

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

**Desenvolvimento de comprimidos de clozapina
obtidos pelo método de compressão direta**

TIAGO RAFAEL SAUSEN

PORTO ALEGRE, 2007

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

Desenvolvimento de comprimidos de clozapina obtidos pelo método de compressão direta

Dissertação apresentada por **Tiago Rafael Sausen**
para a obtenção do GRAU DE MESTRE
em Ciências Farmacêuticas.

Orientador: Prof. Dr. Paulo Eduardo Mayorga Borges

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, em nível de – Produção e Controle de Qualidade de Produtos Farmacêuticos – da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul e aprovada em 03.07.2007, pela Banca Examinadora constituída por:

Prof. Dr. George González Ortega
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Prof. Dr. Pedro Ros Petrovick
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Dr. Whocely Victor de Castro
Fundação Ezequiel Dias – Minas Gerais

S255d Sausen, Tiago Rafael
Desenvolvimento de comprimidos de clozapina obtidos pelo método de compressão direta / Tiago Rafael Sausen – Porto Alegre : UFRGS, 2007. - 136 p.: il., gráf., tab.

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

1. Farmacologia. 2. Clozapina. 3. Comprimidos: compressão direta. I. Mayorga Borges, Paulo Eduardo. II. Título.

CDU: 615:453

Bibliotecária responsável:

Claudia da Silva Gonçalves, CRB 10/1012

Esse trabalho foi desenvolvido no Laboratório de Desenvolvimento Galênico (LDG), empregando equipamentos do Centro de Desenvolvimento Tecnológico Farmacêutico (CDTF) e da Central Analítica da Faculdade de Farmácia da UFRGS e da Almapal S.A., de São Paulo/SP, com suporte financeiro da Fundação Ezequiel Dias (FUNED) do estado de Minas Gerais, a quem expresso nossos agradecimentos.

“I tell you folks

It's harder than it looks

It's a long way to the top”

(Angus Young, Malcolm Young, Bon Scott)

Agradecimentos

Ao meu orientador, Professor Dr. Paulo Mayorga, pela confiança no meu trabalho, pela amizade demonstrada, pela orientação e incentivo ao meu crescimento profissional.

Aos professores Dr. George Ortega e Dr. Pedro Ros Petrovick pelo apoio e contribuição ao meu trabalho.

Aos meus amigos do Laboratório de Desenvolvimento Galênico, Ana Paula, Angélica, Bárbara, Cabral, Camila, Cléverson, Daniel, Francilene, Giovana, Giovanni, Gizele, Greice, Gustavo Borré, Gustavo Petrovick, Janine, Juliana, Liege, Lísias, Maria, Maria Paula, Maribete, Mariana Meurer, Mariana Petry, Olívia, Samuel, Rafael, Renata, Roberta, Simone e Vinícius, pelos auxílios prestados nos momentos necessários e pela ótima convivência tanto dentro como fora do laboratório nos demais momentos.

Aos demais colegas do Curso de Pós-Graduação pelo auxílio prestado quando necessário e pela amizade.

Às secretárias da Faculdade de Farmácia, Ana Jussara, Dejanira, Fátima e Zuleica pela ajuda e amizade demonstrada nesses anos.

À Fundação Ezequiel Dias (FUNED – MG) pelo apoio logístico, tecnológico e financeiro.

Ao pessoal da Almapal S.A, em especial Alejo Palácios, José Fabiano Ferrer e Valdecira Mendes por disponibilizarem e auxiliarem na utilização da máquina compressora.

Aos meus pais, Joarez e Liria, pelo amor incondicional sempre demonstrado e por servirem de exemplo como pessoas que tentarei seguir para sempre.

A minha irmã, Tanise, por me acompanhar nessa jornada, pelo seu carinho comigo e saiba que sempre estarei pronto para te ajudar.

SUMÁRIO

Lista de Tabelas	xiii
Lista de Figuras	xvii
Lista de Anexos	xix
Lista de Abreviaturas	xxi
Resumo	xxiii
Abstract	xxv
1. INTRODUÇÃO	1
2. OBJETIVOS	5
2.1. <i>Objetivo geral</i>	7
2.2. <i>Objetivos específicos</i>	7
3. REFERENCIAL TEÓRICO	9
3.1. <i>Obtenção de comprimidos por compressão direta</i>	11
3.2. <i>Clozapina</i>	23
3.2.1 <i>Estudos científicos</i>	26
4. MATERIAIS E MÉTODOS	29
4.1. Materiais	31
4.1.1 <i>Matérias – primas</i>	31
4.1.2 <i>Reagentes, soluções, substâncias de referência</i>	31
4.1.3 <i>Equipamentos</i>	31
4.2. Métodos	32
4.2.1 <i>Caracterização da clozapina</i>	32
4.2.1.1 <i>Perda por dessecação</i>	32
4.2.1.2 <i>Análise granulométrica</i>	32

4.2.1.3	<i>Determinação do ângulo de repouso</i>	33
4.2.1.4	<i>Determinação das densidades bruta e de compactação</i>	33
4.2.1.5	<i>Determinação do fator de Hausner, índice de compressibilidade e compactabilidade</i>	34
4.2.1.6	<i>Validação metodologia analítica por cromatografia líquida de alta eficiência para quantificação da clozapina</i>	35
4.2.2	<i>Caracterização dos adjuvantes farmacêuticos</i>	37
4.2.2.1	<i>Identificação</i>	37
4.2.2.1.1	<i>Croscarmelose sódica</i>	37
4.2.2.1.2	<i>Estearato de magnésio</i>	38
4.2.2.1.3	<i>Celulose microcristalina</i>	38
4.2.2.1.4	<i>Lactose</i>	38
4.2.2.2	<i>Determinação do pH</i>	38
4.2.2.2.1	<i>Croscarmelose sódica</i>	38
4.2.2.2.2	<i>Estearato de magnésio</i>	39
4.2.2.2.3	<i>Dióxido de silício coloidal</i>	39
4.2.2.2.4	<i>Celulose microcristalina</i>	39
4.2.2.2.5	<i>Lactose</i>	39
4.2.2.3	<i>Perda por dessecação</i>	39
4.2.2.4	<i>Determinação das densidades bruta e de compactação, fator de Hausner, índice de compressibilidade e compactabilidade</i>	39
4.2.2.5	<i>Determinação do ângulo de repouso</i>	40
4.2.2.6	<i>Análise granulométrica</i>	40
4.2.3	<i>Desenvolvimento das formulações para compressão direta</i> ...	40
4.2.3.1	<i>Preparação dos complexos farmacêuticos e obtenção dos comprimidos por compressão direta</i>	40

4.2.4	<i>Caracterização dos complexos farmacêuticos</i>	42
4.2.4.1	<i>Determinação da perda por dessecação</i>	42
4.2.4.2	<i>Determinação do ângulo de repouso</i>	42
4.2.4.3	<i>Determinação das densidades bruta e de compactação, fator de Hausner, índice de compressibilidade e compactabilidade</i>	43
4.2.5	<i>Caracterização tecnológica dos comprimidos obtidos</i>	43
4.2.5.1	<i>Determinação da aparência e das dimensões</i>	43
4.2.5.2	<i>Determinação do peso médio</i>	43
4.2.5.3	<i>Determinação da dureza</i>	43
4.2.5.4	<i>Determinação da friabilidade</i>	44
4.2.5.5	<i>Determinação do tempo de desintegração</i>	44
4.2.5.6	<i>Determinação da uniformidade de conteúdo</i>	44
4.2.5.7	<i>Determinação do ensaio de dissolução</i>	45
4.2.5.7.1	<i>Construção da curva analítica</i>	45
4.2.5.7.2	<i>Ensaio de dissolução</i>	45
4.2.5.7.3	<i>Avaliação dos perfis de dissolução</i>	46
4.2.6	<i>Análise estatística</i>	47
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO	51
5.1	<i>Clozapina</i>	53
5.2	<i>Validação da metodologia analítica para quantificação da clozapina</i>	54
5.3	<i>Caracterização da clozapina insumo e da clozapina padrão</i> ...	59
5.2	<i>Caracterização dos adjuvantes farmacêuticos estudados</i>	61
5.2.1	<i>Croscarmelose sódica</i>	62
5.2.2	<i>Estearato de magnésio</i>	63

5.2.3	<i>Dióxido de silício coloidal</i>	65
5.2.4	<i>Celulose microcristalina</i>	66
5.2.5	<i>Lactose</i>	68
5.3	Avaliação tecnológica dos complexos farmacêuticos	70
5.4	Avaliação tecnológica dos comprimidos	79
5.5	Avaliação do perfil de dissolução dos comprimidos	95
5.6	Determinação da equivalência farmacêutica.....	106
6	CONCLUSÕES	113
7	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	119
8	ANEXOS	129

Lista de Tabelas

Tabela 1	Passos na produção de comprimidos por via granulação úmida e por compressão direta	11
Tabela 2	Tipos de celulose microcristalina – Avicel®	17
Tabela 3	Tipos de celulose microcristalina – Microcel®	18
Tabela 4	Parâmetros cromatográficos para quantificação de clozapina por CLAE	35
Tabela 5	Esquema de obtenção da curva padrão de clozapina	36
Tabela 6	Experimento fatorial 2 ² planejado para a obtenção de comprimidos de clozapina	41
Tabela 7	Desenho composto central planejado para a obtenção de comprimidos de clozapina por compressão direta	41
Tabela 8	Matriz experimental do desenho composto central com as variáveis naturais e codificadas	48
Tabela 9	Critérios adotados para validação dos modelos matemáticos ...	49
Tabela 10	Ensaio físico-químico e resultados da clozapina	53
Tabela 11	Parâmetros tecnológicos da clozapina	54
Tabela 12	ANOVA da variância da curva de calibração da clozapina	57
Tabela 13	Valores experimentais obtidos nos ensaios de repetibilidade e precisão intermediária em três dias consecutivos	58
Tabela 14	Valores experimentais obtidos na determinação de clozapina contida nos comprimidos oriundos do CF 6 por CLAE	58
Tabela 15	Comparação dos dados cromatográficos de CLAE para clozapina padrão e clozapina insumo	60
Tabela 16	Ensaio físico-químico e resultados da croscarmelose sódica	62
Tabela 17	Parâmetros tecnológicos da croscarmelose sódica	63
Tabela 18	Ensaio físico-químico e resultados do estearato de magnésio	63

Tabela 19	Parâmetros tecnológicos do estearato de magnésio	65
Tabela 20	Ensaio físico-químico e resultados do Aerosil®	65
Tabela 21	Parâmetros tecnológicos do Aerosil®	66
Tabela 22	Ensaio físico-químico e resultados da celulose microcristalina	67
Tabela 23	Parâmetros tecnológicos da celulose microcristalina	68
Tabela 24	Ensaio físico-químico e resultados da lactose	69
Tabela 25	Parâmetros tecnológicos da lactose <i>spray-dried</i>	70
Tabela 26	Determinação da perda por dessecação dos complexos farmacêuticos do desenho composto central	72
Tabela 27	Resultados da determinação do ângulo de repouso e das densidades bruta e de compactação dos complexos farmacêuticos do desenho composto central	73
Tabela 28	Resultados das determinações do fator de Hausner, índice de Carr e compressibilidade dos complexos farmacêuticos do desenho composto central	74
Tabela 29	Tabela de ANOVA – densidade bruta dos pontos fatoriais do desenho composto central	75
Tabela 30	Tabela de ANOVA – densidade de compactação dos pontos fatoriais do desenho composto central	75
Tabela 31	Tabela de ANOVA – fator de Hausner dos pontos fatoriais do desenho composto central	76
Tabela 32	Tabela de ANOVA – índice de Carr dos pontos fatoriais do desenho composto central	77
Tabela 33	Tabela de ANOVA – ângulo de repouso dos pontos fatoriais do desenho composto central	78
Tabela 34	Resultados de ANOVA para os valores de densidade bruta, densidade de compactação, fator de Hausner, índice de Carr e ângulo de repouso.....	78

Tabela 35	Respostas para as determinações de diâmetro, espessura e peso médio dos comprimidos obtidos segundo o desenho composto central.....	80
Tabela 36	Tabela de ANOVA – Espessura dos comprimidos dos pontos fatoriais do desenho composto central	81
Tabela 37	Tabela de Yates para os pontos fatoriais do desenho composto central proposto para a obtenção dos comprimidos de clozapina	82
Tabela 38	Resultados para os fatores dureza, friabilidade e tempo de desintegração dos comprimidos obtidos para os pontos fatoriais	82
Tabela 39	Tabela de Yates para o experimento 2^2 , com relação ao fator dureza	83
Tabela 40	Tabela de Yates para o experimento 2^2 , com relação ao fator friabilidade	83
Tabela 41	Tabela de Yates para o experimento 2^2 , com relação ao fator tempo de desintegração	84
Tabela 42	Respostas para os fatores dureza, friabilidade e tempo de desintegração de comprimidos obtidos segundo o desenho composto central	85
Tabela 43	Análise da variância e coeficiente de correlação múltipla para a equação que descreve o comportamento da dureza	86
Tabela 44	Teste- <i>t</i> para os coeficientes do modelo quadrático que descreve o comportamento de dureza	87
Tabela 45	Análise da variância e coeficiente de correlação múltipla para a equação que descreve o comportamento da friabilidade	90
Tabela 46	Teste- <i>t</i> para os coeficientes do modelo quadrático que descreve o comportamento da friabilidade	90
Tabela 47	Análise da variância e coeficiente de correlação múltipla para a equação que descreve o comportamento do tempo de desintegração	92
Tabela 48	Teste- <i>t</i> para os coeficientes do modelo quadrático que descreve o comportamento do tempo de desintegração	92

Tabela 49	Avaliação da uniformidade de conteúdo para os comprimidos obtidos por compressão direta	94
Tabela 50	Resultados das determinações de f_1 e f_2 para os comprimidos obtidos segundo o desenho composto central	99
Tabela 51	Tabela de ANOVA para perfil de dissolução em ponto único dos comprimidos obtidos segundo o desenho compostos central em comparação com o medicamento de referência	100
Tabela 52	Eficiência de dissolução do medicamento de referência e das formulações do desenho composto central	101
Tabela 53	Tabela de ANOVA para eficiência de dissolução dos comprimidos obtidos segundo o desenho composto central em comparação com o medicamento de referência	102
Tabela 54	Tabela de Yates para o experimento 2^2 , com relação ao fator eficiência de dissolução	102
Tabela 55	Análise da variância e coeficiente de correlação múltipla para a equação que descreve o comportamento da eficiência de dissolução	103
Tabela 56	Teste- t para os coeficientes do modelo quadrático que descreve o comportamento da eficiência de dissolução	104
Tabela 57	Testes físicos realizados no medicamento de referência e nos comprimidos obtidos segundo o desenho composto central	107
Tabela 58	Quantificação de clozapina através de uniformidade de conteúdo realizada no medicamento de referência e nos comprimidos obtidos segundo o desenho composto central	108

Lista de Figuras

Figura 1	Fórmula estrutural da clozapina	23
Figura 2	Distribuição granulométrica da clozapina	53
Figura 3	Representação gráfica da curva analítica de clozapina obtida por CLAE	57
Figura 4	Curva analítica da clozapina padrão em CLAE	59
Figura 5	Curva analítica da clozapina insumo em CLAE	59
Figura 6	Cromatograma da clozapina padrão USP (24 µg/mL)	60
Figura 7	Cromatograma da clozapina insumo USP (24 µg/mL)	61
Figura 8	Distribuição granulométrica da croscarmelose sódica	62
Figura 9	Distribuição granulométrica do estearato de magnésio	64
Figura 10	Distribuição granulométrica da celulose microcristalina	67
Figura 11	Distribuição granulométrica da lactose <i>spray-dried</i>	69
Figura 12	Comprimidos de clozapina	79
Figura 13	Superfície de resposta calculada para a dureza dos comprimidos, empregando a equação ajustada	88
Figura 14	Curva de isorresposta calculada para a dureza dos comprimidos, empregando a equação ajustada	88
Figura 15	Superfície de resposta calculada para o tempo de desintegração dos comprimidos, empregando a equação ajustada	93
Figura 16	Curva de isorresposta calculada para o tempo de desintegração dos comprimidos, empregando a equação ajustada	93
Figura 17	Perfil de dissolução do medicamento de referência e dos comprimidos oriundos dos pontos fatoriais do desenho composto central	96

Figura 18	Perfil de dissolução do medicamento de referência e dos comprimidos oriundos dos pontos axiais do desenho composto central	96
Figura 19	Perfil de dissolução do medicamento de referência e dos comprimidos oriundos dos pontos centrais do desenho composto central	97
Figura 20	Superfície de resposta calculada para a eficiência de dissolução dos comprimidos, empregando a equação ajustada	104
Figura 21	Curva de isorresposta calculada para a eficiência de dissolução dos comprimidos, empregando a equação ajustada	105
Figura 22	Comparação do perfil de dissolução entre o medicamento de referência e o medicamento teste para determinação da equivalência farmacêutica	110

Lista de Anexos

Tabela 1A	Distribuição granulométrica da clozapina	131
Tabela 1B	Distribuição granulométrica da croscarmelose sódica	131
Tabela 1C	Distribuição granulométrica do estearato de magnésio	131
Tabela 1D	Distribuição granulométrica da celulose microcristalina	132
Tabela 1E	Distribuição granulométrica da lactose <i>spray-dried</i>	132
Tabela 1F	Desenho Composto Central – composição quantitativa em cada comprimido	133
Tabela 1G	Percentual de clozapina liberada no ensaio de dissolução	133
Figura 1A	Curva de calibração clozapina padrão no ultravioleta a 290 nm	134
Tabela 1H	Tabela de ANOVA da variância da curva de calibração da clozapina por UV	134
Figura 1B	Cromatograma do placebo utilizado para verificação da especificidade do método analítico por CLAE.....	135
Figura 1C	Cromatograma do CF 6 para avaliação da exatidão do método analítico por CLAE. Concentração de clozapina: 24 µg/mL.....	135

Lista de Abreviaturas

AER – Aerosil[®]

CCS – Croscarmelose sódica

CF – Complexo Farmacêutico

CMC – Celulose Microcristalina

CZP – Clozapina

DCC – Desenho Composto Central

EF – Equivalência Farmacêutica

EST – Estearato de magnésio

LCT – Lactose

REF – Medicamento de Referência

Resumo

O presente trabalho teve como objetivo o desenvolvimento de formulação para produção de comprimidos contendo 25 mg de clozapina através do método de compressão direta. A clozapina é utilizada no tratamento da psicose e consta na lista do Programa de Medicamentos Distribuídos em Caráter Excepcional do Ministério da Saúde. Para o desenvolvimento proposto, foi utilizado um desenho experimental do tipo desenho composto central a fim de avaliar a influência dos adjuvantes estearato de magnésio e croscarmelose sódica nas características dos comprimidos obtidos a partir de formulações que continham, além destes dois adjuvantes, dióxido de silício coloidal, celulose microcristalina e lactose *spray-dried*. Os complexos farmacêuticos formados apresentaram boa capacidade de escoamento e compactação e geraram comprimidos com parâmetros de qualidade dentro dos limites estabelecidos pelos códigos oficiais. A dureza e a friabilidade dos comprimidos foram mais suscetíveis à concentração de estearato de magnésio, enquanto que o tempo de desintegração sofreu maior influência da concentração de croscarmelose sódica. A eficiência de dissolução dos comprimidos também foi influenciada pela croscarmelose sódica, sendo que os comprimidos apresentaram perfis de dissolução característicos de formas farmacêuticas de liberação imediata. Dessa forma, através da comprovação da rápida dissolução dos comprimidos e da comparação das curvas de dissolução do medicamento de referência e do teste, verificou-se que a formulação contendo 4,41 % de croscarmelose, 1,59 % de estearato de magnésio, além de 0,5 % de dióxido de silício coloidal e uma mistura de celulose microcristalina e lactose (70:30 m/m), apresentou equivalência farmacêutica em relação ao medicamento de referência.

Palavras-chave: compressão direta, desenho composto central, clozapina, equivalência farmacêutica.

Abstract

Development of clozapine tablets by direct compression

It was the aim of this work to develop tablets containing 25 mg of clozapine by direct compression. Clozapine is used in psychoses treatment and is included on Brazilian Healthy Ministry Program of drugs exceptionally distributed. To this purpose, a composite central design was used to estimate the influence of the excipients magnesium stearate and sodium croscarmellose on the characteristics of tablets containing additionally, colloidal silicon dioxide, microcrystalline cellulose and *spray-dried* lactose. The pharmaceutical mixtures obtained demonstrated good flowing and compaction capacity. Additionally, the tablets produced quality parameters within the limits established by official codex. Hardness and friability were more susceptible to magnesium stearate concentration, while disintegration time was influenced by sodium croscarmellose concentration. The dissolution efficiency was also influenced by sodium croscarmellose. Additionally, the dissolution profiles of the tablets suggest an immediate release mechanism of clozapine. Our results demonstrated that the formulation containing 4,41 % of sodium croscarmellose, 1,59 % of magnesium stearate, 0,5 % of colloidal silicon dioxide and a mixture of microcrystalline cellulose and *spray-dried* lactose (70:30 w/w) is pharmaceutically equivalent to the reference product.

Keywords: direct compression, composite central design, clozapine, pharmaceutical equivalence.

O interesse da indústria farmacêutica na produção de formas farmacêuticas sólidas, através da compressão direta, tem aumentado nos últimos anos. Essa procura deve-se principalmente ao fato da compressão direta ser um método de produção de fácil controle e com menor tempo de processo, levando a uma maior produtividade da linha de produção (McCORMICK, 2005).

Como são poucos os fármacos que possuem propriedades mecânicas como fluxo, coesividade e lubrificação que permitam sua compressão, o sucesso da produção de comprimidos por compressão direta depende quase que exclusivamente dos adjuvantes que compõem a formulação (BOLHUIS; CHOWHAN, 1996). O surgimento no mercado de adjuvantes especialmente produzidos tem auxiliado na obtenção de comprimidos por compressão direta, pois esses adjuvantes conferem ao pó a ser submetido à compressão as propriedades compressionais necessárias (SHANGRAW, 1989).

Assim, o processo de seleção dos adjuvantes farmacêuticos a serem utilizados é de fundamental importância no planejamento de formulações farmacêuticas. A utilização de desenhos estatísticos experimentais tem-se constituído em modelos efetivos de análise, pois possibilitam a variação constante e planejada dos fatores a serem estudados, com os quais se obtém um grande número de informações através do menor número possível de experimentos. Através da utilização desses modelos fatoriais, é possível realizar a apropriada seleção dos adjuvantes e suas respectivas concentrações de uso, além de permitir avaliar a influência dos fatores na qualidade final da formulação (DAVIES, 1993).

A clozapina é um derivado dibenzodiazepínico descrito como um antipsicótico atípico usado para o controle da esquizofrenia (GOODMAN & GILMAN, 2003). É considerado um fármaco atípico pelo fato de não se ligar a receptores dopaminérgicos, e como resultado dessa ausência de interação, não aparenta causar efeitos adversos extrapiramidais (GRINGAUZ, 1997). Entretanto, possui uso restrito devido à alta

incidência de agranulocitose associada ao seu uso, sendo assim seu uso é feito mediante rígido controle hematológico (DELGADO & REMERS, 1998).

É um fármaco encontrado na forma farmacêutica de comprimidos, possuindo dosagens de 25 mg e 100 mg e consta da lista do Programa de Medicamentos de Distribuição em Caráter Excepcional do Ministério da Saúde (BRASIL, 2002). Esse Programa teve início em 1993 e engloba medicamentos de elevado valor unitário ou que se tornam excessivamente dispendiosos em decorrência de um tratamento crônico (SARTÓRIO, 2004). Esses medicamentos são financiados pelos gestores de saúde das esferas federal e estadual para assegurar o acesso da população. Dessa forma, um grande volume de recursos financeiros é destinado à aquisição dos medicamentos constantes deste Programa.

Por ser um programa de saúde relevante, mas de igual maneira caro, faz-se necessária cada vez mais a participação de laboratórios oficiais na produção desses medicamentos. Essa participação poderia acarretar em uma redução nos custos para garantir o acesso a tais produtos, o que resultaria em um aumento da capacidade de oferta e reduziria a ocorrência de um problema freqüente deste Programa: a falta dos medicamentos.

Diante dessa realidade, o presente trabalho teve como intuito o desenvolvimento de uma formulação a ser utilizada na produção de comprimidos de clozapina através de compressão direta que apresentasse equivalência farmacêutica com o medicamento de referência do mercado nacional. Posteriormente, essa formulação será produzida e comercializada por um laboratório oficial, a Fundação Ezequiel Dias (FUNED), do estado de Minas Gerais. O trabalho foi desenvolvido através da utilização de desenho experimental do tipo desenho composto central e da análise de superfície de resposta a fim de avaliar a influência dos adjuvantes nas características tecnológicas dos comprimidos obtidos resultando na otimização de uma formulação com comprovada equivalência farmacêutica frente ao medicamento de referência.

2.1 – Objetivo geral

Desenvolver comprimidos contendo 25 mg de clozapina através da técnica de compressão direta.

2.2 – Objetivos específicos

- Caracterizar tecnologicamente as matérias-primas a serem utilizadas;
- Preparar e caracterizar tecnologicamente as misturas físicas dos pós para posterior compressão, segundo delineamento estatístico experimental do tipo desenho composto central;
- Obter comprimidos de clozapina a partir das misturas físicas anteriormente citadas, utilizando o processo de compressão direta;
- Avaliar tecnologicamente os comprimidos de clozapina obtidos;
- Avaliar o perfil de dissolução dos comprimidos obtidos através do ensaio de dissolução;
- Determinar a equivalência farmacêutica dos comprimidos obtidos, através da comparação com o medicamento de referência.

3 – REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 – Obtenção de comprimidos por compressão direta

A compressão direta é um processo que envolve duas operações seqüenciais: mistura de pós e compressão (RUDNIC; SCHWARTZ, 2000). Quando comparada com o processo de granulação, a compressão direta oferece muitas vantagens, principalmente no que se refere às etapas de produção (Tabela 1). Em processos industriais, cada etapa adicional significa mais equipamentos, operadores, espaço, consumo de energia, validações de processos e, principalmente, custos, e cada passo pode diminuir o rendimento da produção e aumentar o risco da ocorrência do surgimento de produtos fora de especificação (McCORMICK, 2005).

Tabela 1: Passos na produção de comprimidos por via granulação úmida e por compressão direta (BOLHUIS; CHOWHAN, 1996).

<i>Granulação Úmida</i>	<i>Compressão Direta</i>
1 – Pesagem	1 – Pesagem
2 – Mistura	2 – Adição de adjuvantes
3 – Umedecimento	
4 – Granulação	
5 – Secagem	
6 – Tamisação	
7 – Adição de adjuvantes	3 – Mistura
8 – Compressão	4 – Compressão

Na indústria farmacêutica, onde em alguns casos os produtos possuem baixas margens de lucro e o processo de produção é desenvolvido por bastante tempo, a utilização da compressão direta pode reduzir os custos, proporcionando um grande impacto nos lucros (McCORMICK, 2005). Entretanto, a compressão direta não deve ser vista como uma simplificação do processo de granulação para a produção de comprimidos. O desenvolvimento de comprimidos por compressão direta necessita de uma avaliação crítica das matérias-primas envolvidas, das propriedades de fluxo das misturas de pós e dos efeitos das variáveis da formulação na compressibilidade (SHANGRAW, 1989).

Uma das vantagens mais significantes da compressão direta é que com a eliminação da etapa de granulação, aumenta a estabilidade de fármacos que podem degradar em decorrência do umedecimento e/ou da exposição ao calor (ALDERBON, 2002). Dessa forma, a compressão direta é considerada a técnica de escolha para a produção de comprimidos contendo fármacos termolábeis e sensíveis à umidade (JIVRAJ *et al.*, 2000).

Outra vantagem da compressão direta é a otimização da desintegração dos comprimidos obtidos, pois eles se desintegram em partículas primárias ao invés de grânulos, gerando um aumento da área superficial para dissolução e pode resultar em uma liberação mais rápida do fármaco. Mudanças nos perfis de dissolução são menos prováveis de ocorrer em comprimidos fabricados por compressão direta do que os obtidos por processos de granulação (BOLHUIS; CHOWHAN, 1996; SHANGRAW, 1989).

Processos de compactação por compressão direta também possuem suas limitações, principalmente de ordem tecnológica. Comprimidos contendo uma alta dose de um fármaco com baixa compactabilidade, pobres propriedades de fluxo e/ou baixa densidade bruta não podem ser comprimidos diretamente (BOLHUIS; CHOWHAN, 1996). Para possibilitar um pó com boa capacidade de escoamento e densidade aceitáveis, partículas relativamente grandes podem ser usadas, as quais, primeiramente, podem ser propensas à segregação (ALDERBON, 2002).

A compressão direta pode apresentar alguns problemas devido às características do complexo farmacêutico pulverulento, tais como escassa capacidade de fluxo, possibilidade de aderência às ferramentas de compressão e baixa coesão, ligada à sua reduzida área superficial que diminui, consideravelmente, os pontos de contato no momento da compressão. Esses problemas podem ser contornados pela seleção da forma de partículas e de faixa granulométrica adequada das substâncias, através de dispositivos mecânicos (elevada força de compressão e emprego de acessórios que facilitem o enchimento das matrizes), e também, mais comumente utilizado, mediante o emprego de adjuvantes de maior eficiência (VILA JATO, 2001; VOIGT, 2000).

A obtenção de comprimidos requer que o material a comprimir possua propriedades físicas e mecânicas específicas, ou seja, capacidade de fluir livremente, coesividade e lubrificação. Como nem todos os fármacos possuem tais propriedades, faz-se necessária a adição de adjuvantes farmacêuticos (SOARES; PETROVICK, 1999).

Tradicionalmente excipientes são definidos como substâncias inertes, ou seja, não exibem atividade farmacológica própria. A IPEC – America (*International Pharmaceutical Excipients Council of the Americas*) define excipiente como *qualquer substância, além da substância ativa, de segurança apropriadamente avaliada, que auxiliam na fabricação, melhoram estabilidade, biodisponibilidade e/ou aceitação do paciente ou outro atributo que garanta segurança e efetividade do produto durante o uso ou armazenamento* (MORETON, 1996).

Um dos mais importantes aspectos do desenvolvimento e produção de comprimidos é a escolha apropriada dos adjuvantes empregados na formulação. Propriedades físico-químicas como densidade, tamanho, forma, volume e distribuição das partículas, além das propriedades mecânicas, entre elas, compressibilidade e compactabilidade ou coesividade, ditam o comportamento da formulação durante a compressão e a forma como o sistema liberará o fármaco (MORETTO, 1999; ÇELIK, 1996).

Muitos fatores influenciam na escolha do excipiente a ser utilizado na fabricação de comprimidos. De acordo com ALDERBON (2002), os requerimentos para adjuvantes de compressão direta incluem:

- Alta compactabilidade;
- Bom fluxo;
- Boas propriedades de mistura;
- Baixa sensibilidade a lubrificantes;
- Boa estabilidade;
- Ser inerte;

- Compatibilidade;
- Não interferência com a biodisponibilidade da substância ativa;
- Efeito promotor na desintegração do comprimido (se desejado);
- Efeito promotor na liberação do fármaco (se desejado);
- Disponibilidade comercial;
- Reprodutibilidade lote-a-lote;
- Custo efetivo.

Os excipientes para compressão direta são desenvolvidos de forma que o pó misturado exiba boas propriedades de fluxo e de deformação e, por esse motivo, são usualmente mais caros do que os utilizados no processo de granulação úmida (RUDNIC; SCHWARTZ, 2000; BOLHUIS e CHOWHAN, 1996; SHANGRAW, 1989). Esses excipientes não são apenas compressíveis sozinhos, mas também podem ser misturados a grandes proporções de um fármaco sem deterioração significativa na qualidade do comprimido (JIVRAJ *et al.*, 2000).

Quando se pretende produzir comprimidos por compressão direta, a escolha do material de carga ou enchimento é extremamente crítica, pois, normalmente, é o componente presente na formulação em maior quantidade. Ele deve possuir bom poder de diluição e boa fluidez, além de apresentar uma boa distribuição do tamanho de partículas de modo a favorecer as condições de mistura (ZHANG *et al.*, 2003). Embora os materiais de enchimento sejam normalmente inertes, eles podem afetar de maneira significativa as propriedades biofarmacêuticas, químicas e físicas dos comprimidos (BANKER *et al.*, 1980).

A lactose é um dos materiais de carga mais usados na produção de comprimidos. Entretanto, devido à baixa fluidez e compressibilidade, a lactose em sua forma regular não é utilizada na produção de comprimidos por compressão direta sem que ocorram algumas modificações nas suas características. Vários tipos de lactose estão disponíveis comercialmente, com diferentes propriedades físicas, tais como

distribuição do tamanho de partículas e características de fluxo. Isso permite a seleção do material mais adequado para a aplicação desejada (KIBBE, 2000)

A lactose ocorre em duas formas isoméricas, a α -lactose, que ocorre tanto na forma monoidratada como na forma anidra, e a β -lactose, que ocorre apenas na forma anidra. Para a compressão direta, frações cristalinas, grosseiras e peneiradas de α -lactose monoidratada são utilizadas por causa da sua melhor fluidez (BOLHUIS; CHOWHAN, 1996). A lactose anidra, composta de 70 – 80 % de β -lactose anidra e 20 – 30 % de α -lactose anidra, é uma lactose sem água de hidratação. Comprimidos produzidos com lactose anidra geralmente apresentam rápida desintegração, boa friabilidade e baixa variação de peso, com ausência de fenômenos como aderência às partes da compressora e *capping*. Entretanto, não possui uma fluidez muito boa devido à presença de uma quantidade relativamente grande de finos (BOLHUIS; CHOWHAN, 1996; SHANGRAW, 1989; BANKER *et al.*, 1980).

Dentre os diferentes tipos de lactose, a lactose *spray-dried* é o adjuvante mais recomendado para compressão direta, pois devido ao formato geralmente esférico de suas partículas, apresenta características de fluxo e aglutinação superiores às apresentadas pela lactose. A lactose *spray-dried* tem excelente fluidez dentre os materiais de carga e enchimento utilizados para compressão direta, entretanto possui problemas de compressibilidade. É efetiva quando constitui a porção majoritária do comprimido (mais de 80 %), porém não é efetiva em diluir fármacos de alta dose cuja natureza cristalina não seja compressível (LERK, 1993; SHANGRAW, 1989; BANKER *et al.*, 1980).

A lactose *spray-dried*, desenvolvida na década de 50, possui vários produtores e por esse motivo, as condições de processo utilizadas pelos diferentes fornecedores podem variar, influenciando tanto a fluidez como a compressibilidade (SHANGRAW, 1989). Dessa feita, uma maneira de evitar o surgimento desses tipos de problemas é a utilização de lactose oriunda de um mesmo fabricante.

Na década de 70, foi introduzido no mercado um produto de maior compressibilidade que a lactose *spray-dried*, a chamada lactose *Fast-Flo*[®], originada da tentativa de melhora da lactose *spray-dried*. Uma outra forma de lactose disponível no mercado é a *Tabletose*[®], que possui compressibilidade intermediária à das lactoses *spray-dried* e *Fast-Flo*[®] (SHANGRAW, 1989).

A utilização da celulose na produção de comprimidos teve início também na década de 50, com um produto denominado Solka-Floc[®]. Todavia, por se tratar de um produto com pobres características de fluxo e de compressibilidade, deixou de ser usado. No início dos anos 60, modificações no processo de obtenção da celulose originaram a celulose microcristalina, que até hoje permanece sendo o excipiente mais importante para a produção de comprimidos (SHANGRAW, 1989).

Devido às suas propriedades, a celulose microcristalina possui múltiplas funções na fabricação de comprimidos. É o melhor aglutinante seco para compressão direta, permitindo a obtenção de comprimidos resistentes à ruptura e à abrasão, sendo muito utilizada como material de enchimento. Apresenta também, propriedades desintegrantes apesar desse efeito não ser muito consistente e altamente dependente da formulação. Possui problemas como pobre capacidade de fluxo e sensibilidade à umidade. Esses inconvenientes podem ser contornados através de uma formulação adequada (BOLHUIS; CHOWHAN, 1996; DOELKER, 1993).

Uma outra característica importante da celulose microcristalina é a de possuir baixa densidade bruta, alto potencial de diluição, baixo coeficiente de fricção e larga distribuição granulométrica, favorecendo o empacotamento particular. Pelo fato de ser altamente compressível, autolubrificante e desintegrante, tentativas tem sido feitas com o intuito de seu uso como único adjuvante nos comprimidos contendo fármacos de baixas doses. Foi observado que formulações contendo mais de 80 % de celulose microcristalina podem diminuir a velocidade de dissolução de fármacos com baixa solubilidade aquosa (BOLHUIS; CHOWHAN, 1996).

Hoje, há diversos produtos contendo celulose microcristalina que são comercializados como excipientes para compressão direta, com destaque para *Avicel*[®] (PH 101, 102, 103, 105, 112, 200), *Emcoce*[®] e *Microcel*[®] (MC 101, 102, 103, 122, 200, 250, 301, 302, 500). Os diferentes tamanhos médio de partícula e conteúdo de umidade são as diferenças entre os diferentes tipos de celulose microcristalina *Avicel*[®] (Tabela 2) e *Microcel*[®] (Tabela 3). Os tipos de celulose microcristalina mais usadas são a 101, que vem a ser o produto original, e a 102, com um maior tamanho de partículas que resulta em uma fluidez levemente melhor sem decréscimo na compressibilidade (SHANGRAW, 1989).

Para sua utilização na produção de comprimidos por compressão direta, cada tipo de celulose microcristalina tem uma finalidade. A 101 e 102 são agentes de compressão de uso geral; a 103, 112 e 122 são utilizadas como agentes de compressão de baixa umidade, para substâncias ativas muito sensíveis a umidade; 200 e 250, agentes de compressão de alta granulometria, utilizados para incrementar o fluxo e reduzir a variação de peso; 301 e 302, agentes de compressão de alta densidade, ajuda no fluxo; 500, agente de compressão e fluxo de alta granulometria, utilizado em fármacos de fluxo muito ruim (BLANVER, 2006).

Tabela 2: Tipos de celulose microcristalina – *Avicel*[®] (BOLHUIS; CHOWHAN, 1996)

<i>Tipo de Avicel</i> [®]	<i>Tamanho médio de partícula</i>	<i>Conteúdo de umidade</i>
PH 101	50 µm	5,0 %
PH 102	100 µm	5,0 %
PH 102SCG	120 µm	5,0 %
PH 103	50 µm	3,0 %
PH 105	20 µm	5,0 %
PH 112	100 µm	1,50 %
PH 200	200 µm	5,0 %

Tabela 3: Tipos de celulose microcristalina – Microcel[®] (BLANVER, 2006)

<i>Tipos de Microcel[®]</i>	<i>Tamanho médio de partícula</i>	<i>Conteúdo de umidade</i>
MC 101	50 µm	< 7,0 %
MC 102	100 µm	< 7,0 %
MC 103	50 µm	< 3,0 %
MC 122	100 µm	< 3,0 %
MC 200	180 µm	< 7,0 %
MC 250	230 µm	< 7,0 %
MC 301	50 µm	< 7,0 %
MC 302	100 µm	< 7,0 %
MC 500	270 µm	< 7,0 %

Esses dois materiais, lactose *spray-dried* e celulose microcristalina, podem ser usados sozinhos em uma formulação de comprimidos por compressão direta como material de carga e enchimento com apropriados desintegrantes e lubrificantes, mas tem suas desvantagens. A celulose microcristalina, embora seja extremamente compressível e possui propriedades desintegrantes, não apresenta fluidez adequada para produção de comprimidos com peso uniforme em processos de alta velocidade. A lactose, por outro lado, possui boa fluidez mas apenas moderadamente compressível e não tem propriedades desintegrantes. Entretanto, esses dois materiais quando usados em combinação fazem uma mistura quase ideal para formulações de comprimidos pela técnica de compressão direta (PATEL *et al.*, 1994).

Outro material de enchimento bastante utilizado é o amido, porém em seu estado natural não possui as duas propriedades necessárias para a compressão: compressibilidade e fluidez. Quando o amido não é modificado, apresenta a tendência de não comprimir bem, além de incrementar o *capping* e a friabilidade.

Várias tentativas de modificação foram realizadas com o intuito de melhorar suas características tecnológicas. O amido pré-gelatinizado é uma dessas modificações que, mesmo sendo primariamente um aglutinante para granulação úmida, pode ser modificado para torná-lo mais compressível e com boa fluidez. Quimicamente não

difere muito do amido tradicional, e é comercializado com o nome de *Starx 1500*[®] (BANKER *et al.*, 1980)

Por possuir mínimo potencial de diluição, o *Starx 1500*[®] geralmente não é utilizado como material de enchimento na compressão direta, e sim como desintegrante, sendo essa a sua principal vantagem, pois mantém as propriedades desintegrantes do amido e não influi em características da formulação como fluidez e compressibilidade. Mesmo sendo considerado um material de fluxo livre, suas propriedades de fluxo são pobres quando comparadas com outros diluentes devido à grande superfície específica do seu pó (BOLHUIS; CHOWHAN, 1996; SHANGRAW, 1989).

Sais inorgânicos de cálcio também são utilizados como materiais de enchimento. Dentre eles, o fosfato dicálcico diidratado ($\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) é o mais comum, possuindo boa fluidez, não sendo necessária a adição de lubrificante, e é tão compressível como a celulose microcristalina e mais compressível que a lactose *spray-dried*. É disponível comercialmente com o nome de *Emcompress*[®].

Os fosfatos podem ser obtidos moídos, com boa aplicação em via úmida e/ou compactação em rolos. Na sua forma granular tem aplicação em compressão direta, sendo a forma anidra a mais utilizada. Quando submetido a altas pressões na compressora, pode apresentar *capping* e laminação. Não deve ser utilizado em altas concentrações em fármacos pouco solúveis. Possui alta densidade, é muito abrasivo e não higroscópico, não se desintegra rapidamente e necessita de meio ácido para dissolução (SHANGRAW, 1989).

O fosfato dicálcico diidratado é relativamente insolúvel em água, porém comprimidos que contenham 50 % ou mais dele se desintegram rapidamente. Comprimidos produzidos utilizando fosfato dicálcico diidratado como material de enchimento podem acarretar em mudanças nas propriedades físicas dos comprimidos, tais como dureza, tempo de desintegração e tempo de dissolução do fármaco, além do

seu uso não ser recomendável em altas concentrações em formulações contendo fármacos de baixa solubilidade em água (BOLHUIS; CHOWHAN, 1996).

Outro grupo de adjuvantes utilizados são os desintegrantes, que são adicionados à formulação a fim de promover e acelerar a desintegração do comprimido quando em contato com meios de natureza aquosa ou sucos digestivos. O objetivo principal é provocar a rápida desagregação do comprimido, bem como aumentar a área superficial dos fragmentos do mesmo a fim de liberar rapidamente o fármaco. A desintegração do comprimido está condicionada a solubilidade do fármaco, à força de compressão aplicada, à porosidade do comprimido e ao tipo e proporção de desintegrante adicionado à formulação (VILA JATO, 2001; VOIGT, 2000; LE HIR, 1995).

Os desintegrantes podem atuar por diferentes mecanismos: (a) por intumescimento quando em contato com líquidos aquosos, favorecendo a separação das partículas do comprimido, o que causa um aumento na superfície específica, provocando um aumento na velocidade de dissolução; (b) dissolução em água, originando canais capilares no comprimido, o que facilita a entrada de fluídos e desintegra o comprimido; (c) reação com água, no caso dos comprimidos efervescentes, liberando um gás, geralmente o CO₂ (VILA JATO, 2001; VOIGT, 2000).

Mais recentemente no mercado entrou uma variedade de desagregantes denominados *superdesintegrantes*. Eles são assim denominados por possuírem grande poder de desintegração com a utilização de pequenas quantidades (entre 0,5 e 5 %), entretanto sua eficiência depende do método de fabricação e/ou características físico – químicas da formulação (FERRERO *et al.*, 1997). Dentre esses superdesintegrantes destacam-se a croscarmelose sódica e o amidoglicolato de sódio.

A croscarmelose sódica, um derivado sódico da celulose, demonstra um intumescimento quando em contato com água, podendo aumentar seu volume inicial de quatro a oito vezes, gerando um grande poder de desintegração. Apresenta efeitos positivos na biodisponibilidade de alguns fármacos, além de exercer pouca influência

nas características tecnológicas dos comprimidos, como dureza e friabilidade (KIBBE, 2001; FERRERO *et al.*, 1997). O uso da croscarmelose sódica pode também influir no poder de intumescimento de outros adjuvantes, como a celulose microcristalina (LIMA NETO, 1996).

O amidoglicolato de sódio é um derivado substituído do amido, sendo sua atividade desintegrante afetada pelo grau de ligações cruzadas e da extensão da carboximetilação. Possui uma alta capacidade de intumescimento, podendo aumentar seu volume em até trezentas vezes, sendo dessa forma muito ativa em pequenas concentrações. A presença de excipientes hidrofóbicos, como os lubrificantes, não afeta a sua eficiência desintegrante, além de um aumento na pressão de compressão também afetar o tempo de desintegração do comprimido contendo amidoglicolato de sódio (KIBBE, 2001).

No processo de compressão pode ocorrer atrito e/ou fricção entre os participantes da compressão, e para contornar tais problemas lança-se mão de agentes lubrificantes que tendem a equalizar a distribuição da pressão em um comprimido (BANKER *et al.*, 1980) Os lubrificantes podem ser classificados de acordo com a sua função desempenhada em uma formulação: (a) deslizantes (diminuem a fricção interparticular, melhorando o fluxo); (b) antiaderentes (diminuem a aderência dos comprimidos aos punções e à matriz); (c) lubrificantes propriamente ditos (reduzem a fricção entre as partículas durante a compressão, assegurando uma melhor transmissão da força de compressão através do pó). Essas três atividades podem ser verificadas de forma simultânea em um mesmo lubrificante, porém a eficiência de tais funções será de menor intensidade (VILA JATO, 2001; VOIGT, 2000).

O estearato de magnésio é o lubrificante mais comumente utilizado na fabricação de comprimidos, em parte devido a sua tendência à migração, durante a compressão, até a interface com a parede da matriz, alcançando altas concentrações na superfície do comprimido (VILA JATO, 2001).

Parâmetros como estrutura dos cristais, tamanho de partículas e área de superfície específica, afetam a eficiência do estearato de magnésio (DANISH; PARROT, 1971). Pelo fato de ser hidrofóbico, o estearato de magnésio pode retardar a dissolução de um fármaco em uma forma farmacêutica sólida. Assim, a menor concentração possível desse lubrificante deve ser utilizada nas formulações. O fluxo de dissolução e a friabilidade do comprimido diminuem com o tempo de mistura, por isso o tempo de mistura do material em pó com o estearato de magnésio deve ser controlado (KIBBE, 2001).

Outro adjuvante utilizado como lubrificante é o dióxido de silício coloidal. Utilizado como mediador de fluxo pois o pequeno tamanho das partículas e grande área de superfície específica acarreta características de fluxo desejado que são explorados para as propriedades de fluxo de pós, além do fato de ser efetivo em pequenas concentrações. Evita a aderência do material à matriz e aos punções, atuando por interposição entre as partículas formando uma camada protetora que diminui a fricção interparticular e a tendência à coesão. Além de favorecer o enchimento homogêneo da matriz, consegue se introduzir entre as irregularidades dos grânulos. O dióxido de silício coloidal é um pó higroscópico, mas absorve grandes quantidades de água sem se liquefazer (KIBBE, 2001; VOIGT, 2000).

Atualmente, o emprego de adjuvantes multifuncionais tem apresentado uma alternativa relevante no desenvolvimento de comprimidos através de compressão direta. Isto se deve à possibilidade de combinação de diversas propriedades em um único adjuvante.

Por esses motivos, a seleção adequada dos adjuvantes farmacêuticos a serem empregados é de fundamental importância no planejamento de formulações farmacêuticas. De acordo com STAMM (1989), esse desenvolvimento deve ser feito de maneira científica, através de estudos de pré-formulação, o que facilita a escolha dos adjuvantes tecnológicos mais viáveis na elaboração de um produto farmacêutico.

Nesse sentido, experimentos fatoriais constituem modelos muito efetivos, pois permitem variar, de modo constante e planejado, os fatores estudados, favorecendo o máximo de informações com o menor número possível de experimentos. Esses modelos tem sido muito utilizados no desenvolvimento de formulações, tanto na seleção apropriada dos adjuvantes e concentração dos mesmos, como na avaliação da influência de outros fatores relacionados com a qualidade final da formulação (DAVIES, 1993; ARMSTRONG; JAMES, 1990).

3.2 – Clozapina

A clozapina, ou 8-cloro-11-(4-metil-1-piperazinil)-5H-dibenzol [b,e] [1,4] diazepina (Figura 1), é um derivado tricíclico dibenzodiazepínico descrito como um antipsicótico atípico (SILVA, 1999; BUDAVARI, 1996). Seu uso tem um impacto substancial no controle dos distúrbios psicóticos, pois mais de 30 % dos pacientes que não possuem resposta ou não toleram terapias neurolépticas padrão respondem a esse fármaco (LLERENA *et al.*, 2001; RANG *et al.*, 2001).

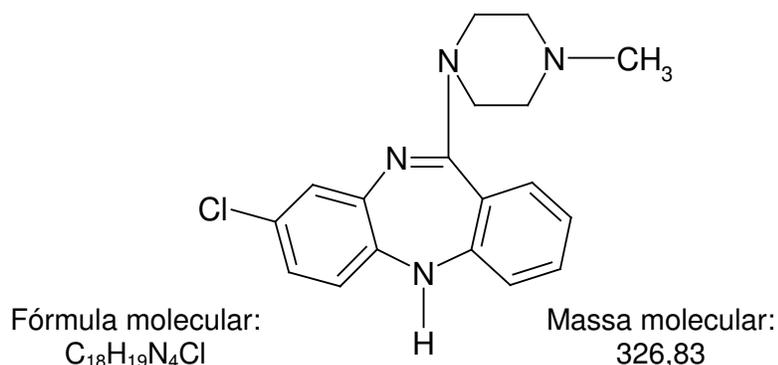


Figura 1: Fórmula estrutural da clozapina.

É um agente antipsicótico que possui ação fortemente sedativa e propriedades relaxantes musculares, além de possuir propriedades antimuscarínica, anti-histamínica e antiserotonérgicas (SILVA, 1999; BUDAVARI, 1996). Esse fármaco possui propriedades atípicas pelo fato de apresentar riscos significativamente pequenos de

efeitos colaterais extrapiramidais, muito provavelmente por não se ligar a receptores dopaminérgicos (GOODMAN, 2003; GRINGAUZ, 1997).

A clozapina é utilizada no tratamento da psicose, porém sua utilização é severamente limitada devido à ocorrência de agranulocitose em 1 a 2 % dos pacientes, que pode ser fatal. Dessa forma, seu uso é feito mediante rígido controle hematológico (RANG *et al.*, 2001; DELGADO; REMERS, 1998). É efetiva no tratamento dos sintomas tanto positivos (ex. pensamentos irracionais, ilusões, agitação, alucinações) como negativos (ex. abulia, indiferença social, falta de motivação) da esquizofrenia, atuando pelo bloqueio de receptores para diversos neurotransmissores no cérebro (GOODMAN, 2003).

Quando administrada oralmente, é rapidamente absorvida no trato gastrointestinal, porém possui uma limitada biodisponibilidade, cerca de 50 %, devido ao fato de sofrer efeito de primeira passagem. Possui alta ligação às proteínas plasmáticas (aproximadamente 97 %), sendo que picos de concentrações plasmáticas são alcançados cerca de 2,5 horas após administração oral. Possui tempo de meia-vida de aproximadamente 12 horas, além de ser um fármaco com capacidade de atravessar a barreira placentária (GOODMAN, 2003; MARTINDALE, 1999).

Apresenta-se sob a forma de um pó cristalino amarelo que possui faixa de fusão entre 182 – 186 °C, devendo-se evitar sua exposição ao calor e à umidade. É solúvel em clorofórmio, levemente solúvel em diclorometano, acetona, acetonitrila, acetato de etila e etanol e praticamente insolúvel em água, além de possuir a capacidade de se dissolver em ácido acético diluído. A clozapina possui constantes de dissociação (pKa) de 3,70 e 7,60 e um coeficiente de partição (octanol/água) expresso como log P de 3,23 (MOFFAT *et al.*, 2004; USP, 2003; BRITISH, 1999; MARTINDALE, 1999).

No Brasil, a clozapina é comercializada com o nome de *Leponex*[®], sendo que o medicamento é produzido pela *Novartis Pharma AG*, na Suíça, e é embalado e distribuído em território brasileiro pela *Novartis Biociência*, na forma farmacêutica de

comprimidos em concentrações de 25 mg, em embalagens de 20 comprimidos, ou 100 mg, contendo 30 comprimidos. De acordo com a Portaria n.º 344, a clozapina consta na lista C1 de substâncias sujeitas a controle especial (BRASIL, 1998).

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) considera o *Leponex*[®] como sendo o medicamento de referência para a clozapina (BRASIL, 2007a), entretanto não há nenhum medicamento genérico da clozapina comercializado no país. De acordo com a Unidade de Produtos Controlados da ANVISA, as outras empresas detentoras de registro da clozapina no Brasil são a Hexal do Brasil Ltda, Merck S/A e Laboratório Industrial Farmacêutico Alagoas S/A –LIFAL¹.

Os comprimidos de clozapina produzidos pelo laboratório LIFAL são distribuídos para as secretarias estaduais de saúde de estados que possuem convênio com esse laboratório. Por se tratar de um medicamento constante do Programa de Medicamentos Dispensados em Caráter Excepcional (PMDCE), os comprimidos de clozapina produzidos por um laboratório oficial não podem ser comercializados de forma direta.²

O PMDCE nasceu das exigências de grupo de pessoas de atendimento às necessidades de tratamento de doenças não acessíveis no Sistema Único de Saúde (SUS) e insustentáveis no mercado brasileiro, devido ao alto custo individual ou à não disponibilidade do medicamento nacional. O termo excepcional surgiu a partir da Portaria Ministerial n.º 03/1982, relacionado à forma de aquisição, onde, numa situação de necessidade individual, não houvesse equivalente disponível na Relação Nacional de Medicamentos (RENAME) (SARTÓRIO, 2004).

Até o final de 1999, os medicamentos excepcionais eram financiados com recursos repassados pelo Ministério da Saúde e integrantes dos tetos financeiros dos estados. Os repasses eram feitos mediante a apresentação da “fatura” pelos estados, e isso acontecia após a compra e dispensação do medicamento. Entretanto, os valores de repasse da tabela Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS (SIA/SUS) para os

¹Unidade de Produtos Controlados da ANVISA, 08/2005; Comunicação pessoal.

² Elizabeth Regina Sátiro, gerente comercial do LIFAL, 04/2007; comunicação pessoal.

medicamentos excepcionais não são atualizados rotineiramente, gerando um déficit médio de 50 % no montante gasto pelos estados, a quem cabe o pagamento da diferença. O reflexo dessa conduta normalmente é a falta do medicamento e dificuldade do acesso (SARTÓRIO, 2004). A Portaria nº 1318 de julho de 2002, que contempla os medicamentos excepcionais e respectivas patologias, aloca a clozapina no Subgrupo 08, dos antipsicóticos (BRASIL, 2002).

3.2.1 – Estudos científicos

AGNIHOTRI e AMINABHAVI (2004) estudaram a liberação controlada da clozapina através de sua formulação em micropartículas de quitosana. Pelo fato de somente 27 – 50 % da dose de clozapina alcançar a circulação sistêmica na forma inalterada, os pesquisadores propuseram uma forma farmacêutica de liberação controlada para garantir níveis sanguíneos controlados, além do fato de melhorar a aceitação do paciente aumentando a eficácia terapêutica da clozapina. As micropartículas de quitosana contendo clozapina foram preparadas através de ligação cruzada da quitosana com o fármaco, que resultou em um gel com ligações cruzadas. Os testes de liberação *in vitro* e de absorção *in vivo* demonstraram que a clozapina foi liberada e absorvida de forma mais lenta quando estava carregada nas micropartículas.

Uma nova determinação espectrofotométrica baseada na oxidação da clozapina com brometo de potássio em um meio com ácido perclórico e na presença de um tensoativo (Tween 20[®]) foi proposta por MOHAMED e AL-GHANNAM (2004) a fim de estabelecer um método espectrofotométrico simples e sensível para determinação da clozapina tanto em sua forma pura como em formas farmacêuticas. O método proposto foi aplicado em comprimidos de clozapina comercializados e os resultados foram comparados com os obtidos pelo método titulométrico da Farmacopéia Britânica. Segundo os autores, a análise estatística dos resultados não apresentou diferença significativa entre os dois métodos testados, o que dá subsídio para o uso deste método em ensaios e no controle de qualidade da clozapina na forma pura e em formas farmacêuticas.

O trabalho desenvolvido por HASAN *et al.* (2002) visava estabelecer métodos simples e precisos que indicassem estabilidade para determinação de clozapina na presença do seu produto de degradação. Foram desenvolvidos três diferentes métodos espectrofotométricos, um método densitométrico através de cromatografia em camada delgada, além de um método por cromatografia líquida de alta eficiência. Os autores demonstraram que os métodos propostos eram simples, precisos, seletivos e sensíveis. A aplicação desses métodos na análise da clozapina, tanto em misturas preparadas em laboratórios como em formas farmacêuticas comerciais, demonstraram que nem o produto de degradação nem os excipientes utilizados interferiram com a determinação.

As condições do método de cromatografia em camada delgada de alta eficiência (HPTLC) desenvolvido por SCHARITER e SHERMA (2002) demonstraram sensibilidade, linearidade, precisão e recuperação para as amostras analisadas tão boas quanto outros métodos desenvolvidos para análise de comprimidos de clozapina. Sendo assim, esse método poderá ser útil para o controle de qualidade de comprimidos em indústrias e para análise pelas agências reguladoras.

LLERENA *et al.* (2001) desenvolveram um método por CLAE com detecção por UV para determinação simultânea da clozapina e do seu metabólito *N*-desmetil clozapina em amostras de plasma. A intenção era que o método pudesse ser usado com um equipamento prático para monitoramento de rotina dos níveis de plasma em unidades psiquiátricas. Foram analisadas soluções padrão de clozapina, da *N*-desmetil clozapina, além de ter sido testada a combinação da clozapina com outros 49 fármacos com o intuito de verificar possíveis influências cromatográficas. O sistema de CLAE desenvolvido pelos autores demonstrou que não houve interferência de nenhum dos fármacos psiquiátricos testados com a clozapina ou com seu metabólito. Além disso, esse método tem como maior vantagem a simplicidade para adaptação para análise dos fármacos psicotrópicos mais comumente utilizados.

4 – MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 – MATERIAIS

4.1.1 – *Matérias – primas*

Substância padrão: clozapina USP

Fármaco: clozapina (Medapi Ltda)³;

Adjuvantes farmacêuticos: celulose microcristalina (Microcel[®] 101, Blanver), croscarmelose sódica (Explocel[®], Blanver), dióxido de silício coloidal (Aerosil[®] 200, Blanver), estearato de magnésio (doação FEPPS/SES-RS) e lactose *spray-dried* (New Zealand – doação Fundação Ezequiel Dias – FUNED/MG).

4.1.2 – *Reagentes e soluções*

Ácido acético glacial; ácido clorídrico 0,1 N; cloreto de zinco (USP 27); clorofórmio; fosfato de potássio SR; fosfato de sódio dibásico (Merck); hidróxido de sódio SR (F. Bras. IV); iodo; metanol PA ; metanol grau CLAE (Merck); solução azul de metileno SR (F. Bras. IV); solução de cloreto de zinco iodetada (USP 27); solução de iodeto de potássio 10 % (m/v) (F. Bras. IV); solução tampão pH 4; solução tampão pH 7; sulfato de cobre SR (F. Bras.IV, 1996); trietilamina (Vetec);

4.1.3 – *Equipamentos*

Aparelho de desintegração acoplado a motor J. ENGELSMANN modelo JEL – 70; dissolutor PHARMA TEST tipo PTW S III, acoplado à espectrofotômetro de varredura dotado de sistema multicelular HEWLETT–PACKARD 8452 A, com programa computacional para avaliação dos dados (*Dissolution Test Software* versão 03.01); Balança analítica METTLER TOLEDO AB 204; Balança semi-analítica METTLER PM 200 com sistema de secagem por infravermelho METTLER CP 16; Banho de ultra-som TRASSONIC 460 Elma; Cromatógrafo Líquido de Alta Eficiência (CLAE) Perkin-Elmer Série 200, com detector UV/VVIS (*Chromatography software TotalChrom* versão

³ Agradecimento à Andréa Santana da Medapi Ltda pela doação da matéria-prima.

6.2.0.0.0:B27); Durômetro ERWEKA TBH modelo TAG FTCQ 003; Friabilômetro tipo Roche J. ENGELSMANN; Máquina de comprimir rotativa Riva[®], modelo Picolla D3 – 8⁴; Mesa agitadora orbital TE – 141; Misturador em “Y” acoplado a motor ERWEKA AR 400; Paquímetro digital MITUTOYO; Volúmetro de compactação J. ENGELSMANN;

4.2 – MÉTODOS

4.2.1 – Caracterização da clozapina

4.2.1.1 – Perda por dessecação

O teor de umidade foi determinado por método gravimétrico, utilizando balança com sistema de secagem por radiação infravermelha. Foram pesados cerca de 1 grama da amostra, em pesa-filtros previamente tarados, e o material foi dessecado à temperatura de 105 °C. Foram realizadas três determinações e o valor resultou da média aritmética de ambas.

4.2.1.2 – Análise granulométrica

Realizada através da medida do diâmetro de Feret, que corresponde à maior distância entre as duas linhas paralelas tangenciais aos limites externos da partícula (LANTZ, 1990; WELLS, 1988; MARTIN *et al.*, 1983). A análise foi efetuada em microscópio óptico, em aumento de 10 vezes, com ocular provida de nônio graduado, com cada divisão equivalente a 44 µm.

Após a contagem de no mínimo 500 partículas, foram obtidas as curvas e distribuição granulométrica em função da frequência acumulada percentual. O diâmetro médio foi calculado considerando o diâmetro de 50 % das partículas e o desvio padrão da distribuição, através da razão entre o diâmetro de 50 % e 16 % das partículas ou entre 84 % e 50 % das mesmas.

⁴ Agradecimento a Almapal S.A. pela disponibilidade de utilização da máquina compressora.

4.2.1.3 – Determinação do ângulo de repouso

O ângulo de repouso (α) foi determinado empregando-se o aparelho segundo PARTHIRANA e GUPTA (1976) modificado por GUTERRES (1990). O aparelho consiste de um cilindro móvel, ajustado a uma base fixa, acoplado a um motor que, quando acionado, separa o cilindro da base pela ascensão do mesmo. Uma fonte luminosa é incidida sobre o cone do pó formado pela elevação do cilindro e a sua sombra projetada em uma superfície vertical dotada de planilha.

A tangente do ângulo ($\text{tg } \alpha$) e o ângulo (α) foram definidas pelas equações:

$$\text{tg}\alpha = \frac{h}{c} \quad (\text{equação 1}) \qquad \alpha = \frac{1}{\text{tga}} \quad (\text{equação 2})$$

onde $\text{tg } \alpha$ = tangente do ângulo; h = altura do cone; c = raio da base; α = ângulo de repouso

4.2.1.4 – Determinação das densidades bruta e de compactação (GUYOT *et al.*, 1995)

As densidades bruta e de compactação (sistemas de empacotamento frouxo e estável) foram determinadas utilizando-se volúmetro de compactação, medindo-se o volume livremente ocupado (V_b) por cerca de 10 g de amostra, em proveta de 50 mL, e após ser submetido a 10 (V_{10}), 500 (V_{500}) e 1250 (V_{1250}) quedas. Quando a diferença entre V_{500} e V_{1250} foi superior a 1 mL, foram realizadas séries de 1250 quedas até volume constante, ou seja, até que a diferença entre duas leituras subseqüentes fosse inferior a 1 mL, obtendo-se o volume de compactação (V_c). As densidades bruta (d_B) e de compactação (d_C) foram calculadas pelas equações 3 e 4, expressas pela média de 3 determinações.

$$d_B = \frac{m}{V_b} \quad (\text{equação 3}) \qquad d_C = \frac{m}{V_c} \quad (\text{equação 4})$$

onde d_B = densidade bruta; d_C = densidade de compactação m = massa do pó; V_b = volume bruto do pó; V_c = volume de pó compactado

4.2.1.5 – Determinação do Fator de Hausner, Índice de Compressibilidade e Compactabilidade (GUYOT *et al.*, 1995; PECK *et al.*, 1989).

Para a determinação desses índices foram utilizados os valores de densidade bruta e de compactação, assim como os de volume obtidos pela aplicação da técnica acima descrita.

O fator de Hausner (FH) foi encontrado através da relação entre d_B e d_C (HAUSNER, 1967), conforme a equação 5:

$$FH = \frac{d_C}{d_B} \quad (\text{equação 5})$$

onde FH = fator de Hausner, d_C = densidade de compactação e d_B = densidade bruta

Para o cálculo do índice de Carr (IC) ou índice de compressibilidade, foram utilizados os dados obtidos para a d_B e d_C (CARR, 1965), segundo a equação 6:

$$IC = \frac{d_C - d_B}{d_B} \times 100 \quad (\text{equação 6})$$

onde IC = índice de compressibilidade, d_C = densidade de compactação e d_B = densidade bruta

A Compactabilidade (C) foi calculada através da diferença entre os V_{10} e V_{500} (GUYOT *et al.*, 1995), conforme a equação 7:

$$C = V_{10} - V_{500} \quad (\text{equação 7})$$

onde C = compactabilidade, V_{10} e V_{500} = volumes ocupados após 10 e 500 quedas do volúmetro de compactação, respectivamente

4.2.1.6 – Validação metodologia analítica por cromatografia líquida de alta eficiência para quantificação da clozapina

A validação da metodologia analítica foi realizada segundo os critérios propostos pelo ICH4 (1996) e pela resolução da ANVISA RE nº 899 de 29 de maio de 2003. Os parâmetros avaliados foram linearidade, precisão intermediária, repetibilidade, exatidão, limites de detecção e de quantificação e especificidade (BRASIL, 2003b; ICH, 1996). Os ensaios foram realizados em cromatógrafo líquido Perkin Elmer Série 200 com detector UV/VIS.

A quantificação da clozapina foi realizada por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE), de acordo com a metodologia proposta pela USP 30 (2007). A fase móvel constitui-se de metanol:água:triethylamina (75:25:0,075 v/v). Para a preparação da fase móvel, 3,0 mL de triethylamina foram diluídos, sob agitação, em 800 mL de água Milli-Q. A fase móvel foi colocada no ultra-som por 10 minutos, e na seqüência filtrada em membrana de polivinilideno (0,45 µm, 47 mm, Millipore®). As condições cromatográficas estão descritas na Tabela 4.

Tabela 4: Parâmetros cromatográficos para quantificação de clozapina por CLAE

Característica	Descrição
Coluna	Gemini RP – 18; 150 mm em forno a 30 °C
Fase móvel	metanol: água: triethylamina (75:25:0,025)
Fluxo	1,0 mL/min
Detecção	UV ($\lambda = 257$ nm)
Volume de injeção	20 µL

A linearidade do método foi avaliada através da construção de curvas analíticas obtidas para a clozapina padrão (CZP USP), bem como para a matéria-prima clozapina utilizada para a produção dos comprimidos. Os dados foram analisados utilizando-se o cálculo da regressão linear pelo método dos mínimos quadrados, considerando o coeficiente de determinação, os parâmetros da equação da reta, ou seja, os

coeficientes de inclinação e interseção, os limites de confiança da interseção e a análise dos resíduos.

Para a construção das curvas de calibração tanto da clozapina padrão como a do insumo, foram dissolvidos 15,0 mg de clozapina, exatamente pesados, em balão volumétrico de 250 mL, em 150 mL de metanol. A solução foi agitada por 10 minutos em agitador orbital e na seqüência o balão volumétrico foi colocado em ultra-som por outros 10 minutos. Ao fim desse tempo, completou-se o volume com metanol, originando uma solução-mãe com concentração de 60,00 µg/mL. A partir dessa solução foram transferidas alíquotas para balões volumétricos e diluídas em metanol:água (80:20 v/v) de forma a obter cinco soluções de concentração crescente do fármaco, de acordo com a Tabela 5. Essas últimas soluções foram filtradas em membrana de polivinilideno (0,45 µm, 13 mm, Millipore®) antes da injeção no cromatógrafo.

Tabela 5: Esquema de obtenção da curva analítica de clozapina

n	Alíquota	Balão volumétrico	Concentração final
1	10 mL	50 mL	12,0 µg/mL
2	15 mL	50 mL	18,0 µg/mL
3	20 mL	50 mL	24,0 µg/mL
4	25 mL	50 mL	30,0 µg/mL
5	15 mL	25 mL	36,0 µg/mL

Os limites de detecção e de quantificação foram calculados matematicamente através da relação entre o desvio padrão da curva analítica e sua inclinação, usando o fator multiplicador sugerido pela norma ICH4 (1996), conforme demonstrado nas equações 8 e 9.

$$LD = \frac{3,33 \cdot DP}{Ic} \quad (\text{equação 8}) \qquad LQ = \frac{10 \cdot DP}{Ic} \quad (\text{equação 9})$$

onde LD = limite de detecção (µg/mL); LQ = limite de quantificação; DP = desvio padrão do intercepto do eixo y das curvas de calibração construídas e Ic = inclinação da curva de calibração.

Para avaliar a repetibilidade, as cinco diferentes concentrações que compõem a curva analítica (12, 18, 24, 30 e 36 µg/mL) foram injetadas em triplicata, totalizando quinze determinações, sendo o resultado da análise expressos em termos de desvio padrão relativo (DPR) ou coeficiente da variação percentual (CV %) intra-dia.

A precisão intermediária foi avaliada através da comparação entre as injeções dos pontos compreendidos na curva analítica realizadas em três dias consecutivos, calculando-se posteriormente o DPR ou o CV % inter-dia.

A exatidão foi determinada através do teste do placebo fortificado, onde uma quantidade conhecida de fármaco foi adicionada a uma mistura dos componentes da formulação. Foram preparadas três curvas com cinco soluções em concentrações de 12,0, 18,0, 24,0, 30,0 e 36,0 µg/mL.

As soluções amostras utilizadas para avaliação da repetibilidade, precisão intermediária e exatidão foram preparadas a partir da formulação CF 6 dos comprimidos de clozapina.

Para determinação da especificidade do método, foram injetadas no cromatógrafo as fases móveis do método analítico (metanol:água:triethylamina; 75:25:0,025 v/v), o diluente utilizado (metanol:água; 80:20 v/v), e uma solução placebo contendo apenas os excipientes utilizados para a produção dos comprimidos.

4.2.2 – Caracterização dos adjuvantes farmacêuticos

4.2.2.1 – Identificação

4.2.2.1.1 – Croscarmellose sódica

Misturou-se 1 g da amostra em 100 mL de solução de azul de metileno (1:250000 m/m). A mistura, após agitação, foi deixada em repouso para assentar.

Espera-se que a croscarmelose sódica absorva o azul de metileno e precipite com aspecto de massa azul fibrosa.

4.2.2.1.2 – Estearato de magnésio

Foi adicionado a 5 mL de ácido clorídrico R, uma mistura de 4 g de estearato de magnésio e 25 mL de água destilada, para verificação do surgimento de uma fase superficial relativa ao ácido esteárico. Após, o meio aquoso foi aquecido à ebulição e alcalinizado e foi adicionado ao meio fosfato de sódio SR. O surgimento de um precipitado branco é considerado resultado positivo para identificação do estearato de magnésio.

4.2.2.1.3 – Celulose microcristalina

Foi preparada uma solução de $ZnCl_2$ iodetada (20 g de $ZnCl_2$ e 6,5 g de KI em 10,5 mL de água). Adicionaram-se 0,5 g de I_2 , misturou-se e agitou-se por 15 minutos. Foram adicionados 10 mg de celulose microcristalina em um vidro relógio e disperso 2 mL da solução preparada.

4.2.2.1.4 – Lactose

Foi preparada uma solução 1 % (m/v) e adicionou-se à mesma 2 mL de NaOH SR e 3 gotas de $CuSO_3$ SR. A solução deve se tornar azul e límpida. Ao aquecer à fervura deve-se formar um precipitado de cor vermelha.

4.2.2.2 – Determinação do pH

4.2.2.2.1 – Croscarmelose sódica

Foi diluído 1 g de croscarmelose sódica em 99 mL de água destilada, misturou-se por 1 hora e mediu-se o pH, cujo valor deve estar entre 5,0 e 7,0.

4.2.2.2.2 – Estearato de magnésio

Foi preparada uma suspensão 1 % em água destilada, ferveu-se por 1 minuto. A solução foi resfriada e mediu-se o pH. O valor do pH deve estar entre 6,5 e 7,5.

4.2.2.2.3 – Dióxido de silício coloidal

Preparou-se uma suspensão aquosa 1:25 (m/m) e verificou-se o pH dessa com peagâmetro previamente calibrado. O pH deve estar entre 3,5 e 5,5.

4.2.2.2.4 – Celulose microcristalina

Foi preparada uma suspensão com 5 g de celulose microcristalina em 40 mL de água destilada. Aguardou-se que a suspensão decantasse e o pH do sobrenadante foi medido com peagâmetro previamente calibrado.

4.2.2.2.5 – Lactose

Preparou-se uma solução 10 % (m/v) e mediu-se o pH com peagâmetro previamente calibrado. O pH da solução deve estar entre 4,0 e 6,5.

4.2.2.3 – Perda por dessecação

Técnica realizada conforme descrito no item 4.2.1.1.

4.2.2.4 – Determinação das densidades bruta e de compactação, fator de Hausner, índice de Compressibilidade e Compactabilidade

Essas técnicas foram realizadas de acordo com a metodologia descrita nos itens 4.2.1.4 e 4.2.1.5.

4.2.2.5 – Determinação do ângulo de repouso

Técnica realizada de acordo com o item 4.2.1.3.

4.2.2.6 – Análise granulométrica

Realizada de acordo com o procedimento descrito no item 4.2.1.2.

4.2.3 – Desenvolvimento das formulações para compressão direta

4.2.3.1 – Preparação dos complexos farmacêuticos e obtenção dos comprimidos por compressão direta

A avaliação dos dados apresentados na revisão da literatura permitiu a escolha dos adjuvantes a serem utilizados na produção dos complexos farmacêuticos para a obtenção dos comprimidos de clozapina por compressão direta. A massa total unitária do comprimido a ser obtido foi estabelecida em 100 mg, por ser a mesma apresentada pelo medicamento de referência para a clozapina, o *Leponex*[®].

As proporções de croscarmelose sódica (CCS) e de estearato de magnésio (EST), escolhidos como variáveis a serem analisadas em um desenho experimental, foram estabelecidas de forma empírica, porém conforme as concentrações usuais descritas na literatura, selecionando-se dessa forma 2,0 a 4,0 % para a CCS e 0,5 a 2,0 % para o EST. Adicionou-se à formulação uma concentração de 0,5 % de Aerosil[®] 200 e a massa final de cada comprimido foi completada com uma mistura de celulose microcristalina e lactose *spray-dried* em uma proporção de 70:30 (m/m).

Os efeitos de cada fator foram avaliados através de um modelo fatorial 2², apresentado na Tabela 6.

Tabela 6: Experimento fatorial 2² planejado para a obtenção de comprimidos de clozapina – concentração percentual em cada comprimido

Experimento	CZP	EST	CCS	AER	LCT	CMC
(1)	25,00 %	0,50 %	2,00 %	0,50 %	21,60 %	50,40 %
a	25,00 %	2,00 %	2,00 %	0,50 %	21,15 %	49,35 %
b	25,00 %	0,50 %	4,00 %	0,50 %	21,25 %	48,75 %
ab	25,00 %	2,00 %	4,00 %	0,50 %	20,55 %	47,95 %

Para a etapa seguinte, ampliou-se o experimento fatorial 2² a fim de obter um desenho composto central, composto dos 4 pontos fatoriais já citados e de 4 pontos axiais ou estrelas e de 5 pontos centrais. Assim, foram preparados 13 complexos farmacêuticos para posterior compactação de acordo com as proporções apresentadas pela Tabela 7.

Tabela 7: Desenho composto central planejado para a obtenção de comprimidos de clozapina por compressão direta – concentração percentual em cada comprimido

Experimento	CZP	EST	CCS	AER	LCT	CMC
CF1	25,00 %	0,50 %	2,00 %	0,50 %	21,60 %	50,40 %
CF 2	25,00 %	2,00 %	2,00 %	0,50 %	21,15 %	49,35 %
CF 3	25,00 %	0,50 %	4,00 %	0,50 %	21,25 %	48,75 %
CF 4	25,00 %	2,00 %	4,00 %	0,50 %	20,55 %	47,95 %
CF 5	25,00 %	1,25 %	1,59 %	0,50 %	21,25 %	50,41 %
CF 6	25,00 %	1,25 %	4,41 %	0,50 %	20,65 %	48,19 %
CF 7	25,00 %	0,19 %	3,00 %	0,50 %	21,39 %	49,92 %
CF 8	25,00 %	2,31 %	3,00 %	0,50 %	20,76 %	48,43 %
CF 9	25,00 %	1,25 %	3,00 %	0,50 %	21,08 %	49,17 %
CF 10	25,00 %	1,25 %	3,00 %	0,50 %	21,08 %	49,17 %
CF 11	25,00 %	1,25 %	3,00 %	0,50 %	21,08 %	49,17 %
CF 12	25,00 %	1,25 %	3,00 %	0,50 %	21,08 %	49,17 %
CF 13	25,00 %	1,25 %	3,00 %	0,50 %	21,08 %	49,17 %

Legenda: CF – complexo farmacêutico; CZP – clozapina; EST – estearato de magnésio; CCS – croscarmelose sódica; AER – Aerosil®; LCT – lactose *spray-dried*; CMC – celulose microcristalina

Primeiramente, os componentes da mistura foram pesados individualmente em balança analítica. Na seqüência, os componentes foram adicionados em um misturador em “Y” na seguinte ordem: clozapina, croscarmelose sódica, lactose e celulose microcristalina, e misturou-se por 15 minutos. Passado esse tempo, foi adicionado o estearato de magnésio e o Aerosil® aos demais compostos e misturou-se por mais 5 minutos. O misturador teve velocidade programada de 20 rpm e a ordem da obtenção das formulações ocorreu de forma aleatória.

Os comprimidos de clozapina foram obtidos por compressão direta dos complexos farmacêuticos em máquina de comprimir rotativa Riva® modelo Picolla D3 – 8 dotada de módulo de controle⁵, utilizando punções circulares, lisos, bicôncavos de 7 mm de diâmetro e respectivas matrizes. A força de compressão foi ajustada em 15 kN e as matrizes foram carregadas automaticamente através de alimentador de pó dotado de distribuidor forçado de pó, cuja velocidade de giro foi ajustada em 20 rpm. A compressora possuía 8 estações de compressão e o platô foi ajustado a uma velocidade de 23 rpm. A profundidade da câmara de compressão foi ajustada de forma que o comprimido formado possuísse peso médio de 100 mg.

4.2.4 – Caracterização dos complexos farmacêuticos

4.2.4.1 – Determinação da perda por dessecação

Os percentuais relativos de perda de massa por dessecação através de radiação infravermelha foram determinados seguindo a técnica descrita em 4.2.1.1.

4.2.4.2 – Determinação do ângulo de repouso

Realizada conforme técnica descrita no item 4.2.1.3.

⁵ Agradecimento ao farmacêutico José Fabiano Ferrer e à assistente de desenvolvimento Valdecira Mendes, ambos da Almapal S.A. pelo auxílio na produção dos comprimidos.

4.2.4.3 – Determinação das densidades bruta e de compactação, fator de Hausner, índice de Compressibilidade e Compactabilidade

Determinados de acordo com o procedimento descrito nos itens 4.2.1.4 e 4.2.1.5.

4.2.5 – Caracterização tecnológica dos comprimidos obtidos

Os comprimidos, após sua obtenção, foram caracterizados tecnologicamente através dos ensaios de determinação de dimensões, peso médio, friabilidade, dureza, tempo de desintegração e uniformidade de conteúdo.

4.2.5.1 – Determinação da aparência e das dimensões

Após 24 horas do processo de compressão, 10 comprimidos de cada amostra tiveram seu diâmetro e espessura medidos com o auxílio de um micrômetro digital. Quanto à aparência, os comprimidos foram avaliados quanto a sua homogeneidade de coloração e os aspectos visuais da superfície.

4.2.5.2 – Determinação do peso médio

Foram pesados, individualmente, em balança analítica, 20 comprimidos, e em seqüência, determinou-se o peso médio, o desvio padrão e o coeficiente de variação de cada uma das amostras, de acordo com o procedimento preconizado pela F. Bras. IV (1988).

4.2.5.3 – Determinação da dureza

Passado 24 horas da obtenção dos comprimidos, esses tiveram sua resistência ao esmagamento ou à ruptura sob pressão radial medidas com o auxílio de um durômetro. Para tanto, foram utilizados 10 comprimidos de cada formulação.

4.2.5.4 – Determinação da friabilidade

Foram pesados 20 comprimidos e esses foram colocados em um friabilômetro tipo Roche e submetidos a 20 rpm por 5 minutos. A friabilidade foi obtida através do cálculo do percentual de perda de material por queda e atrito.

4.2.5.5 – Determinação do tempo de desintegração

O tempo de desintegração foi determinado em água a 37 ± 1 °C, de acordo com o preconizado pela F. Bras. IV (1988). O resultado expressa a média de 6 determinações.

4.2.5.6 – Determinação da uniformidade de conteúdo

Em gral de porcelana, foi triturado 1 comprimido de clozapina com auxílio de um pistilo. Em seguida, foi pesado exatamente cerca de 50 mg do comprimido triturado, o que equivale a 12,5 mg de clozapina contidos no comprimido, e essa massa foi transferida para balão volumétrico de 50 mL e diluído com 30 mL de metanol. O balão foi submetido à agitação em mesa agitadora orbital por 10 minutos e depois foi colocado em ultra-som por outros 10 minutos. Ao fim desse processo, completou-se o volume com metanol, obtendo-se uma solução com concentração de 250 µg/mL.

Na seqüência, a solução foi filtrada e uma alíquota de 5 mL foi coletada e transferida para outro balão volumétrico de 50 mL e o volume foi completado com uma solução metanol: água (80:20 v/v), com a solução apresentando uma concentração final de 25 µg/mL. Após a filtração em membrana com diâmetro de poro de 0,22 µm dessa segunda solução, procedeu-se a determinação da uniformidade de conteúdo dos comprimidos produzidos através de cromatografia líquida, utilizando-se as condições cromatográficas descritas na Tabela 4 (página 35). Para cada formulação, foram utilizados dez comprimidos, de acordo com o que preconiza a USP 30 (2007) para a determinação da uniformidade de conteúdo em comprimidos.

4.2.5.7 – Determinação do ensaio de dissolução

4.2.5.7.1 – Construção da curva analítica

Foram dissolvidos 25,0 mg de clozapina USP, exatamente pesados, em balão volumétrico de 250 mL, em 200 mL de solução tampão acetato pH 4,0. A solução foi agitada por 10 minutos em agitador orbital e na seqüência o balão volumétrico foi colocado em ultra-som por outros 10 minutos. Ao fim desse tempo, completou-se o volume com a mesma solução tampão acetato, originando uma solução com concentração de 100 µg/mL.

A partir dessa solução foram preparadas soluções com concentrações finais de 10; 15; 20; 25 e 30 µg/mL. As soluções tiveram suas absorbâncias determinadas em ultravioleta em comprimento de onda de 290 nm, utilizando a solução-tampão acetato pH 4,0 como branco.

4.2.5.7.2 – Ensaio de dissolução

Realizou-se o ensaio de dissolução de acordo com a metodologia proposta na USP 30 (2007). Para tanto, foram utilizadas as seguintes condições experimentais: método de cestas (aparato I – USP), 900 mL de tampão acetato pH 4,0 como meio de dissolução, mantendo-se a temperatura em $37\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 1\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Cada um dos ensaios de dissolução foi efetuado com uma amostra de 6 comprimidos, por tempo determinado de 60 minutos e retirada de uma alíquota de 5 mL nos tempos 5, 15, 30, 45 e 60 minutos após o início do teste, com reposição do meio de dissolução após cada coleta. As alíquotas foram analisadas em espectrofotômetro em comprimento de onda de 290 nm.

4.2.5.7.3 – Avaliação dos perfis de dissolução

Os perfis de dissolução foram construídos plotando-se a quantidade de clozapina liberada dos comprimidos (em % da quantidade total) em função do tempo. Posteriormente, estes perfis foram avaliados pelos seguintes métodos: fatores de diferença ou dissimilaridade (f_1) e o de similaridade (f_2), além da eficiência de dissolução (ED).

O *Fator de Diferença ou Dissimilaridade*, ou f_1 (equação 10), mede a porcentagem de erro entre duas curvas em todos os tempos, e o *Fator de Similaridade*, ou f_2 (equação 11), é a transformação logarítmica da soma dos quadrados da diferença dos erros entre as formulações teste e referência em todos os tempos (FDA, 1997). Esses fatores resultam de cálculos matemáticos que dão origem a um valor numérico absoluto que determina o grau de semelhança/dessemelhança entre dois perfis de dissolução. Valores de f_1 inferiores a 15, assim como valores de f_2 superiores a 50 indicam similaridade entre os perfis. Ambas equações são utilizadas tanto pelo FDA como pela ANVISA, em especial o fator f_2 .

$$f_1 = \frac{\left[\sum_{i=1}^n |T_{ti} - R_{ri}| \right]}{\sum_{i=1}^n R_{ri}} \times 100 \quad (\text{equação 10})$$

$$f_2 = 50 \times \log_1 \left\{ \left[1 + \frac{\sum_{i=1}^n (T_{ti} - R_{ri})^2}{\sum_{i=1}^n R_{ri}^2} \right]^{0.5} \right\} \times 100 \quad (\text{equação 11})$$

onde f_1 = Fator de Diferença; f_2 = Fator de Similaridade; n = Número de pontos do experimento; T e R = porcentagem dissolvida no tempo i, da amostra teste e do padrão, respectivamente.

Outra forma útil para fazer comparações é utilizar o parâmetro eficiência de dissolução (ED). A eficiência de dissolução é um parâmetro que apresenta a vantagem de possibilitar, de modo rápido, inferências e comparações das velocidades de dissolução entre várias formulações (SHARGEL e YU, 1993). A ED (equação 12) é uma

avaliação modelo-independente, definida pela área sob a curva de dissolução expressa como a porcentagem da área de um retângulo que descreve 100 % da dissolução em um determinado período de tempo.

$$ED = \frac{\int_0^t y \cdot dt}{y_{100} \cdot t} \times 100\% \quad (\text{equação 12})$$

onde y = porcentagem de fármaco dissolvida no tempo t .

A principal dificuldade no cálculo da ED é o cálculo da integral do numerador, isto é, a área sob a curva de dissolução. Nesse trabalho optou-se por utilizar o método do modelo independente, utilizando-se a equação 13:

$$ASC = \frac{\sum_{i=1}^n (t_i - t_{i-1})(y_{i-1} + y_i)}{2} \quad (\text{equação 13})$$

onde t_i é o i ésimo ponto, y_i é a porcentagem do produto dissolvido no tempo t_i

4.2.6 – Análise estatística

Um desenho fatorial do tipo 2^2 sem replicações foi adicionado de quatro pontos axiais ou estrelas e cinco pontos centrais, transformando-o em um Desenho Composto Central (DCC) (MONTGOMERY, 1995).

O desenho composto central é o desenho experimental de segunda ordem mais empregado para avaliação sistemática e efetiva de diferenças entre formulações. Com o DCC é possível construir superfícies de respostas, com as quais é possível avaliar a influência de cada variável de acordo com sua significância nas respostas estudadas. Assim, é possível prever a composição da formulação a fim de alcançar a resposta desejada dentro de reduzidos tempo e experimentos.

Para avaliação do desenho estatístico, os fatores qualitativos avaliados foram as concentrações de CCS e de EST, e as características avaliadas como respostas para a avaliação dos efeitos dos fatores foram, para os complexos farmacêuticos as densidades bruta e de compactação, o fator de Hausner, o índice de Carr e o ângulo de repouso, e para os comprimidos obtidos, dureza, friabilidade, tempo de desintegração e eficiência de dissolução. Para comparação do efeito das diferentes variáveis, os valores dos níveis do desenho experimental foram codificados (Tabela 8).

A análise estatística do desenho fatorial 2^2 foi realizada empregando-se a técnica de análise de variância (ANOVA) utilizando o programa Excel[®] para os resultados obtidos nos testes realizados nos complexos farmacêuticos, e para os comprimidos obtidos, empregou-se a metodologia de Yates, com a qual é possível calcular a média estimada de cada efeito em um experimento fatorial 2^k (DAVIES, 1993).

Tabela 8: Matriz experimental do Desenho Composto Central com as variáveis naturais e codificadas

Experimento		Variáveis Codificadas		Variáveis Naturais	
		EST	CCS	EST (%)	CCS (%)
Pontos Fatoriais	CF 1	- 1,00	-1,00	0,50	2,00
	CF 2	1,00	-1,00	2,00	2,00
	CF 3	- 1,00	1,00	0,50	4,00
	CF 4	1,00	1,00	2,00	4,00
Pontos Axiais	CF 5	0,00	- 1,41	1,25	1,59
	CF 6	0,00	1,41	1,25	4,41
	CF 7	- 1,41	0,00	0,19	3,00
	CF 8	1,41	0,00	2,31	3,00
Pontos Centrais	CF 9	0,00	0,00	3,00	1,25
	CF 10	0,00	0,00	3,00	1,25
	CF 11	0,00	0,00	3,00	1,25
	CF 12	0,00	0,00	3,00	1,25
	CF 13	0,00	0,00	3,00	1,25

Para determinar a relação entre as variáveis independentes e as variáveis dependentes, um modelo matemático de segunda ordem foi testado. A equação geral para o modelo é dada a seguir:

$$Y = \beta_0 + \beta_1 \cdot x_1 + \beta_2 \cdot x_2 + \beta_{12} \cdot x_1 \cdot x_2 + \beta_{11} \cdot (x_1)^2 + \beta_{22} \cdot (x_2)^2$$

(equação 14)

onde Y = resposta (dureza, friabilidade, tempo de desintegração e eficiência de dissolução); x_1 e x_2 = coeficientes da equação (concentração de EST e CCS); e $\beta_0 \dots \beta_{22}$ = coeficientes da regressão.

A equação quadrática foi ajustada pelo método dos mínimos quadrados com auxílio do programa SigmaStat[®] versão 2.03 (SPSS Inc.). A validação do modelo foi realizada através de ANOVA com auxílio do programa Excel[®] versão 7.0 (Microsoft), respeitando os critérios propostos por WHERLÉ (1990) (Tabela 9).

Tabela 9: critérios adotados para validação dos modelos matemáticos (WHERLÉ, 1990)

ANOVA	r²	Falta de ajuste	Validação
P < 0,05	r ² > 0,9	–	sim
P < 0,05	0,8 < r ² < 0,9	P > 0,05	sim
P < 0,05	0,8 < r ² < 0,9	P < 0,05	não
P < 0,05	r ² < 0,8	–	não
P < 0,05	–	–	não

Para obtenção dos gráficos de superfície de respostas e das curvas de isorrespostas foi utilizado o programa StatGraphics[®] Plus versão 5.1 (Statistical Graphics Corp.).

5 – RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 – Caracterização da clozapina

A Tabela 10 relaciona os testes realizados para a caracterização físico-química da clozapina (CZP) segundo a USP 30 (2007).

Tabela 10: Ensaio físico-químicos e resultados da clozapina. Valores representam a média de três determinações e valor entre parênteses representa o coeficiente de variação

Ensaio	Especificação	Resultado
<i>Descrição macroscópica</i>	Pó cristalino, coloração amarela	De acordo
<i>Solubilidade</i>	Solúvel em clorofórmio, levemente solúvel em acetona, acetonitrila; insolúvel em água	De acordo
<i>Perda por dessecação</i>	Máximo 0,5 %	0,02 % (1,17 %)

Da análise granulométrica da clozapina (Tabela 1A – anexo, página 137), resultou um diâmetro médio ($d_{50\%}$) de 21,44 μm , com desvio padrão geométrico (σ) de 10,33 μm . Este valor descreve a distribuição de tamanho de partículas, com 33,46 % dos grânulos situando-se na faixa granulométrica de 14,0 a 21,0 μm . A Figura 2 apresenta o gráfico da distribuição granulométrica da clozapina.

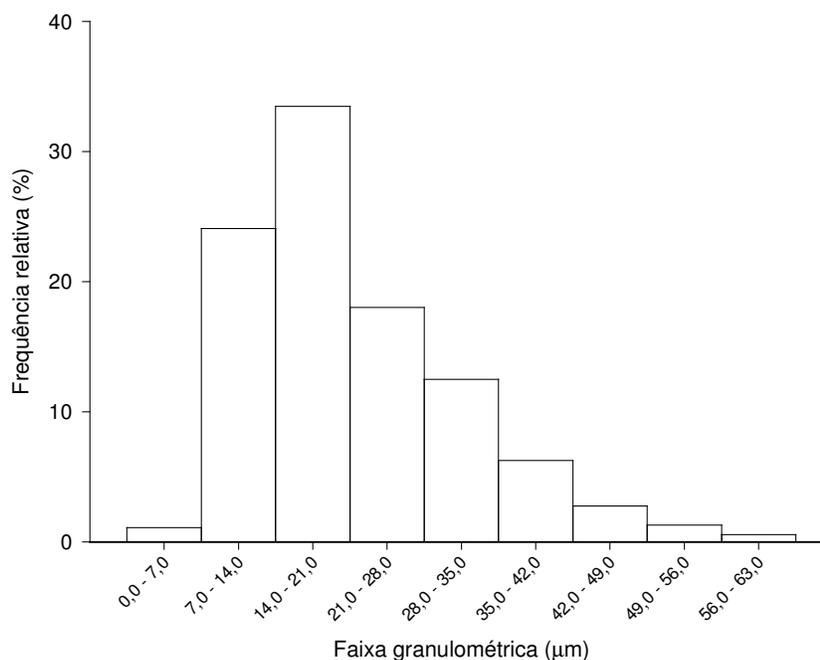


Figura 2: Distribuição granulométrica da clozapina

A avaliação das propriedades de empacotamento e fluxo de materiais sólidos particulados representa um artifício, utilizado em tecnologia farmacêutica, para prever o comportamento mecânico apresentado durante a compactação que estes irão sofrer na máquina de comprimir. As propriedades de empacotamento do material particulado são avaliadas através das densidades bruta e de compactação, e a partir daí, são inferidos o fator de Hausner, o índice de Carr e a compactabilidade (PRISTA *et al.*, 1996). Essas são medidas indiretas das propriedades de fluxo dos pós e de sua tendência intrínseca à compactação (TORRADO; AUGSBURGER, 1994). Os resultados da clozapina estão na Tabela 11.

Tabela 11: Parâmetros tecnológicos da clozapina. Valores representam a média de três determinações e seu desvio padrão e valores entre parênteses representam o coeficiente de variação.

Parâmetros	Resultados
<i>Densidade bruta</i>	0,520 g/mL \pm 0,23 (1,17 %)
<i>Densidade compactação</i>	0,656 g/mL \pm 0,35 (1,09 %)
<i>Fator de Hausner</i>	1,26 \pm 0,67 (1,30 %)
<i>Índice de Carr</i>	20,83 \pm 1,10 (0,97 %)
<i>Compactabilidade</i>	12,50 mL \pm 0,97 (5,86 %)
<i>Ângulo de Repouso</i>	29,00° \pm 0,99 (3,40 %)

A diferença entre densidade bruta (d_B) e densidade de compactação (d_C) pode dar um indicativo sobre o comportamento do sistema de empacotamento e o fluxo de um material sólido particulado. Quanto maior for essa diferença, a teoria indica que melhor será o fluxo e menos estável será seu sistema de empacotamento (EHRHARDT; SCHINDLER, 1980).

O fator de Hausner (FH) reflete condições de atrito entre as partículas do pó, o que depende do coeficiente de atrito do material, do tamanho e forma das partículas, assim como das propriedades de superfície das mesmas (THOMAS; POURCELOT, 1993; HAUSNER, 1967). É esperada uma maior estabilidade de empacotamento para sistemas com valores de FH mais próximos da unidade.

Já o índice de Carr (IC), que expressa a capacidade de densificação do pó, é uma avaliação indireta da estabilidade espacial do material, na medida em que reflete a tendência em formar aglomerados ou pontes que dificultariam a compressão (THOMAS; POURCELOT, 1993). Valores de IC elevados – acima de 20 % - podem ser indicativos de produtos com baixa capacidade de escoamento (CARR, 1965), enquanto valores baixos de IC indicam produtos com maior estabilidade de empacotamento (LIEBERMAN *et al.*, 1989).

Estes parâmetros estão intimamente ligados à dimensão, forma, condições de superfície e coeficiente de fricção das partículas (HAUSNER, 1967). As condições do ensaio permitem estabelecer uma analogia com as etapas de enchimento em máquina de comprimir, relacionando os resultados diretamente à reprodutibilidade do processo (VILA JATO, 2001; THOMAS; POURCELOT, 1993; LIEBERMAN *et al.*, 1989).

É importante ressaltar que estes parâmetros são meramente exploratórios. Tradicionalmente são empregados na caracterização tecnológica dos complexos farmacêuticos, não sendo capazes de fornecer informações mais precisas sobre os parâmetros representados.

Os valores de FH e IC encontrados para a clozapina, 1,26 e 20,83, respectivamente, indicam se tratar de um produto com alta estabilidade de empacotamento, refletindo uma pouca tendência a rearranjo particular quando submetidos à movimentação.

A compactabilidade (C) expressa a diferença de volume ocupado por um material particulado antes do alcance da estabilidade do seu sistema de empacotamento. Esse ensaio informa, também, sobre o comportamento do pó, quando em estado frouxo, durante a compressão. Diferenças superiores a 20 mL indicam problemas tanto de escoamento quanto para a compactabilidade, pois significam que qualquer movimentação poderá acarretar em alteração do volume do pó, situação que não é

desejável quando do enchimento da câmara de compressão (GUYOT *et al.*, 1995; LANTZ, 1989), fato esse que não ocorre no caso da clozapina.

O ângulo de repouso (α), uma das medidas mais utilizadas para a determinação da capacidade de escoamento de materiais particulados, é uma indicação direta do potencial de fluxo de um material e indiretamente pode-se inferir sobre propriedades que afetam o escoamento, como forma e tamanho de partícula, rugosidade e coesão interparticular (CARR, 1965). O ângulo depende, essencialmente, da força de fricção entre as partículas do pó, influenciando as características de fluxo e a estabilidade de empacotamento.

Em linhas gerais, pode-se dizer que pós que apresentem ângulo de repouso com valor superior a 50° possuem propriedades de fluxo insatisfatórias, enquanto pós com ângulo próximo a 25° caracterizam-se por possuírem propriedades de fluxo muito boas (AULTON, 2005). O valor encontrado para a clozapina, 29°, caracteriza-a como sendo um pó que apresenta boas características de escoamento.

5.2 – Validação da metodologia analítica para quantificação da clozapina

Foram desenvolvidas três curvas analíticas em três dias diferentes abrangendo as concentrações 12,0; 18,0; 24,0; 30,0 e 36,0 $\mu\text{g/mL}$. O estudo da linearidade do método analítico foi realizado através da análise da variância (Tabela 12), verificando-se a regressão linear significativa e desvio da linearidade não significativa ($P < 0,01$). A Figura 3 ilustra a representação gráfica da curva média obtida para quantificação de CZP, indicando a equação da reta obtida e o coeficiente de regressão encontrado.

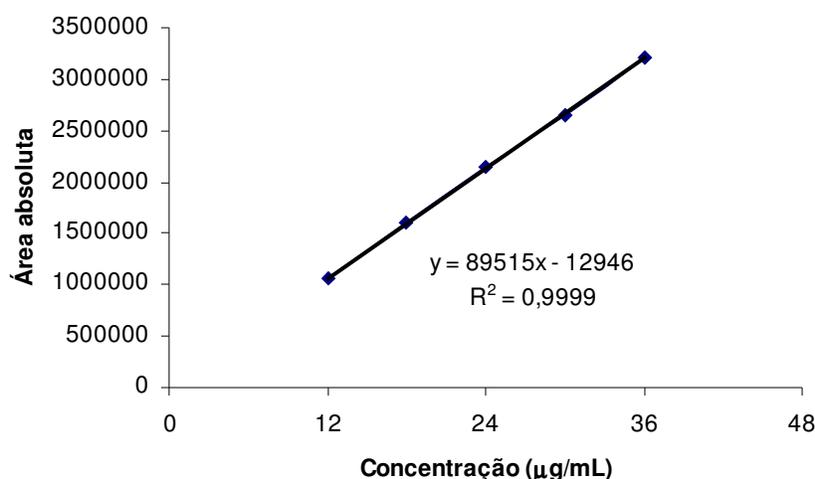


Figura 3: Representação gráfica da curva analítica de CZP obtida por CLAE: condições cromatográficas: coluna: Gemini RP – 18; 150 mm em forno a 30 °C; fase móvel: metanol: água: trietilamina (75:25:0,025); $\lambda = 257$ nm; fluxo: 1,0 mL/min

Com os dados provenientes da avaliação da linearidade foram calculados os limites de detecção e de quantificação através das equações 8 e 9 (página 38), respectivamente. Os valores obtidos foram 0,53 µg/mL para o limite de detecção e 1,60 µg/mL para o limite de quantificação.

Tabela 12: ANOVA da variância da curva de calibração da clozapina

Fonte	SQ	GL	QM	F _{calc}	F _{tab}
Regressão	5,54x10 ¹²	1	5,54x10 ¹²	1791,52*	7,71
Resíduo	40233489003	13	3094883769		
Total	5,58 x10 ¹²	14			

Os resultados da repetibilidade e da precisão intermediária, expressos em termos de desvio padrão relativo (DPR) são apresentados na Tabela 13. Para ambos os estudos os valores do DPR foram inferiores a 5 %, demonstrando repetibilidade e precisão intermediária adequados para o método analítico em questão (BRASIL, 2003; ICH4, 1996).

Tabela 13: Valores experimentais obtidos nos ensaios de repetibilidade e precisão intermediária em três dias consecutivos.

Concentração	DPR dia 1 (%)	DPR dia 2 (%)	DPR dia 3 (%)	Média (%)
12,00 µg/mL	0,86	0,72	0,79	0,79
18,00 µg/mL	0,52	0,47	0,79	0,59
24,00 µg/mL	0,76	0,26	0,77	0,60
30,00 µg/mL	0,22	0,48	0,71	0,47
36,00 µg/mL	0,11	0,15	0,73	0,33
Média (%)	0,49	0,42	0,76	

Em relação à exatidão (Tabela 14), o método permitiu uma recuperação média de 100,97 %, o que caracteriza o método como exato, (BRASIL, 2003; ICH4, 1996).

Tabela 14: Valores experimentais obtidos na determinação de CZP contida nos comprimidos oriundos do CF 6 por CLAE

<i>Concentração teórica</i>	<i>Concentração obtida</i>	<i>Recuperação</i>	<i>Média</i>
12,00 µg/mL	11,75 µg/mL	97,96 %	99,79 %
	11,94 µg/mL	99,50 %	
	12,23 µg/mL	101,91 %	
18,00 µg/mL	18,22 µg/mL	101,22 %	100,10 %
	17,77 µg/mL	98,71 %	
	18,07 µg/mL	100,38 %	
24,00 µg/mL	24,37 µg/mL	101,54 %	100,37 %
	24,15 µg/mL	100,63 %	
	23,75 µg/mL	98,94 %	
30,00 µg/mL	29,94 µg/mL	99,80 %	101,03 %
	30,61 µg/mL	102,03 %	
	30,38 µg/mL	101,26 %	
36,00 µg/mL	37,29 µg/mL	103,60 %	103,57 %
	37,32 µg/mL	103,65 %	
	37,26 µg/mL	103,49 %	
Recuperação média			100,97 %

5.3 – Caracterização da clozapina insumo e da clozapina padrão

O estudo da comparação entre a clozapina padrão e a clozapina utilizada para a produção dos comprimidos foi realizado com o intuito de assegurar a equivalência da substância ativa utilizada no trabalho em relação à sua identidade e pureza. Para tanto, foram utilizadas as condições cromatográficas descritas no item 4.2.1.6 utilizando CLAE. As Figuras 4 e 5 representam, respectivamente, as curvas analíticas obtidas com a CZP padrão e com a CZP insumo nas cinco concentrações citadas no item 4.2.1.6. Na Tabela 15 encontra-se o comparativo entre as duas curvas construídas, clozapina padrão e clozapina insumo.

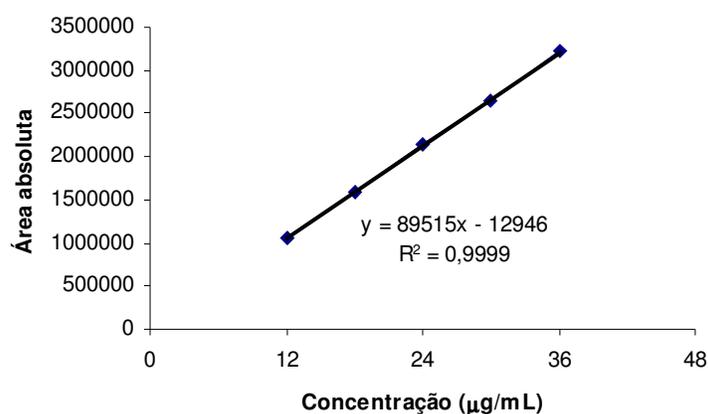


Figura 4: Curva analítica da CZP padrão em CLAE: condições cromatográficas – idem Figura 3 (página 57)

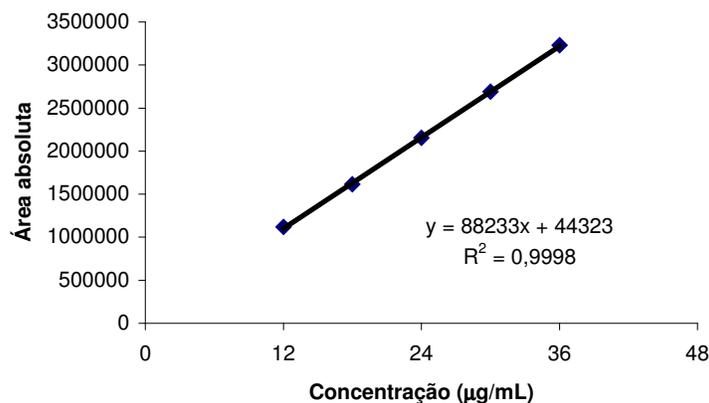


Figura 5: Curva analítica da CZP insumo em CLAE: condições cromatográficas – idem Figura 3 (página 57)

Tabela 15: Comparação dos dados cromatográficos de CLAE para clozapina padrão e clozapina insumo. Condições cromatográficas – idem Figura 3 (página 57)

Concentração ($\mu\text{g/mL}$)	Área absoluta (CZP padrão)	Área absoluta (CZP insumo)	Teor de fármaco
12,00	1060625	1119502	105,40 %
18,00	1597830	1616763	101,02 %
24,00	2144775	2152880	100,62 %
30,00	2657730	2691101	101,26 %
36,00	3216130	3229320	100,36 %
		<i>Teor médio</i>	<i>101,73 %</i>

Os valores do doseamento da clozapina insumo indicam um teor médio de 101,73 %. As Figuras 6 e 7 ilustram os cromatogramas obtidos para a clozapina padrão e clozapina insumo na concentração de 24 $\mu\text{g/mL}$, respectivamente, onde observa-se que ambos os produtos possuem tempo de retenção e área de pico semelhantes.

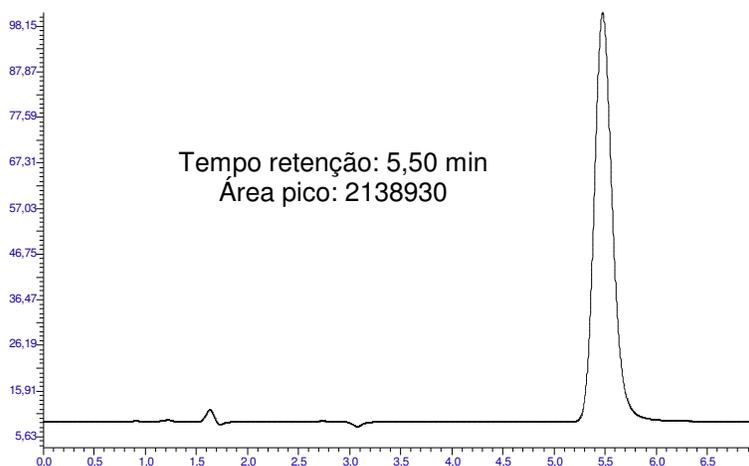


Figura 6: Cromatograma da clozapina padrão USP (24 $\mu\text{g/mL}$); condições cromatográficas – idem Figura 3 (página 57)

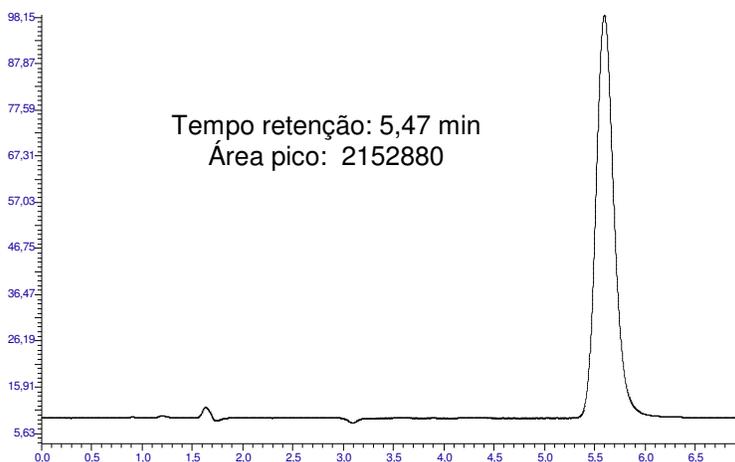


Figura 7: Cromatograma da clozapina insumo (24 µg/mL); condições cromatográficas – idem Figura 3 (página 57)

5.2 – Caracterização dos adjuvantes farmacêuticos estudados

Os adjuvantes farmacêuticos, além de influírem nas características do produto final, atuando inclusive na liberação do fármaco, constituem sistemas complexos passíveis de sofrerem variações nas suas propriedades tecnológicas, entre lotes e fornecedores, podendo conduzir a problemas durante a utilização. Dessa forma, o conhecimento das características físicas e físico-químicas das matérias-primas constitui medida fundamental para garantir eficácia e segurança de uma forma farmacêutica (ARMSTRONG, 1997).

Os ensaios de identificação e pureza, entretanto, não são suficientes, considerando que a adequação dos adjuvantes a um determinado produto é dependente das características desse produto e do seu ciclo tecnológico de obtenção. Dessa forma, fazem-se necessários ensaios que propiciem maior conhecimento das características e propriedades físicas, físico-químicas e mecânicas das partículas que compõe as matérias-primas (MORETON, 1996). Nas formas farmacêuticas sólidas, as propriedades de dimensão e forma das matérias-primas são de vital importância para as etapas de processamento e desempenho do produto final, pois determinam, entre outros, o modo de empacotamento do pó, influenciando as propriedades de fluxo e compactação (ÇELIK, 1996).

5.2.1 – Croscarmelose sódica

Os ensaios de identificação e os respectivos resultados para a croscarmelose sódica (CCS) encontram-se na Tabela 16.

Tabela 16: Ensaios físico-químicos e resultados da croscarmelose sódica. Valores representam a média de três determinações e valores entre parênteses representam o coeficiente de variação.

Ensaio	Especificação	Resultado
<i>Descrição macroscópica</i>	Pó cristalino, coloração amarela	De acordo
<i>Identificação</i>	Reação colorimétrica (azul na presença de I ₂)	De acordo
<i>pH</i>	5,0 – 7,0	6,28 (1,02 %)
<i>Perda por dessecação</i>	≤ 10 %	5,60 % (2,28 %)

Com relação à análise granulométrica, observa-se que 35,81 % das partículas apresentam tamanho de partícula compreendido entre 14,0 e 28,0 μm . As partículas de CCS apresentaram um $d_{50\%}$ de 24,25 μm , com desvio padrão geométrico (σ_g) de 14,62 μm . A Figura 8 apresenta a frequência de distribuição dos grânulos de croscarmelose sódica.

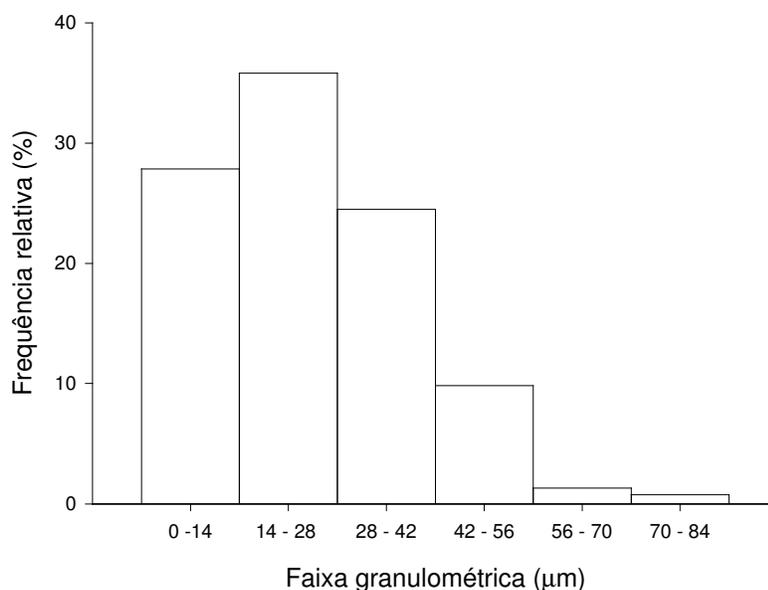


Figura 8: Distribuição granulométrica da croscarmelose sódica

A análise dos resultados de FH e IC apresentados (Tabela 17) demonstra que a CCS apresenta um empacotamento com baixa estabilidade. O ângulo de repouso superior a 30°, juntamente com valor de C acima de 20 mL, indicam deficientes propriedades de escoamento desse excipiente. O formato das partículas desse adjuvante, que pode dificultar a movimentação das partículas, devido à formação de pontes interparticulares de maior extensão superficial em relação às partículas esféricas, pode ser a responsável pelas más características tecnológicas apresentadas pela CCS.

Tabela 17: Parâmetros tecnológicos da croscarmelose sódica. Valores representam a média de três determinações e seu desvio padrão e valores entre parênteses representam o coeficiente de variação.

Parâmetros	Resultados
<i>Densidade bruta</i>	0,386 g/mL ± 0,004 (0,98 %)
<i>Densidade compactação</i>	0,526 g/mL ± 0,009 (1,94 %)
<i>Fator de Hausner</i>	1,36 ± 0,03 (2,33 %)
<i>Índice de Carr</i>	36,27 ± 2,35 (7,31 %)
<i>Compactabilidade</i>	25,15 mL ± 2,17 (6,15 %)
<i>Ângulo de Repouso</i>	59,25° ± 5,57 (8,11 %)

5.2.2 – Estearato de magnésio

Os resultados dos testes físico-químicos aplicados ao estearato de magnésio (EST) estão expressos na Tabela 18.

Tabela 18: Ensaio físico-químico e resultados do estearato de magnésio. Valores representam a média de três determinações e valores entre parênteses representam o coeficiente de variação.

Ensaio	Especificação	Resultado
<i>Descrição macroscópica</i>	Pó branco, fino	De acordo
<i>Identificação</i>	Reação de precipitação	De acordo
<i>PH</i>	6,2 – 7,4	7,32 (0,08 %)
<i>Perda por dessecação</i>	Máximo 4,0 %	2,95 % (0,17 %)

A análise granulométrica do EST permitiu verificar que cerca de 85 % das suas partículas possuem diâmetro inferior a 14,0 μm , apresentando um $d_{50\%}$ de 9,14 μm com desvio padrão geométrico (σ_g) de 5,29 μm . A Figura 9 apresenta a distribuição granulométrica do EST.

O EST é amplamente utilizado em tecnologia farmacêutica como lubrificante devido a sua capacidade de reduzir a fricção entre as partículas e entre essas e as superfícies do equipamento durante a compressão, o que assegura uma melhor transmissão da força de compressão através da massa do pó e diminui forças de reação que aparecem nas paredes da matriz (SOARES; PETROVICK, 1999). A diminuição das forças interparticulares dá-se pelo diminuto tamanho das partículas do EST, que acabam se depositando na superfície das demais partículas do material, formando um filme com menor coeficiente de fricção.

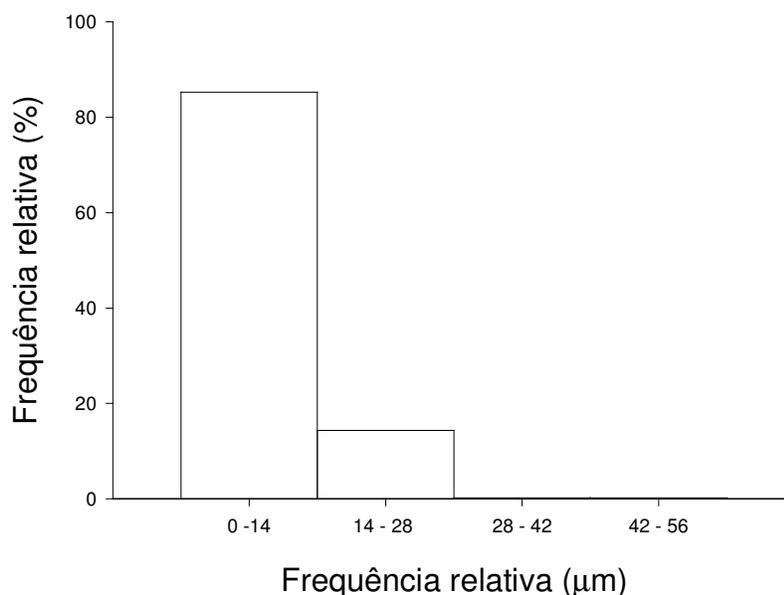


Figura 9: Distribuição granulométrica do estearato de magnésio

As características tecnológicas avaliadas para o EST encontram-se na tabela 19. Os elevados valores de FH e IC encontrados indicam que o EST possui baixa estabilidade de empacotamento. Os valores do ângulo de repouso ($43,14^\circ$) e de IC

encontrados sugerem que o EST é um adjuvante com baixa capacidade de fluxo (WELLS, 1988).

Tabela 19: Parâmetros tecnológicos do estearato de magnésio. Valores representam a média de três determinações e seu desvio padrão e valores entre parênteses representam o coeficiente de variação.

Parâmetros	Resultados
<i>Densidade bruta</i>	0,343 g/mL ± 0,011 (2,17 %)
<i>Densidade compactação</i>	0,573 g/mL ± 0,020 (3,61 %)
<i>Fator de Hausner</i>	1,67 ± 0,044 (2,79 %)
<i>Índice de Carr</i>	40,14 ± 4,42 (7,57 %)
<i>Compactabilidade</i>	53,17 ± 0,17 (1,03 %)
<i>Ângulo de Repouso</i>	43,14° ± 4,93 (7,80 %)

A manutenção de um sistema de empacotamento estável pelo EST é dificultada pela característica morfológica de suas partículas, que apresenta uma estrutura lamelar que favorece o deslizamento interparticular. Essa facilidade de deslizamento particular justifica seu emprego como lubrificante na formulação de comprimidos.

5.2.3 – Dióxido de silício coloidal

O dióxido de silício coloidal utilizado nesse estudo foi o Aerosil® 200, e os resultados dos ensaios físico-químicos para identificação estão listados na Tabela 20.

Tabela 20: Ensaios físico-químicos e resultados do Aerosil® 200. Valores representam a média de três determinações e valores entre parênteses representam o coeficiente de variação.

Ensaio	Especificação	Resultado
<i>Descrição macroscópica</i>	Pó de coloração branco-azulada, inodoro, insípido, de aparência dispersa	De acordo
<i>pH</i>	3,5 – 4,4	4,10 (1,50 %)
<i>Perda por dessecação</i>	< 2,5 %	3,95 (0,29 %)

A utilização do Aerosil® (AER) visa assegurar viabilidade tecnológica do processo de compressão devido seu efeito lubrificante e também proteger os demais componentes dos feitos deletérios da umidade devido sua capacidade de sorção.

O AER apresenta partículas integralmente situadas abaixo de 16 µm de diâmetro (KIBBE, 2000), o que inviabiliza a análise por microscopia óptica. Essa limitação já foi relatada em outros estudos realizados nesse laboratório (ORTIZ, 2003; COUTO, 2000; DE SOUZA, 1999). Com relação aos demais parâmetros tecnológicos, eles encontram-se listados na Tabela 21.

Tabela 21: Parâmetros tecnológicos do Aerosil®. Valores representam a média de três determinações e seu desvio padrão e valores entre parênteses representam o coeficiente de variação.

Parâmetros	Resultados
<i>Densidade bruta</i>	0,0493 g/mL ± 0,008 (1,62 %)
<i>Densidade compactação</i>	0,0582 g/mL ± 0,0012 (2,05 %)
<i>Fator de Hausner</i>	1,16 ± 0,01 (0,81 %)
<i>Índice de Carr</i>	15,27 ± 0,09 (0,56 %)
<i>Compactabilidade</i>	83,47 mL ± 5,77 (6,92 %)
<i>Ângulo de Repouso</i>	43,52° ± 7,31 (16,53 %)

O AER apresentou os menores valores de FH e IC, o que, devido ao seu reduzido tamanho de partícula, indica uma estável disposição espacial das partículas.

5.2.4 – Celulose microcristalina

A celulose microcristalina (CMC) utilizada nesse trabalho, Microcel® MC 101, atendeu as exigências farmacopéicas no que tange os ensaios físico-químicos constantes da Tabela 22.

Tabela 22: Ensaio físico-químico e resultados da celulose microcristalina. Valores representam a média de três determinações e valores entre parênteses representam o coeficiente de variação.

Ensaio	Especificação	Resultado
<i>Descrição macroscópica</i>	Pó cristalino branco, inodoro e insípido	De acordo
<i>Identificação</i>	Dispersão branca e opaca	De acordo
<i>pH</i>	5,0 – 7,0	6,49 (1,50 %)
<i>Perda por dessecação</i>	≤ 6,0 %	5,44 (0,85 %)

A distribuição granulométrica da Microcel[®] MC 101 indica um diâmetro médio de partículas de 50,73 μm , além de 22,31 % das partículas estarem situadas na faixa granulométrica de 42,0 a 56,0 μm . A Figura 10 apresenta a distribuição granulométrica da Microcel[®] MC 101.

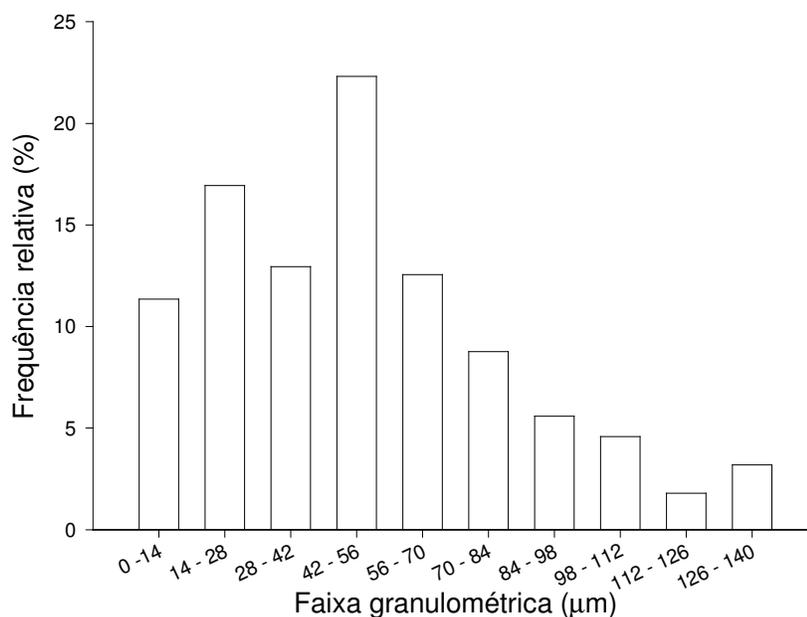


Figura 10: Distribuição granulométrica da celulose microcristalina

As características tecnológicas da Microcel[®] 101 estão expressas na Tabela 23.

Tabela 23: Parâmetros tecnológicos da celulose microcristalina. Valores representam a média de três determinações e seu desvio padrão e valores entre parênteses representam o coeficiente de variação.

Parâmetros	Resultados
<i>Densidade bruta</i>	0,332 g/mL \pm 0,006 (1,66 %)
<i>Densidade compactação</i>	0,462 g/mL \pm 0,003 (0,54 %)
<i>Fator de Hausner</i>	1,39 \pm 0,02 (1,49 %)
<i>Índice de Carr</i>	28,11 \pm 1,12 (3,98 %)
<i>Compactabilidade</i>	12,33 mL \pm 0,58 (10,82 %)
<i>Ângulo de Repouso</i>	35,98° \pm 0,61 (1,68 %)

Os valores das densidades encontradas para a Microcel[®] MC 101 estão próximos aos valores contidos na literatura, onde a d_B é de 0,32 g/mL e a d_C tem valor de 0,45 g/mL (KIBBE, 2000). É sabido que a CMC, mesmo sendo extremamente compressível, não possui características que possam considerá-la possuidora de bom fluxo. As propriedades de fluxo da CMC do tipo 101 são pobres devido ao formato longitudinal de suas partículas e de sua baixa densidade bruta (BOLHUIS; CHOWHAN, 1996). Esse fato corrobora com os resultados obtidos na determinação do FH e do IC, cujos resultados apresentam valores superiores aos indicativos de materiais possuidores de boas propriedades de fluxo.

5.2.5 – Lactose

Como adjuvante no processo de produção de comprimidos por compressão direta, a lactose mais indicada é a lactose *spray-dried*. Os resultados dos testes físico-químicos aplicados à lactose (LCT) estão contidos na Tabela 24.

Tabela 24: Ensaio físico-químicos e resultados da lactose. Valores representam a média de três determinações e valores entre parênteses representam o coeficiente de variação.

Ensaio	Especificação	Resultado
<i>Descrição macroscópica</i>	Pó cristalino branco, inodoro e insípido	De acordo
<i>Identificação</i>	precipitado vermelho	De acordo
<i>pH</i>	4,0 – 6,5	6,32 (0,92 %)
<i>Perda por dessecação</i>	Máximo 5,5 %	2,53 (1,23 %)

A respeito da análise granulométrica, os dados obtidos por microscopia óptica permitem observar que 43,19 % das partículas apresentam tamanho compreendido entre 14,0 e 21,0 μm . As partículas de LCT apresentaram um $d_{50\%}$ de 14,95 μm , com um desvio padrão geométrico (σ_g) de 5,34 μm . A Figura 11 apresenta a freqüência de distribuição dos grânulos de LCT.

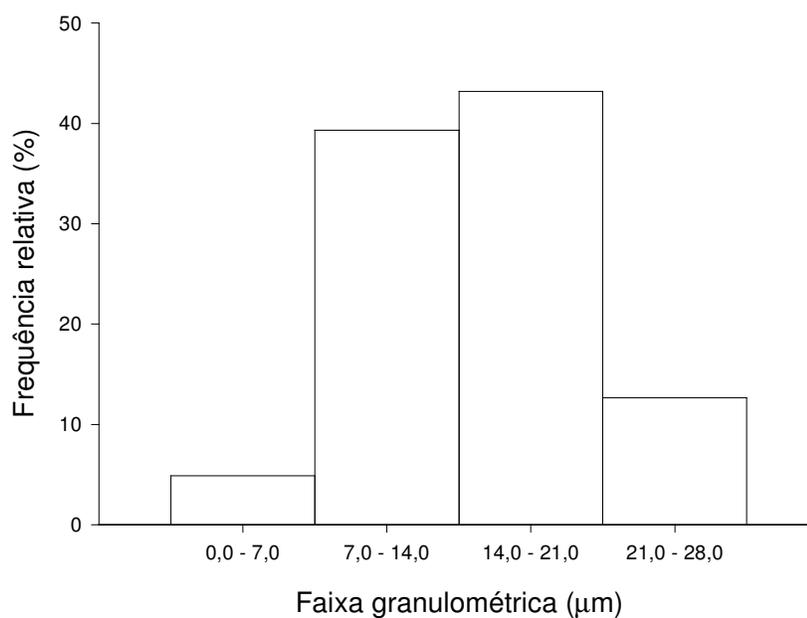


Figura 11: Distribuição granulométrica da lactose *spray-dried*.

Os ensaios para caracterização tecnológica realizados para a LCT têm os resultados apresentados na Tabela 25.

Tabela 25: Parâmetros tecnológicos da lactose *spray-dried*. Valores representam a média de três determinações e seu desvio padrão e valores entre parênteses representam o coeficiente de variação.

Parâmetros	Resultados
<i>Densidade bruta</i>	0,593 g/mL \pm 0,009 (1,68 %)
<i>Densidade compactação</i>	0,743 g/mL \pm 0,016 (2,11 %)
<i>Fator de Hausner</i>	1,25 \pm 0,04 (3,28 %)
<i>Índice de Carr</i>	20,17 \pm 2,61 (12,94 %)
<i>Compactabilidade</i>	11,67 mL \pm 0,29 (17,32 %)
<i>Ângulo de Repouso</i>	30,26° \pm 0,65 (2,14 %)

Em comparação com o outro material de carga de enchimento utilizado nesse trabalho, a CMC, a LCT apresentou melhores características de fluxo, com valores de FH e IC muito próximos aos valores considerados bons. Essa melhora deve-se, provavelmente, ao formato esférico de suas partículas, que auxiliam na obtenção de uma maior estabilidade de empacotamento.

Tanto a CMC quanto a LCT apresentaram as melhores características de fluxo e de estabilidade de empacotamento, com exceção do Aerosil[®] pelos motivos já citados. O desenvolvimento desses dois adjuvantes farmacêuticos fez com que a técnica de compressão direta tivesse uma maior aplicabilidade na indústria farmacêutica. Como em uma formulação para produção de comprimidos por compressão direta, dependendo da concentração do fármaco e de suas características, são os excipientes quem controlam as propriedades de fluxo e de compactação, a utilização de adjuvantes que possibilitem uma estabilidade de empacotamento e uma boa fluidez é primordial.

5.3 – Avaliação tecnológica dos complexos farmacêuticos

A compressão direta é um método de produção de comprimidos que apresenta vantagens de custos e de estabilidade do produto, porém torna-se uma tecnologia limitada quando as misturas físicas envolvidas no processo apresentam elevado volume aparente, pouca compressibilidade e pouca capacidade de fluxo. As misturas destinadas à compressão direta apresentam, na maioria dos casos, propriedades

mecânicas inferiores às exibidas pelos grânulos. Uma explicação para esse fenômeno deve-se ao fato das partículas em uma mistura apresentarem dimensões menores e geralmente diferentes, o que acarreta em produtos com menor homogeneidade de mistura, menor densidade de trabalho e maior atrito interparticular. O processo de otimização tecnológica da formulação pode contornar ou reduzir os problemas relacionados às propriedades mecânicas (LIEBERMANN *et al.*, 1989).

A utilização de um experimento fatorial, além de permitir uma maior precisão das estimativas dos efeitos principais dos fatores, possibilita tirar conclusões mais amplas a respeito dos fatores estudados de forma simultânea, além de informar sobre a interação entre os fatores. A análise do efeito simples permite verificar o efeito de um fator dentro de cada nível do outro fator, enquanto a análise de interação apresenta a magnitude do efeito adicional observado no efeito de um dos fatores na presença dos níveis do outro fator (RIBOLDI, 2006). No desenho experimental proposto, as variáveis de resposta analisadas foram as densidades bruta e de compactação, fator de Hausner, índice de Carr e ângulo de repouso.

Os complexos farmacêuticos tiveram determinados seu teor de umidade através da perda por dessecação por radiação infravermelha (Tabela 26). Os valores obtidos apresentam uma baixa variação (menor que 1 %), sendo que essa variação pode ser atribuída ao erro experimental inerente ao processo. Além disso, a umidade residual dos complexos farmacêuticos depende, em primeiro lugar, da umidade residual dos componentes. Pelas próprias quantidades de EST e CCS utilizadas, é natural que não ocorresse diferenças significativas entre as misturas testadas.

Tabela 26: Determinação da perda por dessecação dos complexos farmacêuticos do Desenho Composto Central. Resultados expressam a média de três determinações e valores entre parênteses representam o coeficiente de variação

Experimento		Umidade Residual
<i>Pontos Fatoriais</i>	CF 1	4,25 % (0,83 %)
	CF 2	3,82 % (0,99 %)
	CF 3	3,99 % (0,90 %)
	CF 4	4,00 % (0,38 %)
<i>Pontos Axiais</i>	CF 5	3,79 % (0,70 %)
	CF 6	3,82 % (0,92 %)
	CF 7	3,91 % (0,88 %)
	CF 8	3,96 % (0,64 %)
<i>Pontos Centrais</i>	CF 9	3,99 % (0,90 %)
	CF 10	3,99 % (0,90 %)
	CF 11	3,98 % (0,66 %)
	CF 12	3,97 % (0,44 %)
	CF 13	3,96 % (0,64 %)

A utilização do sistema de secagem por radiação IV para determinação da perda por dessecação é uma prática rotineira neste laboratório. HEBERLÉ (1999), analisando o sistema convencional termogravimétrico de secagem por estufa e o sistema por radiação infravermelho, não encontrou diferenças significativas entre os resultados apresentados pelos dois métodos.

Os resultados dos ensaios tecnológicos determinados para os complexos farmacêuticos do Desenho Composto Central encontram-se nas Tabelas 27 e 28.

Tabela 27: Resultados da determinação do ângulo de repouso (α) e das densidades bruta (d_B) e de compactação (d_C) dos complexos farmacêuticos do desenho composto central. Resultados expressam a média de três determinações e valores entre parênteses representam o coeficiente de variação

Experimento	α	d_B	d_C	
Pontos Fatoriais	CF 1	33,44 ^o (3,80 %)	0,430 g/mL (1,05 %)	0,561 g/mL (1,34 %)
	CF 2	33,34 ^o (4,63 %)	0,448 g/mL (1,10 %)	0,584 g/mL (1,09 %)
	CF 3	33,32 ^o (3,26 %)	0,447 g/mL (0,26 %)	0,558 g/mL (0,31 %)
	CF 4	33,27 ^o (2,24 %)	0,449 g/mL (1,00 %)	0,576 g/mL (0,27 %)
Pontos Axiais	CF 5	33,48 ^o (2,54 %)	0,427 g/mL (2,11 %)	0,571 g/mL (0,36 %)
	CF 6	32,75 ^o (0,86 %)	0,437 g/mL (1,26 %)	0,576 g/mL (1,56 %)
	CF 7	32,96 ^o (1,69 %)	0,438 g/mL (1,05%)	0,564 g/mL (0,92 %)
	CF 8	32,10 ^o (1,24 %)	0,441 g/mL (1,04 %)	0,588 g/mL (0,79 %)
Pontos Centrais	CF 9	31,63 ^o (5,12 %)	0,441 g/mL (1,31 %)	0,578 g/mL (1,60 %)
	CF 10	31,78 ^o (1,27 %)	0,438 g/mL (1,19 %)	0,582 g/mL (1,69 %)
	CF 11	31,82 ^o (3,48 %)	0,436 g/mL (1,26 %)	0,585 g/mL (1,58 %)
	CF 12	32,89 ^o (6,04%)	0,439 g/mL (1,31 %)	0,581 g/mL (1,59 %)
	CF 13	30,99 ^o (3,40 %)	0,439 g/mL (0,82 %)	0,581 g/mL (1,41 %)

Tabela 28: Resultados das determinações do fator de Hausner (FH), índice de Carr (IC) e Compressibilidade (C) dos complexos farmacêuticos do desenho composto central. Resultados expressam a média de três determinações e valores entre parênteses representam o coeficiente de variação

Experimento	FH	IC	C	
Pontos Fatoriais	CF 1	1,30 (2,31 %)	23,23 (7,89 %)	31,70 mL (9,12 %)
	CF 2	1,31 (0,89 %)	23,30 (3,93 %)	28,30 mL (10,19 %)
	CF 3	1,25 (0,46 %)	19,95 (0,22 %)	23,30 mL (12,37 %)
	CF 4	1,28 (1,19 %)	21,95 (3,93 %)	26,70 mL (10,83 %)
Pontos Axiais	CF 5	1,34 (2,29 %)	25,17 (4,60 %)	30,00 mL (16,67 %)
	CF 6	1,32 (1,58 %)	24,22 (4,60 %)	28,30 mL (10,19 %)
	CF 7	1,29 (1,19 %)	22,34 (4,38 %)	25,00 mL (20 %)
	CF 8	1,33 (1,30 %)	24,95 (3,55 %)	28,30 mL (10,18 %)
Pontos Centrais	CF 9	1,31 (0,44 %)	23,71 (0,93 %)	28,30 mL (10,19 %)
	CF 10	1,33 (1,15 %)	24,69 (4,57 %)	26,70 mL (10,82 %)
	CF 11	1,34 (2,63 %)	25,35 (7,50 %)	30,00 mL (0,58 %)
	CF 12	1,32 (1,31 %)	24,33 (4,58 %)	28,30 mL (10,18 %)
	CF 13	1,32 (1,15 %)	24,52 (3,70 %)	28,30 mL (10,17 %)

Com relação à densidade bruta dos complexos farmacêuticos produzidos, a análise estatísticas dos pontos fatoriais (Tabela 29) permite inferir que os efeitos puros devido aos fatores EST e CCS não são significativos, entretanto que a sua interação sim o é ($\alpha = 0,01$).

Tabela 29: Tabela de ANOVA – densidade bruta dos pontos fatoriais do desenho composto central

Tabela de ANOVA						
Causa da Variação	GL	SQ	QM	F _{calculado}	Conclusão	
<i>EST</i>	1	4,08x10 ⁻⁶	4,08x10 ⁻⁶	0,128609	NS	NS
<i>CCS</i>	1	1,41x10 ⁻⁵	1,41x10 ⁻⁵	0,44357	NS	NS
<i>Interação</i>	1	0,001027	0,001027	32,33858	*	**
Erro Exp.	8	0,000254	3,18x10 ⁻⁵			
Total	11					

F _{.05} (1,8) = 5,32	*	significativo a 5 %
F _{.01} (1,8) = 11,26	**	significativo a 1 %

Na densidade de compactação observa-se, para os pontos fatoriais, efeito significativo do EST independente da CCS e não se evidencia efeito de CCS independente do EST ($\alpha = 0,05$). Percebe-se também que existe interação entre CCS e EST, indicando que o efeito de CCS depende dos níveis de EST e vice-versa (Tabela 30).

Tabela 30: Tabela de ANOVA – densidade de compactação dos pontos fatoriais do desenho composto central

Tabela de ANOVA						
Causa da Variação	GL	SQ	QM	F _{calculado}	Conclusão	
<i>EST</i>	1	0,000243	0,000243	9,4065	*	NS
<i>CCS</i>	1	3,00x10 ⁻⁶	3,00x10 ⁻⁶	0,1161	NS	NS
<i>Interação</i>	1	0,000588	0,000588	22,7613	*	**
Erro Exp.	8	0,000207	2,58x10 ⁻⁵			
Total	11					

F _{.05} (1,8) = 5,32	*	significativo a 5 %
F _{.01} (1,8) = 11,26	**	significativo a 1 %

As densidades bruta e de compactação de um material, ao contrário da densidade real, sofrem influência de fatores como granulometria, forma e superfície dos materiais, além de fenômenos físicos como atrito e ocupação de espaços. A utilização

do estearato de magnésio, um lubrificante de granulometria diminuta, nos seus níveis mais altos gera uma diminuição no coeficiente de fricção entre as partículas, acarretando em uma maior aproximação das partículas, e por conseqüência, um aumento no valor da densidade de compactação.

É importante ressaltar que a densidade bruta, ou sistema de empacotamento frouxo, influi nas condições de armazenamento e na escolha das ferramentas de compressão. Misturas para produção de comprimidos por compressão direta quando pouco densas, podem apresentar problemas de segregação dos componentes, o que poderá acarretar em problemas como perda da uniformidade de conteúdo, além de problemas de ordem tecnológica, como o surgimento de fenômenos como *capping* e laminação (LIEBERMANN *et al.*, 1989).

Para o fator de Hausner, observa-se, nos pontos fatoriais do DCC, efeito significativo da CCS independente do efeito do EST ($\alpha = 0,01$). A influência do efeito do EST, assim como a interação entre os fatores, podem ser desprezados com 99 % de confiança (Tabela 31).

Tabela 31: Tabela de ANOVA – Fator de Hausner dos pontos fatoriais do desenho composto central

Tabela de ANOVA						
Causa da Variação	GL	SQ	QM	F _{calculado}	Conclusão	
EST	1	0,0012	0,0012	3,69	NS	NS
CCS	1	0,004033	0,004033	12,41	*	**
Interação	1	0,000833	0,000833	2,56	NS	NS
Erro Exp.	8	0,0026	0,00325			
Total	11					

F _{.05} (1,8) = 5,32	*	significativo a 5 %
F _{.01} (1,8) = 11,26	**	significativo a 1 %

Os valores dos efeitos das variáveis sobre o IC, nos pontos fatoriais do DCC, seguiram o mesmo padrão apresentado para o Fator de Hausner, com efeito

significativo de CCS e efeitos não significativos para o EST e para a interação entre os fatores (Tabela 32).

Tabela 32: Tabela de ANOVA – Índice de Carr dos pontos fatoriais do desenho composto central

Tabela de ANOVA						
Causa da Variação	GL	SQ	QM	F _{calculado}	Conclusão	
EST	1	3,193008	3,193008	2,58	NS	NS
CCS	1	16,07767	16,07767	13,01	*	**
Interação	1	2,793675	2,793675	2,26	NS	NS
Erro Exp.	8	9,887133	1,235892			
Total	11					

F _{.05} (1,8) = 5,32	*	significativo a 5 %
F _{.01} (1,8) = 11,26	**	significativo a 1 %

Os complexos farmacêuticos que compõem os pontos fatoriais apresentaram uma mesma tendência de variação, onde há efeito significativo de CCS independente de EST e o efeito do EST de forma isolada não é significativo, porém quando esse se encontra em concentrações mais baixas verifica-se uma interação negativa entre os dois fatores. Em outras palavras, em níveis baixos de EST, o aumento dos níveis de CCS gera uma diminuição mais acentuada tanto no FH como no IC. Levando em conta que produtos com valor de FH mais próximos da unidade e valores de IC inferiores a 20 são indicativos de produtos com maior estabilidade de empacotamento (LE HIR, 1995; LIEBERMANN *et al.*, 1989), o efeito da interação entre os fatores parece levar a uma mistura de pós com melhores características de compressão. Uma possível explicação para esse fato decorre da ação do EST que, ao recobrir as partículas que compõem a mistura, gera uma redução no atrito interparticular, facilitando a densificação das misturas de pós.

Uma técnica utilizada para determinação do potencial de fluxo de um material particulado é o ângulo de repouso, que permite avaliar um pó antes da compressão ser realizada. As formulações testadas apresentaram ângulo de repouso compreendido

entre 30 e 35°, o que caracteriza os pós com fluidez boa à tolerável (AULTON, 2005). A análise dos pontos fatoriais demonstra que os efeitos dos fatores isolados, assim como a interação entre eles, não são significativos, a um nível de significância de 95 % (Tabela 33).

Tabela 33: Tabela de ANOVA – ângulo de repouso dos pontos fatoriais do desenho composto central

Tabela de ANOVA						
Causa da Variação	GL	SQ	QM	F _{calculado}	Conclusão	
EST	1	0,016133	0,016133	0,011	NS	NS
CCS	1	0,0243	0,0243	0,0017	NS	NS
Interação	1	0,002133	0,002133	0,0015	NS	NS
Erro Exp.	8	11,4766	1,434575			
Total	11					

F _{.05} (1,8) = 5,32	*	significativo a 5 %
F _{.01} (1,8) = 11,26	**	significativo a 1 %

Após análise dos pontos fatoriais do DCC, os parâmetros d_B , d_C , FH, IC e α também foram analisados estatisticamente para todo o desenho estatístico proposto (Tabela 34).

Tabela 34: Resultados de ANOVA para os valores de densidade bruta, densidade de compactação, fator de Hausner, índice de Carr e ângulo de repouso

Parâmetro	F _{calculado}	F _{.05 (12,26)}	Conclusão
Densidade bruta	4,38		*
Densidade compactação	5,37		*
Fator de Hausner	4,86	2,96	*
Índice de Carr	4,99		*
Ângulo de repouso	1,67		NS

NS – não significativo a $F_{.05 (12,26)}$

* – significativo a $F_{.05 (12,26)}$

A análise estatística permite verificar que, com exceção do ângulo de repouso, todos os demais parâmetros avaliados nos complexos farmacêuticos oriundos do DCC apresentaram diferenças estatísticas nos resultados obtidos. Essas diferenças apresentadas demonstram a influência dos adjuvantes nas formulações. Entretanto, a avaliação das características tecnológicas dos complexos farmacêuticos produzidos permitiu verificar a não existência de potenciais dificuldades em relação a viabilidade tecnológica da obtenção de comprimidos de clozapina por compressão direta a partir das formulações pelo desenho experimental proposto para esse trabalho.

5.4 – Avaliação tecnológica dos comprimidos

A partir dos complexos farmacêuticos produzidos e avaliados anteriormente, foram obtidos os comprimidos de clozapina em máquina de comprimir rotativa (conforme descrição no item 4.2.5.1). Os comprimidos produzidos apresentaram superfícies e bordas lisas e brilhantes (Figura 12), não sendo detectada nenhuma alteração visual. Não foi verificada a ocorrência do fenômeno de *capping*, que vem a ser o desprendimento da parte superior do comprimido, tão pouco o surgimento de rachaduras ou laminação, fenômenos freqüentes na obtenção de comprimidos por compressão direta (AULTON, 2005).

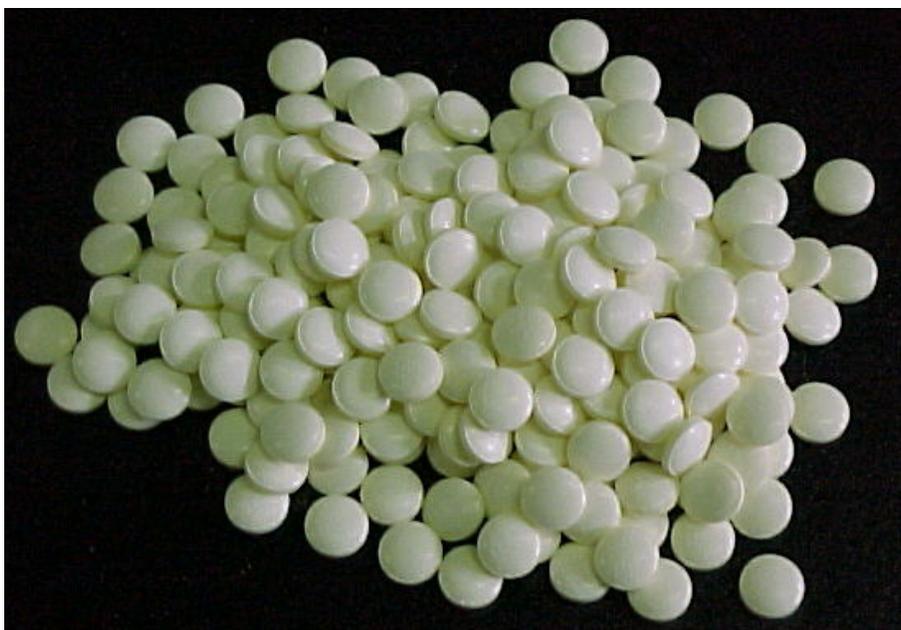


Figura 12: Comprimidos de clozapina

A determinação do peso médio (Tabela 35) demonstrou que os comprimidos apresentaram um peso médio de 0,1009 g, com um coeficiente de variação de 2,80 %, variação essa inferior ao limite máximo preconizado pela Farmacopéia Brasileira IV (1988), que é de 7,5 % para comprimidos com peso entre 80,0 e 250,0 mg. Esses resultados indicam que as diferenças nas concentrações dos excipientes utilizados não ocasionaram variações de peso dos comprimidos, além do processo de alimentação automática do pó na máquina compressora não acarretar mudanças significativas no peso médio dos comprimidos.

Os comprimidos obtidos apresentaram diâmetro médio de 7 mm, com um coeficiente de variação de 0,20 % (Tabela 35), não sendo verificadas diferenças significativas entre as diferentes formulações analisadas. Com relação à espessura, os comprimidos apresentaram uma espessura média de 2,58 mm (2,27 %). A análise dos pontos fatoriais (Tabela 36) indica que a espessura dos comprimidos foi influenciada unicamente pela concentração de EST ($P < 0,05$). Verificou-se a ocorrência de um aumento na espessura dos comprimidos com o aumento da concentração de EST.

Tabela 35: Respostas para as determinações de diâmetro, espessura e peso médio dos comprimidos obtidos segundo o desenho composto central

Experimento	EST	CCS	Diâmetro	Espessura	Peso médio
CF 1	0,50 %	2,00 %	7,002 mm	2,600 mm	0,1009 g
CF 2	2,00 %	2,00 %	6,997 mm	2,648 mm	0,1010 g
CF 3	0,50 %	4,00 %	6,999 mm	2,616 mm	0,1015 g
CF 4	2,00 %	4,00 %	7,002 mm	2,638 mm	0,1016 g
CF 5	1,25 %	1,59 %	7,001 mm	2,601 mm	0,1008 g
CF 6	1,25 %	4,41 %	6,998 mm	2,608 mm	0,1009 g
CF 7	0,19 %	3,00 %	7,002 mm	2,571 mm	0,1008 g
CF 8	2,31 %	3,00 %	7,006 mm	2,611 mm	0,1010 g
CF 9	1,25 %	3,00 %	7,005 mm	2,535 mm	0,1008 g
CF 10	1,25 %	3,00 %	7,000 mm	2,555 mm	0,0999 g
CF 11	1,25 %	3,00 %	7,001 mm	2,532 mm	0,1006 g
CF 12	1,25 %	3,00 %	7,001 mm	2,542 mm	0,1000 g
CF 13	1,25 %	3,00 %	7,000 mm	2,535 mm	0,1004 g

Pelo fato das ferramentas de compressão e as posições dos punções terem sido mantidas constantes durante todo processo de obtenção dos comprimidos, as diferenças na espessura dos comprimidos podem ter sido ocasionadas pelo comportamento compressional referente aos materiais envolvidos, em especial a fatores como recuperação elástica e porosidade. Materiais mais suscetíveis à deformação do tipo elástica, que se caracteriza pela recuperação de sua forma após a aplicação da força, originam produtos com dimensões maiores em virtude da maior capacidade de relaxamento dos compactos formados após a compressão (FERRERO; JIMÉNEZ–CASTELLANOS, 2002; WRAY, 1992). A formação de poros é resultado de um fenômeno que ocorre após a ejeção do comprimido também em virtude da capacidade de relaxamento do material. Como o EST afeta a ligação interparticular, causando um relaxamento nos comprimidos após a compressão, a presença desse lubrificante altera as propriedades de relaxamento dos comprimidos, causando um aumento no volume dos comprimidos formados (ZUURMAN *et al.*, 1999)

Tabela 36: Tabela de ANOVA – Espessura dos comprimidos dos pontos fatoriais do desenho composto central

Tabela de ANOVA						
Causa da Variação	GL	SQ	QM	F _{calculado}	Conclusão	
EST	1	0,01369	0,01369	8,34	*	**
CCS	1	0,00025	0,00025	0,15	NS	NS
Interação	1	0,00144	0,00144	0,88	NS	NS
Erro Exp.	36	0,05906	0,001641			
Total	39	0,07444				
F _{.05} (1,36) = 4,11		*	significativo a 5 %			
F _{.01} (1,36) = 7,40		**	significativo a 1 %			

Para uma avaliação prévia do campo experimental, analisaram-se os pontos fatoriais 2² do desenho composto central através de uma Tabela de Yates, onde os dois fatores investigados – concentração de estearato de magnésio (EST) e de

croscarmelose sódica (CCS) – foram avaliados somente em seus níveis superior e inferior (Tabela 37) .

Tabela 37: Tabela de Yates para os pontos fatoriais do desenho composto central proposto para a obtenção dos comprimidos de clozapina.

Experimento	EST	CCS
(1)	– (0,50 %)	– (2,00 %)
a	+ (2,00 %)	– (2,00 %)
b	– (0,50 %)	+ (4,00 %)
ab	+ (2,00 %)	+ (4,00 %)

Os resultados da determinação das variáveis dureza, friabilidade e tempo de desintegração dos comprimidos obtidos através do experimento fatorial 2² estão apresentados na Tabela 38.

Tabela 38: Resultados para os fatores dureza, friabilidade e tempo de desintegração dos comprimidos obtidos para os pontos fatoriais

Experimento	EST	CCS	Dureza	Friabilidade	Tempo de desintegração
(1)	– (0,50 %)	– (2,00 %)	89,20 N	0,12 %	3,95 min
a	+ (2,00 %)	– (2,00 %)	64,30 N	0,31 %	3,32 min
b	– (0,50 %)	+ (4,00 %)	91,10 N	0,16 %	2,30 min
ab	+ (2,00 %)	+ (4,00 %)	66,50 N	0,39 %	2,05 min

Em relação ao parâmetro dureza, a tabela de Yates (Tabela 39) permite verificar que o fator mais influente na dureza foi a concentração de EST, com um efeito bastante negativo, o que significa que ocorre uma diminuição da dureza na medida que a proporção de EST aumenta, dentro do campo experimental estudado. Percebe-se um efeito positivo relativo à concentração de CCS, ocasionando um pequeno aumento da dureza quando ocorre aumento na concentração da CCS. Entretanto, a influência do desintegrante sobre a dureza dos comprimidos não é significativa quando comparado com o valor obtido para a concentração de EST.

Tabela 39: Tabela de Yates para o experimento 2², com relação ao fator dureza

Experimento	Dureza (N)	<u>1</u>	<u>2</u>	Efeito
(1)	89,20	153,50	–	–
a	64,30	157,60	– 49,50	– 24,75
b	91,10	– 24,90	4,10	+ 2,05
ab	66,50	– 24,60	0,30	+ 0,15

Para o parâmetro friabilidade (Tabela 40), o fator concentração de EST apresentou um efeito com maior valor positivo, o que se traduz em um efeito tecnológico negativo, de forma mais acentuada que os demais fatores avaliados, determinando uma friabilidade maior com o aumento da concentração do lubrificante, dentro do campo experimental estudado. Verifica-se também um efeito positivo sobre a resposta causado pela concentração de CCS, porém insignificante, além de um efeito de interação entre os fatores praticamente nulo.

Tabela 40: Tabela de Yates para o experimento 2², com relação ao fator friabilidade

Experimento	Friabilidade (%)	<u>1</u>	<u>2</u>	Efeito
(1)	0,12	0,43	–	–
a	0,31	0,55	0,42	+ 0,21
b	0,16	0,19	0,12	+ 0,06
ab	0,39	0,23	0,04	+ 0,02

Relacionando os resultados da dureza com os da friabilidade, para os pontos fatoriais, percebe-se que a concentração de EST apresenta-se como fator mais relevante sobre a resposta, influenciando negativamente a resistência mecânica. Enquanto um aumento na concentração de EST causa uma diminuição na dureza, na friabilidade esse aumento origina comprimidos mais friáveis. Como a força de um comprimido depende da área de contato entre as partículas, a presença de um lubrificante pode resultar em comprimidos menos coesivos e mecanicamente mais fracos (BANKER *et al.*, 1980).

Tabela 41: Tabela de Yates para o experimento 2^2 , com relação ao fator tempo de desintegração

Experimento	Tempo desintegração (min)	<u>1</u>	<u>2</u>	<i>Efeito</i>
(1)	3,95	7,27	–	–
a	3,32	4,35	– 0,88	– 0,44
b	2,30	– 0,63	– 2,92	– 1,46
ab	2,05	– 0,25	0,38	+ 0,19

No parâmetro tempo de desintegração (Tabela 41) os dados indicam um efeito numérico negativo causado pela concentração de CCS gerando um efeito tecnológico positivo, ou seja, um aumento na concentração de CCS gera uma diminuição no tempo de desintegração dos comprimidos. Percebe-se também um efeito negativo referente à concentração de EST sobre a resposta, porém em menor magnitude, além de um efeito positivo em decorrência da interação entre CCS e EST. O resultado obtido com relação ao tempo de desintegração demonstra a capacidade desintegrante da croscarmelose sódica, um excipiente moderno conhecido como superdesintegrante devido ao seu alto poder de desintegração em pequenas proporções (LIMA NETO; PETROVICK, 1997).

Com o intuito de modelar a resposta experimental de forma a permitir a obtenção de uma análise por superfície de resposta, o experimento fatorial 2^2 foi ampliado através da inclusão de 4 pontos axiais ou estrelas e 5 pontos centrais (Tabela 42).

Tabela 42: Respostas para os fatores dureza, friabilidade e tempo de desintegração de comprimidos obtidos segundo o desenho composto central

Experimento	EST	CCS	Dureza	Friabilidade	Tempo de desintegração
CF 1	0,50 %	2,00 %	89,20 N	0,12 %	3,95 min
CF 2	2,00 %	2,00 %	64,30 N	0,31 %	3,32 min
CF 3	0,50 %	4,00 %	91,10 N	0,16 %	2,30 min
CF 4	2,00 %	4,00 %	66,50 N	0,39 %	2,05 min
CF 5	1,25 %	1,59 %	78,40 N	0,07 %	4,58 min
CF 6	1,25 %	4,41 %	70,70 N	0,31 %	2,02 min
CF 7	0,19 %	3,00 %	87,50 N	0,06 %	3,02 min
CF 8	2,31 %	3,00 %	62,30 N	0,26 %	2,71 min
CF 9	1,25 %	3,00 %	64,40 N	0,10 %	2,75 min
CF 10	1,25 %	3,00 %	59,10 N	0,10 %	3,11 min
CF 11	1,25 %	3,00 %	67,00 N	0,25 %	2,78 min
CF 12	1,25 %	3,00 %	60,80 N	0,11 %	3,12 min
CF 13	1,25 %	3,00 %	65,30 N	0,20 %	3,07 min

A partir dos dados obtidos no desenho composto central para o fator dureza, a equação geral (equação 11) foi ajustada através de uma regressão não-linear para os fatores EST e CCS, permitindo assim a determinação dos termos constantes, lineares, quadráticos e de interação. O modelo matemático que descreve o comportamento da dureza foi o seguinte:

$$D = 159,831 - 43,603EST - 39,414CCS + 0,0984ESTCCS + 11,645EST^2 + 6,407CCC^2$$

(equação 12)

onde D = dureza; EST = concentração de EST; CCS = concentração de CCS; ESTCCS = interação entre os fatores

Tabela 43: Análise da variância e coeficiente de correlação múltipla para a equação que descreve o comportamento da dureza

Fonte	SQ	GL	MQ	F _{calc}	F _{tab}
Regressão	1427,000	5	285,400	17,698	3,97
Resíduo	112,883	7	16,126	–	–
Falta de ajuste	70,09	3	23,36	2,18	6,59
Erro puro	42,79	4	10,70	–	–
Total	1539,883	12	128,324	–	–
r ²	0,927				

De acordo com a Tabela 43, pelo fato do valor de F calculado para a regressão da equação ser significativamente estatístico ($P < 0,05$), a equação 12 é capaz de descrever os dados experimentais da dureza dos comprimidos, dentro do campo experimental estudado. O cálculo do coeficiente de regressão múltipla demonstrou que cerca de 93 % da variância experimental pode ser explicada pelo modelo de segunda ordem proposto ($r^2 = 0,927$).

Devido ao fato de o ponto central ter sido replicado cinco vezes, foi possível realizar um teste de adequação do modelo expresso pela equação 12, que consiste no fracionamento do erro total em um componente resultante do erro experimental puro e em um componente resultante da falta de ajuste da equação (*lack-of-fit*). O teste de adequação permite determinar se as diferenças entre as respostas medidas e estimadas são devidas ao erro experimental puro ou se derivam de um defeito no modelo proposto (LINDEN, 1998).

O teste de falta-de-ajuste (Tabela 43) apresentou resultado estatisticamente não significativo, demonstrando que o modelo matemático se ajusta aos valores experimentais com uma probabilidade que supõe a variação aleatória do experimento. Dessa forma, pode-se afirmar que a equação resultante é válida para descrever o comportamento da dureza dos comprimidos.

Tabela 44: Teste-*t* para os coeficientes do modelo quadrático que descreve o comportamento de dureza

Termo	Coeficiente	Erro padrão	valor – <i>t</i>
1	159,831	17,665	9,048
EST	- 43,603	10,675	4,085*
CCS	- 39,414	9,870	3,993*
Interação	0,0984	2,677	0,0367
EST ²	11,645	2,709	4,299*
CCS ²	6,407	1,529	4,190*

* significativo para $P = 0,95$

A análise da Tabela 44 permite visualizar que, com exceção da interação entre os fatores, os demais coeficientes da equação são estatisticamente significativos ($P < 0,05$). O componente quadrático da concentração de EST possui o maior efeito sobre a dureza dos comprimidos, seguido pelo componente quadrático da CCS, onde ambos fatores apresentam uma influência positiva na dureza dos comprimidos. Os componentes lineares do EST e da CCS também são significativos, apresentando influência negativa na dureza dos comprimidos. O componente de interação entre os fatores, dentro da faixa estudada, não contribuiu para a variação da dureza dos comprimidos.

Com base na equação 12 foram obtidos os gráficos de superfície de resposta (Figura 13) e a correspondente curva de isorresposta (Figura 14).

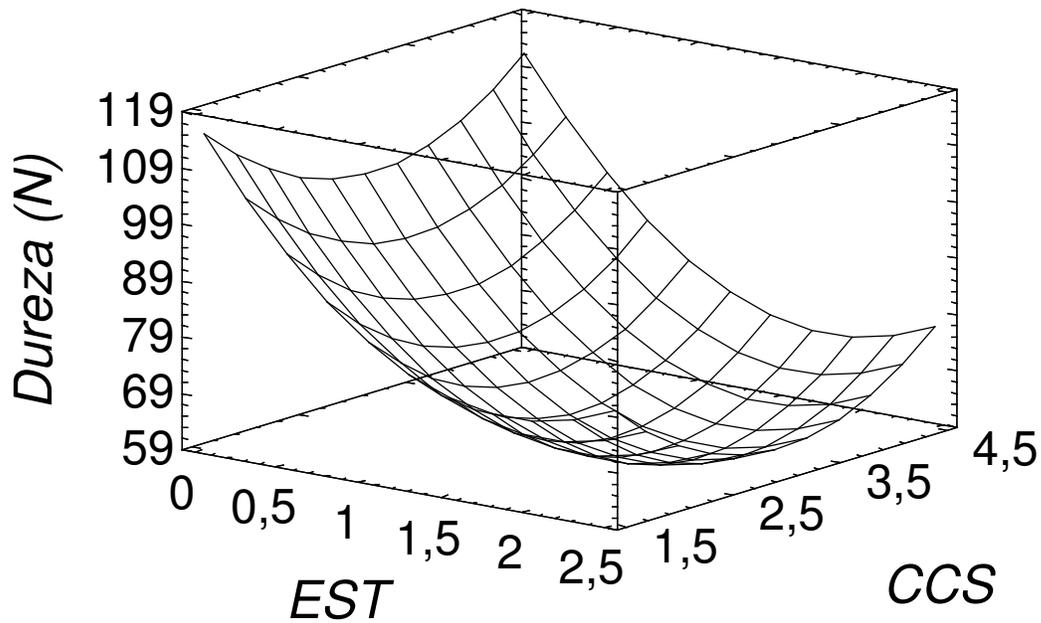


Figura 13: Superfície de resposta calculada para a dureza dos comprimidos, empregando a equação ajustada

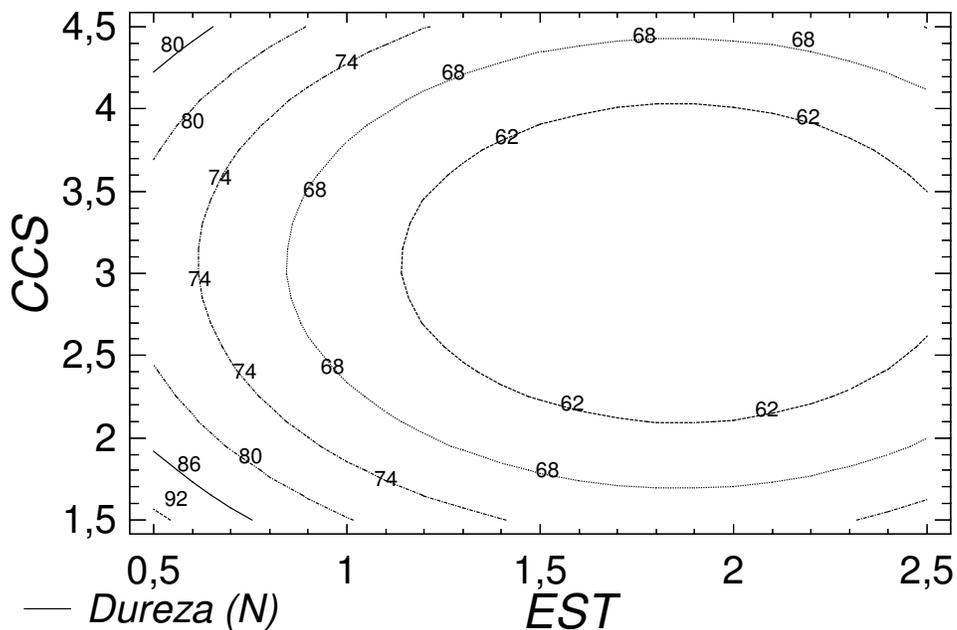


Figura 14: Curva de isorresposta calculada para a dureza dos comprimidos, empregando a equação ajustada

Embora todos os comprimidos obtidos apresentaram dureza superior ao limite mínimo estabelecido pela Farmacopéia Brasileira IV (1988), que é de 30 N, os gráficos de superfície de resposta e as curvas de isorrespostas demonstraram que a dureza dos comprimidos foi afetada negativamente pela concentração de EST, independentemente da concentração de CCS, onde um aumento da concentração de EST ocasionou uma diminuição na dureza dos comprimidos obtidos. A variação do percentual de CCS presente na formulação também gerou efeito sobre a dureza, porém em menor grau comparado ao efeito do EST. Percentuais de CCS inferiores à 2,5 % e superiores à 3,5 % geram um aumento na dureza do comprimido obtido

O modelo matemático descrito abaixo foi obtido a partir do ajuste dos dados obtidos no desenho composto central para o fator friabilidade.

$$F = 0,274 - 0,0185EST - 0,180CCS + 0,0133ESTCCS + 0,0382EST^2 + 0,0368CCS^2$$

(equação 13)

onde F = friabilidade; EST = concentração de EST; CCS = concentração de CCS; ESTCCS = interação entre os fatores

Em função do valor de F calculado para a regressão do modelo quadrático proposto (Tabela 45) não ser significativo estatisticamente ($P > 0,05$), a equação proposta (equação 13) não foi capaz de descrever os dados experimentais para a friabilidade dos comprimidos de clozapina. O baixo valor do coeficiente de correlação múltipla ($r^2 = 0,728$) demonstra que a equação proposta é adequada, porém o modelo matemático proposto não é capaz de diferenciar as respostas obtidas (friabilidade) e o ruído do gráfico.

Tabela 45: Análise da variância e coeficiente de correlação múltipla para a equação que descreve o comportamento da friabilidade

Fonte	SQ	GL	MQ	F _{calc}	F _{tab}
Regressão	0,0998	5	0,0200	3,756	3,97
Resíduo	0,0372	7	0,00532	–	–
Falta de ajuste	0,0181	3	0,0060	1,05	6,59
Erro puro	0,0191	4	0,0057	–	–
Total	0,137	12	0,0114	–	–
r ²	0,728				

Os resultados obtidos para o cálculo do teste-*t* dos coeficientes da equação (Tabela 46) também apontam a inadequação do modelo proposto, pois todos os coeficientes apresentaram-se estatisticamente não significativos ($P > 0,05$). Pelo fato da equação proposta não ser válida para descrever a friabilidade segundo os critérios de WHERLÉ (1990) (Tabela 8, pág 51), os gráficos de superfície de resposta e as curvas de isorrespostas para a friabilidade não foram construídos, pois a equação proposta não seria capaz de descrever os dados experimentais. Entretanto, a avaliação da friabilidade demonstrou que os comprimidos obtidos apresentaram resistência à abrasão inferior ao limite máximo estabelecido pela Farmacopéia Brasileira IV (1988), que considera aceitáveis comprimidos com perda máxima de 1,5 % do seu peso.

Tabela 46: Teste-*t* para os coeficientes do modelo quadrático que descreve o comportamento da friabilidade

Termo	Coefficiente	Erro padrão	valor – <i>t</i>
1	0,274	0,321	0,854
EST	– 0,0185	0,194	0,0952
CCS	– 0,180	0,179	1,005
Interação	0,0133	0,0486	0,275
EST ²	0,0382	0,0492	0,778
CCS ²	0,0368	0,0278	1,325

Relacionando os resultados, foi possível detectar que a dureza e a friabilidade dos comprimidos foram mais sensíveis à concentração de EST, sendo esse o principal fator responsável pela diminuição da resistência mecânica dos comprimidos obtidos. Os

comprimidos que continham baixa concentração de EST apresentaram uma maior dureza e friabilidade menor. Como as partículas do lubrificante geralmente ficam distribuídas na superfície dos componentes da formulação, elas acabam atuando como uma barreira mecânica que interfere nas propriedades ligantes da mistura, gerando comprimidos mecanicamente mais fracos (ZUURMAN *et al.*, 1999; BANKER *et al.*, 1980)

Para o tempo de desintegração dos comprimidos obtidos, foi estimado o modelo matemático abaixo do ajuste dos dados segundo o desenho composto central.

$$TD = 7,013 - 0,716EST - 1,714CCS + 0,127ESTCCS - 0,169EST^2 + 0,123CCS^2$$

(equação 14)

onde TD = tempo de desintegração; EST = concentração de EST; CCS = concentração de CCS; ESTCCS = interação entre os fatores

A análise da variância para a equação (Tabela 47) permite verificar a existência de termos significativos ligados ao conjunto dos termos constante, lineares e quadráticos, quando o modelo proposto pela equação 14 descreve os dados experimentais do tempo de desintegração dos comprimidos. De acordo com o coeficiente de regressão múltipla, o modelo quadrático proposto para o tempo de desintegração foi capaz de explicar cerca de 95 % da variância experimental ($r^2 = 0,953$). A análise da regressão dos dados da equação apresentou resultado estatisticamente significativo ($P < 0,05$), enquanto o teste de falta de ajuste (Tabela 47) apresentou resultado estatisticamente não-significante ($P > 0,05$). Dessa forma, pode-se afirmar que o modelo matemático proposto com o intuito de explicar o comportamento do tempo de desintegração dos comprimidos em função da concentração de EST e CCS foi adequado, e a variância dos valores experimentais e estimados decorre apenas de erros aleatórios.

Tabela 47: Análise da variância e coeficiente de correlação múltipla para a equação que descreve o comportamento do tempo de desintegração

Fonte	SQ	GL	MQ	F _{calc}	F _{tab}
Regressão	5,793	5	1,159	28,21	3,97
Resíduo	0,284	7	0,0406	–	–
Falta de ajuste	0,147	3	0,0490	1,43	6,59
Erro puro	0,137	4	0,0343	–	–
Total	6,077	12	0,506	–	–
r ²	0,953				

Os resultados do teste-*t* para os coeficientes da equação (Tabela 48) demonstraram que o tempo de desintegração foi influenciado principalmente pela concentração de CCS na formulação, onde o seu componente linear foi o principal responsável pela diminuição no tempo de desintegração dos comprimidos. Os demais componentes da equação não apresentaram influência significativa sobre a resposta.

Tabela 48: Teste-*t* para os coeficientes do modelo quadrático que descreve o comportamento do tempo de desintegração

Termo	Coefficiente	Erro padrão	valor – <i>t</i>
1	7,120	0,937	7,599
EST	– 0,135	0,529	0,256
CCS	– 1,824	0,559	3,264*
Interação	0,119	0,117	1,019
EST ²	– 0,178	0,139	1,239
CCS ²	0,146	0,0847	1,592

* significativo para P = 0,95

Os gráficos de superfície de resposta (Figura 15) e de curvas de isorrespostas (Figura 16) demonstraram que o tempo de desintegração dos comprimidos foi afetado principalmente pela concentração de CCS, onde um aumento da concentração do desintegrante acarreta uma diminuição no tempo de desintegração dos comprimidos obtidos.

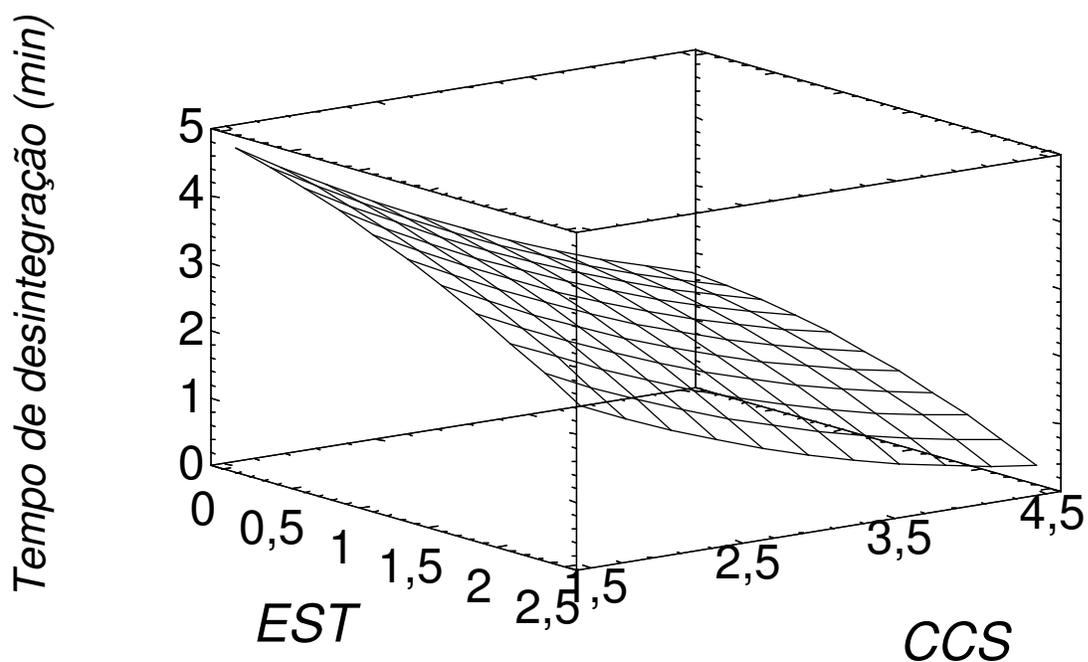


Figura 15: Superfície de resposta calculada para o tempo de desintegração dos comprimidos, empregando a equação ajustada

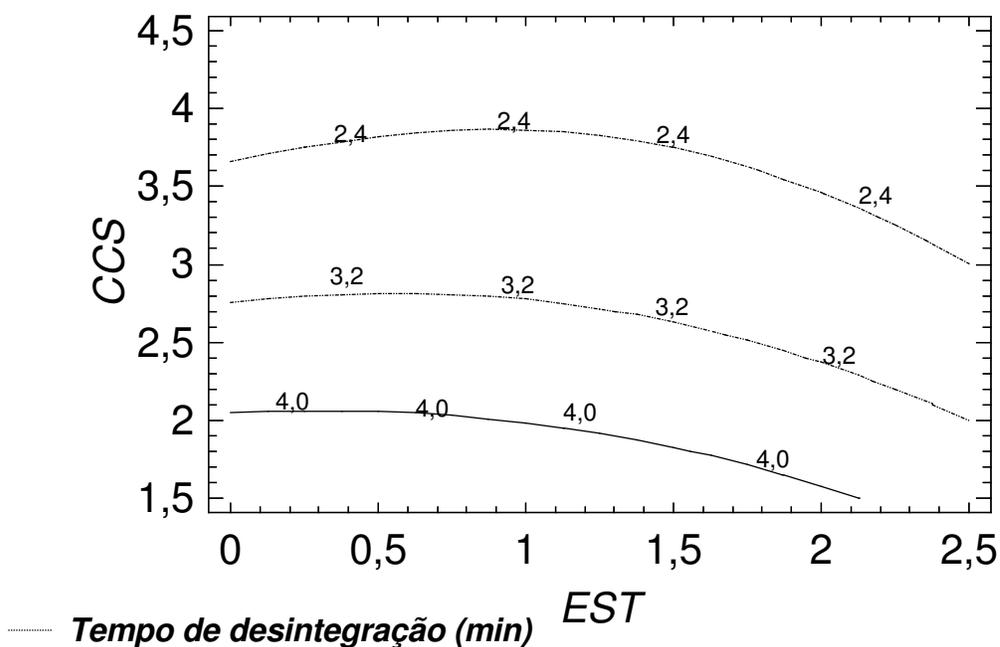


Figura 16: Curva de isorespostas calculada para o tempo de desintegração dos comprimidos, empregando a equação ajustada

Comprimidos contendo altas concentrações de CCS apresentaram tempo de desintegração mais baixo, da mesma forma que a formulação com o menor percentual de CCS foi o que apresentou o maior tempo de desintegração. O decréscimo no tempo de desintegração dos comprimidos em virtude do aumento da concentração de CCS, também verificado em trabalhos desenvolvidos por FERRERO *et al.* (1997) e KHATTAB *et al.* (1993), comprovam a alta eficiência desse desintegrante bastante utilizado na produção de comprimidos por compressão direta.

Pelo fato do EST ser um adjuvante mais higroscópico, esperava-se que sua presença resultaria em um aumento no tempo de desintegração dos comprimidos. Entretanto, no campo experimental estudado, o EST apresentou um efeito inesperado, pois houve uma diminuição no tempo de desintegração a medida que se aumentou sua concentração, demonstrando um comportamento anômalo do EST em relação ao tempo de desintegração.

Tabela 49: Avaliação da uniformidade de conteúdo para os comprimidos obtidos por compressão direta. Resultados expressam a média de dez determinações e valores entre parênteses representam o coeficiente de variação

Experimento	Uniformidade de conteúdo
CF 1	100,76 % (2,03 %)
CF 2	101,51 % (2,00 %)
CF 3	100,20 % (2,32 %)
CF 4	100,13 % (4,30 %)
CF 5	101,50 % (0,64 %)
CF 6	99,95 % (2,16 %)
CF 7	101,84 % (1,63 %)
CF 8	98,04 % (1,61 %)
CF 9	97,26 % (0,89 %)
CF 10	100,03 % (1,54 %)
CF 11	97,57 % (0,90 %)
CF 12	99,54 % (2,11 %)
CF 13	98,41 % (2,61 %)

Os valores encontrados para a uniformidade de conteúdo (Tabela 49) encontram-se compreendidos entre 95 e 102 %. A USP 30 (2007) determina para comprimidos uma uniformidade de conteúdo situada entre 85,0 e 115,0 % da quantidade declarada do fármaco, além de um desvio padrão inferior a 6,0 %. No caso da clozapina, a USP preconiza percentual entre 90,0 e 110,0 % da concentração teórica da clozapina nos comprimidos testados. Por esses parâmetros, o percentual de clozapina contido nos comprimidos encontra-se dentro dos limites estabelecidos, indicando que a uniformidade de conteúdo independe do campo experimental delineado.

5.5 – Avaliação do perfil de dissolução dos comprimidos

Um importante aspecto do desenvolvimento de produtos farmacêuticos é encontrar características *in vitro* das formulações que, de alguma forma, reflitam uma performance *in vivo*. Embora formas farmacêuticas sólidas de liberação imediata sejam rotineiramente submetidas à testes como uniformidade de conteúdo, peso médio, dureza, friabilidade e tempo de desintegração, o teste que melhor representa uma avaliação do desempenho *in vivo* é o de dissolução (DRESSMANN *et al.*, 1998).

No campo da dissolução, a comparação dos perfis de dissolução possui extensa aplicabilidade, durante o processo de desenvolvimento do produto, podendo ser usada para estabelecer a similaridade de formas farmacêuticas de dosagem (O'HARA *et al.*, 1998). A comparação dos perfis de dissolução através de gráficos é considerado o primeiro passo na tentativa de entendimento dos dados de uma dissolução. Para a obtenção dos percentuais de clozapina liberados dos comprimidos foi utilizada a curva de calibração obtida de acordo com o item 4.2.5.7.1.

O ensaio de dissolução proposto pela USP 30 (2007) tem como critério que não menos do que 85 % da quantidade declarada de CZP esteja dissolvida em 45 minutos de teste. Utilizando esse parâmetro, percebe-se, através das Figuras 17, 18 e 19, que todos os comprimidos testados, inclusive o medicamento referência, apresentam já em

45 minutos de teste, cerca de 100 % de CZP liberada dos comprimidos. Percebe-se também que ocorre uma liberação muito rápida de CZP nos primeiros cinco minutos de teste, indicando que tanto o medicamento de referência como os comprimidos testados apresentam rápida liberação da substância ativa

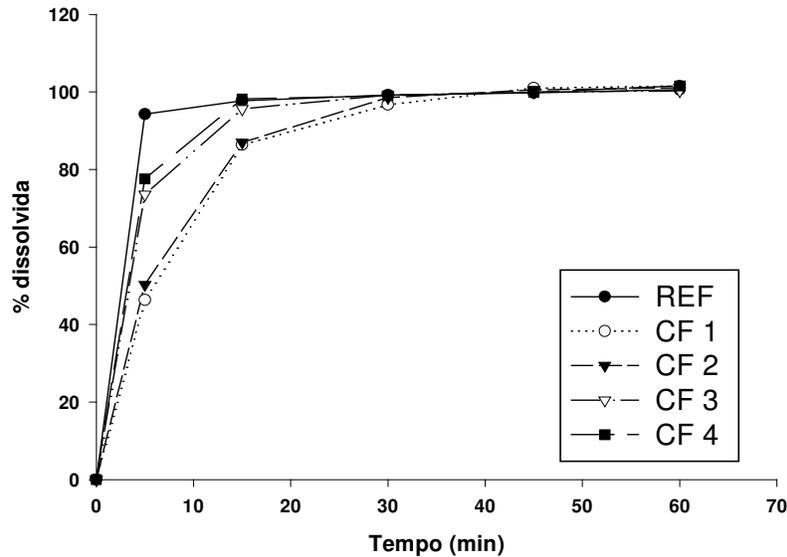


Figura 17: Perfil de dissolução do medicamento de referência e dos comprimidos oriundos dos pontos fatoriais do desenho composto central

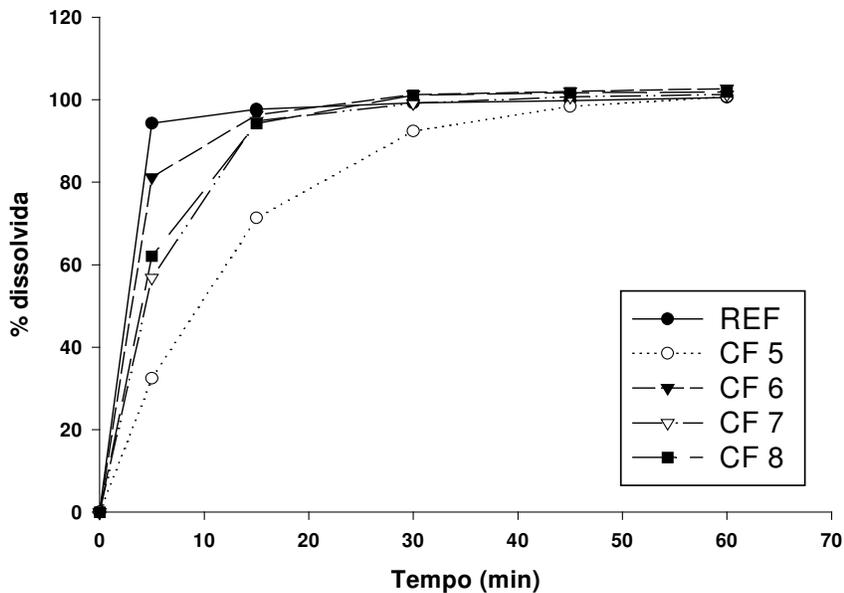


Figura 18: Perfil de dissolução do medicamento de referência e dos comprimidos oriundos dos pontos axiais do desenho composto central

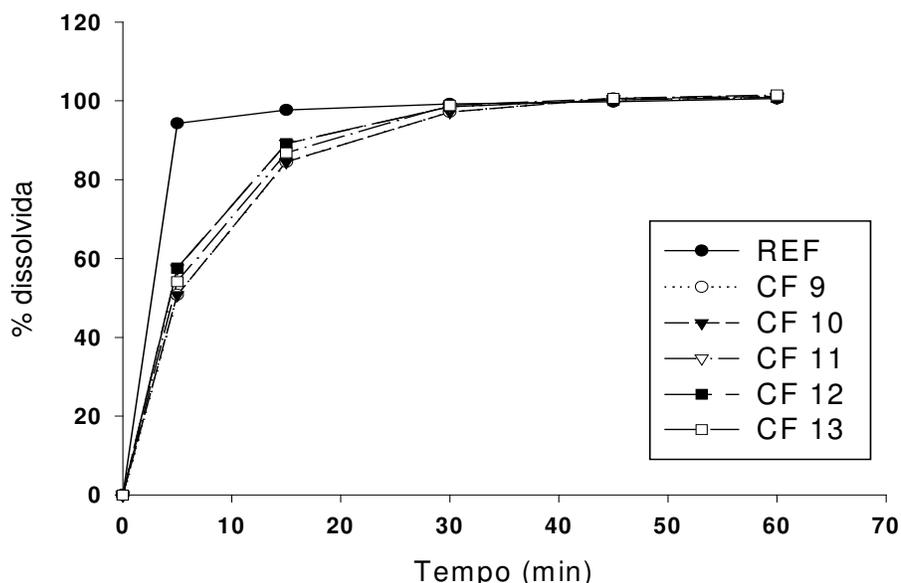


Figura 19: Perfil de dissolução do medicamento de referência e dos comprimidos oriundos dos pontos centrais do desenho composto central

Embora todos os comprimidos testados apresentem perfis de dissolução característicos de formas farmacêuticas de liberação imediata, verifica-se uma diferença entre o perfil de dissolução oriundo do medicamento referência e os perfis gerados pelas diferentes formulações testadas nesse trabalho em relação ao percentual de CZP dissolvida nos primeiros cinco minutos de teste. Enquanto o medicamento de referência apresenta liberação superior a 90 % (91,30 %), os comprimidos testados apresentaram uma liberação média de CZP no primeiro ponto de coleta de 57,77 %. Das formulações testadas, as que apresentaram percentual de CZP liberado mais próximo do valor obtido pelo medicamento de referência foram CF 6, CF 4 e CF 3, com liberação inicial de 81,20 %, 77,59 % e 73,56 %, respectivamente. Já a formulação CF 5 foi a que apresentou o menor percentual de liberação no primeiro ponto de coleta, com um valor de 32,45 % de CZP liberada.

Essas diferenças entre os percentuais de CZP liberados no início do ensaio de dissolução podem ser explicadas pela concentração de CCS contida em cada formulação. Enquanto as formulações CF 6, CF 4 e CF 3 apresentam os maiores

percentuais de desintegrante (4,41 %, 4,00 % e 4,00 %, respectivamente), o CF 5 apresenta a menor concentração desse adjuvante (1,59 %). Ao avaliar o perfil de dissolução das formulações, em especial os dados obtidos no primeiro tempo de coleta, verifica-se a influência do desintegrante nesse processo pois, para a maioria dos fármacos, a desintegração de um comprimido geralmente é um pré-requisito para uma rápida liberação da substância ativa de uma forma farmacêutica. Os dados de dissolução, apresentados na Tabela 1G do anexo (página 133), demonstram que quanto maior a concentração de CCS na formulação, maior é o percentual de CZP liberada nos primeiros cinco minutos de teste, e dessa forma, um baixo percentual de desintegrante acarreta em baixo percentual de fármaco dissolvido no primeiro ponto de coleta. Entretanto, é importante ressaltar que embora a desintegração do comprimido seja um pré-requisito necessário para a liberação de um fármaco, isso não assegura que o fármaco irá se dissolver e tornar-se biodisponível (GORDON; CHOWHAN, 1987).

A comparação entre os perfis de dissolução do medicamento de referência e dos comprimidos obtidos através do desenho composto central através da determinação dos valores de f_1 e f_2 (Tabela 50) mostra que, à exceção do CF 5, todas as formulações testadas apresentaram valor de f_1 inferiores a 15, indicando uma similaridade entre os perfis. Por outro lado, os resultados de f_2 mostram que apenas as formulações CF 3, CF 4 e CF 6 possuem perfil de dissolução que pode ser considerada semelhante ao apresentado pelo medicamento referência, pois são as únicas que apresentaram valor de f_2 superiores a 50.

Entretanto, a comparação dos perfis fica comprometida pela necessidade de limitar o número de pontos da curva a serem consideradas para o cálculo a apenas um após a dissolução de 85 % do fármaco a fim de garantir a confiabilidade dos resultados, especialmente de f_2 . Isso ocorre porque a utilização de muitos pontos após a dissolução de 85 % do fármaco causa um aumento nos valores de f_2 , o que leva a um viés na determinação da semelhança dos perfis (SHAH *et al.*, 1998). Observando os gráficos dos perfis de dissolução dos complexos oriundos o desenho composto central (Figuras 17, 18 e 19) percebe-se que todas as formulações testadas, com exceção do

CF 5, apresentaram apenas um ponto de coleta com percentual de fármaco liberado inferior a 85 %, e por conseguinte, todos os demais superiores a esse valor, caracterizando esses perfis, como já foi dito anteriormente, como sendo de rápida liberação. Nos casos em que a dissolução for muito rápida, apresentando valor igual ou superior a 85% de fármaco dissolvido em 15 minutos, os fatores f_1 e f_2 perdem os seus poderes discriminativos. Nesses casos, deve-se comprovar a rápida dissolução dos produtos e mostrar a forma da curva (BRASIL, 2004).

Tabela 50: Resultados das determinações de f_1 e f_2 para os comprimidos obtidos segundo o desenho composto central em relação ao medicamento de referência.

Experimento	f_1	f_2
CF 1	12,10	36,21
CF 2	10,97	38,19
CF 3	4,18	56,75
CF 4	3,27	62,15
CF 5	18,76	29,04
CF 6	3,51	67,03
CF 7	7,04	42,42
CF 8	6,76	45,84
CF 9	11,31	38,11
CF 10	11,31	38,11
CF 11	8,60	42,47
CF 12	8,59	42,51
CF 13	10,03	40,20

Uma outra maneira de avaliar o perfil de dissolução de uma forma farmacêutica é através da análise de apenas um ponto de coleta onde haja uma liberação da substância ativa de 80 % (O'HARA *et al.*, 1998). Métodos estatísticos, como análise de variância de fator único (*one-way* ANOVA), embora não sejam mencionados como método de comparação de perfis de dissolução nem pela ANVISA nem pelo FDA, parecem ser o modo mais apropriado para analisar a dissolução de formas farmacêuticas de liberação imediata a partir de ponto único pelo fato de levar em conta a variabilidade dos dados do perfil de dissolução na comparação em cada ponto. A

desvantagem deste método de análise é que a correlação entre os pontos de dissolução é ignorada, ou seja, cada ponto é tratado independentemente dos demais (O'HARA *et al.*, 1998).

Para a comparação dos perfis utilizando um ponto de coleta dos dados, optou-se por analisar a liberação de clozapina no tempo de 15 minutos pelo fato deste ser o primeiro ponto onde os comprimidos produzidos apresentaram cerca de 85 % de clozapina liberada. A análise do perfil através de um único ponto por ANOVA fator único (Tabela 51) apresentou resultados similares aos apresentados pela metodologia de f_1 e f_2 , com as formulações CF 3, CF 4 e CF 6 sendo consideradas semelhantes ao medicamento de referência. Os resultados dessa análise podem ser explicados pelo mesmo critério utilizado na comparação dos perfis pelo cálculo de f_1 e f_2 , ou seja, o percentual do desintegrante na formulação. As três formulações anteriormente citadas são as que apresentam maior concentração de CCS em sua formulação, o que gera uma desintegração mais rápida do comprimido e torna a CZP contida nele mais disponível para dissolução no meio.

Tabela 51: Tabela de ANOVA para perfil de dissolução em ponto único dos comprimidos obtidos segundo o desenho compostos central em comparação com o medicamento de referência.

Experimento	$F_{calculado}$	$F_{tabelado}$	Conclusão
CF 1	141,53	4,96	Diferentes
CF 2	173,10		Diferentes
CF 3	0,68		Semelhantes
CF 4	3,72		Semelhantes
CF 5	1290,65		Diferentes
CF 6	0,044		Semelhantes
CF 7	6,38		Diferentes
CF 8	7,77		Diferentes
*Pontos Centrais	253,89		Diferentes

* para análise dos pontos centrais, utilizou-se a média das cinco formulações

A eficiência de dissolução das formulações (Tabela 52) apresentou valores de 102,27 % para o medicamento referência e valores próximos a 100 % para as diferentes formulações testadas. Assim como na determinação dos valores de f_1 e f_2 , novamente os comprimidos oriundos do CF 5 foram os que apresentaram menor eficiência de dissolução.

Tabela 52: Eficiência de dissolução do medicamento de referência (REF) e das formulações do desenho composto central

Experimento	Eficiência de Dissolução
REF	102,27 %
CF 1	98,99 %
CF 2	99,57 %
CF 3	101,05 %
CF 4	101,93 %
CF 5	95,05 %
CF 6	101,71 %
CF 7	100,89 %
CF 8	101,37 %
CF 9	98,91 %
CF 10	98,94 %
CF 11	100,16 %
CF 12	100,15 %
CF 13	99,57 %

A análise através de ANOVA (Tabela 53) permite verificar que apenas os comprimidos oriundos do CF 6 apresentam eficiência de dissolução (ED) semelhante à apresentada pelo medicamento referência. Esses resultados, de certa forma, diferem dos apresentados pela Tabela 49, onde, juntamente com o CF 6, as formulações CF 3 e CF 4 possuíam, de acordo com os critérios utilizados, perfis semelhantes ao do medicamento de referência. Entretanto, a avaliação de formulações pela determinação da ED não é contemplada pelas agências reguladoras de medicamento (ANVISA, FDA). Comparar formulações através do cálculo da ED serve para verificar o tempo

necessário para que determinadas quantidades de fármaco estejam liberadas na solução (KHAN, 1975⁶).

Tabela 53: Tabela de ANOVA para eficiência de dissolução dos comprimidos obtidos segundo o desenho composto central em comparação com o medicamento de referência.

Experimento	F_{calculado}	F_{tabelado}	Conclusão
CF 1	499,22	4,96	Diferentes
CF 2	208,67		Diferentes
CF 3	48,13		Diferentes
CF 4	10,48		Diferentes
CF 5	4346,36		Diferentes
CF 6	1,76		Semelhantes
CF 7	96,04		Diferentes
CF 8	18,62		Diferentes
*Pontos Centrais	458,04		Diferentes

* para análise dos pontos centrais, utilizou-se a média das cinco formulações

Os resultados obtidos pelos pontos fatoriais do desenho composto central foram avaliados através de uma Tabela de Yates para verificação dos efeitos dos fatores sobre a eficiência de dissolução (Tabela 54).

Tabela 54: Tabela de Yates para o experimento 2², com relação ao fator eficiência de dissolução

Experimento	Eficiência de dissolução (%)	1	2	Efeito
(1)	98,99	198,56	–	–
a	99,57	202,98	1,46	+ 0,73
b	101,05	0,58	4,42	+ 2,21
ab	101,93	0,88	0,30	+ 0,15

De acordo com a Tabela de Yates para o parâmetro eficiência de dissolução, o fator concentração de CCS apresentou influência positiva sobre a resposta, de forma mais acentuada que os demais fatores avaliados, determinando um aumento na

⁶ KHAN, K. A. The concept of dissolution efficiency. *J. Pharm. Pharmacol.* v. 28, p.48 – 49, 1975 *apud* MARCOLONGO, R. **Dissolução de medicamentos: fundamentos, aplicações, aspectos regulatórios e perspectivas na área farmacêutica.** Dissertação de mestrado – USP, São Paulo, 2003.

eficiência de dissolução à medida que se aumenta a concentração de CCS, dentro do campo experimental estudado. A tabela também indica, nessa ordem, efeito positivo sobre a resposta causado pela concentração de EST e um efeito de interação entre os fatores também positivo, porém ambos com menor intensidade.

O modelo matemático descrito abaixo foi obtido a partir do ajuste dos dados obtidos no desenho composto central para o fator eficiência de dissolução.

$$ED = 93,080 - 4,171EST + 4,168CCS + 0,0998ESTCCS + 1,691EST^2 - 0,427CCS^2$$

(equação 15)

onde ED = eficiência de dissolução; EST = concentração de EST; CCS = concentração de CCS; ESTCCS = interação entre os fatores

A análise da regressão dos dados da equação (Tabela 55) apresenta significância estatística ($P < 0,05$), e o teste de falta de ajuste demonstra que o valor de F calculado não é significativo estatisticamente ($P > 0,05$). Dessa forma, pode-se afirmar que a equação resultante é válida para descrever o comportamento da eficiência de dissolução dos comprimidos e a variância experimental pode ser atribuída ao erro experimental puro e não depende do modelo de ajuste aos dados experimentais. O coeficiente de correlação múltipla calculado indica que cerca de 85 % da variância experimental pode ser explicado pela equação proposta ($r^2 = 0,856$).

Tabela 55: Análise da variância e coeficiente de correlação múltipla para a equação que descreve o comportamento da eficiência de dissolução

Fonte	SQ	gl	MQ	F _{calc}	F _{tab}
Regressão	32,911	5	6,582	8,332	3,97
Resíduo	5,537	7	0,791	–	–
Falta de ajuste	4,197	3	1,399	3,70	6,59
Erro puro	1,514	4	0,3785	–	–
Total	38,448	12	3,204	–	–
r^2	0,856				

Tabela 56: Teste-*t* para os coeficientes do modelo quadrático que descreve o comportamento da eficiência de dissolução

Termo	Coeficiente	Erro padrão	valor - <i>t</i>
1	93,080	3,912	23,792
EST	-4,171	2,364	1,764
CCS	4,168	2,186	1,907*
Interação	0,0998	0,593	0,168
EST ²	1,691	0,600	2,819*
CCS ²	-0,427	0,339	1,260

* significativo para P = 0,95

Os resultados do teste-*t* para os coeficientes da equação (Tabela 56) demonstram que a eficiência de dissolução foi influenciada pelo componente quadrático da concentração de EST, seguida pelo componente linear da concentração de CCS. Os demais coeficientes analisados não apresentaram significância estatística sobre a eficiência de dissolução. Com base na equação 15, foram construídos os gráficos de superfície de resposta (Figura 20) e as curvas de isorrespostas (Figura 21) para a eficiência de dissolução dos comprimidos de clozapina.

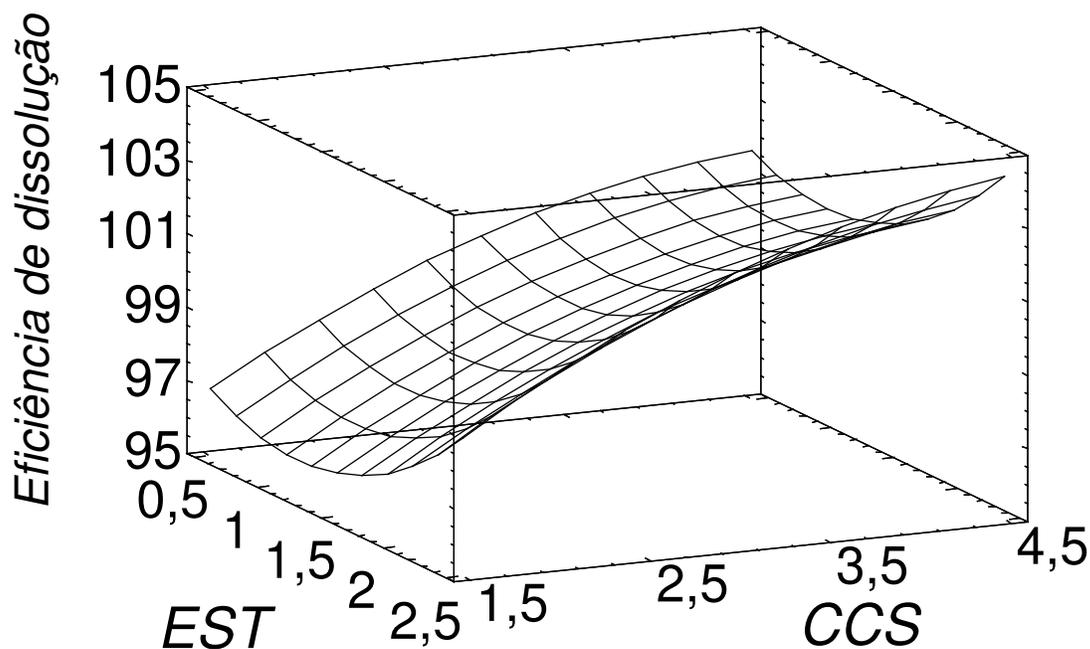


Figura 20: Superfície de resposta calculada para a eficiência de dissolução dos comprimidos, empregando a equação ajustada

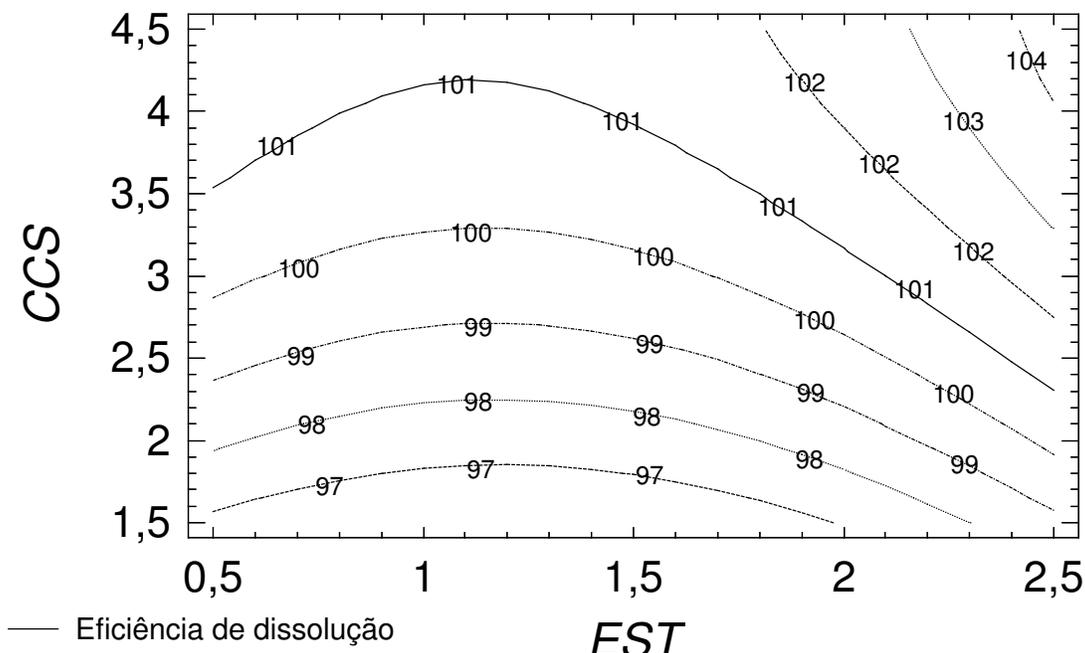


Figura 21: Curva de isorresposta calculada para a eficiência de dissolução dos comprimidos, empregando a equação ajustada

Os gráficos de superfície de resposta e as curvas de isorrespostas demonstram que a eficiência de dissolução dos comprimidos foi afetada primordialmente pela concentração de CCS contida na formulação, onde um aumento na concentração de CCS acarretou em uma desintegração mais rápida e, por conseqüência, uma maior eficiência de dissolução do comprimido. A variação do percentual de EST na formulação não resultou em variação na eficiência de dissolução dos comprimidos testados. Entretanto, quando a concentração de CCS encontra-se em seus valores mais altos, concentrações de EST superiores a 2 % geram um aumento na eficiência de dissolução dos comprimidos.

O efeito do EST é mais claro na eficiência de dissolução do que no tempo de desintegração dos comprimidos, reforçando assim o comportamento anômalo do EST sobre o tempo de desintegração. De acordo com a superfície de resposta gerada (Figura 15, página 97), um aumento na concentração de EST ocasiona uma diminuição

no tempo de desintegração dos comprimidos, entretanto esse aumento na concentração de EST não acarreta em aumento na eficiência de dissolução.

Os resultados da avaliação do perfil de dissolução dos comprimidos, indicam a concentração de CCS como o fator mais influente. A presença de concentrações mais elevadas do desintegrante, dentro do campo experimental estudado, tornou mais rápida a desintegração dos comprimidos produzidos, fazendo com que a clozapina contida nos comprimidos estivesse disponível para dissolução mais rapidamente. Como o perfil de dissolução do medicamento de referência era indicativo de uma forma farmacêutica de liberação imediata, quanto maior a concentração de CCS na formulação, mais rápido ocorria a desintegração do comprimido, mais rápida era a liberação da CZP contida no comprimido, e isso originava uma maior semelhança entre os perfis de dissolução.

5.6 – Determinação da equivalência farmacêutica

Através da comparação entre perfis de dissolução de uma formulação teste com o medicamento de referência, é possível determinar a equivalência farmacêutica de um medicamento. De acordo com a Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 17 de 02 de março de 2007, equivalentes farmacêuticos são medicamentos que contêm o mesmo fármaco, isto é, mesmo sal ou éster da mesma molécula terapeuticamente ativa, na mesma quantidade e forma farmacêutica, podendo ou não conter excipientes idênticos. Além disso, para comprovação da equivalência farmacêutica, os medicamentos devem cumprir com as mesmas especificações atualizadas da Farmacopéia Brasileira e, na ausência destas, com as de outros códigos autorizados pela legislação vigente ou, ainda, com outros padrões aplicáveis de qualidade, relacionados à identidade, dosagem, pureza, uniformidade de conteúdo, tempo de desintegração e velocidade de dissolução, quando for o caso (BRASIL, 2007b).

Para regulamentar a comprovação da equivalência farmacêutica, a ANVISA publicou através da Resolução – RE nº 310 de 1º/04/2004 o “*Guia para realização do estudo e elaboração do relatório de equivalência farmacêutica*”, no qual estão contidos

os procedimentos necessários para a aplicação dos testes de equivalência farmacêutica. Esses testes devem ser realizados tanto no medicamento teste como no medicamento de referência comercializados no país, em amostras com até seis meses de fabricação. A determinação da equivalência farmacêutica implica na execução de testes físicos e físico-químicos comparativos entre o medicamento similar e seu respectivo medicamento de referência (BRASIL, 2004).

Os testes realizados demonstram que tanto o medicamento de referência (REF) quanto os comprimidos produzidos a partir do desenho experimental proposto nesse trabalho (Tabela 7, página 43) apresentaram resultados dentro dos padrões estabelecidos pela Farmacopéia Brasileira (Tabela 57).

Tabela 57: Testes físicos realizados no medicamento de referência (REF) e nos comprimidos obtidos segundo o desenho composto central (CF)

Teste	Dureza	Friabilidade	Tempo de desintegração
<i>Limites (F.Bras, 1988)</i>	<i>Mínimo 30 N</i>	<i>Máximo 1,5 %</i>	<i>Menos de 30 minutos</i>
<i>REF</i>	<i>68,30 N</i>	<i>0,32 %</i>	<i>5,50 minutos</i>
CF 1	89,20 N	0,12 %	3,95 minutos
CF 2	64,30 N	0,31 %	3,32 minutos
CF 3	91,10 N	0,16 %	2,30 minutos
CF 4	66,50 N	0,39 %	2,05 minutos
CF 5	78,40 N	0,07 %	4,58 minutos
CF 6	70,70 N	0,31 %	2,02 minutos
CF 7	87,50 N	0,06 %	3,02 minutos
CF 8	62,30 N	0,26 %	2,71 minutos
CF 9	64,40 N	0,10 %	2,75 minutos
CF 10	59,10 N	0,10 %	3,11 minutos
CF 11	67,00 N	0,25 %	2,78 minutos
CF 12	60,80 N	0,11 %	3,12 minutos
CF 13	65,30 N	0,20 %	3,07 minutos

As diferenças nos testes de dureza e friabilidade entre o REF e as formulações testadas devem-se à diferenças na composição da formulação e já foram discutidas

anteriormente. No caso do tempo de desintegração, além da influência dos adjuvantes que compõem a formulação, a diferença entre o resultado obtido pelo REF e os obtidos pelos CF pode ser explicada pelo processo de obtenção dos comprimidos. A análise dos excipientes utilizados para a produção do REF⁷ não permitem identificar se os comprimidos foram produzidos por compressão direta ou por granulação, o que poderia explicar esse tempo de desintegração maior do REF, pois comprimidos produzidos por compressão direta tendem a desintegrarem-se em partículas primárias, ao contrário de comprimidos obtidos por granulação, que se desintegram em grânulos, e por isso o tempo de desintegração é menor (SHANGRAW, 1989). É importante ressaltar que não há necessidade dos medicamentos a serem submetidos ao teste de equivalência farmacêutica possuírem os mesmos excipientes em sua formulação.

Tabela 58: Quantificação de CZP através de uniformidade de conteúdo realizada no medicamento de referência (REF) e nos comprimidos obtidos segundo o desenho composto central (CF)

Teste	Uniformidade de conteúdo
<i>Limite (USP 30)</i>	<i>90,0 – 110,0 %</i>
<i>REF</i>	<i>102,16 %</i>
CF 1	100,76 %
CF 2	101,51 %
CF 3	100,20 %
CF 4	100,13 %
CF 5	101,50 %
CF 6	99,95 %
CF 7	101,84 %
CF 8	98,04 %
CF 9	97,26 %
CF 10	100,03 %
CF 11	97,57 %
CF 12	99,54 %
CF 13	98,41 %

⁷ Excipientes utilizados para produção do Leponex®: estearato de magnésio, dióxido de silício, polivinilpirrolidona, talco, amido de milho e lactose (NOVARTIS, 2006).

A quantificação da CZP contida nos comprimidos através da uniformidade de conteúdo (Tabela 58) demonstrou que os comprimidos avaliados contêm entre 90,0 e 110,0 % da quantidade declarada de CZP (USP 30, 2007). Além disso, a diferença de teor de CZP entre os medicamentos teste e referência é inferior à determinada pela RE nº 310, que não deve ser superior a 5,0 % (BRASIL, 2004).

Na determinação da equivalência farmacêutica de dois medicamentos, a comparação através do perfil de dissolução é útil quando se deseja conhecer o comportamento de dois produtos antes de submetê-los aos estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência. O método de dissolução para verificação da equivalência farmacêutica deve ser o mesmo utilizado para avaliação do perfil de dissolução.

O perfil de dissolução das formulações testadas já foi amplamente discutido anteriormente no item 5.5 (página 98). Os resultados demonstram que os medicamentos teste e referência apresentam perfil de liberação rápida da substância ativa, com mais de 85 % do fármaco contido nos comprimidos estando dissolvidos após 15 minutos de teste, inviabilizando o uso dos fatores f_1 e f_2 . Em virtude desse fato, a avaliação do perfil de dissolução para determinação da equivalência farmacêutica entre o medicamento referência e ao menos uma das formulações testadas foi realizada através da comprovação da rápida dissolução dos produtos e do formato da curva, de acordo com o preconizado pela RE nº 310 (BRASIL, 2004).

Com esses parâmetros e comparando os gráficos de dissolução dos comprimidos produzidos (Figuras 17, 18 e 19, páginas 100 e 101), observa-se que a formulação com perfil de dissolução mais similar ao apresentado pelo medicamento referência é o CF 6 (Figura 22).

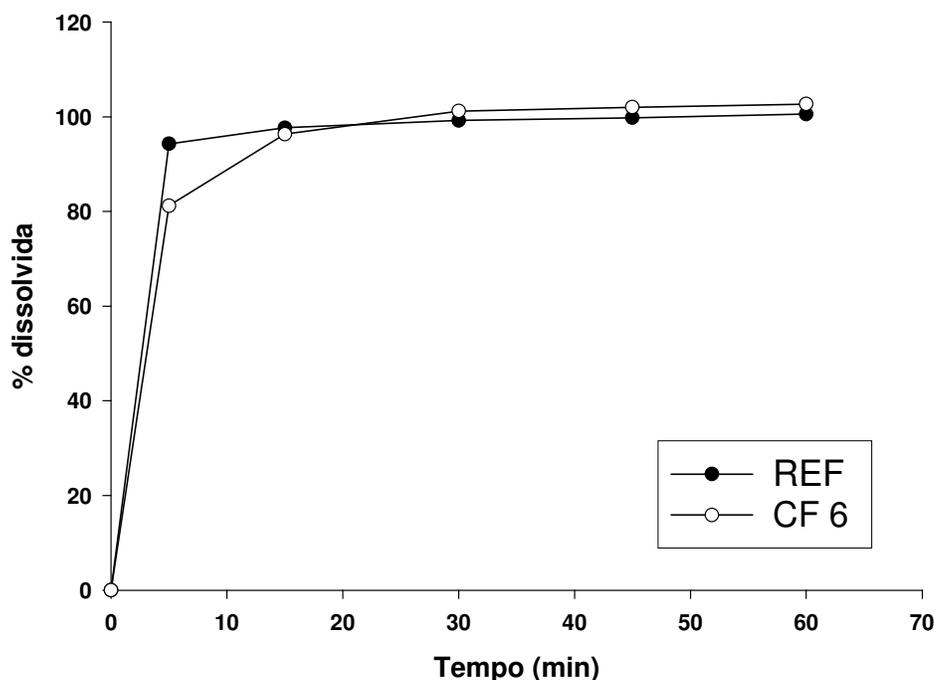


Figura 22: Comparação do perfil de dissolução entre o medicamento de referência (REF) e o medicamento teste (CF 6) para determinação da equivalência farmacêutica.

Embora a comparação do perfil de dissolução seja um dos principais parâmetros na determinação da equivalência farmacêutica, os outros testes realizados (Tabelas 57 e 58) também demonstram uma semelhança dos comprimidos obtidos pelo CF 6 com o REF.

A comprovação da equivalência farmacêutica de medicamentos faz parte de uma estratégia da ANVISA com o intuito de garantir a eficácia e a qualidade dos medicamentos produzidos e comercializados no Brasil. Juntamente com a publicação da Resolução RE nº 310, a ANVISA publicou a Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 134, que dispõe sobre a adequação dos medicamentos já registrados. A RDC 134 determinou que as empresas detentoras de medicamentos similares optassem por manter seu enquadramento como medicamento similar, apresentando todas as provas e documentações condizentes com esta categoria, de acordo com esta legislação, ou alterar seu enquadramento para medicamentos genéricos, fitoterápicos, biológicos, homeopáticos, medicamentos novos ou registro de medicamentos específicos,

conforme o caso, apresentando todas as provas e documentação condizentes com estas categorias, de acordo com as disposições legais vigentes (BRASIL, 2003a).

Essa foi a primeira de uma série de etapas da nova legislação brasileira de medicamentos. Até 2009, medicamentos similares utilizados no tratamento da AIDS, do câncer e antibióticos deverão ser submetidos aos testes já exigidos para os genéricos. Posteriormente, a aplicação desses testes será estendida, até 2014, para todos medicamentos similares produzidos no país, visando dessa forma assegurar a eficácia desses medicamentos.

Para adequação a essa norma pelas empresas brasileiras, primeiramente a ANVISA estabeleceu que as empresas detentoras de registro de medicamentos cujo vencimento ocorreu após 1º de dezembro de 2004, enquadrados como similares, deveriam apresentar os testes de equivalência farmacêutica (BRASIL, 2003a). Na seqüência do processo, dados relativos a testes de biodisponibilidade relativa e bioequivalência foram solicitados pela ANVISA para as empresas para a regulamentação do processo de registro dos medicamentos.

O primeiro grupo de similares que precisou cumprir a exigência da RDC nº 134 incluiu vinte e uma substâncias ativas, que compreendem medicamentos utilizados para tratamento da epilepsia, distúrbios psiquiátricos, problemas cardíacos, hipertensão, asma, dentre outros. Os similares contidos nessa relação que não apresentaram, em um primeiro momento até 1º de dezembro de 2004, dados relativos à equivalência farmacêutica tiveram seus registros cancelados e não podem mais ser produzidos nem comercializados. Dentre os medicamentos cujos testes de equivalência farmacêutica deveriam ter sido apresentados encontra-se a clozapina, na forma farmacêutica de comprimidos (BRASIL, 2003a).

A realização deste trabalho em parceria com um laboratório oficial teve por objetivo a obtenção de uma formulação cujos comprimidos de clozapina produzidos pudessem ser classificados como equivalentes farmacêuticos em relação ao

medicamento de referência. A equivalência farmacêutica (EF) entre dois medicamentos é determinada principalmente através da similaridade entre os perfis de dissolução dos medicamentos referência e teste, especialmente através dos valores de f_1 e f_2 . Por tratarem-se de comprimidos de liberação imediata, tanto o referência como os testes, a determinação da EF através desses parâmetros tornou-se não discriminativa, pois aumentaria a tolerância de aceitação na similaridade entre os perfis. Quando a avaliação através de f_1 e f_2 fica comprometida, determina-se a EF através do formato das curvas de dissolução do medicamento de referência e o medicamento teste. Utilizando esse critério percebe-se que a curva de dissolução do medicamento de referência encontra maior similaridade com a curva gerada pelos comprimidos oriundos do CF 6.

Assim, a contribuição desse trabalho é a definição de faixas de concentração de adjuvantes a serem utilizados para produção de comprimidos por compressão direta os quais originam uma liberação imediata do fármaco contido no comprimido.

- A clozapina utilizada como matéria-prima nesse trabalho apresentou características físico-químicas e teor de fármaco em conformidade com os códigos oficiais e sua caracterização tecnológica permitiu verificar que trata-se de um fármaco cujo pó apresenta boa capacidade de escoamento;
- Os adjuvantes farmacêuticos utilizados nesse trabalho apresentaram características físico-químicas em conformidade com suas respectivas especificações;
- O desenho experimental adotado neste estudo mostrou-se satisfatório para o desenvolvimento de formulações para compressão direta;
- A avaliação das características tecnológicas dos complexos farmacêuticos produzidos não apontou para a existência de potenciais dificuldades para a obtenção de comprimidos de clozapina por compressão direta;
- As formulações dos pontos fatoriais do desenho composto central proposto apresentaram densidades brutas sem influência significativa da variação dos adjuvantes testados e aumento nas densidades de compactação com o aumento na concentração de estearato de magnésio;
- Tanto o fator de Hausner (FH) como o índice de Carr (IC) das formulações oriundas dos pontos fatoriais do desenho composto central sofreram influência significativa da presença de croscarmelose sódica, onde o aumento da concentração desse adjuvante acarretou em diminuição dos valores de FH e IC;
- O ângulo de repouso das formulações dos pontos fatoriais do desenho composto central proposto não foi influenciado de maneira significativa pela variação na concentração dos adjuvantes testados;
- A análise estatística da caracterização tecnológica das formulações constantes do desenho experimental proposto demonstrou que, com exceção do ângulo de repouso, os demais fatores avaliados diferem significativamente entre si;
- A produção dos comprimidos de clozapina por compressão direta em máquina compressor rotativa originou comprimidos com bordas e superfícies lisas, coloração uniforme e peso médio com variação mínima, além de não ser verificada a ocorrência dos fenômenos de *capping* ou de laminação;

- Em relação às dimensões dos comprimidos, a variação do diâmetro foi insignificante. Entretanto a espessura dos comprimidos foi influenciada unicamente pela variação na concentração de estearato de magnésio;
- A avaliação dos comprimidos de clozapina indicou que as respostas dureza e friabilidade foram mais sensíveis às variações na concentração de estearato de magnésio;
- Para a resposta tempo de desintegração, o aumento da concentração de croscarmelose sódica foi o principal responsável pela redução dos valores na variável estudada;
- Os modelos matemáticos propostos para as respostas dureza e tempo de desintegração apresentaram elevados coeficientes de correlação, mostrando serem válidos para descrever o comportamento dessas variáveis;
- O modelo matemático proposto para a resposta friabilidade apresentou baixo coeficiente de correlação e coeficiente de regressão não significativo e a equação proposta não foi capaz de descrever a friabilidade dos comprimidos;
- As equações validadas foram empregadas com êxito na elaboração de superfícies de resposta e gráficos de contorno para as variáveis dureza e tempo de desintegração;
- A uniformidade de conteúdo dos comprimidos obtidos apresentou resultados dentro dos limites preconizados pelos códigos oficiais;
- O ensaio de dissolução dos comprimidos demonstrou que os comprimidos obtidos apresentam perfil característico de liberação imediata. Pelo fato de cerca de 85 % de clozapina estar liberada do comprimido após 15 minutos de teste, a comparação das formulações testes em relação ao referência através dos cálculos de f_1 e f_2 não foi considerada;
- A diferença do percentual inicial de clozapina liberada pelos comprimidos testados pode ser explicada pela quantidade de croscarmelose sódica contida na formulação, onde formulações com maior percentual deste desintegrante, em função do seu menor tempo de desintegração, apresentaram liberação mais rápida do fármaco;

-
- Todas as formulações testadas apresentaram elevada eficiência de dissolução, entretanto a análise estatística aponta apenas o CF 6 como possuindo eficiência de dissolução semelhante ao referênciã;
 - A eficiência de dissolução (ED) dos comprimidos foi influenciada principalmente pela concentração de croscarmelose sódica e o modelo matemático que descreve seu comportamento apresentou elevado coeficiente de correlação, demonstrando que a equação proposta é válida para descrever o comportamento da ED;
 - A equação validada foi empregada com êxito na elaboração de superfícies de resposta e gráficos de contorno para a variável dependente eficiência de dissolução;
 - Os testes realizados nos comprimidos de clozapina indicam que o CF 6 originou comprimidos cuja formulação pode ser considerada equivalente ao medicamento de referênciã.

7 – REFERÊNCIAS

AGNIHOTRI, S. & AMINABHAVI, T. Controlled release of clozapine through chitosan microparticles prepared by a novel method. **Journal of Controlled Release**, n. 96, p. 245 – 259, 2004.

ALDERBON, G. Tablets and Compaction. In AULTON, M. (Ed) **Pharmaceutics. The Science of Dosage Form Design**. 2nd ed. Edinburgh: Churchill – Livingstone, 2002.

ANDERSON, N.H.; BAUER, M.; BOUSSAC, N.; KHAN-MALEK, R.; MUNDEN, P.; SARDARO, M. An evaluation of fit factors and dissolution efficiency for the comparison of in vitro dissolution profiles. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v.17, p. 811 – 822, 1998.

ANSEL, H. C (Ed). **Farmacotécnica: formas farmacêuticas & sistemas de liberação de fármacos**. São Paulo: Premier, 2000.

ARMSTRONG, N. A. Functionality related tests for excipients. **International Journal of Pharmaceutics**. n.155, p. 1 – 5, 1997.

ARMSTRONG, N. A.; JAMES, K.C. **Understanding experimental design and interpretation in pharmaceutics**. Chichester: Ellis Horwood, 1990.

AULTON, M. (Ed) **Pharmaceutics. The Science of Dosage Form Design**. 2nd ed. Edinburgh: Churchill – Livingstone, 2005.

BANKER, G.S.; PECK, G.E.; BAILEY, G. Tablet formulation and design. In LIEBERMAN, H.; LACHMAN, L. (Eds) **Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets**. New York: Marcel Dekker, 1980. v.1.

BOLHUIS, G. e CHOWHAN, Z. Materials for direct compression. In ALDERBON, G. & NYSTROM, C. (Eds) **Pharmaceutical Powder Compaction Technology**. New York: Marcel Dekker, 1996.

BRASIL. Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Lista de medicamentos genéricos, 2007a

BRASIL. Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 17, de 2 de março de 2007. Aprova o Regulamento Técnico, em anexo, para registro de Medicamento Similar. **Diário Oficial da União**, 05 de março de 2007b.

BRASIL. Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução Específica nº 310, de 1º de setembro de 2004. Determina a publicação do “Guia para realização do estudo e elaboração do relatório de equivalência farmacêutica e perfil de dissolução”. **Diário Oficial da União**, 03. de setembro de 2004.

BRASIL. Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada nº 134 de 29 de maio de 2003. Dispõe sobre a adequação dos medicamentos já registrados. **Diário Oficial da União**, 02 de junho de 2003a.

BRASIL. Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução Específica nº 899 de 29 de maio de 2003 Determina a publicação do "Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos". **Diário Oficial da União**, 02 de junho de 2003b.

BRASIL. Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Portaria nº 1318 de julho de 2002. Define, para o Grupo 36 – Medicamentos, da Tabela Descritiva do Sistema de Informações Ambulatoriais do Único de Saúde SAI/SUS. **Diário Oficial da União**, 24 de julho de 2002.

BRASIL. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância Sanitária Portaria nº 344 de 12 de maio de 1998. Aprova o Regulamento Técnico sobre substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial. **Diário Oficial da União**, 15 de maio de 1998

BRITISH. Pharmacopoeia. London: Her Majesty's Stationery Office, 1999.

BUDAVARI, S. (Ed). **The Merck Index**. 12th ed. New Jersey: Merck. Whitehouse Station, 1996.

CARR, R. L. Evaluating flow properties of solids. **Chemical Engineering**, v.72, n.2, p. 163 – 168, 1965.

ÇELIK, M. The Past, Present, and Future of Tableting Technology. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, n.22, v.1, p.1 – 10, 1996.

COSTA, P.; SOUSA LOBO, J. M. Modeling and comparison of dissolution profiles. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, n.13, p. 123–133, 2001

COSTA, P; An alternative method to the evaluation of similarity factor in dissolution testing. **International Journal of Pharmaceutics**, n.220, p. 77–83, 2001.

COUTO, A.G.; **Desenvolvimento e avaliação tecnológica de granulado contendo produto seco nebulizado de *Phyllanthus niruri* (L.) Euphorbiaceae (quebra-pedra)**. Porto Alegre: UFRGS, Curso de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, 2000. Dissertação de Mestrado.

DANISH, F. Q.; PARROT, E. L. Effect of concentration and size of lubricants on flow rate of granules. **Journal of Pharmaceutical Sciences**. v.60, n.5, p. 752 – 752, 1971.

DAVIES, L. **Efficiency in research, development, and production: The statistical design and analysis of chemical experiments**. Cambridge: The Royal Society of Chemistry, 1993.

DE SOUZA, T. **Influência de adjuvantes farmacêuticos sobre as características tecnológicas de compactos contendo alto teor de produto seco nebulizado de *Maytenus ilicifolia* Martius ex Reiss. (Celastraceae)**, Porto Alegre: Curso de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, UFRGS, 1999. Dissertação de Mestrado.

DELGADO, J.; REMERS, W. **Wilson and Gisvold's textbook of organic medicinal and pharmaceutical chemistry**. 10th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1998.

DOELKER, E. Comparative compaction properties of various microcrystalline cellulose types and generic products. **Drug Development and Industrial Pharmacy**. v. 19, n. 17 & 18, p. 2119 – 2141, 1993

DRESSMANN, J. B.; AMIDON, G. L.; REPPAS, C.; SHAV, V. P. Dissolution testing as a prognostic tool for oral drug absorption: Immediate release dosage forms. **Pharmaceutical Research**, v.15, n.1, p. 11 – 22, 1998.

EHRHARDT, L.; SCHINDLER, E. Pharmazeutische Granulate. 1. Mitteilung. **Pharmazeutische Industrie**. v.41, n. 12, p. 96 – 103, 1980.

Farmacopéia Brasileira. 3. ed. São Paulo: Andrei, 1977.

Farmacopéia Brasileira. 4. ed. São Paulo: Atheneu, 1988.

FDA Guidance for Industry. Dissolution Testing of Immediate Released Solid Oral Dosage Forms. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research, Rockville, MD, August, 1997.

FERRERO, C.; JIMENEZ-CASTELLANOS, M.R. The influence of carbohydrate nature and drying methods on the compaction properties and pore structure of new methyl methacrylate copolymers. **International Journal of Pharmaceutics**, v.248, p. 157 – 171, 2002.

FERRERO, C; MUÑOZ, N.; VELASCO, M.; MUÑOZ-RUIZ, A.; JIMENEZ-CASTELLANOS, R. Disintegrating efficiency of croscarmellose sodium in a direct compression formulation. **International Journal of Pharmaceutics**, n. 147, p. 11 – 21, 1997.

GOODMAN, A. **The Pharmacological Basis of Therapeutics**. 8. ed. Elmsford, NY: McGraw-Hill, 1990

GORDON, M.S.; CHOWHAN, Z. T. Effect of tablet solubility and hygroscopicity on disintegrant efficiency in direct compression tablets in terms of dissolution. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v.76, n.12, p. 907 – 909, 1987.

GRINGAUZ, A. **Introduction to medicinal chemistry: How drugs act and why**. New York: Wiley – VCH, 1997.

GUOYT, J.C.; ARNAUD, P.; BECOURT, P.; CASSIERE, J.P.; CHULIA, D.; DUCHÊNE, D.; FERRAND, D.; GOUAIHARDOU, J.; LANGLOIS, C.; LEQUIEN, C.; MAFROID, F.; POURCELOT, Y.; RENOUX, R.; SEGOT, S.; TOURE, P. Commentaires relatifs aux méthodes générales d'analyse des formes orales solides récemment introduites dans les

pharmacopeés française et européenne. Rapport d'une commission. SFSTP **S.T.P. Pharma Pratiques**, v.5, n.6, p. 482 – 494, 1995.

GUSTAVO GONZÁLEZ, A. Optimization of pharmaceutical formulations based on response-surface experimental designs. **International Journal of Pharmaceutics**, v.97, p.149 – 159, 1993.

GUTERRS, S.S. **Influência de adjuvantes sobre as características farmacêuticas de cápsulas de gelatina dura contendo hidroclortiazida**. Porto Alegre: UFRGS, Curso de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, 1991. Dissertação de Mestrado.

HASAN, N.; ELKAWY, M.; ELZEANY, B.; WAGIEH, N.. Stability indicating methods for the determination of clozapine. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, n. 30, p. 35 – 47, 2002.

HAUSNER, H.H. Friction conditions in a mass of metal powder. **International Journal of Powder Metallurgy**, v.3, p. 7 – 13, 1967.

HEBERLÉ, G. **Desenvolvimento de produto seco por aspersão de *Cecropia glazioui* Sneth (Cecropiaceae)**. Porto Alegre: UFRGS, Curso de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, 2000. Dissertação de mestrado.

ICH – International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceutical for Human Use. **Validation of Analytical Procedures: Methodology**. Geneva: ICH4, 1996.

JIVRAJ, M., LUIGI, M.; THOMSON, C. An overview of the different excipients useful for the direct compression of tablets. **Pharmaceutical Science & Technology Today**, n.2, v.3, p. 58 – 63, 2000.

KHATTAB, I. MENON, A.; SAKR, A. A study of the effect of disintegrant distribution ratio on tablet characteristics using a central composite design. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v.39, n.6, p.260 –263, 1993.

KIBBE, A. **Handbook of Pharmaceutical Excipients**. 3. ed. Washington, DC: American Pharmaceutical Association, 2000.

KOROLKOVAS, A. **Dicionário Terapêutico Guanabara**. Edição 2004/2005. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 2004.

LANTZ, R. J. Jr. **Size Reduction**. In LIEBERMAN, H.A.; LACHMAN, L.S.; SCHWARTZ, J.B. (Ed) **Pharmaceutical dosage forms: tablets**. 2nd. Ed., New York: Marcel Dekker, v.2, p. 162 – 186, 1989.

LE HIR, A. **Farmacia Galénica**. Barcelona: Masson, 1995.

LERK, C. Consolidation and compaction of lactose. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v.19, n.17 e 18, p. 2359 – 23998, 1993.

LIEBERMAN, H.A.; LACHMAN, L.S.; SCHWARTZ, J.B. (Ed) **Pharmaceutical dosage forms: tablets**. 2nd. ed., New York: Marcel Dekker, 1989. v.1.

LIMA NETO, A. **Determinação das características de intumescimento de adjuvantes**. Porto Alegre: Curso de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas. UFRGS, 1996. Dissertação de mestrado.

LIMA NETO, A. & PETROCIVK, P. R. Avaliação dinâmica do intumescimento de desintegrantes: croscarmelose sódica. **Revista Portuguesa da Farmácia**: Lisboa. v.47, n.2, p.49 – 54, 1997.

LINDEN, R.. **Desenhos estatísticos de experimentos e metodologia de superfície de resposta aplicados a obtenção de formas farmacêuticas derivadas de *Passiflora edulis***. Porto Alegre: Curso de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas. UFRGS, 1998. Dissertação de Mestrado.

LINDEN, R.; GONZÁLEZ ORTEGA, G.; PETROVICK, P. R.; BASAN, V. Response surface analysis applied to the preparation of tablets containing a high concentration of vegetable spray-dried extract. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v.26, n.4, p.441 – 446, 2000.

LLERENA, A.. BEREZ, R.; NORBERTO, M.; DE LA RUBIA, A.. Determination of clozapine and its *N*-desmethyl metabolite by high-performance liquid chromatography with ultraviolet detection. **Journal of Chromatography B**, n. 755, p. 349 – 354, 2001.

MARCOLONGO, R. **Dissolução de medicamentos: fundamentos, aplicações, aspectos regulatórios e perspectivas na área farmacêutica**. Dissertação de mestrado – USP, São Paulo, 2003

MARKOWITZ, J. & PATRICK, K. Thermal degradation of clozapine-*N*-oxide to clozapine during gas chromatographic analysis. **Journal of Chromatography B**, n. 668, p. 171 – 174, 1995.

MARQUES, M.; BROWN, W. Desenvolvimento e validação de métodos de dissolução para formas farmacêuticas sólidas orais. **Revista Analytica**, n.1, p. 48 – 51, 2002.

MARTIN, A.; SWARBRICK, J.; CAMMARATA, A. **Physical Pharmacy**. Philadelphia: Lea & Febige, 1983.

MARTINDALE: The complete drug reference. 32 ed. London: Pharmaceutical, 1999.

McCORNICK, D. Evolutions in direct compression. **Pharmaceutical Technology**, p. 52 – 62, April 2005.

- McLEISH, M., CAPUANA, R. & LLOYD, E. **Clozapine**. In BRITTAIN, H. (Ed) **Analytical Profiles of Drug Substances and Excipients**. San Diego: Academic, 1993. v 22.
- MOFFAT, A., OSSELTON, M. & WIDDOP, B. (Eds) **Clarke's Analysis of Drugs and Poison: In Pharmaceuticals, body fluids and postmortem material**. 3rd ed. London: Pharmaceutical, 2004. v. 2.
- MOHAMED, A. & AL-GHANNAM, S. Spectrophotometric determination of clozapine based on its oxidation with bromate in a micellar medium. **II Farmaco**, n. 59, p. 907 – 911, 2004.
- MONTGOMERY, D.C. **Diseño y análisis de experimentos**. Mexico: Iberoamérica, 1991.
- MORETON, R. Tablet Excipients to the year 2001: A Look into the Crystal Ball. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, n. 22, v.1, p. 11 – 23, 1996.
- MORETTO, L. D. Fatores que influem na biodisponibilidade de fármacos e medicamentos. **Pharmaceutical Technology**. p. 46 – 48, 1999.
- NOVARTIS. Leponex, Basiléia, Suíça, 2006. Bula.
- O'HARA, T.; DUNNE, A.; BUTLER, J.; DEVANE, J. A review of methods used to compare dissolution profile data. **Pharmaceutical Science & Technology Today**, v.1, n.5, p.214 – 223, 1998.
- ORTIZ, R. S. **Desenvolvimento e avaliação de comprimidos matriciais hidrofílicos contendo elevada concentração de fármaco muito solúvel via delineamento estatístico experimental**. Porto Alegre: Curso de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas. UFRGS, 2003. Dissertação de Mestrado.
- PATEL, N. K.; UPADHYAY, A. H.; BERGUM, J. S.; REIER, G. E. An evaluation of microcrystalline and lactose excipients using an instrumented single station tables press. **International Journal of Pharmaceutics**, v.110, p.203 – 210, 1994.
- PECK, G. E.; BALEY, G. J.; McCURDY, V. E.; BANKER, G. S. Tablet formulation and design. In In LIEBERMAN, H.A.; LACHMAN, L.S.; SCHWARTZ, J.B. (Ed) **Pharmaceutical dosage forms: tablets**. 2nd. Ed., New York: Marcel Dekker, 1989. v.1, cap. 2, p. 105 – 121
- PRISTA, L. N.; ALVES, A. C.; MORGADO, R. Tecnologia farmacêutica. 4^a. ed. Porto: Calouste Gulbenkian, 1996. v.3, cap. 17
- RANG, H.P. **Farmacologia**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001.
- RIBOLDI, J. **Cadernos de matemática e estatística série B: Análise estatística**. Porto Alegre: Instituto de Matemática da UFRGS, 2005.

RUDNIC, E. e SCHWARTZ, J. **Oral Solid Dosage Forms** In GENNARO, A. (Ed) **Remington: The science and practice of pharmacy**. 20th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000.

SARTÓRIO, M. J. **Política de medicamentos excepcionais no Espírito Santo: A questão da judicialização da demanda**. Dissertação (mestrado profissionalizante). UFRGS. Faculdade de Farmácia. Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, 2004.

SHARGEL, L. L.; YU, A. D. C. **Applied biopharmaceutics and pharmacokinetics**. 3rd. ed. Appleton: Lance, 1993.

SCHARITER, J. & SHERMA, J. Development and validation of a quantitative high-performance thin-layer chromatography method for assay of clozapine tablets. **American Laboratory**, p. 15 –19, 2002.

SHAH, V. T.; TSONG, Y.; SATHE, P.; LIU, J. P. In vitro dissolution profile comparison – statistics and analysis of the similarity factor, f 2. **Pharmaceutical Research**, v.15, n. 6, p. 889 – 896, 1998.

SHANGRAW, R. **Compressed Tablets by direct compression** In LIEBERMAN, H.; LACHMAN, L. & SCHWARTZ, J. (Eds) **Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets**. 2nd ed, New York: Marcel Dekker Inc, 1989, v.1.

SILVA, P. **Farmacologia**. 5 ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 1998.

SOARES, L.A.L. & PETROVICK, P. R. Física da compressão. **Caderno de Farmácia**, v.15, n.2, p.65 – 79, 1999

SOARES, L.A.L. **Obtenção de comprimidos contendo alto teor de produto seco por aspersão de *Maytenus ilicifolia* (Mart. Ex. Reissek) – Celastraceae. Desenvolvimento tecnológico de produtos intermediários e final**. Porto Alegre: UFRGS, Curso de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, 2002. Tese de Doutorado.

STAMM, A. Process and dosage form controls: formulation factors. **Drug Development and Industrial Pharmacy**. v. 15, n. 6 & 7, p. 965 – 974, 1989.

STANIFORTH, J. The design and use of tableting excipients. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, n.19, v.17 & 18, p.2273 – 2308, 1993.

The United States Pharmacopoeia. 30th ed. Rockville, USA: United States Pharmacopoeial Convention, 2007.

THOMAS, C.; POURCELOT, Y. Preformulation of five commercial celluloses in drug development rheological and mechanical behavior. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v.19, n.15, p. 1947 – 1964, 1991.

TORRADO, J. J.; AUGSBURGER, L. L. Effect of different excipients on the tableting of coated particles. **International Journal of Pharmaceutics**, n. 106, p. 159 – 166, 1999.

Van der VOORT MAARSCHALK, K.; BOLHUIS, G. Improving properties of materials for direct compression. **Pharmaceutical Technology**, v.23, n.5, p. 34 – 41, 1999.

VENKATESWARLU, V.; MANJUNATH, K. Preparation, characterization and in vitro kinetics of clozapine solid lipid nanoparticles. **Journal of Controlled Release**, n.95, p. 627 – 638, 2004.

VILA JATO, J. **Tecnología Farmacéutica**. Madrid: Síntesis, 2001, 2. v.

VOIGT, R. **Pharmazeutische Technologie für Studium und Beruf. 9.** vollst. Überarb. Aufl. Stuttgart: Deutsche Apotheker, 2000.

WANDE, A.; WELLER, P. **Handbook of pharmaceutical excipients.** 2nd ed. London: Pharmaceutical, 1994.

WEHRLÉ, P. **Aspects des analyses multifactorielles et des plans d'expériences appliques a l'optimization et a la validation de formes et de procédés galéniques: etude de la lubrification d'un comprimé soluble – etude du procede de granulation humide.** Paris: Faculté de Pharmacie de Chatenay-Malabry, 1990. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas).

WELLS, J. I. **Pharmaceutical preformulation: the physicochemical properties of pharmaceutical excipients.** 3rd ed. London: Pharmaceutical, 2000.

WRAY, P. The physics of tablet compaction revisited. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, n. 18, v.6 & 7, p. 627 – 658, 1992.

YUKSEL, N.; KANYK, A.; BAYKARA, T. Comparison of in vitro dissolution profiles by ANOVA-based, model-dependent and independent methods. **International Journal of Pharmaceutics** n. 209, p. 57–67, 2000.

ZUURMAN, K.; Van der VOORT MAARSCHALK, K.; BOLHUIS, G. Effect of magnesium stearate on bonding and porosity expansion of tablets produced from materials with different consolidation properties. **International Journal of Pharmaceutics**, v.179, p.107 – 115, 1999.

Tabela 1A: Distribuição granulométrica da clozapina

<i>Faixa granulométrica</i>	<i>Diâmetro médio (μm)</i>	<i>Freqüência absoluta</i>	<i>Freqüência relativa (%)</i>	<i>Freqüência acumulada (%)</i>
0,0 – 7,0	3,5	6	1,10	1,10
7,0 – 14,0	10,5	131	24,08	25,18
14,0 – 21,0	17,5	182	33,46	58,64
21,0 – 28,0	24,5	98	18,01	76,65
28,0 – 35,0	31,5	68	12,50	89,15
35,0 – 42,0	38,5	34	6,25	95,40
42,0 – 49,0	45,5	15	2,76	98,16
49,0 – 56,0	52,5	7	1,29	99,45
56,0 – 63,0	59,5	3	0,55	100
TOTAL		544	100	100

Tabela 1B: Distribuição granulométrica da croscarmelose

<i>Faixa granulométrica</i>	<i>Diâmetro médio (μm)</i>	<i>Freqüência absoluta</i>	<i>Freqüência relativa (%)</i>	<i>Freqüência acumulada (%)</i>
0 – 14	7	150	27,83	27,83
14 – 28	21	193	35,81	63,64
28 – 42	35	132	24,49	88,13
42 – 56	49	53	9,83	97,96
56 – 70	63	7	1,30	99,26
70 – 84	77	4	0,74	100
TOTAL		539	100	100

Tabela 1C: Distribuição granulométrica do estearato de magnésio

<i>Faixa granulométrica</i>	<i>Diâmetro médio (μm)</i>	<i>Freqüência absoluta</i>	<i>Freqüência relativa (%)</i>	<i>Freqüência acumulada (%)</i>
0 – 14	7	458	85,29	85,29
14 – 28	21	77	14,34	99,63
28 – 42	35	1	0,19	99,81
42 – 56	49	1	0,19	100
TOTAL		539	100	100

Tabela 1D: Distribuição granulométrica da celulose microcristalina – Microcel® 101

<i>Faixa granulométrica</i>	<i>Diâmetro médio (μm)</i>	<i>Frequência absoluta</i>	<i>Frequência relativa (%)</i>	<i>Frequência acumulada (%)</i>
0 – 14	7	57	11,35	11,35
14 – 28	21	85	16,93	28,29
28 – 42	35	65	12,95	41,24
42 – 56	49	112	22,31	63,55
56 – 70	63	63	12,55	76,10
70 – 84	77	44	8,76	84,86
84 – 98	91	28	5,58	90,44
98 – 112	105	23	4,58	95,02
112 – 126	119	9	1,79	98,82
126 – 140	133	16	3,19	100
TOTAL		502	100	100

Tabela 1E: Distribuição granulométrica da lactose spray – dried

<i>Faixa granulométrica</i>	<i>Diâmetro médio (μm)</i>	<i>Frequência absoluta</i>	<i>Frequência relativa (%)</i>	<i>Frequência acumulada (%)</i>
0,0 – 7,0	3,5	25	4,86	1,10
7,0 – 14,0	10,5	202	39,30	40,40
14,0 – 21,0	17,5	222	43,19	83,59
21,0 – 28,0	24,5	65	12,65	96,24
TOTAL		514	100	100

Tabela 1F: Desenho Composto Central – composição quantitativa em cada comprimido

Formulação	CZP	CCS	EST	AER	LCT	CMC
CF 1	25,00 mg	2,00 mg	0,50 mg	0,50 mg	21,60 mg	50,40 mg
CF 2	25,00 mg	2,00 mg	2,00 mg	0,50 mg	21,15 mg	49,35 mg
CF 3	25,00 mg	4,00 mg	0,50 mg	0,50 mg	21,25 mg	48,75 mg
CF 4	25,00 mg	4,00 mg	2,00 mg	0,50 mg	20,55 mg	47,95 mg
CF 5	25,00 mg	1,59 mg	1,25 mg	0,50 mg	21,25 mg	50,41 mg
CF 6	25,00 mg	4,41 mg	1,25 mg	0,50 mg	20,65 mg	48,19 mg
CF 7	25,00 mg	3,00 mg	0,19 mg	0,50 mg	21,39 mg	49,92 mg
CF 8	25,00 mg	3,00 mg	2,31 mg	0,50 mg	20,76 mg	48,43 mg
CF 9	25,00 mg	3,00 mg	1,25 mg	0,50 mg	21,08 mg	58,80 mg
CF 10	25,00 mg	3,00 mg	1,25 mg	0,50 mg	21,08 mg	58,80 mg
CF 11	25,00 mg	3,00 mg	1,25 mg	0,50 mg	21,08 mg	58,80 mg
CF 12	25,00 mg	3,00 mg	1,25 mg	0,50 mg	21,08 mg	58,80 mg
CF 13	25,00 mg	3,00 mg	1,25 mg	0,50 mg	21,08 mg	58,80 mg

Tabela 1G: Percentual de clozapina liberada no ensaio de dissolução

CF	0	5 min	15 min	30 min	45 min	60 min
REF	0,00 %	91,293 %	96,415 %	98,402 %	99,535 %	100,882 %
CF1	0,00 %	46,312 %	86,324 %	96,679 %	100,975 %	101,544 %
CF 2	0,00 %	50,297 %	86,961 %	98,525 %	100,545 %	101,069 %
CF 3	0,00 %	73,558 %	95,608 %	99,164 %	99,921 %	100,265 %
CF 4	0,00 %	77,588 %	98,167 %	99,043 %	100,661 %	101,554 %
CF 5	0,00 %	32,453 %	71,318 %	92,389 %	98,385 %	100,720 %
CF 6	0,00 %	81,200 %	96,334 %	101,206 %	101,991 %	102,678 %
CF 7	0,00 %	56,780 %	94,844 %	99,138 %	100,719 %	101,257 %
CF 8	0,00 %	62,029 %	94,222 %	101,073 %	101,698 %	101,852 %
CF 9	0,00 %	50,747 %	84,524 %	97,177 %	100,623 %	101,168 %
CF 10	0,00 %	50,759 %	84,502 %	97,131 %	100,592 %	101,135 %
CF 11	0,00 %	57,511 %	89,183 %	98,489 %	100,218 %	100,905 %
CF 12	0,00 %	57,583 %	89,173 %	98,515 %	100,205 %	100,916 %
CF 13	0,00 %	54,150 %	86,845 %	98,829 %	100,623 %	101,464 %

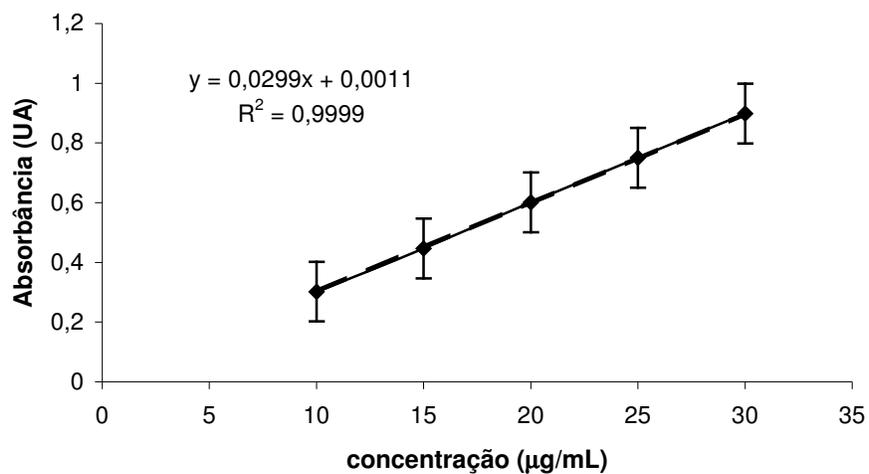


Figura 1A: Curva analítica da clozapina padrão no ultravioleta a 290 nm

Tabela 1H: ANOVA da variância da curva de calibração da clozapina por UV

Fonte	SQ	gl	MQ	F_{calc}	F_{tab}
Regressão	0,6720	1	0,6720	106436,75	7,71
Resíduo	$8,21 \times 10^{-5}$	13	$6,31 \times 10^{-6}$	—	—
Total	0,6720	14	0,0560	—	—
r^2	0,9999				

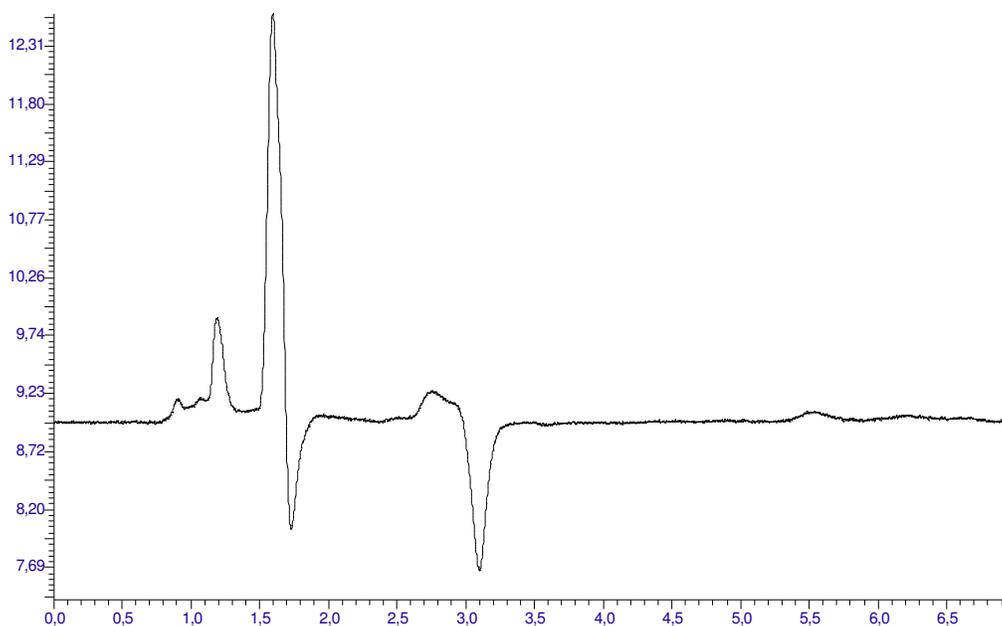


Figura 1B: Cromatograma do placebo utilizado para verificação da especificidade do método analítico por CLAE. Condições cromatográficas – idem Figura 3, página 57.

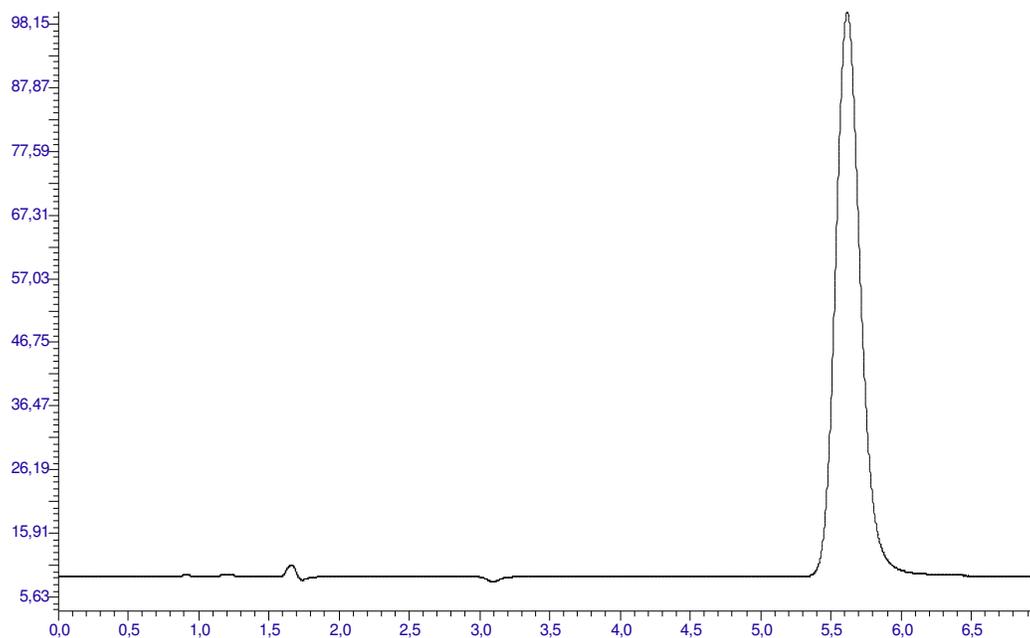


Figura 1C: Cromatograma do CF 6 para avaliação da exatidão do método analítico por CLAE. Concentração de CZP: 24 mg/mL. Condições cromatográficas – idem Figura 3, página 57.

