Erro	54	5807,9	107,554		
Total	59	2,17E+8			

TABELA A3. ANOVA de duas entradas para a variável Dureza versus parâmetro Volume da Câmara de Compressão (P 0,95).

Fonte de Variação	GL	SQ	MQ	F	p
Nível	1	3084,534	1084,534	3745,72	1,44E-51
Replicatas	2	7,761	3,881	4,71	0,012992
Interação	2	3,211	1,606	1,95	0,152213
Erro	54	44,468	0,823		
Total	59	3139,974			

CAPÍTULO 2: Qualificação do desempenho de máquina de comprimir rotativa e validação do processo de compressão direta

TABELA A4. ANOVA de duas entradas para a variável Força de Compressão versus parâmetro Volume da Câmara de Compressão (P 0,95).

Fonte de Variação	GL	SQ	MQ	F	p
Nível	1	0,026	0,0256	1,45	0,235086
Replicatas	2	0,033	0,017	0,94	0,396683
Interação	2	0,010	0,005	0,27	0,761388
Erro	42	0,741	0,018		
Total	47	0,810			

TABELA A5. ANOVA de duas entradas para a variável Força de Ejeção versus parâmetro Volume da Câmara de Compressão (P 0,95).

Fonte de Variação	GL	SQ	MQ	F	p
Nível	1	21210,02	21210,02	751,66	1,97E-28
Replicatas	2	15,167	7,583	0,27	0,76564
Interação	2	7,167	3,583	0,13	0,881079
Erro	42	1185,125	28,217		
Total	47	22417,483			

TABELA A6. ANOVA de duas entradas para a variável Peso versus parâmetro Velocidade da Platina (P 0,95).

Fonte de Variação	GL	SQ	MQ	F	p
Nível	1	0,067	0,667	0,09	0,767018
Replicatas	2	8,133	4,067	5,41	0,007226
Interação	2	6,533	3,267	4,34	0,017797
Erro	54	40,60	0,752		
Total	59	55,333			

TABELA A7. ANOVA de duas entradas para a variável Espessura versus parâmetro Velocidade da Platina (P 0,95).

Fonte de Variação	GL	SQ	MQ	F	p
Nível	1	0,0067	0,006657	63,47	1,11E-10
Replicatas	2	0,001	8,33E-5	0,79	0,457253
Interação	2	0,001	9,45E-5	0,90	0,412276
Erro	54	0,006	0,000105		
Total	59	0,013			

TABELA A8. ANOVA de duas entradas pra a variável Dureza versus parâmetro Velocidade da Platina (P 0,95).

Fonte de Variação	GL	SQ	MQ	F	<i>p</i>
Nível	1	1,701	1,700	22,73	1,45E-5
Replicatas	2	1,108	0,554	7,409	0,001434
Interação	2	0,274	0,137	1,834	0,169606
Erro	54	4,039	0,0748		
Total	59	7,122			

TABELA A9. ANOVA de duas entradas para a variável Força de Compressão versus parâmetro Velocidade da Platina (P 0,95).

Fonte de Variação	GL	SQ	MQ	F	<i>p</i>
Nível	1	0,629	0,629	71,93	1,2E-10
Replicatas	2	0,001	0,001	0,03	0,969091
Interação	2	9,87E-5	4,93E-5	0,006	0,994382
Erro	42	0,367	0,009		
Total	47	0,998			

TABELA A10. ANOVA de duas entradas para a variável Força de Ejeção versus parâmetro Velocidade da Platina (P 0,95).

Fonte de Variação	GL	SQ	MQ	F	<i>p</i>
Nível	1	3798,521	3798,521	206,69	8,04E-18
Replicatas	2	104,625	52,312	2,85	0,069294
Interação	2	35,792	17,896	0,97	0,386021
Erro	42	771,875	18,378		
Total	47	4710,813			

TABELA A11. ANOVA de duas entradas para a variável Peso versus parâmetro Pré-compressão (P 0,95).

Fonte de Variação	GL	SQ	MQ	F	<i>p</i>
Nível	1	4,2667	4,2667	6,0314	0,0173
Replicatas	2	4,4333	2,2167	3,1335	0,0516
Interação	2	3,0333	1,5167	2,1440	0,1271
Erro	54	38,2	0,0707		
Total	59	49,933			

CAPÍTULO 2: Qualificação do desempenho de máquina de comprimir rotativa e validação do processo de compressão direta

TABELA A12. ANOVA de duas entradas para a variável Espessura versus parâmetro Pré-compressão (P 0,95).

Fonte de Variação	GL	SQ	MQ	F	<i>p</i>
Nível	1	0,00012	0,00012	1,658	0,2033
Replicatas	2	0,00036	0,00018	2,410	0,0994
Interação	2	7,14E-05	3,57E-5	0,480	0,6211
Erro	54	0,00401	7,43E-5		
Total	59	0,00457			

TABELA A13. ANOVA de duas entradas pra a variável Dureza versus parâmetro Pré-compressão (P 0,95).

Fonte de Variação	GL	SQ	MQ	F	<i>p</i>
Nível	1	0,024	0,024	0,266	0,6078
Replicatas	2	0,652	0,326	3,621	0,0334
Interação	2	0,063	0,031	0,350	0,7064
Erro	54	4,864	0,090		
Total	59	5,603			

TABELA A14. ANOVA de duas entradas para a variável Força de Compressão versus parâmetro Pré-compressão (P 0,95).

Fonte de Variação	GL	SQ	MQ	F	<i>p</i>
Nível	1	0,6297	0,6297	71,930	1,2E-10
Replicatas	2	0,0005	0,0003	0,0314	0,9691
Interação	2	9,87E-5	4,93E-5	0,0056	0,9944
Erro	42	0,3677	0,0087		
Total	47	0,9981			

TABELA A15. ANOVA de duas entradas para a variável Força de Ejeção versus parâmetro Pré-compressão (P 0,95).

Fonte de Variação	GL	SQ	MQ	F	<i>p</i>
Nível	1	3798,52	3798,52	206,69	8,04E-18
Replicatas	2	104,62	52,51	2,85	0,0693
Interação	2	35,79	17,90	0,97	0,3860
Erro	42	771,87	18,38		
Total	47	4710,81			

**CAPÍTULO 3: Aplicação do processo validado no estudo de formulação de um
fármaco-modelo (Carbamazepina).**

Introdução

Estudos de formulação são conduzidos com o intuito de avaliar, selecionar e otimizar complexos farmacêuticos, compostos por fármaco(s) e adjuvantes, durante o processo e na forma farmacêutica final. No caso dos comprimidos, o processo de obtenção por compressão direta da mistura física dos componentes é preferível técnica e economicamente. Contudo, há dificuldades tecnológicas do processo que podem levar a uma elevada variação nas características de qualidade do produto final, limitando a sua aplicabilidade. Assim, essa variação pode ser discriminada como resultante de três fontes principais: matéria-prima, ambiente e equipamento.

Portanto, em um estudo de formulação é fundamental que o equipamento esteja qualificado para que os resultados obtidos sejam fidedignos. Contudo, raramente estudos de formulação e de controle de medicamentos estabelecem, a qualificação prévia dos equipamentos, embora essa seja o pré-requisito. O presente capítulo trata do emprego de uma máquina de comprimir rotativa qualificada em um estudo de formulação contendo carbamazepina (CBZ) como fármaco-modelo, avaliando-se, complementarmente, as características tecnológicas dos comprimidos resultantes. A escolha da CBZ fundamentou-se nas suas características de escassa solubilidade e à existência de diferentes formas cristalinas que, por efeito de polímeros ou de estresse físico, podem sofrer transições polimórficas. O macrogol 8000 foi selecionado considerando os relatos de aumento da velocidade de dissolução de fármacos pouco solúveis e indução à formação de polimorfos por esse polímero hidrofílico. Celulose microcristalina, dióxido de silício coloidal e estearato de magnésio constam na composição de algumas formulações em função do seu uso ubíquo na obtenção de comprimidos. As diferentes misturas físicas binárias e ternárias foram estudadas mediante um desenho experimental tipo simplex, utilizando CBZ em diferentes proporções.

No transcurso do trabalho optou-se em dar maior ênfase ao aspecto polimorfismo em decorrência dos resultados de dissolução, incongruentes, à primeira vista, com o uso do macrogol 8000 como solubilizante. Os dados são apresentados na forma de artigo, submetido a um periódico de abrangência internacional. Dados complementares, não contidos no artigo correspondente, constam na forma de Anexos, neste capítulo.

PUBLICAÇÃO: **The effect of polyethylene glycol (PEG) 8000 on dissolution of carbamazepine tablets**

Submetido ao International Journal of Pharmaceutics

**ANEXO C3-I: Validação do método analítico por espectrofotometria
UV/Vis para quantificação de carbamazepina em solução**

ANEXO C3-I: Validação do método analítico por espectrofotometria UV/Vis para quantificação de carbamazepina em solução

METODOLOGIA

A validação da metodologia analítica foi realizada segundo critérios propostos pelo ICH Q2(R1) (2005). Os parâmetros avaliados foram: especificidade, linearidade, precisão, exatidão, limites de quantificação e de detecção. Os ensaios foram realizados em espectrofotômetro UV/Vis (Hewlett Packard, HP8452 A, EUA), empregando cubeta de quartzo com 1,0 cm de percurso ótico e comprimento de onda de 286 nm. A solução mãe de CBZ ($200 \mu\text{g.mL}^{-1}$) foi obtida mediante dissolução de 10 mg do fármaco em metanol P.A. 50 % (v/v) em balão volumétrico de 50 mL.

Especificidade

A especificidade foi avaliada por meio da análise de soluções contendo os adjuvantes empregados nas formulações. Investigou-se a presença de interferências nas proximidades do comprimento de onda de máximo de absorção da CBZ.

Linearidade

A curva-padrão foi contruída a partir de soluções aquosas de CBZ em faixa de concentração de 2,0 a $18,0 \mu\text{g.mL}^{-1}$, com incrementos de $4,0 \mu\text{g.mL}^{-1}$. Água purificada (Milli-Q System, Millipore, Bedford-MA, EUA) foi utilizada como branco. A equação da reta foi calculada por regressão linear pelo método dos mínimos quadrados. As análises estatísticas foram conduzidas utilizando-se os programas Microsoft® Excel® ver. 2007 e Minitab® ver. 15.

Limites de quantificação e de detecção

Os limites de quantificação e de detecção foram calculados pelas equações A1 e A2, respectivamente.

$$LQ = \frac{10 \times DP}{Ic} \text{ (Equação A1)} \quad LD = \frac{3,33 \times DP}{Ic} \text{ (Equação A2)}$$

Onde: LQ = Limite de Quantificação; LD = Limite de Detecção; DP = desvio padrão do intercepto e Ic = Inclinação da curva-padrão.

Precisão

A repetibilidade do método analítico foi avaliada analisando-se seis amostras em concentração de $10 \mu\text{g.mL}^{-1}$, em um mesmo dia, sob condições experimentais padronizadas. A precisão inter-dias do método foi verificada pela análise de soluções amostrais em três dias diferentes. Calculou-se o coeficiente de variação percentual (CV%) como parâmetro de avaliação da precisão.

Exatidão

Soluções amostrais de CBZ ($10 \mu\text{g.mL}^{-1}$) foram contaminadas com concentrações conhecidas do fármaco de 2,5; 3,75 e 5,0 $\mu\text{g.mL}^{-1}$ e o percentual recuperado do fármaco calculado. Cada amostra foi realizada em triplicata.

RESULTADOS

A comparação dos espectros de absorção na região do ultravioleta (Figura A1) demonstrou que, tanto a celulose microcristalina, quanto o macrogol 8000 não apresentam absorção no comprimento de onda de máximo de absorção da carbamazepina (286/288 nm).

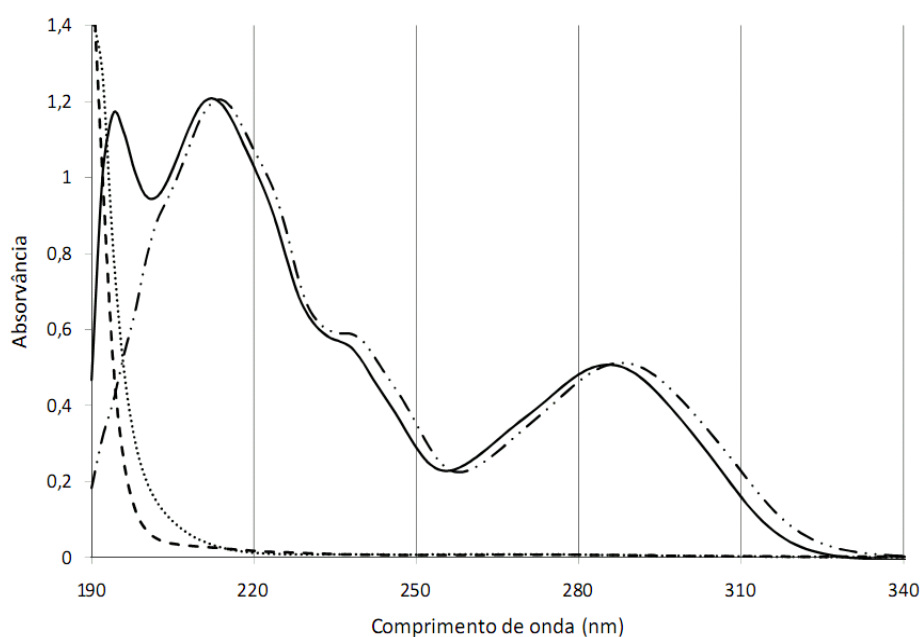


FIGURA A1. Espectro de absorção UV obtido para a carbamazepina em solução aquosa (—), carbamazepina em laurilsulfato de sódio 1% (---), macrogol 8000 (....) e celulose microcristalina (----).

Nos resultados da análise de regressão (Tabela A16), não foi observada evidência de erro sistemático ($P > 0,05$). O elevado coeficiente de determinação

CAPÍTULO 3: Aplicação do processo validado no estudo de formulação de um fármaco-modelo (Carbamazepina).

ajustado indica que o aumento nos valores de absorvância é explicado pelo incremento na concentração de carbamazepina, na faixa de concentração avaliada.

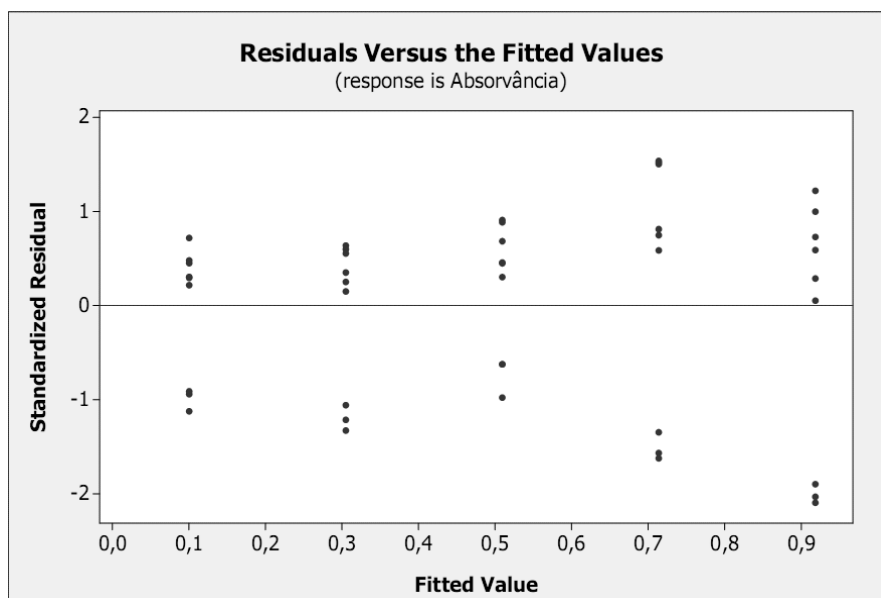
TABELA A16. Análise dos coeficientes de regressão linear da curva-padrão da Carbamazepina.

	Coefficiente	Erro Padrão	T	p	LCI*	LCS*
Interseção	-0,0019	0,0020	-0,92	0,3633	-0,0059	0,0022
Inclinação	0,0511	0,0002	289,99	2,07E-72	0,0508	0,0515

R² ajustado = 99,94%. *Limites de confiança inferior e superior (P 0,95).

Pela análise gráfica dos resíduos não foi observada qualquer tendência (Figura A2). A ocorrência de um valor além de -2 na análise dos resíduos padronizados não compromete a avaliação do método. Adicionalmente, pelo teste de Durbin-Watson foi descartada a presença de valores desgarrados e de autocorrelação ($2,53 > d_U = 1,36$ para P 0,95).

FIGURA A2. Análise dos resíduos padronizados para a equação de regressão linear obtida para a curva-padrão da carbamazepina.



A análise de variância (Tabela A17) corroborou os resultados encontrados nas análises anteriores e indicou a presença de regressão linear significativa e desvio não significativo da linearidade (P 0,95).

CAPÍTULO 3: Aplicação do processo validado no estudo de formulação de um fármaco-modelo (Carbamazepina).

TABELA A17. Análise de variância da regressão linear da curva-padrão da Carbamazepina ($P < 0,95$).

Fonte de Variação	GL	SQ	MQ	F	<i>p</i>
Regressão Linear	1	3,7634	3,7634	84092,62	2,07E-72
Erro Residual	43	0,0019	0,0001		
Desvio de Linearidade	3	0,0001	0,0001	0,44	0,727
Erro Puro	40	0,0019	0,0001		
Total	44	3,7653			

Os limites de quantificação e de detecção estimados foram $0,7856 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ e $0,2357 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, respectivamente. Os resultados da avaliação da precisão do método (Tabela A18) apontam valores de CV% abaixo de 1, tanto para a repetibilidade intradia, quanto para a precisão inter-dias. Os resultados do estudo de exatidão do método analítico (Tabela A19) indicam uma recuperação média de 101,5 %.

TABELA A18. Análise da precisão do método analítico para determinação de carbamazepina em solução.

Repetibilidade	Parâmetro		
	Média ($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)	DP	CV%
Dia 1	10,023	0,056	0,56
Dia 2	10,142	0,064	0,63
Dia 3	9,956	0,081	0,81
Precisão inter-dias	10,040	0,094	0,94

TABELA A19. Análise da exatidão do método analítico para quantificação de carbamazepina em solução ($\bar{x} \pm \text{CV}\%$).

Soluções	Amostra ($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)	Contaminante ($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)	Recuperado (%)
SR1	10,00	2,50	100,67 \pm 1,15
SR2	10,00	3,75	101,78 \pm 2,01
SR3	10,00	5,00	102,06 \pm 2,13

CAPÍTULO 3: Aplicação do processo validado no estudo de formulação de um fármaco-modelo (Carbamazepina).

Para o doseamento da CBZ nos testes de dissolução, considerou-se o efeito batocrômico ocasionado pela presença de laurilsulfato de sódio, à 1 % (p/v), presente no meio de dissolução (Figura A1). O deslocamento de 2 nm, sem alteração na intensidade de absorção, foi considerado irrelevante, não justificando uma validação adicional, sendo as diferenças compensadas pela utilização, em todos os ensaios, de solução padrão de CBZ no meio de dissolução e comprimento de onda de 288 nm.

CONCLUSÃO

O método analítico para determinação de carbamazepina em solução se mostrou específico, linear, sensível, preciso e exato (ICH, 2005), permitindo o seu emprego como ferramenta analítica.

ANEXO C3-II: Caracterização tecnológica das matérias-primas carbamazepina e macrogol 8000 e dos comprimidos obtidos por compressão direta

ANEXO C3-II: Caracterização tecnológica das matérias-primas Carbamazepina e Macrogol 8000 e dos comprimidos obtidos por compressão direta.

METODOLOGIA

Análise do tamanho de partícula

Ensaio realizado de acordo com método 2.3 *Particle size analysis* descrito no Capítulo 2. Para análise do tamanho de partícula do macrogol 8000 pelo método de tamisação, os tamanhos de abertura empregados foram: 106, 250, 425, 500 e 600 μm . Os resultados expressam a média de três determinações.

Perda por dessecação

De acordo com método 2.4 *Loss on drying* descrito no Capítulo 2. Os resultados expressam a média de três determinações.

Densidade real, a granel e de compactação

De acordo com método 2.5 *Density studies* descrito no Capítulo 2. Os resultados expressam a média de três determinações.

Determinação dos índices de empacotamento particular

De acordo com método 2.6 *Powder compressibility* descrito no Capítulo 2. Os resultados expressam a média de três determinações.

Determinação do peso e resistência ao esmagamento radial dos comprimidos

De acordo com método 2.8 *Resistance to radial crushing* descrito no Capítulo 2. Os resultados expressam a média de dez determinações.

Determinação do tempo de desintegração dos comprimidos

O tempo de desintegração foi determinado em água a 37 ± 1 °C, empregando desintegrador (Nova Ética, 301-AC, Brasil) com dimensões consoantes ao preconizado pela F. Bras. IV (1988). Os resultados expressam a média de seis determinações.

CAPÍTULO 3: Aplicação do processo validado no estudo de formulação de um fármaco-modelo (Carbamazepina).

Análise do teor de carbamazepina nos comprimidos

Para o doseamento dos compactos obtidos, procedeu-se a preparação apropriada de soluções amostrais e cálculo do teor de fármaco mediante relação obtida pela equação de regressão linear de acordo com método validado. Os resultados apresentados expressam a média de seis determinações.

RESULTADOS

Análise do tamanho de partícula

A análise do tamanho de partícula da CBZ realizada por difratometria laser, empregando óleo de silicone (Delaware, 350 CTKS, Brasil), resultou em um diâmetro médio de $7,137 \pm 0,7276 \mu\text{m}$. A amplitude da distribuição apresentou valores $D_{10\%}$ de $1,127 \pm 0,1193 \mu\text{m}$ e $D_{90\%}$ de $12,350 \pm 1,4599 \mu\text{m}$.

A análise do tamanho de partícula do PEG 8000 realizada por tamisação (F. Bras. IV, 1988) resultou em um diâmetro médio de $345,67 \pm 4,975 \mu\text{m}$ com amplitude de distribuição $D_{16\%}$ de $109,86 \pm 2,097 \mu\text{m}$ e $D_{84\%}$ de $581,48 \pm 7,864 \mu\text{m}$.

Propriedades tecnológicas das matérias-primas

A tabela A20 sumariza os resultados encontrados na caracterização tecnológica das matérias-primas.

TABELA A20. Caracterização tecnológica das matérias-primas carbamazepina e macrogol 8000. Valores $\bar{x} \pm s$ (CV%). *ND: não disponível.

Propriedade	Carbamazepina	Macrogol 8000
Perda por dessecação (%)	$0,09 \pm 0,001$ (1,11)	ND*
Densidade real ($\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$)	$1,239 \pm 0,013$ (1,05)	ND*
Densidade bruta ($\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$)	$0,237 \pm 0,004$ (1,69)	$0,542 \pm 0,006$ (1,11)
Densidade de compactação ($\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$)	$0,416 \pm 0,005$ (1,20)	$0,648 \pm 0,009$ (1,39)
Índice de Hausner	$1,753 \pm 0,023$ (1,31)	$1,196 \pm 0,003$ (0,25)
Índice de Carr (%)	$43,03 \pm 0,63$ (1,46)	$16,39 \pm 0,24$ (1,46)
Índice de densificação (cm^{-3})	$27,62 \pm 0,49$ (1,77)	$6,25 \pm 0,82$ (13,12)

CAPÍTULO 3: Aplicação do processo validado no estudo de formulação de um fármaco-modelo (Carbamazepina).

Caracterização tecnológica dos comprimidos

A Tabela 1, contida no item 2.2 *Experimental design* no Capítulo 3, resume os resultados obtidos na caracterização tecnológica dos comprimidos de carbamazepina. O peso médio dos comprimidos entre as formulações variou de 248,4 à 255,2 mg, enquanto que a dureza média variou de 48,7 à 95,4 N. Observa-se variação no tempo médio de desintegração, característico de cada formulação, variando de 0,22 à 81,50 minutos. O teor de CBZ (tabela A21) variou de 90,2 à 105,9 %. Com excessão do tempo de desintegração, todas as características avaliadas estão de acordo com o preconizado pela F. Bras. IV (1988).

TABELA A21. Teor percentual de carbamazepina nos comprimidos obtidos para as formulações do desenho experimental. Valores $\bar{x} \pm s$.

Formulação	Teor de CBZ (%)
TF111	96,0 \pm 0,02
TF211	102,8 \pm 0,02
TF311	92,3 \pm 0,02
TF411	95,1 \pm 0,01
TF521	90,2 \pm 0,03
TF621	98,5 \pm 0,01
TF721	101,3 \pm 0,01
TF821	101,5 \pm 0,03
TF901	105,9 \pm 0,03

ANEXO C3-III: Avaliação das formulações empregando delineamento experimental simplex

ANEXO C3-III: Avaliação das formulações empregando delineamento experimental simplex

METODOLOGIA

O desenho experimental é representado pelo diagrama simplex (Figura A3), no qual os pontos representam as mistura binárias e ternárias dos componentes Carbamazepina (CBZ), Macrogol 8000 (PEG) e Mistura-padrão (MIS), detalhadas no item 2.2 *Experimental Design*, do capítulo 3. As misturas físicas e os comprimidos foram obtidos conforme especificado no item 2.3 *Preparation of Tablets*, também abordado no capítulo 3.

As variáveis de resposta avaliadas foram Dureza, Tempo de Desintegração, Percentual Dissolvido em 30 minutos (DP30) e Área Sob a Curva entre 5 e 240 minutos (ASC₅₋₂₄₀). A análise estatística foi realizada empregando software estatístico Minitab versão 15.

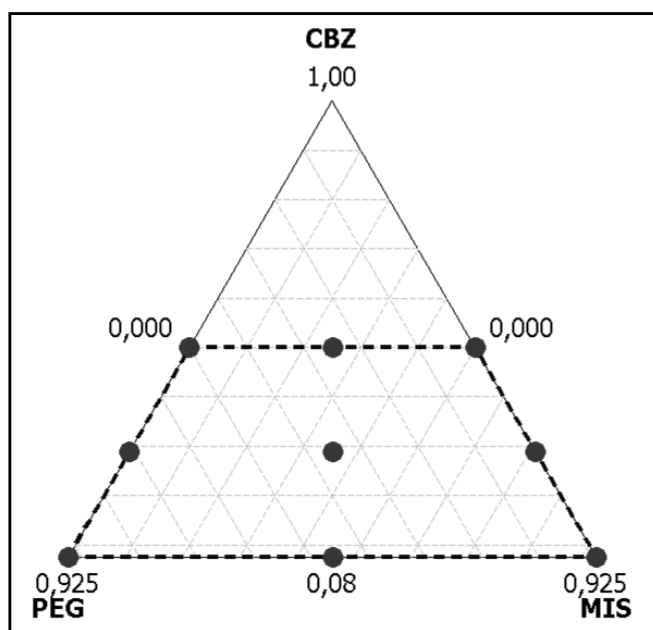


FIGURA A3. Diagrama simplex, em proporções, com campo experimental limitado (---). CBZ– carbamazepina, PEG – macrogol 8000, MIS – mistura-padrão.

RESULTADOS

A média dos dados obtidos para as variáveis de resposta compõem a matriz experimental (Tabela A21), utilizada para a resolução do delineamento simplex.

CAPÍTULO 3: Aplicação do processo validado no estudo de formulação de um fármaco-modelo (Carbamazepina).

TABELA A22. Matriz experimental obtida para o delineamento experimental simplex. CBZ – carbamazepina; PEG – macrogol 8000; MIS – mistura-padrão.

StdOrder	PtType	Blocks	CBZ	PEG	MIS	Dureza (N)	Desintegração (min)	DP30 (%)	ASC (5-240)
1	1	1	0,075	0	0,925	62,17	0,38	82,1628	21543
2	1	1	0,5	0	0,5	91,59	0,26	88,7438	22421
3	1	1	0,075	0,925	0	73,75	15	87,1383	21638
4	1	1	0,5	0,5	0	81,79	81,5	4,4798	10097
5	2	1	0,075	0,4625	0,4625	48,74	15,33	33,3259	17557
6	2	1	0,2875	0	0,7125	58,64	0,33	91,2400	21580
7	2	1	0,2875	0,7125	0	66,49	35,87	14,9737	17984
8	2	1	0,5	0,25	0,25	95,42	14,8	17,6031	7335
9	0	1	0,2875	0,35625	0,35625	62,66	10,42	25,5290	10449

CAPÍTULO 3: Aplicação do processo validado no estudo de formulação de um fármaco-modelo (Carbamazepina).

Análise extraída do software estatístico

Regression for Mixtures: Dureza (N) versus CBZ; PEG; MIS

Estimated Regression Coefficients for Dureza (N)					
Term	Coef	SE Coef	T	P	VIF
cbz	269,0	32,334	*	*	59,869
peg	87,5	6,393	*	*	4,651
mis	67,8	6,393	*	*	4,651
cbz*peg	-374,9	69,765	-5,37	0,033	37,513
cbz*mis	-314,2	69,765	-4,50	0,046	37,513
peg*mis	-128,6	31,574	-4,07	0,055	3,700
cbz*peg*mis	489,5	159,873	3,06	0,092	3,700

S = 4,20982 PRESS = 1557,71
R-Sq = 98,19% R-Sq(pred) = 20,52% R-Sq(adj) = 92,77%

Analysis of Variance for Dureza (N)

Source	DF	Seq SS	Adj SS	Adj MS	F	P
Regression	6	1924,41	1924,405	320,734	18,10	0,053
Linear	2	1220,23	868,218	434,109	24,49	0,039
Quadratic	3	538,05	694,121	231,374	13,06	0,072
Special Cubic	1	166,12	166,124	166,124	9,37	0,092
Residual Error	2	35,45	35,445	17,723		
Total	8	1959,85				

Regression for Mixtures: Desintegração (min) versus CBZ; PEG; MIS

Estimated Regression Coefficients for Desintegração (min)					
Term	Coef	SE Coef	T	P	VIF
cbz	94,3	97,50	*	*	59,869
peg	-4,1	19,28	*	*	4,651
mis	10,0	19,28	*	*	4,651
cbz*peg	110,9	210,37	0,53	0,651	37,513
cbz*mis	-194,1	210,37	-0,92	0,454	37,513
peg*mis	106,0	95,21	1,11	0,381	3,700
cbz*peg*mis	-793,1	482,08	-1,65	0,242	3,700

S = 12,6941 PRESS = 14656,3
R-Sq = 93,98% R-Sq(pred) = 0,00% R-Sq(adj) = 75,94%

Analysis of Variance for Desintegração (min)

Source	DF	Seq SS	Adj SS	Adj MS	F	P
Regression	6	5034,82	5034,82	839,137	5,21	0,170
Linear	2	2679,83	230,40	115,202	0,71	0,583
Quadratic	3	1918,86	2076,89	692,296	4,30	0,195
Special Cubic	1	436,13	436,13	436,132	2,71	0,242
Residual Error	2	322,28	322,28	161,141		
Total	8	5357,11				

Regression for Mixtures: DP30 (%) versus CBZ; PEG; MIS

Estimated Regression Coefficients for DP30 (%)					
Term	Coef	SE Coef	T	P	VIF
cbz	79,5	75,14	*	*	59,869
peg	114,3	14,86	*	*	4,651
mis	80,9	14,86	*	*	4,651
cbz*peg	-396,3	162,13	-2,44	0,134	37,513
cbz*mis	38,9	162,13	0,24	0,833	37,513
peg*mis	-210,3	73,37	-2,87	0,103	3,700
cbz*peg*mis	-245,4	371,52	-0,66	0,577	3,700

S = 9,78303 PRESS = 9046,39
R-Sq = 98,23% R-Sq(pred) = 16,53% R-Sq(adj) = 92,94%

CAPÍTULO 3: Aplicação do processo validado no estudo de formulação de um fármaco-modelo (Carbamazepina).

Analysis of Variance for DP30 (%)

Source	DF	Seq SS	Adj SS	Adj MS	F	P
Regression	6	10646,9	10646,88	1774,48	18,54	0,052
Linear	2	4020,3	334,46	167,23	1,75	0,364
Quadratic	3	6584,8	4569,93	1523,31	15,92	0,060
Special Cubic	1	41,7	41,75	41,75	0,44	0,577
Residual Error	2	191,4	191,42	95,71		
Total	8	10838,3				

Regression for Mixtures: ASC5-240 versus CBZ; PEG; MIS

Estimated Regression Coefficients for ASC5-240

Term	Coef	SE Coef	T	P	VIF
cbz	-1532	15622	*	*	59,869
peg	24201	3089	*	*	4,651
mis	18989	3089	*	*	4,651
cbz*peg	-1109	33706	-0,03	0,977	37,513
cbz*mis	49751	33706	1,48	0,278	37,513
peg*mis	2473	15255	0,16	0,886	3,700
cbz*peg*mis	-276345	77240	-3,58	0,070	3,700

S = 2033,89 PRESS = 360073727
 R-Sq = 97,01% R-Sq(pred) = 0,00% R-Sq(adj) = 88,06%

Analysis of Variance for ASC5-240 (component proportions)

Source	DF	Seq SS	Adj SS	Adj MS	F	P
Regression	6	268870270	268870270	44811712	10,83	0,087
Linear	2	95814523	18980755	9490377	2,29	0,304
Quadratic	3	120104500	53552432	17850811	4,32	0,194
Special Cubic	1	52951248	52951248	52951248	12,80	0,070
Residual Error	2	8273425	8273425	4136713		
Total	8	277143695				

Devido à ausência de replicações dos pontos experimentais, os modelos matemáticos não puderam ser validados. Deste modo, pode-se apenas, realizar uma análise qualitativa do experimento. Para a variável Dureza, observa-se uma interação negativa entre os componentes binários, entretanto esta variável é fortemente influenciada positivamente pela interação dos três componentes. Avaliando-se a variável Tempo de Desintegração, observa-se interação positiva entre CBZ-PEG e entre PEG-MIS, refletindo no aumento do tempo de desintegração quando estes componentes estão presentes. A interação CBZ-MIS e CBZ-PEG-MIS exerce efeito negativo sobre esta variável. Para DP30, apenas a interação CBZ-MIS possui efeito positivo. As demais interações possuem forte efeito negativo sobre DP30. Para a variável ASC₅₋₂₄₀, observa-se que as interações CBZ-MIS e PEG-MIS exercem efeito positivo, refletindo em maior área, entretanto, as interações CBZ-PEG e CBZ-PEG-MIS possuem forte efeito negativo sobre esta variável.

CAPÍTULO 3: Aplicação do processo validado no estudo de formulação de um fármaco-modelo (Carbamazepina).

De modo a visualizar estes resultados, gráficos de contornos para as variáveis foram obtidos (Figura A4). A análise corrobora com os resultados dos experimentos de dissolução e indica, claramente, o efeito sinérgico negativo dos componentes PEG e MIS sobre a velocidade de dissolução da CBZ.

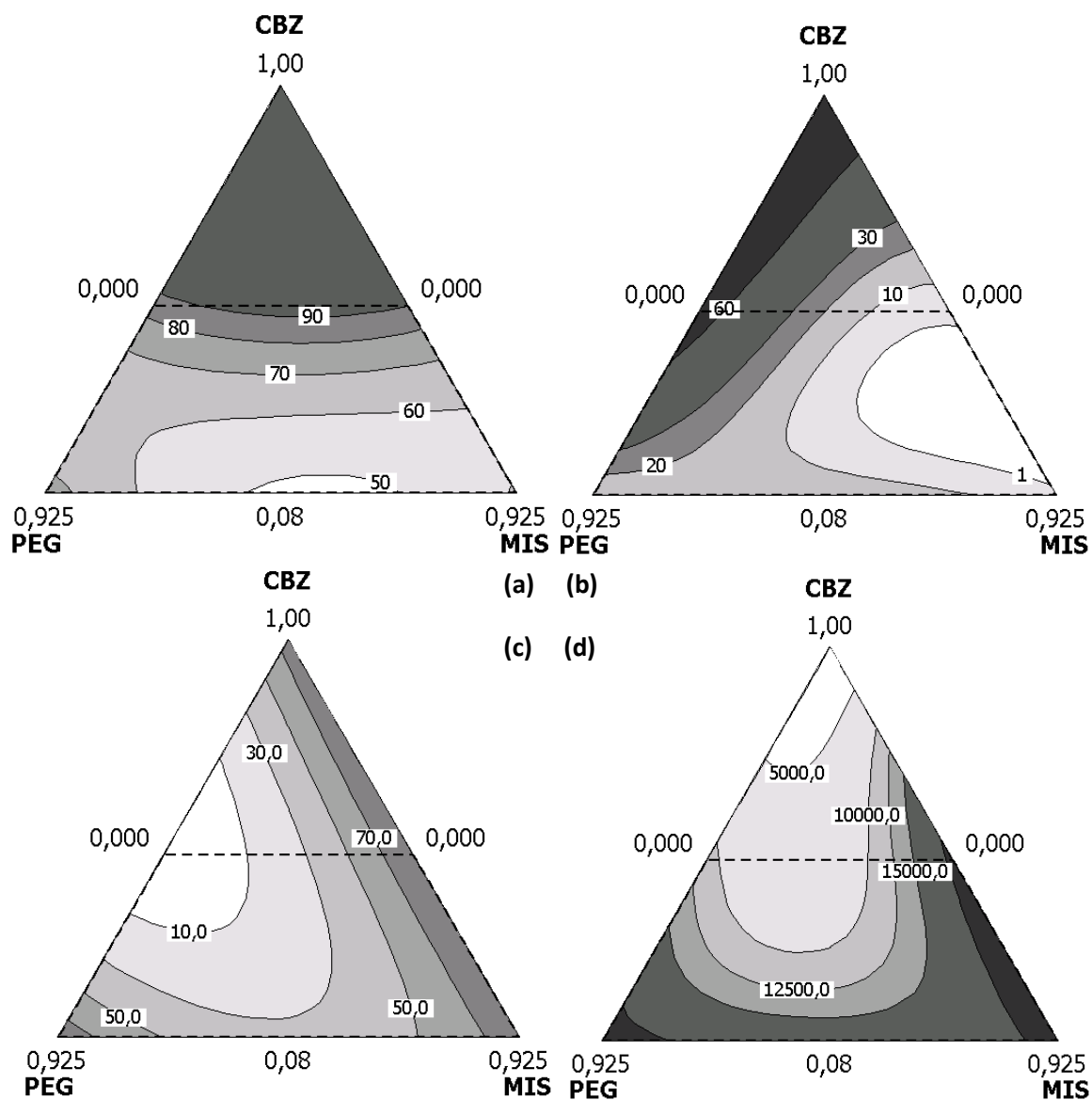


FIGURA A4. Gráficos de contornos obtidos para as variáveis de resposta Durezza (a), Tempo de Desintegração (b), DP30 (c) e ASC₅₋₂₄₀ (d).

DISCUSSÃO FINAL

Discussão final

Os estudos de formulação de formas farmacêuticas sólidas constituem uma etapa importante no processo de desenvolvimento de novos produtos. Nesta etapa, o(s) fármaco(s) e os adjuvantes farmacêuticos são avaliados com o intuito de melhorar ou otimizar uma formulação, tendo por base características de qualidades previamente definidas. Embora a literatura aborde inúmeros estudos de formulação, são raros os que fazem referência ao emprego de equipamentos devidamente qualificados.

Os estudos de qualificação de equipamentos e validação de processos farmacêuticos são amplamente exigidos por agências regulatórias para fins de registro e comercialização. Destaca-se o fato de serem poucas as informações específicas disponíveis na literatura especializada. Uma provável explicação seria a complexidade advinda da peculiaridade dos equipamentos e processos e da heterogeneidade nos procedimentos empregados nestes estudos. Ainda assim, é possível estabelecer exemplos de abordagens gerais fazendo uso de determinadas ferramentas estatísticas de fácil acesso (CLOUD, 1998).

Assim como o equipamento analítico deve estar qualificado para que os dados obtidos em métodos analíticos sejam válidos e reprodutíveis, os equipamentos críticos de produção devem ter seu desempenho avaliado para que os resultados dos estudos de formulação possam ser assegurados.

No sentido de acrescentar subsídios ao tema, no presente trabalho é proposta uma metodologia para qualificar o desempenho de uma máquina de comprimir rotativa de escala piloto e validar o processo de compressão direta, empregando uma mistura física de adjuvantes farmacêuticos de referência, devidamente caracterizada. O emprego de uma mistura de adjuvantes padronizada, aliado às técnicas estatísticas racionalmente selecionadas permite a avaliação do equipamento em reais condições de operação, ao mesmo tempo em que são gerados dados e informações que permitem caracterizar tanto o equipamento quanto o processo de compressão.

Os estudos de caracterização dos adjuvantes selecionados e da mistura física obtida foram conduzidos empregando técnicas oficiais ou reconhecidas, de modo

que as características de qualidade da mistura padronizada fossem reprodutíveis. Os subsídios assim colhidos permitem o controle dos fatores de variação referentes à matéria-prima, viabilizando assim a qualificação continuada do mesmo equipamento, ou, eventualmente, a comparação entre equipamentos similares. A observância do exposto acima é importante, visto que os experimentos de qualificação e validação visam a caracterização dos parâmetros do equipamento e processo.

A qualificação do desempenho da máquina de comprimir por meio de experimentos estatísticos com variação de um parâmetro por vez resultou na observação do efeito de cada parâmetro do equipamento em diferentes variáveis de resposta. A validade e reprodutibilidade dos experimentos podem ser verificadas empregando ANOVA de duas entradas. Dessa forma foi também possível verificar a influência diferenciada que cada variável estudada teve sobre a qualidade do produto, como foi o caso da Altura de Rodete Superior, Volume da Câmara e Velocidade da Platina. Do mesmo modo, ficou evidente que a sensibilidade das variáveis de saída foi diferenciada e, em alguns casos, pode induzir a uma avaliação supradimensionada da sua importância.

A capacidade do equipamento em produzir comprimidos com características de qualidade previamente definidas pode ser determinada por meio do controle estatístico do processo e análise da capacidade.

As informações obtidas na qualificação do equipamento asseguram que estudos de formulação subsequentes originam resultados confiáveis, de modo que os complexos farmacêuticos sob investigação possam ser devidamente avaliados. Com o intuito de aplicar os resultados obtidos na etapa de qualificação, um estudo de formulação de um fármaco-modelo (Carbamazepina) foi planejado mediante auxílio do delineamento experimental simplex, amplamente utilizado em experimentos com misturas.

Previamente ao estudo de formulação, um método analítico por espectrofotometria UV/Vis, para doseamento da carbamazepina em solução e nas formulações foi validado. O método se apresentou de acordo com os parâmetros de validação recomendados e pode ser empregado satisfatoriamente para a análise

das formulações. A caracterização físico-química e tecnológica do fármaco-modelo e macrogol 8000 também foram realizadas previamente ao estudo de formulação. Com estes ensaios, a carbamazepina empregada foi caracterizada como sendo a forma cristalina β .

Para o doseamento da carbamazepina nos testes de dissolução um leve efeito batocrômico de 2nm foi considerado irrelevante, não justificando uma validação adicional, sendo as diferenças compensadas pela utilização, em todos os ensaios, de solução padrão de CBZ no mesmo meio de dissolução.

No estudo de formulação, nove misturas foram obtidas e avaliadas físico-quimicamente por meio de métodos espectroscópicos, térmicos e cristalográficos. Ensaio do perfil de liberação *in vitro* do fármaco-modelo foram conduzidos e micrografias eletrônicas realizadas com o intuito de observar o efeito de cada adjuvante, em diferentes concentrações, sobre o fármaco-modelo em comprimidos. Os resultados conjuntos da aplicação dos métodos supramencionados permitem explicar de forma coerente a dissolução retardada da CBZ na presença de macrogol 8000 associado à celulose microcristalina. Esse resultado, embora discrepante com o uso do macrogol de elevada massa molecular como solubilizantes de fármacos de escassa solubilidade – como a CBZ – deriva da alteração do hábito cristalino do fármaco, contudo, sem constatação da formação de novos polimorfos.

No contexto geral, fica demonstrada neste trabalho a relevância do uso de equipamento qualificado em estudos, quer seja de formulação ou de controle de qualidade. Mediante este tipo de abordagem os resultados obtidos ficam salvaguardados de qualquer viés devido ao equipamento, permitindo segregar, claramente, variável de formulação das variáveis de processo e equipamento.

CONCLUSÕES

Conclusões

- A mistura física, à base de adjuvantes de características tecnológicas conhecidas, mostrou-se válida como um consistente instrumento da qualificação de uma máquina de comprimir rotativa;
- A qualificação do desempenho de uma máquina de comprimir em escala piloto demonstrou que os parâmetros analisados produzem o efeito esperado e de forma reprodutível, nas variáveis de resposta estudadas;
- A avaliação do equipamento no tempo de funcionamento demonstrou que o processo esteve sob controle estatístico, não apresentou tendência e possui elevada capacidade em originar produtos com características de qualidade previamente determinadas;
- A carbamazepina empregada no estudo de formulação foi caracterizada como polimorfo III (β);
- Não foram encontrados indícios de transformação polimórficas da carbamazepina decorridos do processo de compressão;
- Comprimidos contendo apenas carbamazepina e celulose microcristalina, apresentaram perfil de dissolução característico de liberação imediata;
- O aumento da proporção de macrogol 8000 sobre a carbamazepina elevou a liberação do fármaco de comprimidos obtidos da mistura física dos dois componentes, originando um perfil de dissolução de liberação rápida;
- Os comprimidos obtidos da mistura física de carbamazepina, macrogol 8000 e celulose microcristalina apresentaram perfis de dissolução característicos de liberação prolongada;
- As fotomicrografias dos comprimidos, seus componentes e do resíduo da dissolução indicam que mudança no hábito cristalino da CBZ durante o processo de dissolução pode ser responsável pelo perfil de liberação inesperado. O efeito observado mostrou estar relacionado ao aumento na proporção do fármaco.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Referências Bibliográficas

- ALENCAR J.R.B.; SOUZA JÚNIOR M.B.; ROLIM NETO P.J.; LOPES C.E. Uso de controle estatístico de processo (CEP) para validação de processo de glibenclamida comprimidos. **Revista Brasileira de Farmácia**, n.85, p.115-119, 2004.
- ALENCAR J.R.B.; SOUZA JÚNIOR M.B.; ROLIM NETO P.J.; LOPES C.E. Uso de controle estatístico de processo para avaliação da estabilidade e validação da fase de compressão de formas farmacêuticas sólidas. **Acta Farmacéutica Bonaerense**, n.24, p.426-35, 2005.
- BELDA, P.M.; MIELCK, J.B. The tableting machine as an analytical instrument: qualification of the measurement devices for punch forces and validation of the calibration procedures. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**. v.46, p.381-395, 1998.
- BISSEL, A.F. How Reliable is Your Capability Index?. **Applied Statistics**. v.39, p.331-340, 1990.
- BOLHUIS, G.K.; CHOWHAN, Z.T. Materials for Direct Compaction. In: ALDERBORN, G.; NYSTRÖM, C. (Ed.). **Pharmaceutical Powder Compaction Technology**, New York: Marcel Dekker. 1996. Cap. 14. p. 419-500.
- BRASIL, Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Resolução de Diretoria Colegiada nº 210 de 04 de agosto de 2003, **Diário Oficial da República Federativa do Brasil** de 14.08.2003.
- BRITTAIN, H.G. Fluorescence Studies of the Transformation of Carbamazepine Anhydrate Form III to its Dihydrate Phase. **Journal of Pharmaceutical Sciences**. v.93, p.375-383, 2003.
- CHANDRA, M. J. **Statistical Quality Control**. 1st ed. Boca Raton: CRC, 2001. 296p.
- CHAO, A.Y.; DOEHREN, P.V.; FORBES, F.S.J.; JOHNSON, R.F. Prospective Process Validation. In: BERRY, I.R.; NASH, R.A. (Ed.). **Pharmaceutical Process Validation**, 2nd ed. New York: Marcel Dekker, 1993. Cap.7, p.227-248.
- CLOUD, P. **Pharmaceutical Equipment Validation: The Ultimate Qualification Guidebook**. 1st ed. Boca Raton: CRC, 1998. 456 p.
- FARMACOPÉIA Brasileira, 4. ed. São Paulo: Atheneu, 1988.
- FARMACOPÉIA Brasileira, 4. ed. São Paulo: Atheneu, 2000. p.87.
- FERENC, B.M.; KOT, L.; THOMAS, R. Equipment Validation. In: BERRY, I.R.; NASH, R.A. (Ed.). **Pharmaceutical Process Validation**, 2nd ed. New York: Marcel Dekker Inc., 1993. Cap.11, p.351-368.
- GALICHET, L.Y. (Ed.). **Clarke's analysis of drugs and poisons in pharmaceuticals, body fluids and postmortem material**. 3rd ed. v.2. London: Pharmaceutical Press, 2004. 1935p.

Referências Bibliográficas

- GOUTTE, F.; GUEMGUEM, F.; DRAGAN, C.; VERGNAULT, G.; WEHRLÉ, P. Power of Experimental Design Studies for the Validation of Pharmaceutical Processes: Case Study of a Multilayer Tablet Manufacturing Process. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v.28, p.841-848, 2002.
- HIMES, V.L.; MIGHELL, A.D.; DE CAMP, W.H. Structure of Carbamazepine: 5*H*-dibenz[*b,f*]azepine-5-carboxamide. **Acta of Crystallography B**, v.37, p.2242-2245, 1981.
- HOBLITZELL, J. R.; RHODES, C. T. Instrumented tablet press studies on the effect of some formulation and processing variables on the compaction process. **Drug Development and Industrial Pharmacy**. v.16, p.469-507, 1990.
- HOFFMANN, K. **Eine Einführung in die Technik des Messens mit Dehnungsmessstreifen**. 1. Aufl. Alsbach: Drach, 1987. 291p.
- INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONIZATION, **ICH Harmonized Tripartite Guideline**, Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology Q2(R1), 2005. Disponível em <<http://www.ich.org/cache/compo/363-272-1.html>>, acessado em 10.05.2008.
- JACHOWICZ, R.; NÜRNBERG, E.; PIESZCZEK, B.; KLUCZYKOWSKA, B.; MACIEJEWSKA, A. Solid dispersion of ketoprofen in pellets. **International Journal of Pharmaceutics**. v.206, p.13-21, 2000.
- JURAN, J.M. Early SQC: A Historical Supplement. **Quality Progress**. v.30, p.73-81, 1997.
- KAPSI, S.G.; AYRES, J.W. Processing factors in development of solid solution formulation of itraconazole for enhancement of drug dissolution and bioavailability. **International Journal of Pharmaceutics**. v.229, p.193-203, 2001.
- KNOEHEL, E.L.; SPERRY, C.C.; ROSS, H.E.; LINTNER, C.J. Instrumented Rotatory Tablet Machines I. Design, Construction, and Performance as Pharmaceutical Research and Development Tools. **Journal of Pharmaceutical Sciences**. v.56, n.1, p.109-115, 1967.
- KOBAYASHI, Y.; ITO, S.; ITAI, S.; YAMAMOTO, K. Physicochemical properties and bioavailability of carbamazepine polymorphs and dihydrate. **International Journal of Pharmaceutics**. v.193, p.137-146, 2000.
- KOROLKOVAS, A.; ALBUQUERQUE, F.F.; CUNHA, B.C.A. **Dicionário Terapêutico Guanabara**. 11. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004.
- LACY, C.F.; ARMSTRONG, L.L.; GOLDMAN, M.P.; LANCE, L.L. **Drug information handbook international: A Comprehensive Resource for all Clinicians and Healthcare Professionals**. 14th ed. Hudson: Lexi-Comp, 2006. 2426p.

Referências Bibliográficas

- LEFEBVRE, C.; GUYOT-HERMANN, A.M.; DRAGUET-BRUGMANS, M; BOUCHE, R.; GUYOT, J.C. Polymorphic transitions of carbamazepine during grinding and compression. **Drug Development and Industrial Pharmacy** v.12, p.1913-1927, 1986.
- LEUNER, C.; DRESSMAN, J. Improving drug solubility for oral delivery using solid dispersions. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**. v.50, p.47-60, 2000.
- LIMA, A.A.N.; LIMA, J.R.; SILVA, J.L.; ALENCAR, J.R.B.; SOARES-SOBRINHO, J.L.; LIMA, L.G.; ROLIM-NETO, P.J. Aplicação do controle estatístico de processo na indústria farmacêutica. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v.27, n.3, p.177-187, 2006.
- LIN, C-W.; CHAM, T-M. Effect of particle size on the available surface area of nifedipine from nifedipine-PEG 6000 solid dispersions. **International Journal of Pharmaceutics** v.127, p.261-272, 1996.
- LOFTUS, B.T. The Regulatory Basis for Process Validation. In: BERRY, I.R.; NASH, R.A. (Ed.). **Pharmaceutical Process Validation**, 2nd ed. New York: Marcel Dekker, 1993. Cap.1, p.1-8.
- LUCAS, J.M.; SACCUCCI, M.S. Exponentially weighted moving average control schemes: Properties and enhancements. **Technometrics**. v.32, p.1-29, 1990.
- MONTGOMERY, D.C. **Introdução ao Controle Estatístico da Qualidade**, 4. Ed. Rio de Janeiro: LTC, 2004. 538 p.
- MURA, P.; MANDERIOLI, A.; BRAMANTI, G.; CECCARELI, L. Properties of solid dispersions of naproxen in various polyethylene glycols. **Drug Development and Industrial Pharmacy** v.22, p.909-916, 1996.
- NAIR, R.; GONEN, S.; HOAG, S.W. Influence of polyethylene glycol and povidone on the polymorphic transformation and solubility of carbamazepine. **International Journal of Pharmaceutics**. v.240, p.11-22, 2002.
- NASH, R.A. Process Validation: A 17-Year Retrospective of Solid-Dosage Forms. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v.22, p.25-34, 1996.
- NELSON, L.S. The Shewhart Control Chart – Tests for Special Causes. **Journal of Quality Technology**. v.16, n.4, p.237-239, 1984.
- ÖZKAN, Y; DOGANAY, N.; DIKMEN, N.; ISIMER, A. Enhanced release of solid dispersions of etodolac in polyethylene glycol. **II Farmaco** v.55, p.433-438, 2000.
- PALMIERI, G.F.; JOIRIS, E.; BONACUCINA, G.; CESPI, M.; MERCURI, A. Differences between eccentric and rotary machines in the evaluation of powder densification behavior. **International Journal of Pharmaceutics**. v.298, p.164-175, 2005.

Referências Bibliográficas

- PARFITT, K. (Ed.) **Martindale: The complete drug reference**. 32th ed. London: Pharmaceutical Press, 1999. 2315p.
- RIFINO, C.B. Process Validation and Quality Assurance. In: BERRY, I.R.; NASH, R.A. (Ed.). **Pharmaceutical Process Validation**, 2nd ed. rev. & expanded. New York: Marcel Dekker, 1993. Cap.6, p.189-226.
- RODRÍGUEZ-HORNEDO, N.; MURPHY, D. Surfactant-Facilitated Crystallization of Dihydrate Carbamazepine during Dissolution of Anhydrous Polymorph. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v.93, n.2, p.449-460, 2004.
- RUDOLPH, J.S. Validation of Solid Dosage Forms. In: BERRY, I.R.; NASH, R.A. (Ed.). **Pharmaceutical Process Validation**, 2nd ed. New York: Marcel Dekker, 1993. Cap.5, p.167-188.
- RUSTICHELLI, C.; GAMBERINI, G.; FERIOLI, V.; GAMBERINI, M.C.; FICARRA, R.; TOMMASINI, S. Solid-state study of polymorphic drugs: carbamazepine. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**. v.23, p.41-54, 2000.
- SCHMUSCH, W. **Elektronische Messtechnik: Prinzipien, Verfahren, Schaltungen**. 2. Aufl. Würzburg: Vogel, 1991. 370p.
- SOARES, L.A.L.; PETROVICK, P.R.; Física da Compressão. **Caderno de Farmácia**. v.15, n.2, p.65-79, 1999.
- TRUBINSKI, C.J. Retrospective Process Validation. In: BERRY, I.R.; NASH, R.A. (Ed.). **Pharmaceutical Process Validation**, 2nd ed. New York: Marcel Dekker, 1993. Cap.8, p.249-297.
- UNITED STATES Food and Drug Administration: **Guideline on General Principles of Process Validation**, Rockville: Maryland, 1987.
- UNITED STATES pharmacopeia**. 31st ed. Rockville: United States Pharmacopoeia Convention, 2008.
- VASCONCELOS, T; SARMENTO, B.; COSTA, P. Solid dispersions as strategy to improve oral bioavailability of poor water soluble drugs. **Drug Discovery Today**. v.12, p.1068-1076, 2007.
- VENKATARAM, S.; KHOHLOKWANE, M.; BALAKRISHNAN, S.; LITKE, A.; LEPP, H. Tablet compression force measurement using strain gauges. **Pharmaceutica Acta Helvetiae**. v.71, p.329-334, 1996.
- VERHEYEN, S.; BLATON, N.; KINGET, R.; VAND DEN MOOTER, G., Mechanism of increased dissolution of diazepam and temazepam from PEG 6000 solid dispersions. **International Journal of Pharmaceutics**. v.249, p.45-58, 2002.
- VOIGT, R.; **Pharmazeutische Technologie für Studium und Beruf**. 9. Aufl.. Stuttgart: Deutsche Apotheker, 2000.
- WHO, Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations; **WHO Technical Report Series 937**, 40th Ed., WHO Press: Geneva, 2006.

Referências Bibliográficas

- WHO, Global Programme for Vaccines and Immunization, **A WHO Guide to Good Manufacturing Practice (GMP) requirements. Part 2: Validation**, WHO Press: Geneva, 1997.
- WOODALL, W.H.; ADAMS, B.M. The Statistical Design of CUSUM Charts. **Quality Engineering**. v.5, p.559-570, 1993.
- WRAY, P.E.; The Physics of Tablet Compaction Revisited. **Drug Development and Industrial Pharmacy**. v.18, p.627-658, 1992.
- YLIRUUSI, J.K.; ANTIKAINEN, O.K. New Parameters Derived from Tablet Compression Curves. Part I. Force-Time Curve. **Drug Development and Industrial Pharmacy**. v.23, p.69-79, 1997.
- ZERROUK, N.; CHEMTOB, C.; ARNAUD, P. TOSCANI, S.; DUGUÉ, J. In vitro and in vivo evaluation of carbamazepine-PEG 6000 solid dispersions. **International Journal of Pharmaceutics**. v.225, p.49-62, 2001a.
- ZERROUK, N.; TOSCANI, S.; GINES-DORADO, J. M.; CHEMTOB, C.; CEÓLIN, R.; DUGUÉ, J. Interactions between carbamazepine and polyethylene glycol (PEG) 6000: characterizations of the physical, solid dispersed and eutectic mixtures. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**. v.12, p.395-404, 2001b.