



Otimização do processo de produção de uma formulação de comprimidos revestidos

Cristiana Maria da Silva Ferraz Pardal

Dissertação para obtenção do grau de Mestre em

Engenharia Farmacêutica

Júri

Presidente: Prof. Doutor João Carlos Moura Bordado

Orientadores: Prof. Doutor Paulo José Pinto Salústio

Prof. Doutor José Monteiro Cardoso de Menezes

Vogal: Dr^a Maria Teresa Malta Teixeira Santos

Outubro 2013

Resumo

A produção de comprimidos revestidos está dependente das características das matérias-primas e das diferentes fases envolvidas no seu processo de produção, que podem ser restritivos em termos de produtividade e rentabilidade. No processo de produção de Cipancin 100 mg comprimidos revestidos foram identificadas como etapas críticas a fase de compressão e revestimento.

Para a otimização da compressão foram realizados alguns testes farmacotécnicos para avaliar as propriedades físicas (densidade e granulometria) dos novos excipientes, tecnologicamente mais avançados. Além disso, este estudo também envolveu testes de controlo de processo em três lotes industriais. Durante o processo de fabrico a mistura obtida com os novos excipientes apresentou boas características de compressibilidade. Esta melhoria na compressibilidade possibilitou a redução de 6 horas no tempo necessário para a prossecução do processo, comparativamente ao tempo gasto quando se utilizaram os excipientes comuns.

As alterações na etapa de revestimento tiveram como desígnios a transferência do processo realizado em bacias de revestimento tradicional para um revestimento automático e a mudança do revestimento orgânico para aquoso. Para que estes objetivos se concretizassem realizaram-se quatro experiências piloto onde foram aplicados revestimentos de diferentes constituições. Os núcleos revestidos foram posteriormente sujeitos a um estudo de estabilidade acelerado e a um estudo de longo prazo. Os resultados obtidos, nos estudos de estabilidade de 6 meses, demonstraram que qualquer um dos revestimentos apresentou potencial para ser selecionado.

Em conclusão, pode-se afirmar que a introdução de novos excipientes e a alteração do revestimento manual para automático permitiu aumentar a produtividade no processo de produção do Cipancin 100 mg comprimidos revestidos. O produto obtido apresentou a qualidade desejada e a sua obtenção processou-se de um modo mais célere. Outro benefício adicional adveio da utilização do revestimento aquoso que permitiu eliminar as desvantagens do revestimento orgânico relacionadas com a saúde, o ambiente e a segurança. No final deste estudo, a sua análise económica demonstrou uma rentabilidade positiva, permitindo assumir que as alterações realizadas, na formulação e na automatização da operação de revestimento do Cipancin 100 mg comprimidos revestidos, foram profícuas.

Palavras-chave

Otimização, minociclina, excipientes, compressão, revestimento automático, revestimento aquoso, estabilidade, rentabilidade.

Abstract

The production of coated tablets are dependent on the characteristics of the raw materials and the various stages involved in the production process, which can be restrictive in terms of productivity and profitability. Compression and coating were identified as critical steps in the production process of Cipancin 100 mg coated tablets.

For the optimization of the compression phase, pharmacotechnical tests were performed to evaluate the physical properties (density and grain size) of new more technologically advanced excipients. In addition this study also involved testing the industry process control in three batches. During the manufacturing process the mixture obtained with the new excipients showed good compressibility characteristics. This improvement resulted in a reduction of 6 hours in the compressibility compared to the time spent when using the common excipients.

Changes in the coating phase aimed to transfer the process performed in traditional coating ponds to automatic and to aqueous organic coating. In order to realize such aims, four pilot projects were performed, applying coatings of different constitutions. The coated cores were then subjected to an accelerated stability study and a study of the long term. The results obtained during stability studies of a 6 months period showed that any of the coatings used has the potential to be selected.

In conclusion, the introduction of new excipients and the modification from manual to automatic coating allowed to increase productivity in the production process of Cipancin 100 mg coated tablets. The product showed the desired quality in a faster production process. Another added benefit came from the use of aqueous coating and therefore removing the disadvantages of organic coating related to health, environment and safety standards. At the end of this study, the economic analysis showed a positive return, allowing us to assume that the changes made in the formulation and automation of the coating operation Cipancin 100 mg film-coated tablets, were successful.

Keywords

Optimization, minocycline, excipients, compression, automatic coating, aqueous coating, stability, profitability.

Agradecimentos

Um especial agradecimento ao Professor Doutor Paulo Salústio que me ajudou a abraçar este projeto, pela dedicação, e por se mostrar sempre disponível para me ajudar. Agradeço-lhe os comentários construtivos e as sugestões perspicazes.

Agradeço ao Professor Doutor José Cardoso Menezes, pelas ideias iniciais em relação a este projecto.

Um agradecimento à Dra. Sílvia Rosa pelo apoio, partilha de saberes, orientação, disponibilidade, espírito crítico e pela dose diária de confiança.

Agradeço à minha mãe e irmã e ainda a todos os amigos próximos, pela paciência, apoio e confiança que sempre me disponibilizaram.

Gostaria ainda agradecer aos Laboratórios Atral, por terem permitido a concretização desta tese. Espero retribuir de igual forma com os conhecimentos que adquiri.

Índice Geral

Resumo	i
Abstract	ii
Agradecimentos	iii
Índice Geral	iv
Índice de Figuras.....	viii
Índice de Tabelas.....	viii
Índice de Gráficos	x
Índice de Equações.....	xii
Lista de Abreviaturas.....	xiii
Âmbito e Objetivo do Projeto.....	1
1. Introdução	2
1.1. Apresentação da empresa.....	2
1.2. Enquadramento legal.....	4
1.3. Formas farmacêuticas sólidas	5
1.3.1. Definição de comprimido	5
1.3.2. Produção de formas farmacêuticas sólidas – comprimidos.....	5
1.3.2.1. Compressão.....	7
1.4. Revestimento de comprimidos	8
1.4.1. Processo de revestimento de comprimidos	9
1.5. Estabilidade do medicamento.....	12
1.5.1. Documentação para a estabilidade de medicamentos	12
1.5.2. Estabilidade	12
1.5.3. Estudos de estabilidade do medicamento	13
1.5.4. Programa de estabilidade do medicamento.....	13
1.5.5. Condições ambientais	13
1.5.6. Duração do estudo	14
1.5.7. Estudos de estabilidade e prazo de validade.....	16
1.5.8. Ensaio a realizar nos comprimidos e comprimidos revestidos.....	16
2. Projeto.....	17
2.1. Descrição do produto.....	17

2.1.1.	Fármaco (minociclina)	17
2.1.2.	Indicações terapêuticas	17
2.1.3.	Outras indicações terapêuticas.....	18
2.1.4.	Formulação.....	18
2.2.	Importância para a empresa.....	19
2.3.	Processo de fabrico.....	21
2.3.1.	Processo de produção de Cipancin 100 mg comprimidos revestidos.....	21
2.3.2.	Revisão dos lotes produzidos nos últimos três anos	22
2.4.	Proposta de inovação e melhoria contínua.....	29
2.4.1.	Compressão	29
2.4.2.	Revestimento.....	29
2.5.	Materiais e métodos	30
2.5.1.	Estudo dos excipientes.....	30
2.5.2.	Produção dos núcleos	34
2.5.2.1.	Mistura	34
2.5.2.1.1.	Análise da mistura no misturador para compressão	34
2.4.1.	Compressão.....	34
2.5.3.	Realização dos testes de controlo em processo na etapa de compressão	35
2.5.4.	Revestimento.....	37
2.5.4.1.	Operação de revestimento	39
2.5.5.	Estabilidade do medicamento revestido	41
2.6.	Resultados e discussão.....	43
2.6.1.	Excipientes em estudo.....	43
2.6.2.	Preparação dos núcleos	47
2.6.2.1.	Resultados da análise farmacotécnica da mistura utilizada na compressão.....	47
2.6.2.2.	Compressão	49
2.6.2.2.1.	Resultados dos testes de controlo em processo realizados na etapa de compressão	49
2.6.2.3.	Revestimento dos núcleos.....	50
2.6.3.	Resultados dos ensaios de estabilidade dos comprimidos revestidos	50
2.7.	Conclusão.....	56

3. Custo/Benefício	58
3.1. Custo associado à alteração dos excipientes na compressão	58
3.2. Custo associado a alteração do revestimento	59
3.3. Conclusão.....	63
4. Conclusão geral	64
Bibliografia	65

Índice de Figuras

Figura 1. Etapas do processo de revestimento	10
Figura 2. Fórmula molecular da minociclina ($C_{23}H_{27}N_3O_7 \cdot HCl$)	17
Figura 3. Fluxograma qualitativo das operações unitárias da produção de Cipancin 100 mg, comprimidos revestidos	21
Figura 4. A) Máquina rotativa, com identificação do alimentador (1); B) matrizes e punções circulares côncavas da máquina rotativa (2)	35
Figura 5. Experiência piloto de revestimento aquoso	40
Figura 6. A) Revestimento aquoso; B) Comprimidos revestidos (produto semi-acabado)	50

Índice de Tabelas

Tabela 1. Parâmetros que determinam a estabilidade do medicamento.....	12
Tabela 2. Condições ambientais de referência	14
Tabela 3. Programa de estudos a longo prazo, intermédio e acelerado	15
Tabela 4. Ensaio a efetuar a comprimidos e comprimidos revestidos.....	16
Tabela 5. Matérias-primas da formulação Cipancin 100 mg comprimidos revestidos.....	18
Tabela 6. Média das densidades aparentes areadas e batidas (g.cm-3) das misturas pertencentes aos lotes produzidos entre 2010 e 2012.....	23
Tabela 7. Escala da capacidade de escoamento	23
Tabela 8. Valores respeitantes a humidade (valor de especificação <12%) e doseamento (limites de referência entre 90 e 105%) de cada mistura realizada, referentes aos lotes produzidos em 2011 e 2012.....	24
Tabela 9. Resumo dos valores obtidos nos IPC's realizados aos núcleos de cada lote produzido em 2010.....	25
Tabela 10. Condensação dos valores dos testes realizados após a etapa de compressão aos lotes produzidos em 2011	26
Tabela 11. Condensação dos valores dos testes realizados após a etapa de compressão aos lotes produzidos em 2012	26
Tabela 12. Características dos excipientes utilizados.....	31
Tabela 13. Dados teóricos das celulosas em estudo	31
Tabela 14. Matérias-primas utilizadas na produção dos núcleos.....	34
Tabela 15. Composição dos revestimentos em estudo.....	37
Tabela 16. Aplicação dos revestimentos das experiências A e B	38
Tabela 17. Constituição dos revestimentos das experiências A e B	38
Tabela 18. Constituição dos revestimentos das experiências C e D.....	39
Tabela 19. Designação e quantidade das matérias-primas utilizadas nas experiências piloto dos revestimentos C e D.....	39
Tabela 20. Condições na experiência de revestimento.....	41
Tabela 21. Condições de armazenamento para os ensaios da estabilidade dos diferentes revestimentos A, B, C e D	42
Tabela 22. Método de referência e especificações dos ensaios realizados.....	42
Tabela 23. Valores referentes à densidade aparente areada, densidade aparente batida, índice de compressibilidade e razão de Hausner, dos excipientes em estudo (antigos e novos)*	43
Tabela 24. Fração (%) retida de cada um dos excipientes em estudo (antigos e novos) entre cada tamis.....	44
Tabela 25. Valores da densidade aparente das amostras colhidas de pontos distintos da mistura dos diferentes lotes.....	47
Tabela 26. Distribuição granulométrica da mistura	48
Tabela 27. Resultado dos testes de controlo em processo realizados nos diferentes lotes.....	49

Tabela 28. Resultados dos ensaios das amostras de comprimidos com diferentes revestimentos, no tempo de análise 0 (condições iniciais).....	51
Tabela 29. Resultados dos ensaios das amostras de comprimidos com diferentes revestimentos, no tempo de análise 1 mês (condições de estabilidade de 40°C e 75% HR)	51
Tabela 30. Resultados dos ensaios efetuados nas amostras de comprimidos com diferentes revestimentos (lotes: DG12012, DG12013 e DG12015), no tempo de análise 3 meses.....	52
Tabela 31. Resultados dos ensaios efetuados nas amostras de comprimidos com diferentes revestimentos (lotes: DG12012, DG12013 e DG12015), no tempo de análise 6 meses.....	53
Tabela 32. Custos associados à substituição dos excipientes (€).....	58
Tabela 33. Relação ente os custos do processo envolvendo os excipientes em estudo	59
Tabela 34. Custo dos componentes do revestimento orgânico.....	59
Tabela 35. Custo dos componentes dos revestimentos aquosos A e B.....	60
Tabela 36. Custo dos componentes dos revestimentos aquosos C e D	60
Tabela 37. Relação ente os custos do processo envolvendo o revestimento orgânico e os revestimentos aquosos em estudo	61
Tabela 38. Custos totais do processo de produção do Cipancin com os excipientes antigos e com o revestimento orgânico e custos totais com os excipientes novos e os diferentes revestimentos em estudo	62
Tabela 39. Duração do processo antes e após as alterações.....	62

Índice de Gráficos

Gráfico 1. Vendas do Cipancin 100 mg comprimidos revestidos e produtos concorrentes, nos últimos 3 anos. Fonte: <i>Health</i>	19
Gráfico 2. Carta de controlo de durezas dos núcleos de Cipancin 100 mg comprimidos revestidos, referente aos lotes produzidos no ano 2011.	27
Gráfico 3. Carta de controlo de durezas dos núcleos de Cipancin 100 mg comprimidos revestidos referente aos lotes produzidos durante o ano de 2012.	27
Gráfico 4. Distribuição granulométrica dos excipientes para compressão	45
Gráfico 5. Distribuição granulométrica da minociclina.....	46
Gráfico 6. Média da distribuição granulométrica das amostras colhidas dos pontos distintos da mistura dos lotes realizados com os novos excipientes	48
Gráfico 7. Teor de humidade das várias amostras nas diferentes condições de estabilidade ...	54
Gráfico 8. Ensaios de dissolução das amostras nas diferentes condições de estabilidade	55
Gráfico 9. Doseamento das várias amostras nas diferentes condições de estabilidade	55

Índice de Equações

$\rho = \frac{m}{v}$	(equação 1).....	32
$\rho_f = \frac{m}{V_{500}}$	(equação 2).....	32
$IC = \frac{\rho_f - \rho_0}{\rho_f} \times 100$	(equação 3).....	33
$RH = \frac{\rho_f}{\rho_0}$	(equação 4).....	33
$f = \frac{M_i - M_f}{M_i} \times 100$	(equação 5).....	36

Lista de Abreviaturas

AIM	Autorização de Introdução do mercado
cm	Centímetro
cv	Coeficiente de variação
DL	Decreto de Lei
EE	Estudos de estabilidade
EMA	European Medicine Evaluation Agency
Eur. Ph	Farmacopeia Europeia
FFUL	Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa
FDA	Food and Drug Administration
g	Gramma
GQ	Garantia da qualidade
GMP	Good Manufacturing Practice
h	Hora
HR	Humidade relativa
HPLC	Cromatografia líquida de alta pressão
ICH	International Conference on Harmonisation
IC	Índice de compressibilidade
IPC	<i>In process control</i> (controlo ao longo do processo)
IST	Instituto Superior Técnico
KF	Karl Fisher
Kp	kilopascal
LA	Laboratórios Atral
LC	Limite controlo
LIC	Limite inferior de controlo
LIS	Limite inferior especificação
LSC	Limite superior de controlo
LSE	Limite superior de especificação
mm	Milímetro
min	Minuto

mg	Miligrama
PVA	Preço de venda ao público
RH	Razão de Hausner
rpm	Rotação por minuto
STD	<i>Standard</i>
USP	United States Pharmacopeia
UV	Ultravioleta
V	Volume
µm	Micrómetro
°C	Graus centígrados
ρ	Densidade
€	Euro

Âmbito e Objetivo do Projeto

A presente tese foi desenvolvida pela Cristiana Maria Silva Ferraz Pardal com o intuito de obter o grau de Mestre, no âmbito do Mestrado de Engenharia Farmacêutica, lecionado em conjunto pelo Instituto Superior Técnico de Lisboa (ISTUL) e pela Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa (FFUL). O seu tema está interligado com o conteúdo programático da disciplina de Farmacotecnia Industrial. Teve como objetivo principal a realização de um trabalho prático que assentou na inovação do processo de produção do Cipancin 100 mg comprimidos revestidos. Esta inovação envolveu a substituição de excipientes comuns por excipientes tecnologicamente mais avançados, com características farmacotécnicas mais adequadas à operação de compressão e aos requisitos exigidos para os núcleos a serem revestidos. Além disso, neste estudo também se concretizou a alteração do processo de revestimento tradicional para um revestimento automático (Accelacota), com a concomitante mudança do revestimento orgânico por um revestimento aquoso.

As otimizações, planeadas e praticadas, visaram melhorar o processo de produção, aumentar a produtividade e reduzir os custos associados ao fabrico Cipancin 100 mg comprimidos revestidos.

1. Introdução

1.1. Apresentação da empresa



O trabalho prático do qual resultou esta tese foi desenvolvido nos Laboratórios Atral (Portugal). Os Laboratórios Atral são uma empresa do grupo AtralCipan SA., que teve sempre como principal objetivo desenvolver, produzir e comercializar fármacos, medicamentos, produtos de saúde e bem-estar que contribuam para melhorar a qualidade de vida dos utentes e da população em geral, dinamizando deste modo como é subentendido a Economia Portuguesa [1].

O grupo, fundado a partir de uma farmácia, no ano 1947, começou a ter uma progressiva evolução desde 1949, ano durante o qual se verificaram as primeiras exportações de medicamentos para África e Ásia, sendo esta atividade posteriormente alargada à América Latina, já na década de 50. Em 1958, os Laboratórios Atral foram aprovados pela FDA, sendo, por sua vez, a Cipan aprovada em 1965, dois anos depois de ter iniciado a produção de fármacos. A realização de projetos de Transferência de Tecnologia para matérias-primas e medicamentos que se iniciou em 1972 e se tem mantido até à atualidade, tem sido um importante contributo para o crescimento do referido Grupo [2]. Atualmente, este Grupo Industrial tem a seu cargo o desenvolvimento de diferentes áreas de atuação de negócio, das quais fazem parte os Laboratórios Atral e Cipan. A AtralCipan SA foi considerada, recentemente, a quarta maior exportadora (fármacos e medicamentos) na área das Indústrias Farmacêuticas, representando esta atividade mais de 50% das vendas globais do Grupo. Os principais mercados foram os Estados Unidos da América, a Venezuela, o Peru, o Reino Unido, a Islândia e Angola. Dos vários produtos exportados destacou-se a minociclina, principalmente, para os Estados Unidos [3].

A Cipan é uma Companhia Farmacêutica dedicada à pesquisa, desenvolvimento e produção de fármacos para a Indústria Farmacêutica, sobressaindo nestes domínios os antibióticos. As suas produções englobam tanto os produtos obtidos por fermentação como os obtidos por síntese química [4].

Por outro lado, os Laboratórios Atral assentam o seu trabalho na produção de Especialidades Farmacêuticas, que representam produtos de elevada qualidade, os quais se encontram em comercialização nos Mercados Farmacêuticos nacionais e internacionais. Nos Laboratórios Atral, o Desenvolvimento Galénico corresponde ao sector responsável pelo desenvolvimento de novos processos de fabrico e também pela melhoria e otimização dos produtos já existentes bem como dos seus respetivos processos de produção. Este sector está organizado por projetos (produtos) e intervém desde a matéria-prima ao controlo analítico do produto semi-acabado, englobando também as respetivas validações. Este procedimento tem como finalidade minimizar os tempos de espera entre cada etapa e, desta forma, reduzir o tempo de realização de cada projeto. No caso de alterações e otimizações de processos de produção, as atividades centram-se na redução do tempo de fabrico, bem como na melhoria da

qualidade e do rendimento dos próprios processos. Um exemplo, de um destes casos, é a transferência do processo de revestimento tradicional realizado em bacias para um processo automático. As alterações aos processos também se estendem à substituição de excipientes comuns por outros que permitiram melhorar a qualidade do produto e o próprio processo de fabrico. Estas alterações e consequentes otimizações, para além de melhorar a própria produtividade, conduzem também a melhorias na qualidade do produto acabado, uma vez que o processo de revestimento automático dará origem a lotes de produção mais homogêneos. Adicionalmente, as substituições de excipientes têm como intuito, normalmente, melhorar a qualidade terapêutica dos medicamentos, na expressão do seu(s) fármaco(s) e a sua estabilidade, tanto no decorrer do processo de produção como ao longo do ciclo de vida do próprio medicamento.

1.2. Enquadramento legal

As normas do *International Conference on Harmonisation* (ICH) diretriz Q8 define que as mudanças nos processos de produção das Formas Farmacêuticas devem ser encaradas como uma oportunidade para assegurar um Produto de Qualidade. Pontos críticos, nas diferentes fases do processo de produção e características da formulação (matérias-primas utilizadas), são geralmente estimados através de uma avaliação do seu impacto sobre a qualidade do medicamento. O estudo destes parâmetros poderá levar a uma maior compreensão das características das matérias-primas, do decurso do processo de produção e dos respetivos controlos, que ajudarão no desenvolvimento de estratégias de forma a melhorar todo o processo, com a conseqüente melhoria contínua do medicamento [5].

A directriz ICH Q10 faz referência a uma monitorização interna e externa dos factores de impacto no sistema de qualidade farmacêutica. A monitorização deve incluir, entre outras, inovações que possam aumentar a qualidade farmacêutica [6].

Também de acordo com a legislação farmacêutica do estatuto de medicamento, o DL nº 176/2006: artigo 28º, no ponto 3 alínea c, as alterações efetuadas devem se acompanhadas de documentação que justifique as alterações e comprove os benefícios induzidos.

“O pedido de renovação de um medicamento é acompanhado de documentação complementar actualizada que demonstre a adaptação ao progresso técnico e científico do medicamento anteriormente autorizado” [7].

A legislação referida instiga ao conhecimento de todos os parâmetros inerentes ao fabrico da forma farmacêutica, bem como à existência de um sistema de revisão da gestão da qualidade de modo a proporcionar uma melhoria contínua, eliminando as possíveis ocorrências prejudiciais que podem existir nos denominados pontos críticos. O conhecimento e identificação destes pontos permitem proceder a alterações, que devem ser justificadas sempre que necessário com os resultados dos testes realizados, comprovando, assim, a obtenção de um Produto de Qualidade. Os Laboratórios Atral no sentido de visar a melhoria contínua e a inovação, tanto do processo como do produto final, tem vindo a desenvolver vários projetos nesse sentido. Os projetos desenvolvidos compreendem uma análise ao historial do processo. O estudo efectuado possibilitará identificar os pontos críticos, propor melhorias e proceder a inovações. A análise dos resultados obtidos após as alterações propostas permite verificar o resultado das medidas tomadas, que servirão de suporte para a progressão ou não do projeto pretendido.

1.3. Formas farmacêuticas sólidas

A via oral, para administração de fármacos, consiste no meio mais comum e conveniente para a obtenção dos efeitos sistêmicos, presumindo-se que 90% de todos os fármacos usadas em terapia para ação sistêmica sejam administradas por esta via. Por essa razão, sempre que se descobre um novo fármaco, uma das primeiras questões que se coloca é saber se o mesmo pode ser administrado oralmente. Das diversas formas farmacêuticas sólidas existentes no Mercado Farmacêutico, os comprimidos apresentam-se como a forma dominante [8-13].

1.3.1. Definição de comprimido

Comprimido é uma preparação de consistência sólida, forma variada, geralmente cilíndrica ou lenticular, cujas extremidades podem ser planas ou convexas, podendo ainda apresentar ranhuras de fratura, uma sigla ou outra marca [8]. Os comprimidos podem conter uma dose de um ou mais fármacos, e são geralmente obtidos por compressão de um volume constante de material (pó ou granulado), podendo estar ou não revestidos. Podem ser deglutidos, mastigados, ou ainda dispersos/dissolvidos em água, antes da administração, ou estarem formulados para permanecer onde libertarão localmente o fármaco. Esta forma farmacêutica sólida apresenta um conjunto de vantagens descritas a seguir [8,14]:

- precisão de dosagem;
- elevada estabilidade;
- rapidez de preparação;
- produção em grande escala;
- custo do processo;
- boa apresentação;
- fácil de deglutição;
- facilidade no embalagem;
- comodidade para o utente.

1.3.2. Produção de formas farmacêuticas sólidas – comprimidos

Todos os passos envolvidos na produção dos comprimidos, desde a caracterização do fármaco até aos excipientes, bem como no processo de fabrico, necessitam de um estudo/plano adequado, previamente elaborado, para que decorram de forma positiva, de modo a promoverem a forma farmacêutica com a qualidade desejada. Quando o material (pós ou granulados) vai ser sujeito a operações durante o ciclo de produção de formas farmacêuticas sólidas, a sua caracterização apresenta uma importância particular, pois deve obedecer a determinados requisitos [15,16]. Assume-se por isso, relevante fazer um estudo farmacotécnico do material, que caracterize a sua granulometria; a sua densidade; o seu escoamento, os seus índices de compressibilidade, entre outras propriedades, de modo a

garantir a adequabilidade do mesmo para a prossecução do processo de compressão. Quando os requisitos do material estão assegurados, a obtenção dos comprimidos, conforme o pretendido, fica dependente das condições do próprio processo de fabrico [17,18]. Assim, o material com as características adequadas à compressão não necessita de ser submetido a operações intermédias para lhe conferir as características de compressibilidade [19-21]. Para estes casos, o ciclo de produção engloba apenas uma fase de mistura e uma fase de compressão onde ocorre a ligação entre as partículas. Este tipo de compressão, denominada compressão direta, foi intensificado pelo aparecimento dos excipientes tecnologicamente mais avançados, os quais possuem características adequadas à sua exequibilidade (propriedades intrínsecas de escoamento e compressibilidade) [22,23]. Os excipientes tecnologicamente mais avançados tal como os excipientes tradicionais são adicionados ao fármaco para conferir a forma “comprimido” e, além disso, permitir as características adequadas de compressibilidade, conforme já citado, e de cedência do fármaco. A sua inclusão é praticamente obrigatória em quase todas as formulações. Estes excipientes tratam-se na sua maioria de excipientes já existentes, que depois de serem submetidos a tratamentos físicos ou químicos, passam a apresentar características farmacotécnicas mais apropriadas para a sua compressibilidade. Os excipientes dividem-se em diluentes, aglutinantes, lubrificantes, desagregantes, entre outros [19].

Pelo que se acabou de descrever, ficou evidente que os excipientes tradicionais têm evoluído para excipientes tecnologicamente mais avançados, os quais facilitam a compressão sem recurso a operações intermédias, proporcionando a obtenção de comprimidos de um modo mais eficiente e célere [11,19,23,24]. Outros aspetos benéficos inerentes ao processo de compressão direta podem ser sumarizados na diminuição dos custos, na produção em grande escala, no reduzido tempo de processamento, no baixo consumo de energia, na necessidade de pouco equipamento e em menores perdas (maior rendimento) devido ao reduzido número de etapas envolvidas. No entanto, apesar das mais-valias apresentadas, o método não é um processo simples, embora envolva etapas unitários de fácil execução. O processo é apenas exequível, como já referido, porque os materiais utilizados nesta tecnologia apresentam as propriedades necessárias à realização da mesma, isto é, apresentam compressibilidade [8,20,23-26]. Assim, a compressão direta pode ser aplicada a material com elevada dosagem de fármaco, desde que o mesmo apresente características de compressibilidade, ou a material com baixa dosagem de fármaco em que as propriedades de compressibilidade são conferidas pelos excipientes tecnologicamente mais avançados utilizados para dar forma ao comprimido. Neste último caso, para os comprimidos de libertação imediata poderá ocorrer dificuldade no ensaio de desagregação, caso o comprimido fique com elevada dureza. Quando esta situação é observável o formulador, na pré-formulação, deve providenciar a junção de um excipiente do tipo desagregante (compatível com o fármaco) à fórmula de modo a melhorar a desagregação do respetivo comprimido.

O material (mistura de pós) depois da operação de mistura não deve experimentar o fenómeno da segregação, porque caso este ocorra porá em risco a qualidade do produto nas

fases seguintes do processo de fabrico. Este fenómeno está relacionado com a dimensão das partículas e com as densidades verdadeiras dos diferentes componentes da formulação. No entanto, quando as suas partículas apresentam o mesmo tamanho e a mesma densidade, a mistura demonstra boas propriedades de escoamento, apesar de não ser a situação mais propícia [20,27]. Para que a compressão seja eficaz é conveniente que a mistura possua partículas com dimensões diversificadas [16]. Outra propriedade do comprimido, que depende do tamanho da partícula é a sua dureza (dureza), cuja magnitude é dependente do tipo de material usado. Quando o material durante a compressão fragmenta numa larga extensão a forma das partículas iniciais não afeta a resistência do compacto [22, 25,26,28].

Para além das limitações tecnológicas, a compressão direta apresenta como desvantagens o elevado custo das matérias-primas (excipientes mais caros), a impossibilidade para comprimidos de elevada dosagem em que o fármaco apresenta fraca compressibilidade, o fraco escoamento do material [22].

1.3.2.1. Compressão

Para uma melhor interpretação dos fenómenos envolvidos durante a operação de compressão é frequente utilizar-se o termo compactação. A compactação é, no fundo, o processo que transforma um material num compacto resistente e poroso de forma bem definida. O comportamento deste material quando sujeito a uma pressão axial depende das características dos seus componentes, principalmente dos que se encontram em maior percentagem na formulação [29-31]. Assim, dada a variabilidade de fenómenos que ocorrem durante este processo podemos dividir a compactação em duas fases distintas, denominadas compressão propriamente dita e consolidação. A compressão propriamente dita corresponde à redução de volume que o material sofre por ação de uma força, resultante da eliminação do ar existente entre partículas. Além disso, nesta fase também ocorrem a deformação (plástica e elástica) e fragmentação das mesmas. A consolidação corresponde à fase em que a energia livre de superfície das partículas sólidas diminui devido à formação de ligações sólido-sólido de várias etiologias e que dependem dos efeitos de superfície (fricção, películas adsorvidas, lubrificação) [19]. De um modo mais sucinto pode dizer-se que o processo de compactação decorre desde o enchimento da matriz até à ejeção do comprimido e pode ser dividido nas seguintes etapas [32,33]:

- reempacotamento ou reorganização das partículas na matriz;
- deformação nos pontos de contacto das partículas;
- fragmentação e/ou deformação das partículas;
- ligação entre as partículas com a formação de um corpo sólido;
- deformação do corpo sólido;
- descompressão do corpo sólido;
- ejeção do comprimido.

1.4. Revestimento de comprimidos

O revestimento é um passo importante na produção de muitas formas sólidas orais, entre as quais os comprimidos. Historicamente, o processo de revestimento foi desenvolvido pela Indústria de Confeitaria para adoçar diferentes tipos de doces. A Indústria Farmacêutica implementou esta técnica em pílulas, onde foi usado o açúcar como material de revestimento. Esta operação, realizada em bacias de revestimento, manteve-se inalterada durante vários anos para essa forma farmacêutica, mas sofreu alterações no respeitante aos comprimidos. A razão destas alterações resulta do facto do revestimento de comprimidos com açúcar ser um processo complexo e exigir um elevado grau de experiência ao operador envolvido. Como resultado desta dificuldade os comprimidos passaram a ser revestidos com uma película de polímero que poderá apresentar várias composições. O equipamento também sofreu transformações com o intuito de melhorar o processo e assim produzir revestimentos conforme planeados. Dos equipamentos desenvolvidos destaca-se as bacias de revestimento perfuradas (exemplo, sistema Accelacota), que permitem o revestimento por aspersão do líquido de revestimento através de uma corrente de ar [34].

Para a prossecução do processo de revestimento dos comprimidos há que ter em conta com a(s), o [35,36]:

- propriedades dos núcleos;
- processo de revestimento (equipamento, parâmetros e automatização do processo);
- composição de revestimento.

A aplicação dos revestimentos poderá ter um carácter funcional ou estético. Em qualquer um dos casos é compreensível que esta operação encarece o produto final. [8,34-36].

a) Revestimentos funcionais

Os revestimentos funcionais permitem [34-36]:

- controlar a libertação do fármaco no organismo;
- proteger o fármaco do meio gástrico (estômago) com um revestimento entérico gastro resistente;
- incorporar outro componente na fórmula do revestimento para evitar incompatibilidades químicas ou para proporcionar a sua libertação faseada caso se trate de um fármaco.
- conferir uma eficaz proteção física ou química ao fármaco.

b) Revestimentos não funcionais (estéticos)

Os revestimentos não funcionais permitem [34-36]:

- dissimular o sabor, o odor ou a cor de um fármaco;
- promover uma fácil deglutição dos comprimidos;
- melhorar o aspeto num panorama de marketing (marcas de impressão, novas cores entre outros).

1.4.1. Processo de revestimento de comprimidos

Embora os processos de revestimento sejam efetuados há várias décadas, ainda existem desafios na sua execução, e a falta ou a insuficiente compreensão dos seus mecanismos ou dos materiais utilizados podem influenciar a qualidade e o aspeto da película de filme aplicada (defeitos nos revestimentos), podendo, por isso, comprometer a qualidade do comprimido revestido [34].

Defeitos na película de revestimento

As variações na composição das formulações de revestimento e as próprias condições de processamento podem dar origem a defeitos de qualidade das películas aplicadas. Como exemplos destes defeitos temos as variações na cor, as fraturas dos filmes, as formações de bolhas, a diminuição do brilho, a rugosidade e a superfície pouco uniforme [36].

Propriedades dos comprimidos para revestir

Na operação de revestimento os comprimidos vão ser sujeitos a condições agressivas (rolamento e atrito nas bacias de revestimento e atrito entre os vários comprimidos,) e por isso devem possuir propriedades físicas adequadas para serem resistentes à abrasão e ao atrito. As suas superfícies não devem lascar, não devem amolecer em presença de calor ou serem afetadas pela composição dos próprios componentes do revestimento [34,36]. Além disso, os núcleos devem apresentar superfícies lisas, uma vez que é sobre elas que o revestimento pelicular adere. Por isso, núcleos com defeitos produzem comprimidos revestidos imperfeitos. Na drageificação, a aplicação de um elevado teor de sólidos e a secagem mais lenta dissimula por vezes estas pequenas imperfeições [34,36]. A forma do núcleo também é relevante, devendo tender para a esfericidade, apresentando arestas boleadas. A forma redonda permite que os núcleos rolem livremente na bacia de revestimento, contactando minimamente entre si. Esta condição reduz a possibilidade de aparecimento de defeitos na película de revestimento e favorece a operação de secagem [34,36].

Equipamento

Como já citado, o revestimento de comprimidos consiste na aplicação por aspensão de um líquido de revestimento a núcleos com o uso concomitante de ar aquecido para facilitar a evaporação do solvente. A distribuição do líquido de revestimento é feita sobre os núcleos que se movimentam perpendicularmente à direção da sua aplicação. Os processos de revestimento podem ser realizados entre outros métodos, pelo recurso a uma bacia de revestimento tradicional ou a uma bacia de revestimento perfurado [34,36].

a) Bacia tradicional

O método tradicional utiliza uma bacia circular, normalmente de cobre ou inox, assente sobre uma base num determinado ângulo e que gira sobre o seu eixo horizontal por ação de um motor. O ar aquecido é direcionado para o seu interior incidindo sobre o leito dos comprimidos, sendo a exaustão assegurada por tubos colocados no bocal da bacia. Os líquidos de revestimento são aplicados manualmente ou por aspersão sobre os núcleos em movimento [35,36].

a) Bacia perfurada

Este método utiliza uma bacia parcialmente perfurada, a qual gira sobre o seu eixo horizontal, e onde o líquido de revestimento é aspergido sobre o leito dos núcleos em movimento. Esta bacia encontra-se no interior de uma câmara fechada. No equipamento Accelacota, o ar de secagem é direcionado para a bacia, obrigando-o a passar através do leito dos comprimidos sendo eliminado através de perfurações na bacia. O líquido de revestimento é aplicado por bicos de aspersão que se encontram posicionados dentro da bacia. As bacias perfuradas apresentam um sistema de secagem eficiente e possuem uma grande capacidade de revestimento, podendo ser completamente automatizadas para drageificação ou revestimento pelicular. [34,36].

Processo de revestimento

O processo de revestimento pode ser dividido em três fases: a aspersão, a molhagem e a secagem. Num processo ideal, cada núcleo deveria passar na zona de pulverização um número de vezes predeterminado, permitindo assim a completa molhagem da sua superfície. No passo seguinte deveria ocorrer a sua secagem, de forma a proporcionar uma película aderente e seca, sobre a qual seria aplicada uma nova quantidade de líquido de revestimento. Este processo repete-se até os núcleos ficarem totalmente revestidos (Figura 1) [34].

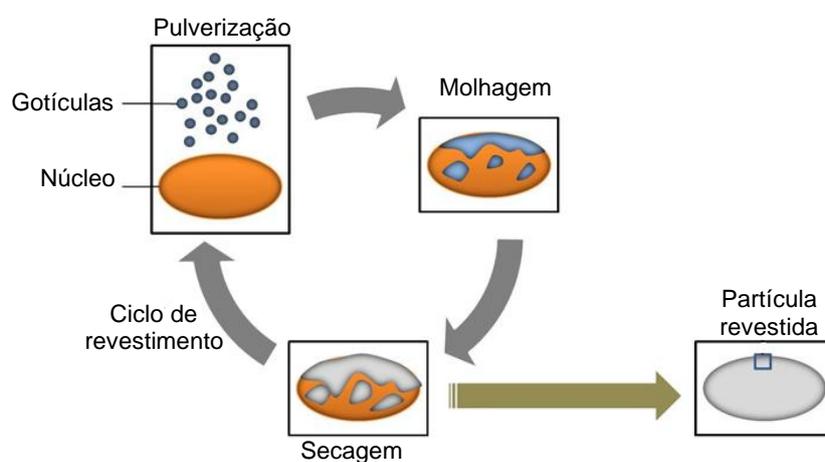


Figura 1. Etapas do processo de revestimento

Tipos de revestimento

A composição dos líquidos de revestimento aplicados depende dos objetivos pretendidos quanto à funcionalidade do revestimento. Os materiais de revestimento podem simplesmente depositar-se fisicamente sobre o núcleo, não apresentando qualquer funcionalidade ou podem formar um filme contínuo, caracterizado por uma alargada variedade de propriedades que dependem dos componentes usados no líquido de revestimento [36].

Os materiais utilizados no revestimento devem ter as seguintes propriedades [36]:

- solubilidade no solvente selecionado para a preparação;
- capacidade para produzir um produto com boa aparência;
- estabilidade na presença de calor, luz e humidade;
- compatibilidade com os aditivos mais frequentes;
- resistência a fratura, constituindo uma barreira adequada à humidade, à luz e ao cheiro;
- permissão de impressão;
- proporcionar o objetivo pretendido (funcional ou estético).

Um líquido de revestimento normalmente inclui um solvente (água, álcoois, cetonas, ésteres ou hidrocarbonetos clorados), polímeros (éteres de celulose, polímeros acrílicos ou copolímeros), plastificante (polióis como o glicerol, ésteres orgânicos ou óleos glicéridos) e componentes sólidos insolúveis (talco, pigmentos e opacificantes). O veículo utilizado tem que ser compatível com o polímero selecionado, o que é essencial para se obter revestimentos ótimos, que tenham resistência mecânica e adesão [36]. Os revestimentos de película são aplicados a partir de soluções/suspensões orgânicas ou aquosas. As soluções/suspensões aquosas têm ganho especial preferência devido a questões de segurança, aos resultados económicos e também devido às preocupações ambientais relacionadas com a utilização dos solventes orgânicos [37-40].

Concluída a operação de revestimento, os comprimidos revestidos devem ser analisados quanto ao seu aspeto e funcionalidade. Os ensaios devem incluir caracteres organoléuticos, análise do tamanho, e perceção de defeitos no revestimento que possam colocar em causa o desempenho ou a estabilidade do medicamento [37-40].

1.5. Estabilidade do medicamento

1.5.1. Documentação para a estabilidade de medicamentos

A estabilidade do medicamento constitui uma parte importante durante o seu processo de desenvolvimento, bem como a sua monitorização na fase de comercialização, encontrando-se por isso bastante legislada. Um programa de estabilidade deve ser projetado com base nas diretrizes do ICH (ICH Q1A a ICHQ1F), as quais foram elaboradas com o intuito de harmonizar os requisitos a aplicar nas três principais regiões do globo (Europa, Estados Unidos e Japão).

1.5.2. Estabilidade

A estabilidade de um medicamento pode ser definida como a capacidade de uma forma galénica manter as suas propriedades químicas, físicas, microbiológicas, terapêuticas e toxicológicas dentro dos intervalos de valores previamente especificados, durante o seu período de validade (Tabela 1) [41-44].

Tabela 1. **Parâmetros que determinam a estabilidade do medicamento**

Parâmetro	Propriedades a conservar dentro dos limites especificados
Química	Potência do fármaco Porcentagem de produtos de degradação
Física	Propriedades físicas da forma galénica (organolépticas, uniformidade de teor, dissolução, desagregação, humidade, entre outros)
Microbiológica	Esterilidade e a eficácia dos agentes antimicrobianos
Terapêutica	Efeito terapêutico (duração e intensidade)
Toxicológica	Ausência de produtos tóxicos

A estabilidade de um medicamento pode ser influenciada por fatores ambientais, como a temperatura, pH, luz, humidade relativa (HR) e ainda pelo oxigénio. Além disso, as propriedades físico-químicas dos fármacos e excipientes, bem como a forma farmacêutica, o processo de fabrico e o próprio material de acondicionamento primário podem também influenciá-la [45,46]. A diminuição da quantidade de fármaco num medicamento é a forma de instabilidade mais comum e a de mais fácil percepção. Esta diminuição poderá ocorrer através de uma reação (degradação) química, o que levará conseqüentemente a redução da potência e eficácia do medicamento. Todavia, outros processos de instabilidade podem também levar à perda parcial ou mesmo total do efeito terapêutico pretendido. Estas degradações para além de comprometerem a eficácia terapêutica do medicamento podem levar à formação de produtos tóxicos, os quais serão nocivos para o indivíduo [45,47,48].

1.5.3. Estudos de estabilidade do medicamento

A existência de um programa de estudos de estabilidade permite evidenciar que as características de pureza, identidade, potência, segurança e qualidade do medicamento, são mantidas até ao momento da sua administração. Estas características determinadas durante e depois da sua produção devem manter-se durante todo o período de tempo correspondente à sua validade. O programa de estabilidade envolve os ensaios de estabilidade e está projetado para assegurar a manutenção das características de qualidade e eficácia do medicamento, dentro dos limites especificados, em função de um determinado período de tempo. Este programa inclui o armazenamento das amostras em estudo sob determinadas condições de temperatura e humidade e também sob condições aceleradas. Os resultados obtidos fornecem dados que permitem definir as condições apropriadas para o armazenamento e conservação do medicamento, bem como para a determinação do seu prazo de validade. Os dados obtidos sob condições de armazenamento aceleradas (análise efetuada num curto intervalo de tempo) e sob condições de armazenamento intermédias (se disponíveis) podem ser utilizados para prever possíveis degradações que poderão ocorrer no período de validade previsto para o medicamento [44,49].

1.5.4. Programa de estabilidade do medicamento

Um programa de estabilidade para um medicamento consiste na elaboração de um plano (*design*) de estabilidade que define as condições ambientais a que ele será exposto, a duração do próprio estudo, os ensaios efectuados e os respetivos tempos de análise. As amostras, que participam neste estudo, são recolhidas a partir dos primeiros lotes produzidos, são devidamente identificadas (conteúdo, número de lote, data de amostragem) e em seguida acondicionadas no seu material de acondicionamento primário e secundário. Cumpridos estes preceitos, as amostras são colocadas em câmaras de estabilidade que simulam as condições ambientais requeridas. O número de amostras a serem submetidas aos ensaios de estabilidade devem ser suficientes para assegurar a representatividade do lote em estudo. De acordo com o resultado o lote continuará ou não ser processado [49,50].

1.5.5. Condições ambientais

Para a realização dos estudos de estabilidade, as condições ambientais são um dos fatores relevantes que têm que ser considerado. Assim, é compreensível que a zona climática, na qual o produto será comercializado, condicione o delineamento do ensaio, nomeadamente, quanto às temperaturas e humidades definidas para o armazenamento das amostras [50]. O alargamento do Mercado Farmacêutico a nível internacional tem levado as Empresas Farmacêuticas a investir em ensaios de estabilidade, contemplando outras zonas climáticas, de forma garantir a estabilidade dos medicamentos em várias condições ambientais. Para um

melhor planeamento destes ensaios são consideradas 4 zonas climáticas (I-IV), caracterizadas por uma determinada temperatura e humidade relativa (Tabela 2) [50,51].

Zonas climáticas:

I – localizada no hemisfério norte, inclui alguns países europeus tais como a Estónia, Islândia, Noruega, Polónia e Rússia. [52];

II – correspondente à transição entre zonas climáticas quentes e frias, inclui alguns países no Norte de África, tais como o Egipto, Argélia, Tunísia, Líbia e Marrocos, incluindo ainda Portugal [50,52];

III – compreende países com elevada temperatura e humidade atmosférica muito baixa, incluindo, em particular, as regiões desérticas [52];

IV – caracterizada por um clima quente e muito húmido, abrange os países tropicais localizados principalmente em regiões próximas do equador (esta zona subdivide-se em A e B) [53,54].

Tabela 2. Condições ambientais de referência

Zona climática	Definição	Condições ambientais de referência (temperatura/humidade relativa)
Zona I	Clima Temperado	21 °C e 45% HR
Zona II	Clima Mediterrânico e Subtropical	25 °C e 60% HR
Zona III	Clima Quente e Seco	30 °C e 35% HR
Zona IV	A Clima Quente e Húmido	30 °C e 65% HR
	B Clima Quente e muito Húmido	30 °C e 75% HR

As condições climáticas definidas nos ensaios de estabilidade, nas quais os lotes de novos medicamentos, que se encontram em análise, serão armazenados, devem corresponder às condições climáticas dos países para os quais eles são destinados [50]. Produtos sujeitos a reformulações devem ser analisados, caso a caso, quanto ao impacto da alteração sobre o seu perfil de estabilidade e, conseqüentemente, quanto as condições de estabilidade a serem utilizadas de acordo com a zona climática do Mercado Farmacêutico de destino.

1.5.6.Duração do estudo

O número de lotes em amostragem e o tipo de ensaio de estabilidade está dependente do medicamento em causa e da região do globo onde vai ser comercializado, conforme já mencionado. No caso de produtos que foram sujeitos a alterações os estudos envolvem ensaios a longo prazo, estudos acelerados e estudos intermédios (Tabela 3) [47,50,55,56].

As normas ICH estabelecem a duração dos ensaios e as condições de armazenamento a que são submetidas as amostras do medicamento em análise.

Tabela 3. Programa de estudos a longo prazo, intermédio e acelerado

Estudo	Condições de armazenamento		Duração mínima do estudo (meses)	Tempos de análise
	Temperatura	Humidade relativa		
Longo prazo	25 ± 2 °C 30 ± 2 °C	60 ± 5% 65 ± 5%	12	0,3,6,9,12,18,24 meses e anualmente até ao fim da validade
Intermédio*	30 ± 2 °C	65 ± 5%	6	0,6,9,12
Acelerado	40 ± 2 °C	70 ± 5%	6	0,3 e 6

*as análises das amostras armazenadas nestas condições só serão activadas se ocorrer alguma alteração relevante nas amostras correspondentes às condições aceleradas, caso contrário não serão testadas; os estudos a longo prazo permitem determinar as propriedades de um medicamento durante e após o período de validade, de modo a confirmar o seu prazo de validade bem como, se necessário, proporcionar informação para a extensão do mesmo [47,55,56].

Os ensaios acelerados são projetados para acelerar a degradação química e/ou física do medicamento, por exposição do mesmo a condições extremas de armazenamento. Os resultados obtidos podem ser utilizados para prever a degradação em condições ambientais normais, por extrapolação dos resultados para estudos a longo prazo, e também para analisar curtas exposições dos medicamentos a condições ambientais extremas, que possam ocorrer, por exemplo, durante a operação de transporte [50,55]. A realização destes ensaios de degradação acelerada apresenta-se como uma ferramenta útil dentro do planeamento para o desenvolvimento ou alteração de uma forma farmacêutica. A investigação da estabilidade intrínseca do fármaco fornece ajuda na seleção de excipientes específicos (ex. proteção da humidade) e do material de acondicionamento que ajudarão na otimização do processo de obtenção do produto acabado [47,55]. Embora seja uma parte integrante das informações fornecidas às autoridades reguladoras nos pedidos de registo da AIM, os detalhes destes ensaios não estão descritos nos documentos de orientação regulamentares [50,55]. Os ensaios intermédios são testes adicionais que são realizados para confirmar as alterações de relevo no medicamento, no caso dos estudos de longo prazo serem conduzidos a 25 ± 2 °C/60 ± 5% HR e no caso de ocorrerem alterações relevantes (não cumprimento de qualquer critério de aceitação ou redução de 5% em relação ao valor inicial) nos testes em condições de armazenamento acelerado. Caso o estudo de longa duração abarque condições de 30 ± 2 °C/65 ± 5% HR, os ensaios intermédios não são realizados [47,50,55].

1.5.7. Estudos de estabilidade e prazo de validade

A validade dos medicamentos é determinada a partir dos resultados obtidos nos ensaios de estabilidade através da aplicação de procedimentos estatísticos adequados. A ICH Q1E fornece instruções, passo a passo, sobre a abordagem e os testes estatísticos a efetuar para sustentar o prazo de validade proposto para o medicamento em análise [57]. Os produtos sujeitos a alterações na formulação e/ou no processo de fabrico mantêm o prazo de validade, exceto se durante os ensaios de estabilidade acelerada se verificar que este não é o adequado [57].

1.5.8. Ensaio a realizar nos comprimidos e comprimidos revestidos

Nos ensaios realizados para avaliação da estabilidade e conseqüente determinação do prazo de validade, as amostras do medicamento são retiradas das câmaras de estabilidade. Estas amostras são depois submetidas aos ensaios analíticos que avaliam as possíveis alterações físico-químicas que terão impacto na qualidade, segurança e eficácia do medicamento em causa. Os resultados obtidos nestes ensaios são comparados com as especificações, para assegurar que os mesmos se encontram dentro dos limites estabelecidos. A natureza dos ensaios analíticos é condicionada pela forma farmacêutica e pelo fármaco constituinte da respetiva formulação.

Atendendo aos objetivos deste trabalho prático são apresentados na Tabela 4 os ensaios relevantes para os comprimidos revestidos [49].

Tabela 4. Ensaio a efetuar a comprimidos e comprimidos revestidos

Ensaio a efetuar	Observações
Aspeto	Sempre
Doseamento do fármaco	Sempre
Determinação de produtos de degradação	Sempre que existam métodos para a sua realização
Dissolução	Sempre que aplicável
Tempo de desagregação	Se o ensaio de dissolução não for efectuado
Dureza	Se o ensaio de dissolução não for efectuado
Determinação do teor em água	Sempre que faz parte dos ensaios de libertação do produto

2. Projeto

2.1. Descrição do produto

2.1.1. Fármaco (minociclina)

O Cipancin 100 mg comprimidos revestidos contém como fármaco a minociclina (Figura 2). Este fármaco pertence ao grupo das tetraciclina, de segunda geração, e está incluída no grupo farmacoterapêutico dos medicamentos anti-infecciosos e antibacterianos [58]. A sua atividade antibiótica de largo espectro de ação (principalmente bacteriostática) ocorre através da inibição de síntese proteica (ligação à subunidade 30S dos ribossomas de bactérias Gram-positivos e Gram-negativos) dos respetivos microrganismos [58-60].

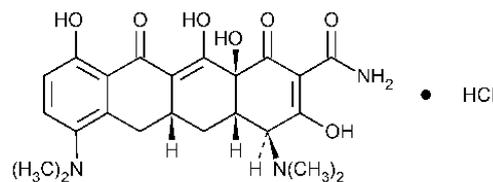


Figura 2. Fórmula molecular da minociclina ($C_{23}H_{27}N_3O_7 \cdot HCl$)

2.1.2. Indicações terapêuticas

O Cipancin 100 mg comprimidos revestidos está, particularmente, indicado nas seguintes situações [59]:

- infeções da pele e tecidos moles tais como, o acne;
- infeções da cavidade bucal (periodontites, gengivites e abscesso dentário);
- infeções do trato respiratório (bronquite aguda e crónica, abscesso pulmonar, pneumonia);
- infeções do trato urinário, nomeadamente prostatite;
- doenças sexualmente transmissíveis tais como, gonorreia, uretrite não gonocócica e doença inflamatória pélvica.

2.1.3.Outras indicações terapêuticas

Estudos recentes referem que a minociclina, além das propriedades antibióticas compreende também propriedades anti-inflamatórias, anti-oxidantes, anti-apoptóticas, de inibição da proteólise, da angiogénese e da metástase tumoral o que possibilitará o alargamento da sua atividade terapêutica [60-65]. Estas propriedades, independentes da sua atividade antimicrobiana, servem de auxílio no tratamento de distúrbios auto-imunes, como por exemplo a artrite reumatóide, as doenças inflamatórias dos intestinos, as esclerodermia e aneurismas da aorta, a metástase do cancro e a periodontite, entre outros [60-65]. A minociclina tem também demonstrado atividade neuroprotetora [65], eficácia na redução dos efeitos das lesões depois do acidente vascular cerebral (em fase crónica) [66], redução do tamanho do enfarte após a isquemia cerebral [67]. Apresenta também um efeito positivo em diversas doenças neuro degenerativas, como a doença de Parkinson [68,69], a doença de Huntington [70,71], a esclerose lateral amiotrófica [72], a doença de Alzheimer [73] esclerose múltipla [74,75].

2.1.4.Formulação

Os componentes da formulação, Cipancin 100 mg comprimidos revestidos, são apresentados na Tabela 5 [59]. O tamanho actual do lote é de 100.000 comprimidos.

Tabela 5. Matérias-primas da formulação Cipancin 100 mg comprimidos revestidos

	Constituintes do Cipancin	Função
Núcleo	Minociclina	Fármaco
	Celulose microcristalina	Aglutinante
	Carboximetilamido Sódico	Desagregante
	Lactose mono-hidratada	Diluyente
	Estearato de magnésio	Lubrificante
Revestimento	Dióxido de titânio	Agente de revestimento, opacificante
	Povidona	Desintegrante, solubilizante
	Goma Laca	Agente de revestimento
	Oleato de Sorbitano	Dispersante, emulsionante
	Amarelo de tartrazina Amarelo alaranjado	Corante
	Talco	Lubrificante, diluyente, antiglutinante

2.2. Importância para a empresa

Os Laboratórios Atral têm investido, ao longo dos anos, numa crescente e contínua melhoria da qualidade das formas farmacêuticas através da inovação e otimização das suas formulações e dos respetivos processos de fabrico.

Tendo presente o citado no parágrafo anterior, a formulação e o respetivo processo de fabrico do Cipancin 100 mg comprimidos revestidos foram intervencionados com o intuito de aumentar a sua produtividade, diminuir o tempo de cada ciclo de produção, reduzir o consumo de energia e melhorar todo o processo de modo a respeitar os requisitos ambientais. Uma das razões que motivou a otimização do processo de fabrico do Cipancin 100 mg comprimidos revestidos foi o seu volume de vendas, nos últimos 3 anos, ter aumentado de um modo crescente (Gráfico 1), cifrando-se esse aumento em 6% no período compreendido entre o ano de 2010 e o ano de 2012.

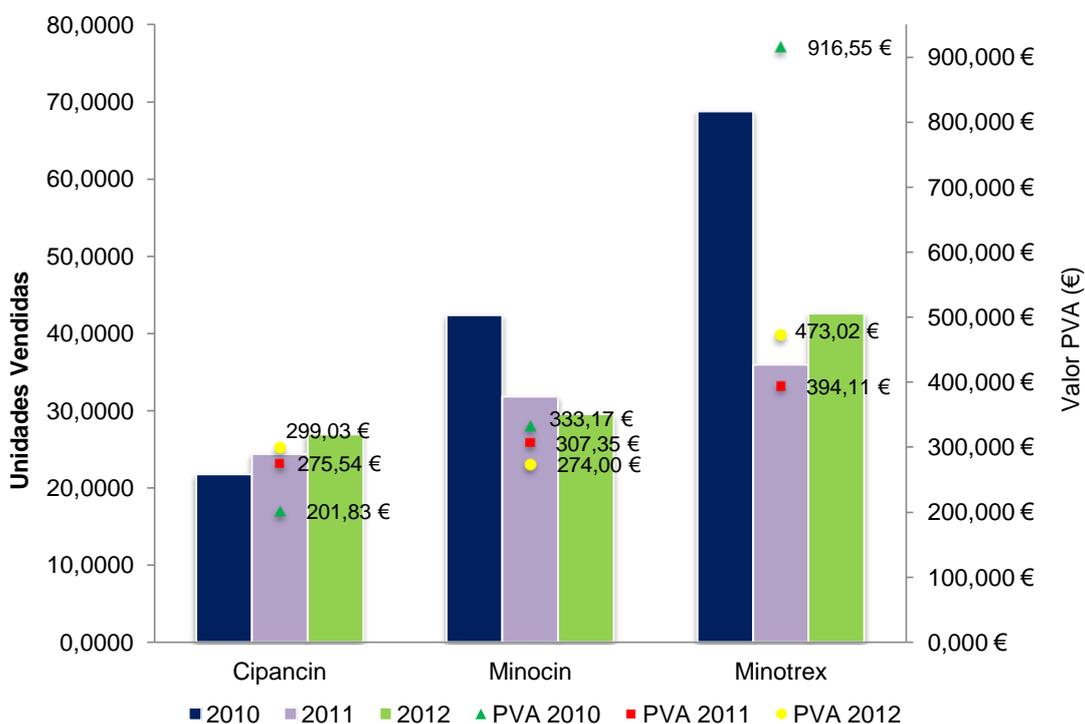


Gráfico 1. Vendas do Cipancin 100 mg comprimidos revestidos e produtos concorrentes, nos últimos 3 anos. Fonte: Health

PVA: preço de venda ao armazenista

Além do incremento verificado nas vendas do medicamento, os Laboratórios Atral têm também como objetivo a curto prazo o aumento das suas exportações através da conquista de novos mercados. Para que estes objetivos sejam exequíveis e que se consiga responder a essas necessidades, os Laboratórios decidiram aumentar o número de comprimidos produzidos em cada lote do respectivo medicamento. Para uma efetiva concretização deste propósito a formulação e todo o processo de fabrico, com especial atenção para os pontos críticos, do Cipancin 100 mg comprimidos revestidos, foram reanalisados com o intuito de melhorar a qualidade do produto, a celeridade do processo e a própria produtividade. Como resultado desta reanálise foi decidido substituir alguns excipientes da formulação por outros com melhores características de compressibilidade, revestir os núcleos através de equipamento automatizado em detrimento do equipamento manual que era o utilizado e substituir o revestimento orgânico por um revestimento aquoso. Estas alterações, além dos objetivos já citados, tiveram também como desígnios, reduzir o custo de mão-de-obra, diminuir os elevados gastos de energia e eliminar problemas ambientais causados pelo uso de solventes orgânicos.

Todo este processo de alterações e conseqüente processo de fabrico foi otimizado de modo a garantir a qualidade do Cipancin 100 mg comprimidos revestidos para que o mesmo possa continuar a ganhar posição no mercado de vendas deste tipo de medicamento.

Outra razão que contribuiu para investir na reformulação deste medicamento e do seu processo de fabrico resultou do conhecimento, obtido através de estudos recentes, com possíveis novas indicações terapêuticas como foi referido anteriormente.

Além disso, o fármaco usado no Cipancin 100 mg comprimidos revestidos tem ainda a particularidade de ser produzido na Cipan, pelo que apostar na inovação deste medicamento trará mais vantagem ao Grupo Atral.

2.3. Processo de fabrico

2.3.1. Processo de produção de Cipancin 100 mg comprimidos revestidos

O fluxograma qualitativo para a preparação da formulação Cipancin 100 mg comprimidos revestidos descreve às matérias-primas utilizadas, às etapas necessárias para a sua produção e os testes que são realizados ao longo do processo (Figura 3).

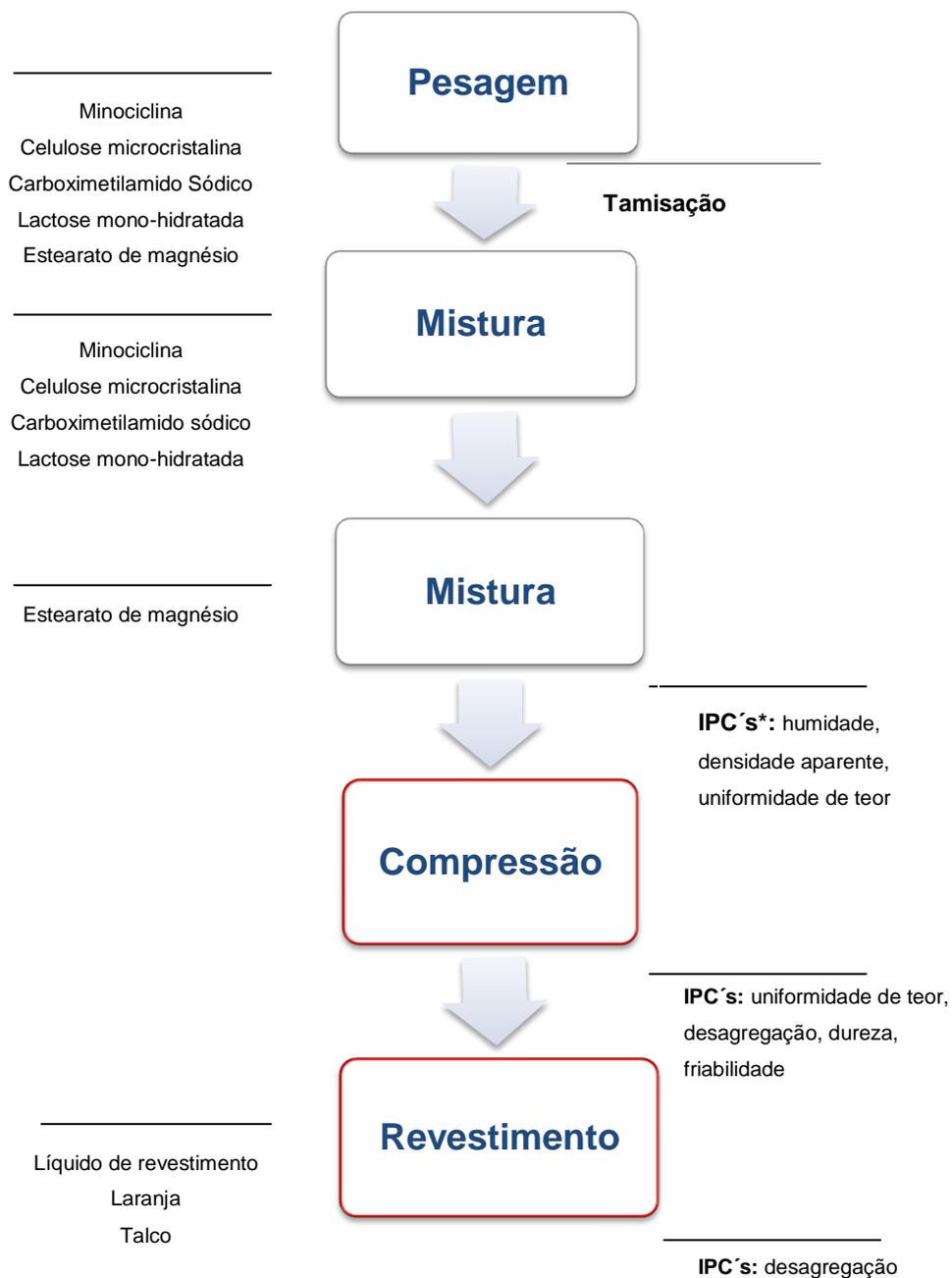


Figura 3. Fluxograma qualitativo das operações unitárias da produção de Cipancin 100 mg, comprimidos revestidos.
IPC's – In Process Control (Controlo durante a produção)

2.3.2. Revisão dos lotes produzidos nos últimos três anos

Mistura e compressão

Na fase inicial deste trabalho prático efetuou-se uma recolha dos resultados obtidos nos ensaios farmacotécnicos, realizados em lotes do Cipancin 100 mg comprimidos revestidos, produzidos nos Laboratórios Atral entre os anos de 2010 e 2012, inclusive. Este procedimento teve como principal finalidade identificar os pontos críticos que poderiam estar a diminuir a produtividade e corrigi-los de modo a inverter essa tendência, conforme citado anteriormente.

A produção de Cipancin 100 mg comprimidos revestidos é constituída por quatro etapas principais:

1. preparação das matérias-primas (pesagem e tamisação);
2. mistura das matérias-primas;
3. compressão;
4. revestimento.

As matérias-primas utilizadas para a produção dos núcleos de Cipancin 100 mg comprimidos revestidos foram apresentadas anteriormente na Tabela 5 (ver alínea 2.1.4. Formulação). A compressão de misturas, envolvendo vários componentes é um processo complexo. Para que esta operação seja bem sucedida é importante fazer os testes de controlo sobre a mistura a comprimir de modo a garantir que esta possui as características adequadas para transição à fase seguinte.

Mistura

A mistura obtida através da operação de mistura é sujeita alguns testes, incluídos no controlo em processo, que têm por finalidade assegurar que a mesma apresenta as características adequadas para a operação de compressão. Estes testes incluem o ensaio de humidade, a uniformidade de teor e a densidade aparente areada e aparente batida.

No processamento de pós a densidade aparente deve ser considerada, principalmente na operação de compressão, porque o comportamento do material está dependente deste parâmetro. Os valores da densidade aparente da mistura são apresentados na Tabela 6 e encontram-se dentro do intervalo dos valores de referência (densidade aparente areada: 0,42 a 0,50 g.cm⁻³; densidade aparente batida: 0,63 a 0,71 g.cm⁻³) [76].

Tabela 6. Média das densidades aparentes areadas e batidas (g.cm⁻³) das misturas pertencentes aos lotes produzidos entre 2010 e 2012

Misturas	Da* (g.cm ⁻³)	Db* (g.cm ⁻³)	IC (%)	RH
2010	0,50 ± 0,04	0,70 ± 0,04	29	1,40
2011	0,46 ± 0,02	0,68 ± 0,04	32	1,48
2012	0,48 ± 0,02	0,70 ± 0,05	33	1,48

média ± dp (2010, n= 6; 2011, n=11, 2012, n=12)

*medias obtidas a partir das misturas referentes a cada lote realizadas em cada ano, Da – densidade aparente areada; Db – densidade aparente batida.

Os valores da densidade aparente areada e densidade aparente batida permitiram determinar o Índice de Compressibilidade (IC) e a Razão de Hausner (RH). Estes parâmetros definem as características do material a ser processado, relativamente ao seu escoamento [77-81]. Os valores para o IC e RH apresentados na Tabela 6, referentes às misturas em análise, conotam as mesmas entre má a muito má, de acordo com a Tabela 7. Esta classificação induz que as misturas em causa apresentaram dificuldades no escoamento o que dificultou o processo de produção. Nestes casos, para obviar este problema é frequente recorrer ao uso de excipientes do tipo deslizante.

Tabela 7. Escala da capacidade de escoamento

IC (%)	Escoamento	RH
≤ 10	Excelente	1,00 – 1,11
11-15	Bom	1,12 – 1,18
16-20	Razoável	1,19 – 1,25
21-25	Aceitável	1,26 – 1,34
26-31	Mau	1,35 – 1,45
32-37	Muito mau	1,46 – 1,50
≥ 38	Péssimo	≥ 1,60

Para as mesmas misturas os valores dos outros testes efectuados (humidade e doseamento) mostraram resultados em conformidade com as especificações (Tabela 8) [76].

Tabela 8. Valores respeitantes a humidade (valor de especificação <12%) e doseamento (limites de referência entre 90 e 105%) de cada mistura realizada, referentes aos lotes produzidos em 2011 e 2012

	2011		2012	
	Humidade (%)	Doseamento (%)	Humidade (%)	Doseamento (%)
Z001	6,1	96,0	A001	6,0
Z002	5,9	99,2	A002	5,8
Z003	5,8	93,1	A003	5,9
Z004	5,8	95,1	A004	5,9
Z005	6,1	96,7	A005	6,1
Z006	6,0	94,8	A006	6,0
Z007	5,8	95,7	A007	5,9
Z008	6,3	95,9	A008	5,7
Z009	6,3	97,2	A009	6,0
Z010	6,2	95,9	A010	5,9
Z011	6,2	96,4	A011	5,8
			A012	5,9
Média	6,0 ± 0,20	96,0 ± 1,52		5,9 ± 0,11
				98,5 ± 1,99

Compressão

Relativamente à etapa de compressão os lotes analisados, correspondentes ao intervalo entre 2011 e 2012, mostraram que todos os parâmetros estavam em conformidade com as especificações (Tabela 9, 10 e 11, e Gráfico 2 e 3) [77].

Tabela 9. Resumo dos valores obtidos nos IPC's realizados aos núcleos de cada lote produzido em 2010

		2010					
Lote		X001	X002	X003	X004	X005	X006
	Especificação						
Uniformidade de massa (g)	0,213 – 0,247	0,229	0,230	0,231	0,231	0,230	0,229
Espessura (mm)	3,6 – 3,9	*	*	*	*	*	*
Desagregação (min)	≤ 15	2	2	3	3	3	3
Friabilidade (%)	≤ 1	*	*	*	*	*	*
Dureza (Kp)	4-8	4,1	4,3	4,8	4,9	6,2	4,0

*informação não disponível

A média da uniformidade de massa foi de 0,230 (desvio padrão \pm 0,03); a média da desagregação foi de 2,7 (desvio padrão \pm 0,5); relativamente a dureza obtida a média teve um valor de 4,7 (desvio padrão \pm 0,7).

Tabela 10. Condensação dos valores dos testes realizados após a etapa de compressão aos lotes produzidos em 2011

Compressão		2011										
Lote	Especificação	Z001	Z002	Z003	Z004	Z005	Z006	Z007	Z008	Z009	Z010	Z011
Uniformidade de massa (g)	0,213 – 0,247	0,231	0,230	0,232	0,230	0,231	0,232	0,232	0,229	0,230	0,230	0,229
Espessura (mm)	3,6 – 3,9	3,7	3,7	3,6	3,6	3,7	3,7	3,8	3,7	3,8	3,7	3,7
Desagregação (min)	≤ 15	1	1	6	7	5	4	5	5	5	7	5
Friabilidade (%)	≤ 1	0,14	0,17	0,06	0,05	0,05	0,06	0,19	0,09	0,34	0,29	0,34
Durezas (Kp)	4-8	5,3	5,1	7,0	4,8	5,5	5,6	5,8	5,8	4,7	5,9	5,5

A média da uniformidade de massa é de 0,231 (desvio padrão $\pm 0,001$) a média da espessura dos comprimidos foi de 3,7 (desvio padrão $\pm 0,06$); a desagregação apresentou uma média de 4,6 (desvio padrão $\pm 2,0$) a média da friabilidade foi de 0,16 (desvio padrão $\pm 0,12$); relativamente a dureza obtida a média teve um valor de 5,5 (desvio padrão $\pm 0,6$).

Tabela 11. Condensação dos valores dos testes realizados após a etapa de compressão aos lotes produzidos em 2012

Compressão		2012											
Lote	Especificação	A001	A002	A003	A004	A005	A006	A007	A008	A009	A010	A011	A012
Uniformidade de massa (g)	0,213 – 0,247	0,230	0,231	0,230	0,232	0,230	0,231	0,232	0,232	0,229	0,231	0,230	0,230
Espessura (mm)	3,6 – 3,9	3,7	3,7	3,6	3,7	3,7	3,7	3,7	3,7	3,7	3,7	3,7	3,7
Desagregação (min)	≤ 15	5 a 6	4 a 6	4 a 6	7	4	9	5	4 a 6	1	5 a 6	4 a 5	1
Friabilidade (%)	≤ 1	0,1	0,1	0,3	0,04	0,1	0,1	0,06	0,01	0,2	0,1	0,12	0,01
Durezas (Kp)	4-8	3,9	4,4	5,4	4,9	5,5	5,8	5,7	5,5	5,3	6,1	5,6	5,4

A média da uniformidade de massa dos comprimidos foi de 0,231 (desvio padrão $\pm 0,001$), da espessura dos comprimidos foi de 3,7 (desvio padrão $\pm 0,02$); a média da desagregação foi de 4,6 (desvio padrão $\pm 2,3$), a friabilidade teve uma média foi de 0,10 (desvio padrão $\pm 0,08$) e, relativamente a dureza obteve-se uma média de 5,2 (desvio padrão $\pm 0,6$).

Paralelamente foram realizadas as cartas de controlo referentes ao parâmetro dureza, nos anos onde se verificou maior número de lotes produzidos. Os Gráficos 2 e 3 mostram que as médias das durezas obtidas se encontram dentro do intervalo de 4 e 8 Kp [77].

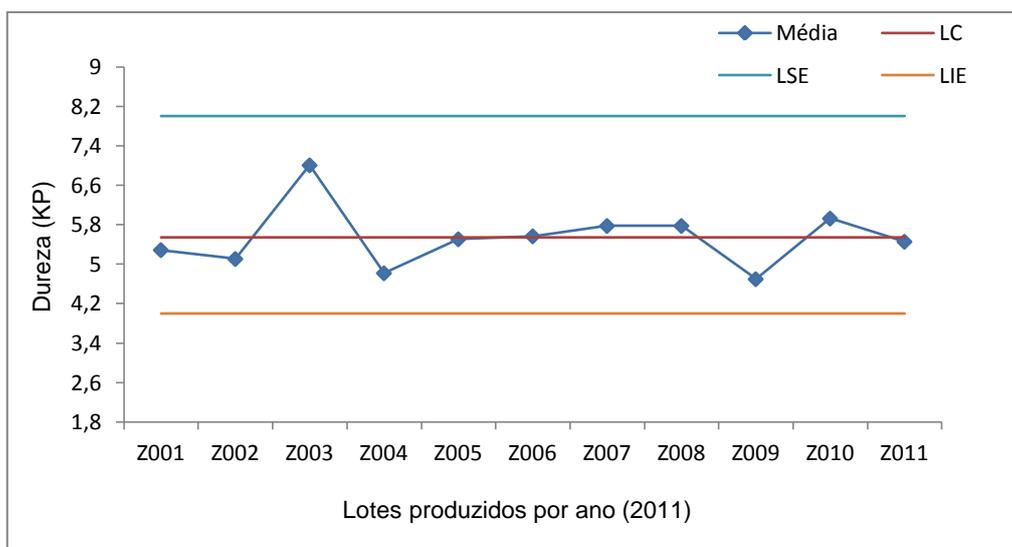


Gráfico 2. Carta de controlo de durezas dos núcleos de Cipancin 100 mg comprimidos revestidos, referente aos lotes produzidos no ano 2011.

Média dos valores de durezas obtidas durante os testes de controlo em processo; LC: limite de controlo; LSE: limite superior de especificação; LIE; limite inferior de especificação

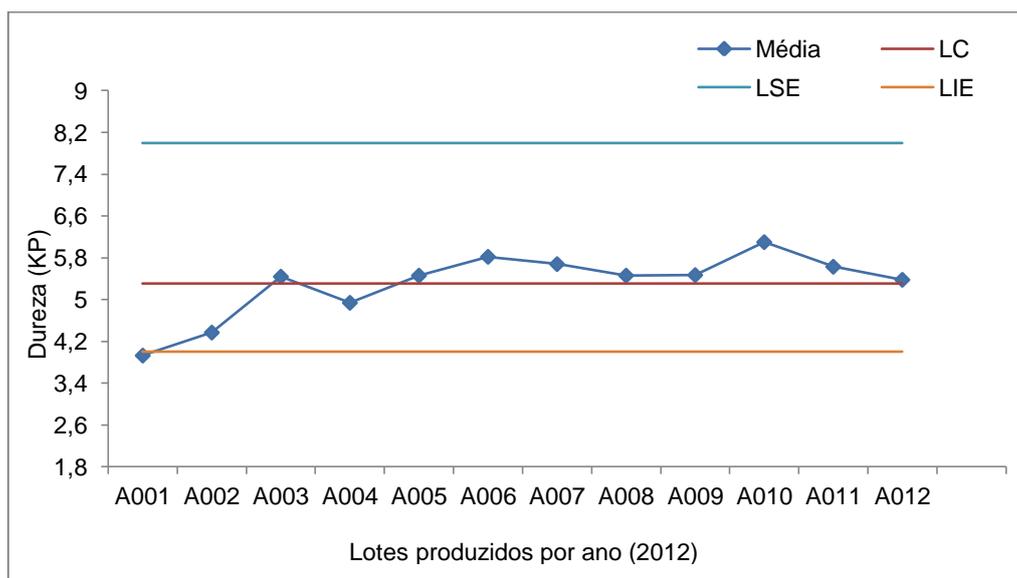


Gráfico 3. Carta de controlo de durezas dos núcleos de Cipancin 100 mg comprimidos revestidos referente aos lotes produzidos durante o ano de 2012.

Média dos valores de durezas obtidas durante os testes de controlo em processo; LC: limite de controlo; LSE: limite superior de especificação; LIE; limite inferior de especificação.

Tempo de compressão

Verificou-se que o tempo necessário na etapa de compressão para obtenção de um lote de comprimidos se cifrou em aproximadamente 10 horas, com o envolvimento de um colaborador.

Revestimento

Terminada a operação de compressão os núcleos (comprimidos) obtidos são caracterizados e em seguida submetidos à operação de revestimento. Até à conclusão deste trabalho prático o processo de revestimento destes núcleos tem sido realizado numa bacia de revestimento tradicional, utilizando um revestimento orgânico cor de laranja (a composição do revestimento consta da Tabela 5) aplicado manualmente. O processo decorre com a aplicação de sucessivas camadas de líquido de revestimento até se alcançar uma película uniforme e de espessura pretendida. A realização deste processo, numa bacia tradicional, tem como desvantagem a obrigatoriedade de aplicar dez camadas do líquido de revestimento (massa dos comprimidos, ± 250 mg) intercaladas entre cada uma, por uma etapa de secagem de duas horas. Concluídas as dez aplicações, a última etapa de secagem demora 12 horas para garantir que a evaporação do solvente seja completa. Todas estas etapas de aplicação de camadas e respetivas secagens tornam o processo muito moroso e o produto acabado economicamente pouco viável.

Tempo de revestimento

Para se conseguir atingir a massa pretendida dos comprimidos o líquido de revestimento é aplicado dez vezes, conforme já referido. Como cada aplicação demora cerca de 15 minutos, intercaladas entre cada uma por uma etapa de secagem (estufa) de 2 horas, sendo a última de 12 horas, o tempo necessário para revestir um lote de comprimidos de Cipancin 100 mg comprimidos revestidos equivale a 4 dias (≈ 32 horas), com a intervenção de dois operadores.

2.4. Proposta de inovação e melhoria contínua

A revisão ao processo de fabrico de Cipancin 100 mg comprimidos revestidos permitiu concluir que a etapa de compressão bem como a etapa de revestimento necessitavam de muitas horas para serem processadas, o que encarecia substancialmente o custo do próprio processo de produção. Como consequência o custo do produto acabado tornava-se inabarcável para assegurar uma justificada rentabilidade. Perante esta realidade os Laboratórios Atral providenciaram uma reformulação destes comprimidos revestidos e um reprocessamento da própria linha de produção com o objetivo de reduzir o tempo necessário a sua execução, tornando deste modo o processo economicamente mais viável (produto acabado com um valor de custo mais baixo).

2.4.1.Compressão

O aparecimento de novos excipientes, com características mais adequadas para compressão direta, do que os seus anteriores congêneres, tem ocorrido nos últimos anos, sendo a Indústria Farmacêutica um dos principais alvos para a sua utilização. A sua comercialização depois de devidamente autorizados pelas respetivas Entidades Reguladoras tem levado várias Indústrias a reformular as suas formulações mais antigas com o intuito de melhorar a qualidade do produto farmacêutico e tornar o seu processamento economicamente mais viável.

A formulação do Cipancin 100 mg comprimidos revestidos e a sua produção que teve vigência nos Laboratórios Atral até a conclusão do trabalho prático que originou esta tese apresentava, conforme já descrito, pontos desfavoráveis que encareciam o produto acabado. Um dos pontos que causava dificuldades de processamento era o mau ou muito mau escoamento das misturas destinadas à compressão. A introdução de novos excipientes (características de compressibilidade mais adequadas), em substituição dos da formulação original, teve como finalidade eliminar este ponto desfavorável e melhorar também as propriedades do núcleo, mais especificamente a dureza. Assim, esta alteração consistiu na substituição da lactose monohidratada e da celulose microcristalina 101 pela tabletose 80 e pela celulose microcristalina 12, respetivamente.

2.4.2.Revestimento

A etapa do revestimento também foi melhorada. O trabalho prático ao qual se reporta esta tese utilizou o revestimento automático em detrimento do processo manual, o qual era incompatível com o aumento do lote. Esta alteração teve como finalidade reduzir as horas necessárias para efetuar esta operação e assim diminuir também os custos inerentes ao próprio processo. Adicionalmente também foi alterado o revestimento orgânico por um revestimento aquoso. A alteração deve ter em consideração as propriedades do núcleo

(sensibilidade à humidade), de modo a garantir a sua estabilidade. Outro aspeto a ter em conta, na escolha dos componentes para o novo revestimento é que os mesmos proporcionem as características estéticas, nomeadamente a coloração laranja.

O aumento do custo dos solventes orgânicos, da mão-de-obra e da energia e as próprias restrições ambientais ao uso destes solventes têm levado as Indústrias Farmacêuticas a procurar alternativas mais económicas e menos poluentes.

2.5. Materiais e métodos

2.5.1. Estudo dos excipientes

Para a substituição dos excipientes com a finalidade de melhorar o processamento (mistura, compressão) da formulação Cipancin 100 mg comprimidos revestidos, o formulador considerou os excipientes que se encontravam em maior percentagem, visto ser estes que determinam as características da mistura a ser processada. Na seleção dos excipientes foi considerada a celulose microcristalina 200 para ser utilizada em formulação para compressão, devido ao seu reduzido teor de humidade, e às suas excelentes propriedades de escoamento. No entanto, verificou-se que o fármaco tem uma gama de humidade até 7% e por isso a mistura final poderia ter falta de humidade o que poderia acarretar problemas para a execução da compressão. Também, após uma análise da granulometria da celulose microcristalina 200 verificou-se que este excipiente possuía um tamanho de partícula relativamente elevado (aproximadamente 250 µm) comparativamente aos outros componentes da formulação, o que poderia conduzir a fenómenos de segregação [78]. Perante estas inconformidades a celulose microcristalina 200 foi preterida por escolha da celulose microcristalina 12, a qual apresentava uma granulometria mais similar aos outros constituintes da mistura. Assim os novos excipientes introduzidos na formulação não diferiram quimicamente dos seus anteriores congêneres (celulose microcristalina 101 e lactose-monohidratada), apenas diferenciando-se deles por possuírem características de compressibilidade mais adequadas, evitando a obrigatoriedade de alterar o AIM.

Materiais

A Tabela 12 [79,80] apresenta as funções e algumas das características dos vários excipientes (antigos, novos), destacando-se as propriedades favoráveis de escoamento e compressibilidade dos novos excipientes propostos. É ainda apresentado na Tabela 13, alguns dados teóricos sobre a celulose microcristalina 101, e a celulose microcristalina 12.

Tabela 12. Características dos excipientes utilizados

Excipientes	Funções/Características
Antigos	
Celulose microcristalina 101	Diluyente, desintegrante, adsorvente / Razoável compressibilidade
Lactose mono-hidratada	Diluyente / Fraca compressibilidade
Novos	
Celulose microcristalina 12	Diluyente, desintegrante, adsorvente / Elevadas propriedades de fluxo na compressão
Tabletose 80	Diluyente / Bom escoamento e compressibilidade

Tabela 13. Dados teóricos das celulosas em estudo

Excipientes	Densidade aparente areada (g/cm ³)	Tamanho de partícula (µm)
Celulose microcristalina 101	0,30-0,36	180
Celulose microcristalina 12	0,26-0,31	65

As propriedades dos excipientes analisadas foram a densidade aparente areada, a densidade aparente batida e a granulometria.

A capacidade de escoamento tem uma natureza complexa, pelo que se torna extremamente difícil definir um índice único, que possa ser usado de uma maneira universal para caracterizar esta propriedade no material em análise. O Índice de Compressibilidade (IC) e a Razão de Hausner (RH), que caracterizam esta propriedade têm demonstrado serem bons indicadores do escoamento e da compressibilidade do material em análise. Os valores obtidos referentes a densidade aparente e a densidade batida permitiram calcular o IC e a RH.

Embora não seja um método extremamente rigoroso, a sua base consiste em determinar o volume aparente areado, antes da compactação (V_0) e o volume aparente batido, depois da compactação (V_f). Para a análise do tamanho de partículas dos excipientes realizou-se um ensaio granulométrico, que permitiu definir a dimensão das partículas dos seus componentes. [81-85].

Densidade

A densidade aparente de uma amostra a granel (densidade aparente areada) é determinada por medição do volume que uma determinada massa do material ocupa numa proveta graduada. O volume ocupado pela mesma massa depois da proveta ser sujeita a um determinado número de batimentos possibilita o cálculo da densidade aparente batida. Para cada excipiente em estudo foi realizado um ensaio (n=1) [86].

a) Densidade aparente areada

Para conhecimento da densidade aparente dos diferentes materiais introduziu-se uma massa de 100 g numa proveta de vidro graduada. O volume aparente areado (V_0) foi lido e a densidade aparente areada foi calculada a partir da equação [87]:

$$\rho = \frac{m}{V} \quad \text{equação (1)}$$

onde, m é a massa e V o volume da amostra.

b) Densidade aparente batida

Para determinar a densidade aparente batida dos diferentes materiais foi introduzida uma massa de 100 g numa proveta de vidro graduada. As leituras do volume foram lidas em função do número de batimentos (0, 250 e 500), os quais foram representados por V_0 , V_{250} , V_{500} . A compactação foi feita no aparelho *DISTEK TD-1020*, EUA. Os volumes aparentes batidos foram lidos e as respetivas densidades aparentes batidas foram calculadas através da seguinte equação:

$$\rho_f = \frac{m}{V_{500}} \quad \text{equação (2)}$$

onde, ρ_f é a densidade aparente batida, m é a massa da amostra e V_{500} é o volume da amostra após 500 batimentos.

Como referido, os valores obtidos referentes à densidade aparente areada e à densidade aparente batida permitem calcular o IC e a RH.

c) Índice de compressibilidade

Através do IC torna-se possível avaliar as características de compressibilidade dos materiais. Normalmente, os materiais cujo IC é inferior a 15% apresentam boas características de compressão, contrariamente aos que apresentam um IC superior a 25% (Tabela 7). Este parâmetro pode ser calculado pela seguinte equação [81, 84, 88-91]:

$$IC = \frac{V_0 - V_f}{V_0} \times 100 \quad \text{equação (3)}$$

onde V_0 é o volume aparente areado (granel) e V_f é o volume aparente batido (final)

d) Razão de Hausner

A RH permite avaliar a facilidade de escoamento do material a ser processado [89, 90]. Valores inferiores a 1,25 indicam boas propriedades de escoamento e boas características de compressibilidade (Tabela 7) [84, 88, 91, 92]. A RH é calculada pela seguinte equação:

$$RH = \frac{\rho_f}{\rho_0} \quad \text{equação (4)}$$

onde, ρ_0 é a densidade aparente areada (inicial) e ρ_f é a densidade aparente batida (final).

Análise da granulometria

A caracterização da granulometria do material é determinada por tamisação. O tamanho das partículas é definido em função do número de tamises utilizados, exprimindo-se o seu valor em percentagem (m/m) do material que fica retido entre os tamises utilizados.

A determinação do tamanho das partículas dos excipientes foi realizada num conjunto de 6 tamises de diferentes aberturas de malha (1000, 500, 250, 150, 75, 63 μm e a base), assente na placa vibratória (*Retsch As 200*, Alemanha) e sujeito a uma amplitude de 60, durante 5 minutos. Para a realização do ensaio foram pesados 10 g de cada excipiente e colocados, individualmente, no tamis de maior malha (1000 μm). Terminada a operação a massa retida em cada um dos tamises foi pesada e a sua quantidade foi expressa, em percentagem, relativamente à massa inicial analisada [27].

2.5.2. Produção dos núcleos

Depois de confirmada a adequabilidade da celulose microcristalina 12 e da tabletose 80 estes excipientes foram introduzidos na formulação Cipancin 100 mg comprimidos revestidos para produção dos núcleos. Produziram-se três lotes industriais (B002, B003 e B004) de núcleos, utilizando as matérias-primas referidas na Tabela 14.

Tabela 14. Matérias-primas utilizadas na produção dos núcleos

Matéria-prima	Função
Minociclina	Fármaco
Celulose microcristalina 12	Diluyente
Carboximetilamido Sódico	Desagregante
Tabletose 80	Diluyente
Estearato de magnésio	Lubrificante

2.5.2.1. Mistura

Todas as matérias-primas presentes na Tabela 4 foram tamisadas no equipamento, (Russell Sieve, Inglaterra) com abertura de malha de 144 malhas.cm⁻². Em seguida foram pesadas e introduzidas num misturador cilíndrico, Portugal. O estearato de magnésio foi tamisado no mesmo tamis antes de ser adicionado à mistura anterior. A mistura foi sujeita a um tempo determinado para permitir uma distribuição homogénea deste lubrificante hidrófobo (anti-aderente) [76].

2.5.2.1.1. Análise da mistura no misturador para compressão

A caracterização da mistura foi realizada de acordo com o referido anteriormente, no item “*Estudo dos excipientes*” (ver alínea 2.5.1). Basicamente determinou-se as densidades aparentes, para através dos valores obtidos estimar o IC e RH. Sobre as amostras (n = 3) de cada lote em estudo colhidas em pontos distintos do misturador foram realizados 3 ensaios.

2.5.2.2. Compressão

Depois da mistura obtida e a mesma se encontrar em conformidade com as especificações (ensaios de controlo durante o processo) seguiu-se a fase de compressão. Esta operação foi realizada numa máquina de compressão rotativa Killian RL 42622587, Alemanha, constituída por 15 punções circulares côncavas de 9 mm e com uma velocidade de produção de 25000 comprimidos/hora, (Figura 4) [77].

A operação de compressão compreendeu as seguintes fases:

1. Abastecimento do alimentador, tremonha (depósito da máquina de compressão) com a mistura;
2. Ajustamento da massa, de acordo com a massa teórica do comprimido (núcleo = 230 mg) e com limites definidos.

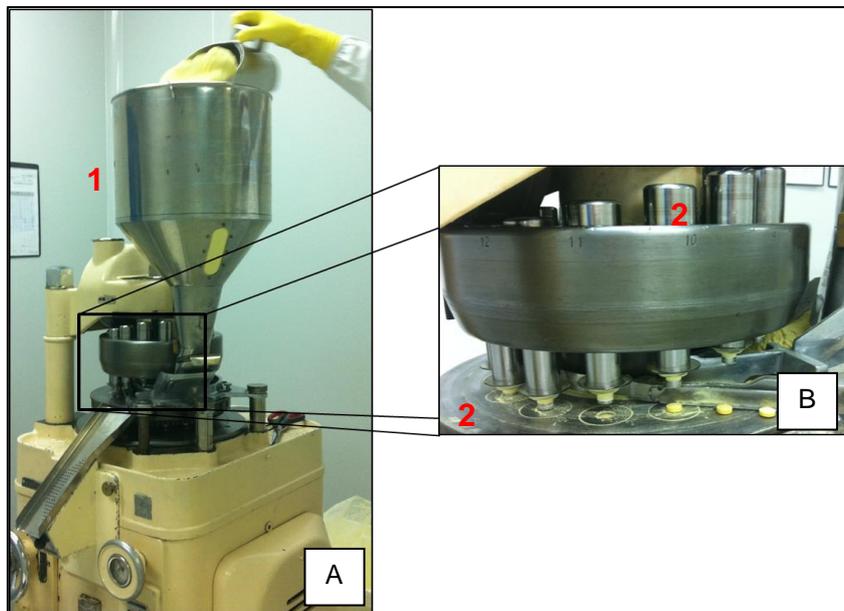


Figura 4. A) Máquina rotativa, com identificação do alimentador (1); B) matrizes e punções circulares côncavas da máquina rotativa (2)

2.5.3. Realização dos testes de controlo em processo na etapa de compressão

Os testes de controlo em processo efetuados na operação de compressão, compreendem os ensaios de uniformidade de massa, espessura, desagregação, dureza e friabilidade [77]. Estes testes garantem que as características dos comprimidos (núcleos) obtidos se mantêm dentro dos limites de especificação. Dos vários testes realizados destacam-se:

- uniformidade de massa – os comprimidos (núcleos) foram pesados individualmente ($n = 15$), numa balança Mettler Toledo PG203-S, Canadá, depois de serem colhidos no início da compressão e em seguida em intervalos de 1 hora [93]. O número de núcleos corresponde ao número de punções da máquina rotativa;
- espessura – os comprimidos (núcleos) ($n = 15$) foram estimados em relação a este parâmetro, em intervalos de uma hora, com o auxílio de um paquímetro Stainless Hardened Bocchi, Itália (limite entre 3,6 – 3,9 mm) [77];
- dureza (dureza) – a resistência dos comprimidos (núcleos) ($n=15$) foi determinada, em intervalos de uma hora, por uma força aplicada axialmente através de um equipamento ERWEKA, Alemanha. Os limites de controlo da dureza são 4-8 Kp [94];

-desagregação – o tempo de desagregação dos núcleos (n = 6) foi determinado num aparelho Erweka, Alemanha, utilizando água como meio de desagregação, mantida à temperatura de 37 ± 1 °C; (especificação ≤ 15 min) [95].

-friabilidade – este ensaio permite avaliar a perda de pós da superfície dos comprimidos (núcleos) quando sujeitos a rolamento, dando informações sobre a qualidade das misturas que lhes deram origem; os comprimidos (núcleos) (n = 15), depois limpos para retirar poeiras, foram pesados e em seguida submetidos a 1 ciclo de 100 rotações num friabilómetro ERWEKA, Alemanha; terminado o ensaio os núcleos foram novamente limpos e posteriormente pesados; a diferença entre o peso inicial e o peso final representa a friabilidade e é expressa em percentagem, em função do pó perdido [96]. O limite máximo aceitável é de $\leq 1\%$ e o seu cálculo é feito de acordo com a seguinte equação:

$$f = \frac{M_i - M_f}{M_i} \times 100 \quad \text{equação (5)}$$

onde, M_i é a massa inicial dos comprimidos (núcleos) e M_f corresponde á massa final dos mesmos, em mg [96].

2.5.4.Revestimento

Materiais

Para escolher o melhor revestimento aquoso realizaram-se quatro experiências, designadas por A, B, C e D. Cada experiência correspondeu a um revestimento de diferente composição, conforme a Tabela 15.

Tabela 15. Composição dos revestimentos em estudo

Constituintes dos revestimentos			
Revestimento A	Revestimento B	Revestimento C	Revestimento D
Hipromelose	Amido modificado	Hipromelose	Hipromelose
Talco	Talco	Talco	Talco
Ácido esteárico	Poliol	Dióxido de titânio	Dióxido de titânio
Amido modificado	Lecticina de soja	Poliétilenoglicol	Poliétilenoglicol
Poliol	Dióxido de Titânio	Sunset yellow	Sunset yellow
Lecticina de soja	Riboflavina	Riboflavina	Riboflavina
Celulose microcristalina	FD&C Yellow 6 Aluminum lake Sunset yellow FCF	Allura red	Allura red
Dióxido de Titânio		Óxido de ferro amarelo	Óxido de ferro amarelo
Riboflavina		Óxido de ferro vermelho	Óxido de ferro vermelho
FD&C Yellow 6 Aluminium lake Sunset yellow FCF		Polidextrose	Hidroxipropilcelulose

Revestimentos:

A – baseia-se na aplicação de dois tipos de líquido para revestimento; a primeira camada confere proteção contra a humidade e a segunda camada tem como principal função conferir as propriedades estéticas desejadas, principalmente a cor idêntica à conferida pelo revestimento orgânico;

B - consiste apenas na aplicação de uma camada de revestimento que permite conferir ao fármaco as características estéticas pretendidas, não possui a camada específica que confere proteção à humidade (Tabela 16).

C - consta na aplicação de uma camada de revestimento, cuja constituição permite a coloração pretendida. Não confere protecção à humidade.

D – consiste na aplicação de uma camada de revestimento, que confere as características estéticas pretendidas (a cor), com a presença de um componente específico para conferir ao fármaco protecção contra a humidade.

As experiências foram agrupadas em 2 grupos. O grupo onde se incluiu o revestimento A e B e o grupo com o revestimento C e D. As principais diferenças entre cada um dos revestimentos agrupados consiste na presença de um revestimento que permite conferir proteção para a humidade em detrimento ao outro que não tem essa particularidade. As composições dos diferentes revestimentos encontram-se descritas na Tabela 17 e 18 [78,97].

Tabela 16. Aplicação dos revestimentos das experiências A e B

	Revestimento A	Revestimento B
1º aplicação	Líquido de revestimento de proteção à humidade	-
2º aplicação	Líquido de revestimento laranja	Líquido de revestimento laranja

Tabela 17. Constituição dos revestimentos das experiências A e B

Líquido de revestimento	Constituintes	Função
Proteção para a humidade	Hipromelose	Agente de revestimento, agente de suspensão; espessante, aumento da viscosidade
	Celulose microcristalina	Adsorvente, agente de suspensão, diluente
	Ácido esteárico	Solubilizante, emulsionante, lubrificante
	Amido modificado	Diluente, espessante
	Talco	Aglutinante, lubrificante
Mistura Laranja	Poliol	Mascarar sabores desagradáveis, adoçante
	Lecticina de soja	Emulsionante e solubilizante
	Dióxido de Titânio	Agente de revestimento, opacificante Pigmentação
	Riboflavina	Corante
	FD&C Yellow 6 Aluminum lake Sunset yellow FCF	Corante

A Tabela 18 apresenta a constituição dos revestimentos das experiências C e D [78, 97], que como se pode observar, apenas diferem um do outro pela presença da Polidextrose no revestimento C e da Hidroxipropilcelulose no revestimento D.

Tabela 18. Constituição dos revestimentos das experiências C e D

Constituintes	C	D	Função
Hipromelose	x	x	Agente de revestimento, agente de suspensão; espessante, aumento da viscosidade
Talco	x	x	Diluyente, lubrificante.
Dióxido de titânio	x	x	Opacificante, pigmentação.
Polietilenoglicol	x	x	Molhante, tensoactivo, lubrificante
Sunset yellow	x	x	Corante
Riboflavina	x	x	Corante
Allura red	x	x	Corante
Óxido de ferro amarelo	x	x	Corante
Óxido de ferro vermelho	x	x	Corante
Polidextrose	x		Agente de revestimento, aumento de viscosidade, aglutinante, humectante
Hidroxipropilcelulose		x	Agente de revestimento, emulsificante, estabilizador, aglutinante

2.5.4.1. Operação de revestimento

As experiências com os revestimentos A e B não foram realizadas nos Laboratórios Atral, pelo que nesta tese apenas serão enunciados os procedimentos referentes às experiências C e D. A designação e a quantidade dos revestimento e das matérias-primas são referidas na Tabela 19.

Tabela 19. Designação e quantidade das matérias-primas utilizadas nas experiências piloto dos revestimentos C e D

Experiência C		Experiência D	
Matéria-prima	Massa	Matéria-prima	Massa
Núcleos	1000 g	Núcleos	1000 g
Revestimento C	240 g	Revestimento D	240 g
Água purificada	1172 ml	Água purificada	1172 ml

*as quantidades utilizadas foram pesadas em excesso

As experiências foram realizadas individualmente. Depois da pesagem de cada um dos componentes presentes na Tabela 19 ambas as experiências seguiram o procedimento descrito a seguir.

Métodos

- 1- Preparação do líquido de revestimento aquoso:
 - pesar 1172 ml de água;
 - adicionar o pó de revestimento;
 - agitar durante 45 min;
 - tamisar por um tamis de 3000 malhas.cm⁻³
- 2- Introduzir os núcleos na bacia de revestimento para aquecimento prévio, durante 40 min;
- 3- Revestir com ajuda da pistola de revestimento, controlando a massa dos núcleos até se atingir a massa especificada (± 250 mg) [98];
- 4- Retirar os comprimidos revestidos da bacia.

O líquido de revestimento preparado tem 17% de percentagem de peso de sólido (recomendação do fabricante).

Para a realização dos revestimentos utilizou-se uma bacia de revestimento tradicional, Portugal (Figura 5), de capacidade 1,5 Kg destinada à produção de um lote piloto. As condições do processo foram o mais próximo possível das condições utilizadas na Accelacota (equipamento automático utilizado para realizar os revestimentos aquosos) (Tabela 20). A quantidade de líquido de revestimento foi controlada com a pesagem frequente dos comprimidos (até estes atingirem o aumento de peso previsto por composição, $\pm 8,5\%$).



Figura 5. Experiência piloto de revestimento aquoso

1-Líquido de revestimento aquoso; 2-bacia de revestimento (tradicional); 3-entrada de ar quente; 4-despoeiador; 5-pistola de revestimento automático.

Tabela 20. Condições na experiência de revestimento

Parâmetro	Condições
Temperatura do ar de insuflação (°C)	≈ 90
Temperatura do produto (ar de exaustão) (°C)	≈ 40
Velocidade da bacia (rpm)	45
Débito do líquido de revestimento (g/min)	100

Terminada a operação de revestimento os comprimidos revestidos seguiram para a linha de acondicionamento primário.

2.5.5. Estabilidade do medicamento revestido

Os ensaios de estabilidade permitem avaliar de que forma a qualidade do produto revestido se mantém ao longo do tempo, sob a influência de diferentes fatores ambientais.

Para realização deste ensaio, os comprimidos revestidos, acondicionados em blisters, foram armazenados em câmaras de estabilidade, de acordo com diferentes condições descritas na Tabela 3, e a sua análise para testar este parâmetro foi efetuada do seguinte modo:

- condições iniciais (tempo 0) – para todas as amostras;
- condições ensaio de estabilidade (cada tempo de análise) – retiraram-se amostras das câmaras de estabilidade para execução dos respetivos testes.

Os ensaios de estabilidade referentes às experiências designadas por A, B e C, foram também realizados a 1, 3 e 6 meses, nas amostras armazenadas nas diferentes condições de estabilidade. Para o revestimento D apenas foram realizados ensaios, para além do tempo 0, depois de um mês de armazenagem em condições de estabilidade (Tabela 21).

Os ensaios de estabilidade referentes às condições aceleradas (40 °C e 75% HR) concluíram-se durante o período em que vigorou este trabalho prático excepto para a experiência com o revestimento D, devido ao tempo designado para o projeto serem de 6 meses e esta ter sido feita posteriormente.

Para as restantes condições em estudo (25 °C e 60% HR e 30 °C e 65% HR) os ensaios de estabilidade estão previstos até aos 24 meses de acordo com o programa do estudo de estabilidade do produto em questão ou até a selecção do revestimento mais adequado.

Tabela 21. Condições de armazenamento para os ensaios da estabilidade dos diferentes revestimentos A, B, C e D

Tempo (mês)	Condições de armazenamento			
	A	B	C	D
0	Condições iniciais	Condições iniciais	Condições iniciais	Condições iniciais
1	40 °C e 75% HR	40 °C e 75% HR	40 °C e 75% HR	40 °C e 75% HR
3	25 °C e 60% HR	25 °C e 60% HR	25 °C e 60% HR	a decorrer
	30 °C e 65% HR	30 °C e 65% HR	30 °C e 65% HR	
	40 °C e 75% HR	40 °C e 75% HR	40 °C e 75% HR	
6	25 °C e 60% HR	25 °C e 60% HR	25 °C e 60% HR	a decorrer
	30 °C e 65% HR	30 °C e 65% HR	30 °C e 65% HR	
	40 °C e 75% HR	40 °C e 75% HR	40 °C e 75% HR	

Métodos

Conforme exposto no item das estabilidades (*ver alínea 1.5.8*), os ensaios de estabilidade realizados num medicamento dependem das suas características físico-químicas e da forma farmacêutica em que está apresentado. Cada amostra, sujeita às diferentes condições ambientais (Tabela 21), foi analisada de acordo com os ensaios (Tabela 4), e descritos na monografia analítica deste produto [99,100].

Tabela 22. Método de referência e especificações dos ensaios realizados

Ensaio	Método/Referência	Especificações
Descrição	Visual	Comprimido revestido, cor de laranja
Identificação (Minociclina)	HPLC	Positiva
Dissolução	UV	Q = 75% aos 45 min
Teor em água	KF	≤ 12,0%
Doseamento (Minociclina)	HPLC	90,0 – 115,0 mg/comprimido
Substâncias aparentadas	HPLC	Epi-minociclina: ≤ 2% Outas substâncias individualmente: ≤ 1,2% Total de outras substâncias: ≤ 2%

Ensaio:

- carateres organoléticos de cada amostragem foram observados e registados [98,99];
- identificação do fármaco foi realizado de acordo com o método descrito na monografia analítica do medicamento [98,99];
- dissolução foi realizada para cada uma das amostras dos comprimidos revestidos num aparelho Erweka DT 600, Alemanha, utilizando água purificada como meio de dissolução, nas condições definidas [98,99];
- teor de humidade para cada amostra foi realizada, num aparelho Metrohm: 890 Titrando, 803 Ti Stand, Suíça [98,99];
- o doseamento, e a determinação das substâncias aparentadas utilizou-se o método da cromatografia líquida de alta resolução (HPLC), e foram realizados num equipamento Agilent 1100 series, Alemanha [98,99];

2.6. Resultados e discussão

2.6.1. Excipientes em estudo

A densidade e a granulometria exercem grande influência nas propriedades físicas da mistura final (escoamento e compressibilidade), refletindo-se como é compreensível na operação da compressão.

Densidade aparente areada e densidade aparente batida

Os valores obtidos da densidade aparente areada e densidade aparente batida encontram-se apresentados na Tabela 23.

Tabela 23. Valores referentes à densidade aparente areada, densidade aparente batida, índice de compressibilidade e razão de Hausner, dos excipientes em estudo (antigos e novos)*.

Excipientes	Da (g.cm ⁻³)	Db (g.cm ⁻³)	IC (%)	RH
Celulose microcristalina 101	0,32	0,44	26,3<	1,36
Lactose mono-hidratada	0,45	0,72	33,3	1,50
Celulose microcristalina 12	0,35	0,46	24,1	1,32
Tabletose 80	0,60	0,76	21,4	1,27

*valores obtidos numa única determinação

Da – densidade aparente areada; Db – densidade aparente batida

Os excipientes comuns utilizados apresentam uma densidade pouco adequada para a compressão. Os valores referentes à densidade aparente areada e batida permitiram obter valores de IC e RH para a celulose microcristalina 101 e para a lactose monohidratada, os quais correspondem à classificação de má a muito má na escala de escoamento. Estes resultados demonstram um mau escoamento para o subsequente processo de compressão. Por outro lado, a celulose microcristalina 12 bem como a tabletose 80 mostraram valores de densidade aparente areada e batida mais adequados para a realização da compressão. Os valores de IC e RH obtidos para os excipientes novos situaram-se no intervalo de 21-25 (%) para o IC e 1,26 – 1,34 para o RH (Tabela 7), demonstrando características de compressibilidade aceitáveis.

Análise granulométrica

A distribuição de tamanho das partículas dos excipientes em estudo afeta vários parâmetros da mistura, tais como, o seu escoamento e a sua posterior compactação. Além disso, esta característica também influencia o tempo de desagregação, a dureza e a friabilidade dos comprimidos obtidos, bem como o perfil de libertação do fármaco neles contido [101,102]. A Tabela 24 apresenta para cada uma das amostras em estudo a fração retida entre cada um dos tamises.

Tabela 24. Fração (%) retida de cada um dos excipientes em estudo (antigos e novos) entre cada tamis

Tamanho tamis	Celulose microcristalina 101	Lactose mono-hidratada	Celulose microcristalina 12	Tabletose 80
1000 µm	0,0	0,0	0,0	0,0
500µm	0,2	0,3	0,1	2,2
250µm	0,7	2,2	18,2	28,9
125µm	3,9	71,6	42,9	33,7
75µm	19,1	1,7	18,3	12,2
63µm	11,6	10,2	4,8	5,8
45µm	37,2	11,8	8,1	8,5
< 45µm	29,9	1,8	9,2	8,6

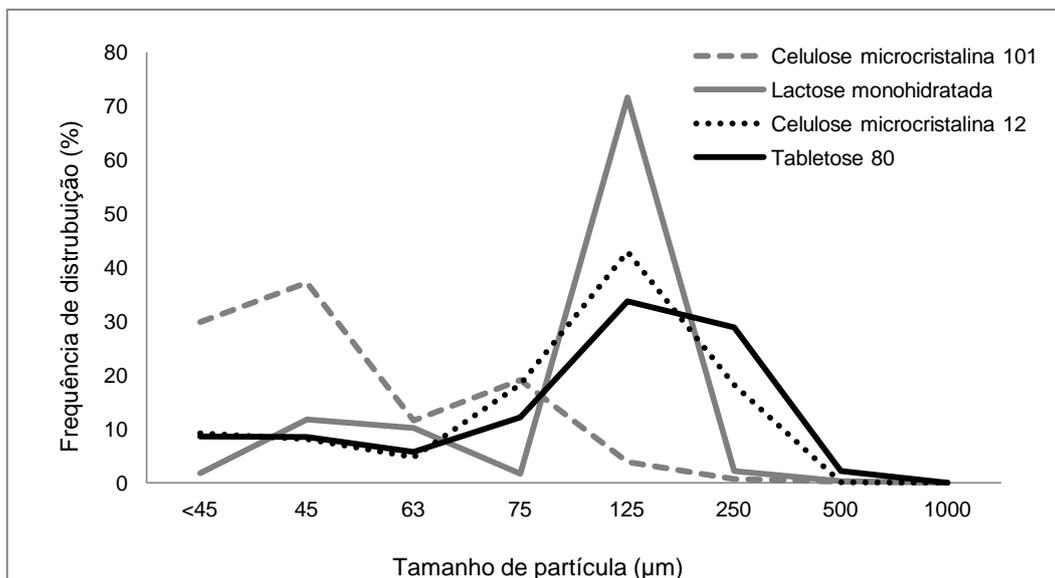


Gráfico 4. Distribuição granulométrica dos excipientes para compressão

Os resultados obtidos na análise granulométrica mostraram uma uniformidade no tamanho de partículas entre a celulose microcristalina 12 e a tabletose 80, como se pode observar no Gráfico 4. As maiores percentagens das partículas destes excipientes ficaram retidas no intervalo de tamises compreendido entre 250 e 75 µm, inclusive. A lactose monohidratada apresenta a maior percentagem no tamis 125 µm, com uma retenção de partículas equivalente a 72%, ao contrário da celulose microcristalina 101 que apresenta um menor tamanho das partículas, distribuindo-se estas entre os tamises 75 e 45 µm. A diferença granulométrica entre a celulose microcristalina 101 e a lactose monohidratada é bastante evidente no Gráfico 4.

A análise granulométrica do fármaco não foi efetuada. Para uma perceção do tamanho das partículas dos constituintes recorreu-se aos dados de um estudo efetuado pela Cipan num equipamento Malvern para estudo da distribuição do tamanho das partículas (Gráfico 5). Este estudo permitiu verificar que o fármaco apresenta uma distribuição bimodal, com uma área de partículas mais pequenas situadas no intervalo entre 0,3 e 1µm, e uma maior percentagem de partículas entre os 10 e os 100µm.

A menor dimensão das partículas constituintes do fármaco é fundamental para a biodisponibilidade, uma vez que as partículas de menores dimensões são dissolvidas e absorvidas mais rapidamente. Mesmo existindo esta diferença de tamanho de partícula entre o fármaco e os excipientes, a mistura com os novos excipientes mostrou maior homogeneidade do que a mistura com os excipientes antigos. Estes aspetos contribuíram para a formação de uma mistura com características adequadas para a realização da operação de compressão, traduzindo-se isto num processo economicamente mais exequível.

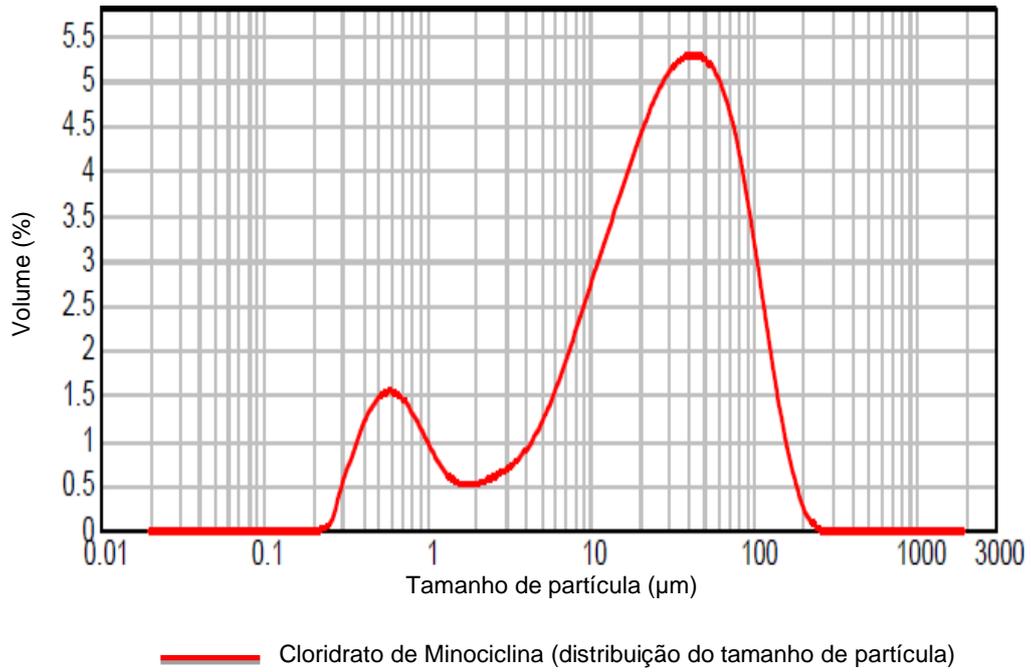


Gráfico 5. Distribuição granulométrica da minociclina

2.6.2.Preparação dos núcleos

2.6.2.1. Resultados da análise farmacotécnica da mistura utilizada na compressão

Densidade aparente areada e densidade aparente batida

Tabela 25. Valores da densidade aparente das amostras colhidas de pontos distintos da mistura dos diferentes lotes

Mistura	Da* (g.cm ⁻³)	Db* (g.cm ⁻³)	IC (%)	RH
Lote B002				
1	0,54	0,71	24,3	1,32
2	0,53	0,72	26,3	1,36
3	0,59	0,77	23,5	1,31
Média	0,55 ± 0,03	0,73 ± 0,03	24,7 ± 1,44	1,33 ± 0,03
Lote B003				
1	0,56	0,72	22,2	1,29
2	0,53	0,72	26,3	1,36
3	0,53	0,72	26,3	1,36
Média	0,54 ± 0,02	0,72 ± 0,00	24,9 ± 2,37	1,34 ± 0,04
Lote B004				
1	0,59	0,72	17,6	1,21
2	0,56	0,72	22,2	1,27
3	0,56	0,72	22,2	1,29
Média	0,57 ± 0,02	0,72 ± 0,00	20,7 ± 2,66	1,26 ± 0,04

*Da – densidade aparente areada; Db – densidade aparente batida

Os resultados da densidade areada e batida das amostras recolhidas das misturas para compressão originaram valores de IC e RH que a classificam quanto ao seu escoamento como razoável (Tabela 25), de acordo com a respetiva escala de escoamento (Tabela 7).

Análise granulométrica

Na Tabela 26 estão descritos os resultados da distribuição granulométrica nas diferentes amostras recolhidas da mistura destinada à compressão. Como se mostrou anteriormente para cada um dos excipientes (celulose microcristalina 12 e tabletose 80) o estudo granulométrico (Tabela 26 e Gráfico 6) demonstrou uma maior percentagem de partículas com tamanho situado entre os tamises 250 e 75 µm, inclusive. O Gráfico 6 mostra que as misturas dos diferentes lotes apresentaram a mesma distribuição granulométrica, com

uma percentagem acentuada no mesmo intervalo verificado para os excipientes. Assim, através deste ensaio granulométrico foi possível corroborar a existência de homogeneidade nas misturas dos diversos lotes, característica essencial para se proceder à operação de compressão.

Tabela 26. Distribuição granulométrica da mistura

Tamanho partículas	Lote B002				Lote B003				Lote B004			
	1 (%)	2 (%)	3 (%)	Média	1 (%)	2 (%)	3 (%)	Média	1 (%)	2 (%)	3 (%)	Média
1mm	0,2	0,1	0,6	0,3 ± 0,2	0,3	0,2	0,1	0,2 ± 0,1	0,2	0,1	0,3	0,2 ± 0,1
500 µm	0,7	1,2	1,1	1,0 ± 0,2	1,4	0,9	0,9	1,1 ± 0,2	1,3	0,9	0,8	1,0 ± 0,3
250 µm	13,3	15,9	17,8	15,7 ± 1,6	14,9	14,7	13,1	14,2 ± 0,8	13,8	14,2	14,3	14,1 ± 0,3
125 µm	35,0	32,5	31,2	32,9 ± 1,4	33,4	35,4	32,3	33,7 ± 1,1	35,3	34,6	35,1	35,0 ± 0,4
75 µm	28,7	26,7	29,1	28,2 ± 1,0	26,5	26,4	32,5	28,5 ± 2,7	28,5	33,6	34,9	32,3 ± 3,4
63 µm	18,7	19,5	17,4	18,5 ± 0,8	20,9	20,1	19,4	20,1 ± 0,5	19,1	15,5	12,7	15,8 ± 3,2
45 µm	2,3	2,8	1,9	2,3 ± 0,3	2,1	1,6	1,6	1,8 ± 0,2	1,4	0,9	1,5	1,3 ± 0,3
< 45µm	1,0	1,4	1,3	1,2 ± 0,2	0,6	1,1	0,4	0,7 ± 0,3	0,6	0,6	0,6	0,6 ± 0,0

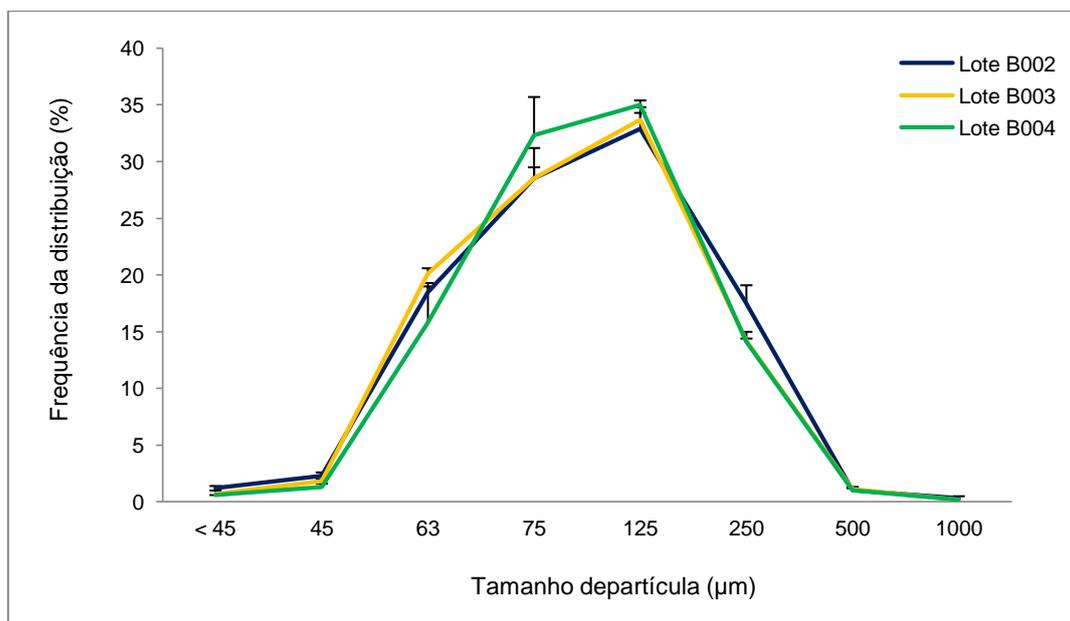


Gráfico 6. Média da distribuição granulométrica das amostras colhidas dos pontos distintos da mistura dos lotes realizados com os novos excipientes

2.6.2.2. Compressão

A realização da operação da compressão sobre a mistura correspondente à nova formulação (novos excipientes) comprovou uma melhoria no processo, tendo como resultado um aumento de produtividade. A duração desta operação, realizada nas mesmas condições da formulação antiga, ficou concluída em apenas 4 horas, comparativamente às 10 horas que eram necessárias para o processamento anterior.

2.6.2.2.1. Resultados dos testes de controlo em processo realizados na etapa de compressão

Os resultados dos ensaios farmacotécnicos dos diferentes lotes, apresentados na Tabela 27, são referentes a média dos valores obtidos para cada teste de controlo.

Tabela 27. Resultado dos testes de controlo em processo realizados nos diferentes lotes

Teste	Especificação	B002	B003	B004
Uniformidade de massa (g)	0,213 – 0,247	0,230 ± 0,0005	0,230 ± 0,0003	0,230 ± 0,0003
Espessura (mm)	3,6 – 3,9	3,70 ± 0,04	3,69 ± 0,03	3,65 ± 0,03
Dureza (Kp)	4-8	5,3 ± 0,2	5,4 ± 0,4	5,3 ± 0,2
Desagregação (min)	≤ 15	< 1 ± 0,3	< 1 ± 0,0	< 1 ± 0,3
Friabilidade (%)	≤ 1	0,03 ± 0,005	0,03 ± 0,005	0,02 ± 0,007

Conforme exposto na Tabela 27, todos os ensaios realizados encontram-se em conformidade com as especificações.

A média das durezas obtidas, correspondente a cada um dos 3 lotes produzidos, comprova que após a introdução dos novos excipientes os núcleos obtidos apresentaram valores semelhantes para este parâmetro comparativamente aos núcleos da formulação antiga (Gráfico 2 e 3). Os valores de dureza para a nova formulação predizem uma resistência dos núcleos as condições agressivas do processo de revestimento automatizado.

2.6.2.3. Revestimento dos núcleos

Todas as experiências que envolveram revestimentos decorreram sem dificuldades, não se registrando quaisquer defeitos nas películas de revestimento aplicadas sobre os núcleos (Figura 6). Estas experiências permitiram aferir, segundo as condições definidas, que o processo para que os comprimidos atingissem a massa especificada (± 250 mg) demorou cerca de 15 min. Assegurando as mesmas condições, estima-se, ainda que de forma elementar, que o tempo necessário para revestir um lote industrial de núcleos de Cipancin 100 mg comprimidos revestidos num equipamento automatizado é de cerca de 120 min.

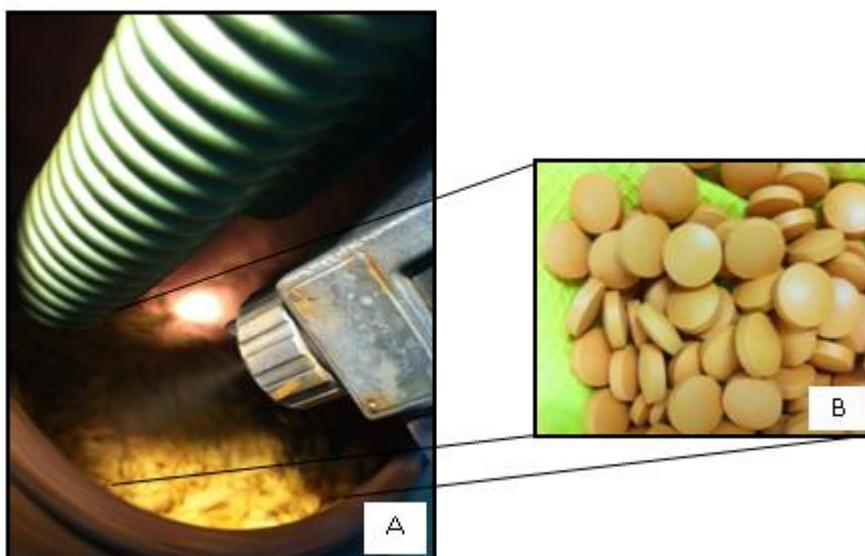


Figura 6. A) Revestimento aquoso; B) Comprimidos revestidos (produto semi-acabado)

2.6.3. Resultados dos ensaios de estabilidade dos comprimidos revestidos

Os vários ensaios realizados sobre os comprimidos revestidos com os diferentes revestimentos aquosos tiveram como objetivo fornecer informações sobre o seu comportamento ao longo do tempo sob diversas condições de temperatura e humidade relativa. Os testes realizados depois de um mês de armazenamento em condições de estabilidade correspondente às condições ambientais extremas (40 °C e 75% HR) incidiram em todas as experiências apesar de este não ser um tempo exigido no programa do ensaio de estabilidade (Tabela 3). A realização dos ensaios neste tempo deve-se a normas internas que têm por fim obter mais alguma informação sobre possíveis alterações das amostras, que possam ocorrer durante esse curto espaço de tempo.

Os resultados dos ensaios realizados para cada amostra de comprimidos com os diferentes revestimentos nos tempos de análise do programa de estabilidade (0, 1, 3 e 6 mês), são apresentados nas Tabelas 28-30.

Os resultados dos ensaios referentes ao tempo 0 (condições iniciais), permitiram confirmar que todas as amostras se encontravam em conformidade com as especificações (Tabela 28).

Tabela 28. Resultados dos ensaios das amostras de comprimidos com diferentes revestimentos, no tempo de análise 0 (condições iniciais)

Testes	Especificações	Revestimentos			
		A	B	C	D
Descrição	Comprimido revestido, cor de laranja	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
Teor em água	Máximo: 12,0%	6,4	5,7	6,8	7,0
Dissolução	Q=75% aos 45 min	98,2	99,8	91,5	96,0
Doseamento Minociclina	90,0% – 115,0% mg/comprimido	102,2	95,8	97,8	106,6
Substâncias aparentadas					
Epi-minociclina	≤ 2%	1,7	1,8	1,5	0,6
Outras substâncias	≤ 1,2%	1,3	1,1	0,8	0,5
Total outras substâncias	≤ 2%	1,5	1,7	1,3	0,8

Os resultados dos ensaios referentes ao tempo 1 mês (40 °C e 75% HR) permitiram confirmar que todas as amostras se encontravam em conformidade com as especificações (Tabela 29).

Tabela 29. Resultados dos ensaios das amostras de comprimidos com diferentes revestimentos, no tempo de análise 1 mês (condições de estabilidade de 40°C e 75% HR)

Testes	Especificações	Revestimentos			
		A	B	C	D
Descrição	Comprimido revestido, cor de laranja	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
Teor em água	Máximo: 12,0%	8,0	8,1	8,0	8,0
Dissolução	Q=75% aos 45 min	88,6	90,1	78,0	88,0
Doseamento Minociclina	90,0% – 115,0% mg/comprimido	93,6	94,3	93,8	95,5
Substâncias aparentadas					
Epi-minociclina	≤ 2%	1,0	1,0	0,8	0,4
Outras substâncias	≤ 1,2%	0,5	0,6	0,4	0,4
Total outras substâncias	≤ 2%	1,2	0,3	1,0	0,7

Os resultados dos ensaios referentes ao tempo 3 mês (diferentes condições) permitiram confirmar que quase todas as amostras se encontravam em conformidade com as especificações (Tabela 30). A alteração verificada na tonalidade da amostra correspondente ao revestimento C, armazenada em condições drásticas (40 °C e 75% HR), não se manifestou nos resultados obtidos para os outros ensaios, cujos valores estavam dentro das especificações. A alteração para uma tonalidade mais escura não foi considerada relevante, pois foi o único parâmetro alterado nas condições mais extremas que o medicamento experimentou.

Tabela 30. Resultados dos ensaios efetuados nas amostras de comprimidos com diferentes revestimentos (lotes: DG12012, DG12013 e DG12015), no tempo de análise 3 meses

Testes	Especificações	Revestimentos e condições (temperatura e humidade relativa)									
		A			B			C			
		25°C/ 60% HR	30°C/ 65% HR	40°C/ 75% HR	25°C/ 60% HR	30°C/ 65% HR	40°C/ 75% HR	25°C/ 60% HR	30°C/ 65% HR	40°C/ 75% HR	
Descrição	Comprimido revestido, cor laranja	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Cor laranja mais escura
Teor em água	Máximo: 12,0%	7,3	7,3	7,7	7,1	7,3	7,8	7,5	7,4	7,7	
Dissolução	Q=75% aos 45 min	99,0	97,8	98,6	98	101,8	99,7	95,6	95,3	94,7	
Doseamento Minociclina	90,0% – 115,0% mg/comprimido	104,6	104,9	103,3	104,6	104,4	103,3	101,8	101,3	100,2	
Substâncias aparentadas											
Epi-minociclina	≤ 2%	1,0	0,9	1,2	1,0	1,0	1,1	0,8	0,8	1,0	
Outras substâncias	≤ 1,2%	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,4	0,4	0,4	
Total outras substâncias	≤ 2%	0,9	0,9	1,0	0,9	0,8	0,9	0,6	0,7	0,7	

Os resultados dos ensaios referentes ao tempo 6 mês (diferentes condições) permitiram confirmar que todas as amostras se encontravam em conformidade com as especificações (Tabela 31). Nas condições de ensaio utilizadas nestes estudos a tonalidade dos comprimidos com o revestimento C não mostrou alteração ao contrário do estudo em condições drásticas.

Tabela 31. Resultados dos ensaios efetuados nas amostras de comprimidos com diferentes revestimentos (lotes: DG12012, DG12013 e DG12015), no tempo de análise 6 meses

Testes	Especificações	Revestimentos e condições (temperatura e humidade relativa)									
		A			B			C			
		25°C/ 60% HR	30°C/ 65% HR	40°C/ 75% HR	25°C/ 60% HR	30°C/ 65% HR	40°C/ 75% HR	25°C/ 60% HR	30°C/ 65% HR	40°C/ 75% HR	
Descrição	Comprimido revestido, cor laranja	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Cor laranja mais escura
Teor em água	Máximo: 12,0%	7,6	6,9	8,1	7,6	7,6	8,0	7,8	7,6	8,1	
Dissolução	Q=75% aos 45 min	98,7	93,4	95,6	98,0	92,4	96,7	94,3	88,1	88,2	
Doseamento Minociclina	90,0% – 115,0% mg/comprimido	103,9	102,9	101,2	89,5	98,2	96,7	112,0	110,5	107,8	
Substâncias aparentadas											
Epi-minociclina	≤ 2%	0,8	0,8	1,2	0,8	0,8	1,1	0,6	0,7	0,8	
Outras substâncias	≤ 1,2%	0,4	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,3	0,3	0,4	
Total outras substâncias	≤ 2%	1,0	1,0	1,1	0,8	0,9	1,1	0,6	0,8	0,8	

A umidade é um parâmetro importante visto influenciar o processo de compressão e por vezes a própria estabilidade dos comprimidos. Para o fármaco em estudo, o ensaio referente a este parâmetro permitiu verificar que todas as amostras se encontravam dentro dos limites de especificação, isto é, com um teor de umidade abaixo de 12% (Gráfico 7). Nas condições iniciais (mês 0) observou-se que a percentagem de umidade presente nas amostras esteve situada entre os 5% e os 7%. Após um mês de estabilidade a quantidade de água presente na amostra aumentou ligeiramente, situando-se nos 8%. Para os 3 e 6 meses de estabilidade o comportamento foi semelhante. Os valores mais elevados, mas dentro dos limites de especificação, pertenceram aos estudos realizados nas condições extremas de estabilidade (40 °C 75% HR). Com os resultados obtidos pôde-se concluir que não houve grandes alterações na água presente nas amostras, mostrando que os revestimentos aquosos conferiram uma proteção adequada aos núcleos e concomitantemente ao fármaco.

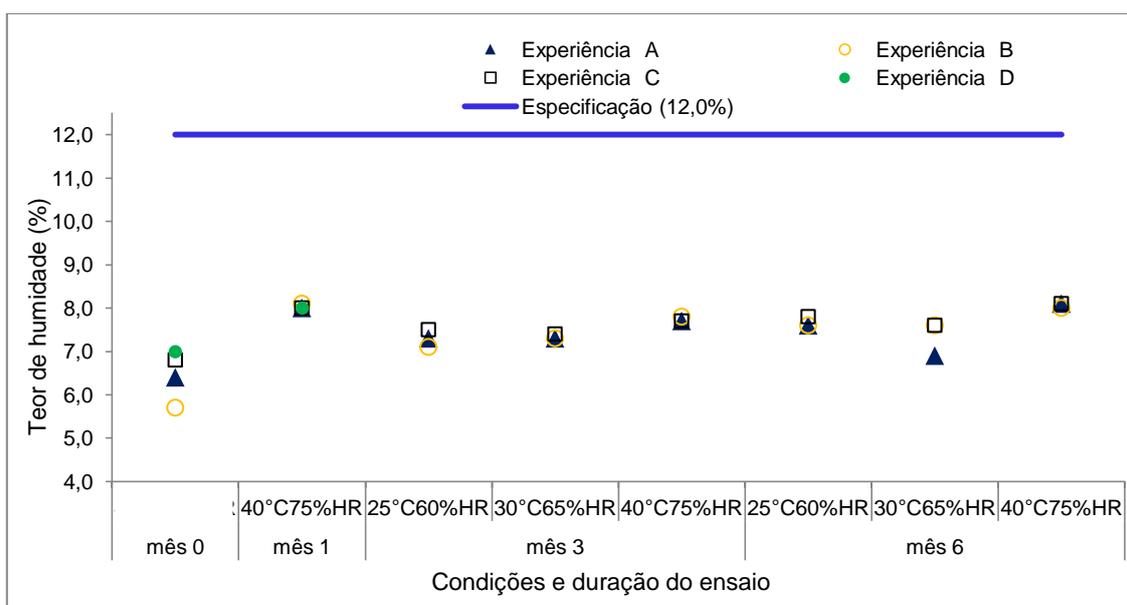


Gráfico 7. Teor de umidade das várias amostras nas diferentes condições de estabilidade

O ensaio de dissolução permite avaliar e interpretar a libertação e dissolução do fármaco a partir da forma farmacêutica. A forma e a rapidez com que a libertação do fármaco no organismo ocorre afeta a sua biodisponibilidade, porque determinam a quantidade que se irá dissolver e que ficará disponível para ser absorvida num determinado tempo. O ensaio de dissolução efetuado possibilitou averiguar que a libertação do fármaco não sofreu modificações com a alteração do revestimento. Todas as amostras apresentaram um comportamento semelhante entre si, com uma percentagem de fármaco libertado dentro das especificações (Gráfico 8). Os valores mais baixos de fármaco libertado (%) após os 45 min corresponderam aos comprimidos com o revestimento C que estiveram armazenados um mês em condições extremas. Este resultado não foi considerado relevante, uma vez que os ensaios efetuados aos 3 e 6 meses, não mostraram a mesma tendência.

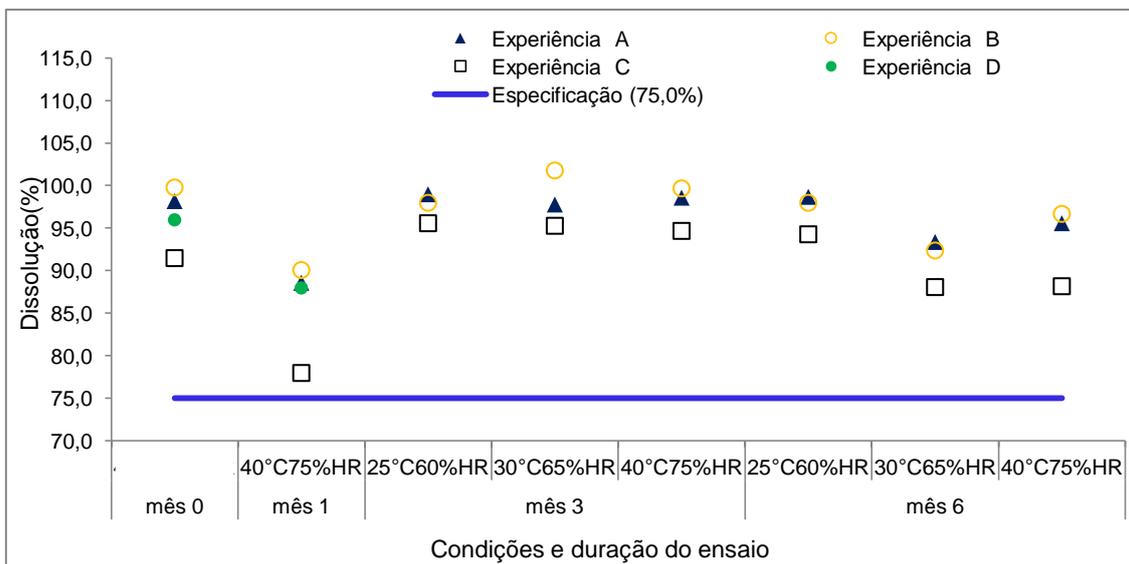


Gráfico 8. Ensaios de dissolução das amostras nas diferentes condições de estabilidade

Os resultados obtidos no ensaio do doseamento mostraram que todas as amostras, nas diferentes condições de estabilidade, estiveram dentro dos limites de especificação (Gráfico 9), de acordo com o prescrito na monografia do medicamento. No entanto, é visível que atingido os 6 meses o revestimento B apresentou os valores ligeiramente mais baixos, em qualquer uma das condições ambientais em estudo, comparativamente aos obtidos com os revestimentos A e C.

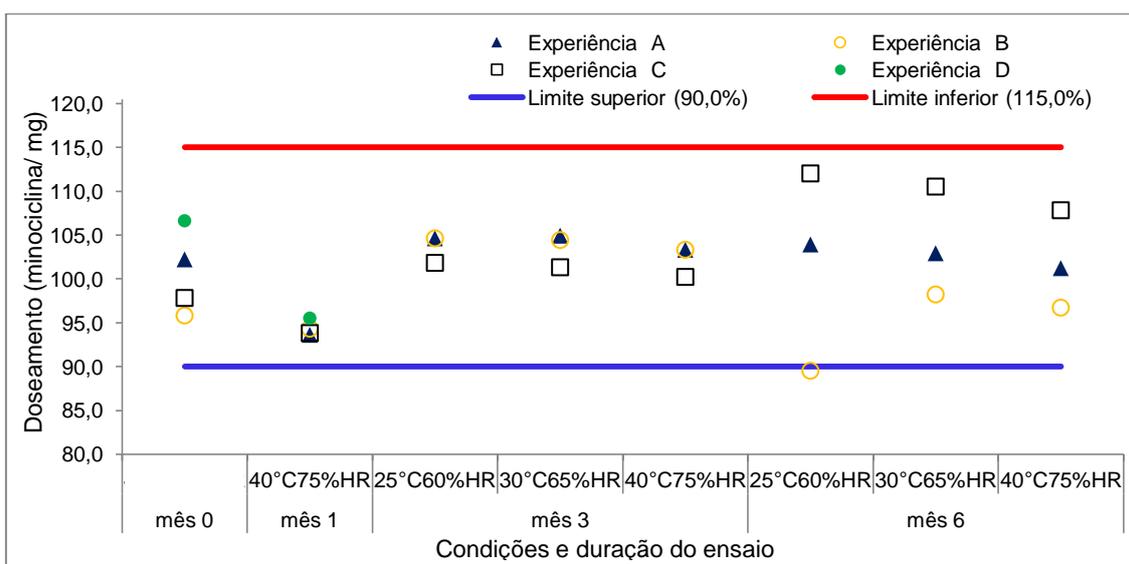


Gráfico 9. Doseamento das várias amostras nas diferentes condições de estabilidade

Os resultados obtidos para todas as amostras nas diferentes condições de estabilidade, relativamente às substâncias aparentadas (Tabelas 28-31), mostraram estar em conformidade com as especificações (Epi-minociclina: $\leq 2\%$; outras substâncias: $\leq 1,2\%$ e total de outras substâncias: $\leq 2\%$).

A análise de todos os resultados obtidos, com as novas formulações, permite concluir que os revestimentos em estudo mantiveram o fármaco estável, não se verificando diminuições relevantes no seu teor, nem o aparecimento de impurezas em percentagem suficiente que tenham impacto na sua estabilidade. No geral, pode-se afirmar em consequência do conjunto dos ensaios realizados até aos 6 meses o medicamento em estudo se encontra em perfeitas condições estabilidade, garantindo a qualidade farmacotécnica e terapêutica do mesmo.

2.7. Conclusão

O estudo farmacotécnico dos excipientes permitiu concluir que os excipientes tecnologicamente mais avançados (tabletose 80 e lactose mono-hidratada 12), os quais foram selecionados para substituir os convencionais (celulose microcristalina 101 e lactose mono-hidratada), possuíam melhores características de compressibilidade, adequando-se melhor ao processamento, conjuntamente com os restantes constituintes da formulação. Apesar da diferente granulometria entre alguns dos componentes a mistura final apresentou propriedades adequadas para a operação de compressão. Esta observação foi comum nos resultados obtidos a partir das amostras da mistura retiradas em diferentes pontos (1, 2 e 3) do misturador. Os valores de IC e escoamento permitiram inferir tratar-se de uma mistura com características de compressibilidade.

Estabelecidos os parâmetros de compressão (massa, espessura e dureza) necessários para obtenção dos comprimidos com as características pretendidas, iniciou-se o processo o qual se desenrolou para todos os lotes (B002, B003 e B004) com celeridade. Perante este facto pôde-se assumir que as alterações realizadas na formulação antiga produziram efeito, tornando-se o processo de compressão mais rápido, rentabilizando o processamento que passou de 10 horas para cerca de 4 horas. Além disto, a introdução dos excipientes tecnologicamente mais avançados permitiu produzir núcleos com dureza semelhante aos obtidos com a formulação antiga, tornando-os adequados para as condições mais agressivas do revestimento automatizado.

Todas as experiências efetuadas para os quatro tipos de revestimento em estudo, ocorrerem sem a existência de qualquer problema. Os comprimidos revestidos obtidos apresentaram uma cor homogénea e não mostraram qualquer defeito na película de revestimento (por ex: lascamento, fissuras). Os resultados obtidos a partir dos ensaios de estabilidade, realizados sobre as amostras dos comprimidos com os diferentes revestimentos, acondicionados em embalagem primária nas várias condições ambientais (25 °C e 60% HR, 30 °C e 65% HR e 40 °C e 75% HR) e analisados nos variados tempos (0,1, 3 e 6 meses), mostraram estar todos em conformidade com as especificações. A única alteração registada, ocorreu nos comprimidos com revestimento C (após três meses armazenados em condições extremas) e consistiu numa alteração da cor. Este comportamento não se verificou nas outras

condições de estabilidade (25 °C e 60% HR e 30 °C e 65% HR) o que tornou a sua ocorrência pouco relevante, visto todos os outros ensaios estarem em conformidade.

No decurso dos ensaios foi possível observar que o revestimento A, quando comparado com o revestimento B, apresentou valores mais constantes ao longo dos meses, com ligeiras alterações sem influenciarem o resultado final. A similaridade dos valores obtidos entre todos os revestimentos dificultará a escolha do revestimento definitivo. Para uma melhor avaliação dos efeitos provocados pelas condições ambientais os ensaios de estabilidade, a 25 °C, 60% HR e 30 °C, 65% HR, estendem-se até 24 meses, permitindo verificar qual o revestimento que confere melhor proteção ao fármaco. Os ensaios de estabilidade referentes às condições aceleradas (40 °C e 75% HR) concluíram-se para as três primeiras experiências, durante o período em que vigorou este trabalho prático.

Os resultados das experiências piloto serão utilizados pelos Laboratórios Atral para fazer a transposição para a escala industrial e proceder a simulação do novo revestimento, utilizando o equipamento final (Accelacota). Este procedimento terá como objetivo estabelecer os parâmetros adequados para que a aplicação do revestimento aquoso, realizado num equipamento automatizado, resulte numa película de revestimento dotada de qualidade e funcionalidade. Para o revestimento de um lote industrial de 100.000 comprimidos foi previsto um tempo médio de 120 minutos, com base nos resultados obtidos na escala piloto.

3. Custo/Benefício

Neste ponto, far-se-á uma análise dos custos associados à alteração dos excipientes da formulação, núcleos de Cipancin, destinados à aplicação do novo revestimento, bem como os gastos inerentes ao processamento de produção (custo da mão de obra e do respetivo equipamento).

3.1. Custo associado à alteração dos excipientes na compressão

A alteração dos excipientes irá ter impacto no custo final do produto, visto que os novos excipientes apresentam um valor de aquisição relativamente superior, o que se poderá traduzir num aumento de cerca 45,0%, comparativamente aos excipientes anteriores (Tabela 32).

Tabela 32. Custos associados à substituição dos excipientes (€)

Excipientes actuais	Quantidade /Lote (g)	Fórmula (%)	Custo STD* Teórico/g (€)	Custo/Lote (€)
Celulose microcristalina 101	6000	26,1	0,0029	17,5
Lactose mono-hidratada	5000	21,7	0,0021	10,4
Total (€)				27,9
Novos excipientes				
Celulose microcristalina 12	6000	26,1	0,0040	24,0
Tabletose 80	5000	21,7	0,0033	16,7
Total (€)				40,7

*STD - *standard*

Apesar do aumento do custo dos excipientes, esta alteração permitiu reduzir significativamente o tempo de realização de todo o processo de produção de núcleos. O facto destes excipientes terem melhores características para compressão que os anteriores fazem com que este processo se torne mais célere (redução do tempo de compressão de 10 para 4 h, conforme já citado).

A tabela a seguir (Tabela 33) apresenta os custos do processo (custos das matérias-primas e de mão-de-obra), relacionando os antigos e os novos excipientes.

Tabela 33. Relação ente os custos do processo envolvendo os excipientes em estudo

Custos	Antigos	Novos
	Custo/lote (€)	Custo/lote (€)
Mão-de-obra (8€/h)	80,00	32,00
Excipientes	27,90	40,70
Total (€)	107,90	72,70

Face aos valores apresentados na Tabela anterior, pode-se verificar que o aumento do custo associado aos novos excipientes não se refletiu no valor final do produto Cipacin 100 mg comprimidos revestidos. A redução alcançada de aproximadamente 32,62% deve-se basicamente à diminuição do número de horas necessárias para produzir os comprimidos revestidos. É importante salientar, que esta redução de custos não expressa a máxima rentabilidade que se pode obter porque outros fatores como por exemplo os gastos energéticos não tidos em conta neste estudo.

3.2. Custo associado a alteração do revestimento

Os principais aspetos desfavoráveis e que aumentam os custos nesta fase são:

- processo realizado manualmente (necessário mais tempo e custo de mão-de-obra mais elevado);
- condicionantes do uso de solventes orgânicos (condições de segurança dos operadores, da infra-estrutura e do ambiente).

As Tabelas 34-36 apresentam a denominação dos componentes e as quantidades necessárias para se proceder ao revestimento orgânico e aquoso de um lote de comprimidos (100.000) e os respetivos custos associados.

Tabela 34. Custo dos componentes do revestimento orgânico

Produto	Revestimento orgânico	Quantidades por lote / g ou ml	Preço médio por lote (€)
Cipancin 100 mg	Opatint Laranja	3552	144,40
	Álcool 96%	1990	2,00
	Talco	3000	54,00
Total			200,4

Tabela 35. Custo dos componentes dos revestimentos aquosos A e B

Revestimento aquoso A	Quantidade por lote (g)	Preço por lote (€)	Revestimento aquoso B	Quantidade por lote (g)	Preço por lote (€)
Protetor humidade	1200	80,40	-	-	-
Mistura laranja	2000	87,82	Mistura laranja	2000	87,59
Total 168,22			Total 87,59		

Tabela 36. Custo dos componentes dos revestimentos aquosos C e D

Revestimento aquoso C	Quantidade por lote (g)	Preço por lote (€)	Revestimento aquoso D	Quantidade por lote (g)	Preço por lote (€)
	2000	60,00		2000	64,00
Total 60,00			Total 64,00		

Os valores apresentados nas Tabelas 34-36 permitem verificar que qualquer um dos revestimentos aquosos tem um menor custo que o revestimento orgânico. Também é possível concluir-se que os revestimentos aquosos, comparativamente ao revestimento orgânico, tiveram as seguintes reduções de custo:

- revestimento A, redução de 16,1%;
- revestimento B, redução de 56,3% (ausência do protetor de humidade);
- revestimento C, redução de 70,1%;
- revestimento D, redução de 68%.

Do custo destes revestimentos pode-se extrair que aqueles que possuem componentes na sua constituição para conferir ao fármaco proteção contra a humidade, apresentam um custo relativamente superior, face aos homólogos (A face a B e D face a C) com especial ênfase para o revestimento A. É também de realçar que a redução do tempo de processamento torna o custo final do Cipancin 100 mg comprimidos revestidos mais competitivo. O revestimento orgânico realizado manualmente, conforme demonstrado no ponto da revisão dos lotes produzidos nos últimos três anos (ver alínea 2.3.2), demorava cerca de 32 horas (4 dias) para ser efetuado. Como neste trabalho prático, apenas foram contabilizados os custos associados à mão-de-obra, os custos relativos às 30 horas para evaporação do solvente (secagem) não foram considerados. Para este caso, apenas foi contabilizado o tempo necessário para a aplicação de cada camada de revestimento ou seja 150 minutos (2 h 30 min), e o custo de mão-de-obra dos dois operadores envolvidos.

Relativamente à execução do revestimento no equipamento automatizado, envolvendo um operador, estimou-se que o processo carecia de 120 minutos (2 horas) para a sua concretização, libertando o Cipancin 100 mg comprimidos revestidos num curto espaço de

tempo para entrarem na linha da operação de embalagem, ou seja, uma redução no *lead time* do produto de 94%.

A Tabela 37 relaciona os custos de todo o processo (custos das matérias-primas e de mão-de-obra) inerente à aplicação do revestimento orgânico com os custos envolvidos com os diferentes revestimentos aquosos apresentados neste trabalho prático.

Tabela 37. Relação ente os custos do processo envolvendo o revestimento orgânico e os revestimentos aquosos em estudo

Custos	Revestimento orgânico	Revestimento A	Revestimento B	Revestimento C	Revestimento D
	Custo/lote (€)	Custo/lote (€)	Custo/lote (€)	Custo/lote (€)	Custo/lote (€)
Mão-de-obra (8€/h)	40,00*	16,00	16,00	16,00	16,00
Revestimento	200,40	168,22	87,59	60,00	64,00
Total (€)	240,40	184,22	103,59	76,00	80,00

*custo total com os dois operadores envolvidos na realização do processo

Os valores apresentados na Tabela 37 permitem comparar os custos totais (mão de obra e matérias-primas) do revestimento orgânico com os custos totais dos diferentes revestimentos aquosos. Assim a redução dos custos cifrou-se nos valores apresentados a seguir:

- revestimento aquoso A, redução de 23,4%;
- revestimento B, redução de 56,9%;
- revestimento C redução de cerca 68,4%;
- revestimento D redução de 66,7%.

O custo total envolvendo o processamento, os excipientes antigos e o revestimento orgânico aplicado manualmente foi estimado para comparação com os custos totais envolvendo o novo processamento, os novos excipientes e os diferentes revestimentos aquosos aplicados automaticamente (Tabela 38). À exceção do processo correspondente ao revestimento A, todos os outros permitem uma redução nos custos totais equivalente a cerca de metade do praticado actualmente.

Tabela 38. Custos totais do processo de produção do Cipancin com os excipientes antigos e com o revestimento orgânico e custos totais com os excipientes novos e os diferentes revestimentos em estudo

Compressão	Excipientes antigos	Excipientes novos	Excipientes novos	Excipientes novos	Excipientes novos
Custos (€)					
Excipientes	27,90	40,70	40,70	40,70	40,70
Mão-de-obra	80,00	32,00	32,00	32,00	32,00
Soma	107,90	72,70	72,70	72,70	72,70
Revestimento	Revestimento orgânico	Revestimento Aquoso A	Revestimento Aquoso B	Revestimento Aquoso C	Revestimento Aquoso D
Custos (€)					
Revestimento	200,40	168,22	87,59	60,00	64,00
Mão-de-obra	40,00	16,00	16,00	16,00	16,00
Soma	240,40	184,22	103,59	76,00	80,00
Total (€)	348,30	256,00	176,29	148,70	152,5

Relativamente a redução do tempo do processo com a etapa de compressão e revestimento após as alterações, podemos verificar pela tabela 39 que foi possível diminuir o tempo necessário em aproximadamente 90,5% relativamente ao tempo necessário anteriormente.

Tabela 39. Duração do processo antes e após as alterações

Étapas do processo	Duração (horas)
Antes	
Compressão	10
Revestimento	32
Total	42
Depois	
Compressão	4
Revestimento	2
Total	6
Tempo de tempo da operação (%)	86%

Por fim, sabendo que o custo *standard* do lote de produção de Cipancin 100 mg comprimidos revestidos é de 6880€, a redução potencial do custo do lote após a alteração dos excipientes na compressão e para cada um dos revestimentos é a seguinte:

- revestimento aquoso A, redução de 1,34%;
- revestimento B, redução de 2,50%;
- revestimento C redução de cerca 2,90%;

-revestimento D redução de 2,85%.

3.3. Conclusão

A operação de compressão realizada sobre as misturas preparadas a partir dos excipientes tecnologicamente mais avançados (características de compressibilidade mais adequadas) apresentou um decréscimo de 41,3% nos custos, apesar dos novos excipientes serem mais dispendiosos, devido a uma diminuição no tempo de processamento e consequente redução do custo da mão-de-obra.

Os ensaios de estabilidade efetuados até aos 6 meses mostraram resultados similares para todos os revestimentos aquosos quanto à proteção do fármaco. Assim, qualquer um destes revestimentos apresenta as características essenciais para ser o selecionado como revestimento efetivo para os núcleos de Cipancin 100 mg. O revestimento selecionado foi o C porque originou um produto de qualidade e produziu maiores benefícios económicos para os Laboratórios Atral com uma redução de 68,4% no custo total da etapa de revestimento.

Com os resultados que se obterão dos ensaios de estabilidade prolongados, esta seleção poder-se-á alterar, porque a escolha do revestimento recairá naquele que conferir melhor proteção ao fármaco. Esta condição sobressairá relativamente ao próprio custo do revestimento.

Como conclusão, além dos benefícios descritos pela troca dos excipientes e do revestimento e da redução de custos associados ao processo de produção do Cipancin 100 mg comprimidos revestidos, as alterações mencionadas neste trabalho prático levaram também a uma disponibilização dos colaboradores e do equipamento (menos horas de processo) que poderão ser utilizados noutras tarefas desenvolvidas nos Laboratórios Atral.

Conclusão final

Em suma, pode-se concluir que as alterações efetuadas na linha de produção permitiram obter um produto com melhor qualidade. Os núcleos obtidos apresentam características adequadas e os revestimentos aquosos para alteração do revestimento orgânico são mais benéficos (película eficaz, redução da poluição ambiental e toxicidade dos operadores e terceiros).

A nível dos custos as alterações efetuadas permitem obter comprimidos de modo mais económico, resultante da redução do tempo de produção (redução do tempo das etapas unitárias) e do envolvimento de menos operadores.

Bibliografia

- [1] AtralCipan. Uma História de inovação e de futuro.
Consultado a 7/05/2013, em: [http://www.atral.pt/pdf/AtralCipan\(por\).pdf](http://www.atral.pt/pdf/AtralCipan(por).pdf);
- [2]http://www.clubeportugalexportador.aip.pt/irj/go/km/docs/sitemanager/www_clubeportugalexportador_aip_pt/sistema/pe2012/Apresenta%C3%A7%C3%B5es%20Portugal%20Exportador%202012/Auditorio%20/AMERICA%20LATINA/VENEZUELA_ATRAL%20CIPAN.pdf;
consultado a 07/05/2013
- [3]http://economico.sapo.pt/public/uploads/printcovers/especiais_sp/industriafarmaceutica_2012-07-24.pdf . Quem é quem na Indústria Farmacêutica. Diário Económico, a 24 Julho 2012.
- [4] <http://www.atral.pt/index.asp?mn=historia>; consultado a 07/05/2013
- [5] ICH [Pharmaceutical Development Guidance for Industry (Q8)], May (2006)
Consultado a 14/06/2013, em:
<http://www.fda.gov/downloads/RegulatoryInformation/Guidances/ucm128029.pdf>)
- [6] ICH [Pharmaceutical Quality System (Q10)], European Medicines Agency 31 January 2011
(http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002871.pdf); consultado a 15/06/2013
- [7] Estatuto do Medicamento. Decreto-Lei n.º 176/2006:artigo 28º de 30 de Agosto. Legislação Farmacêutica Compilada. Consultado a 17/06/2013 em:
(http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/LEGISLACAO/LEGISLACAO_FARMACEUTICA_COMPILADA/TITULO_III/TITULO_III_CAPITULO_I/035-E_DL_176_2006_VF.pdf);
- [8] Niazi, K., Handbook of Pharmaceutical Manufacturing Formulations – Compressed solid products. Vol.1. CRC Press, Boca Raton, (2004)
- [9] Winfield, A., Richards, R., Pharmaceutical practice. Elsevier Health Sciences, (2003)
- [10] Banker, G., Anderson, N., Tablets, In The Theory and Practice of Industrial Pharmacy, 3th Ed., Lieberman, H.A., Lachman, L., Kanig, J.L., Edited by Lea & Febiger, Philadelphia, (1986) p293-345
- [11] Gohel, M., Jogani, P., Exploration of melt granulation technique for the development of coprocessed directly compressible adjuvant containing lactose and microcrystalline cellulose, Pharm. Dev. Technol. 8 (2003) 175–185
- [12] Sam, A., Fokkens, J., Drug delivery system: adding therapeutic and economic value to pharmacotherapy. Part 2, Pharm. Tech. Eur. 9 (1997) 58–66
- [13] Rasenack, N., Muller, B., Crystal habit and tableting behaviour, Int. J. Pharm. 244 (2002) 45–57

- [14] Dosage Forms, European Pharmacopoeia, 7th ed, vol. 1, chapter 5.12., EDQM, Strasbourg, (2011) p736-737
- [15] Shotton, E., Hersey, J., Compaction and compression, *In The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*, Lieberman, H., Lachman, L., Kanig, J., Edited by Lea & Febiger, Philadelphia, (1970) p174-196
- [16] Marshal, K., Compression and consolidation of powdered solids. *In The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*, 3th Ed., Lieberman, H., Lachman, L., Kanig, J., Edited by Lea & Febiger, Philadelphia, (1986) p66-100
- [17] Parrot, E., Compression, *In Pharmaceutical Dosage Forms Tablets*, 2nd Ed., Vol. 2, Edited by Lieberman, H., Lachman, L., Schwartz, J., Marcel Dekker Inc., New York and Basel, (1990) p201-243
- [18] Omelczuck, M., Wang, C., Pope, D., Influence of micronization on the compaction properties of an investigational drug using tableting index analysis, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 43 (1997) 95-100
- [19] Prista, L., Alves, A., Morgado, R., Comprimidos, *In Tecnologia Farmacêutica*, Vol I, 5^a Ed., Fundação Calouste Gulbenkian, Lisboa, (1995) p325-477
- [20] Bentham, A., Howes, T., White, E.; Lister, J., Liu, L., Marziano, I., Influence of particle size on the direct compression of ibuprofen and its binary mixtures, *Powder Technol.* 240 (2013) 66 – 73
- [21] Li, Q., Rudolph, V., Weigl, B., Earl, A., Interparticle van der Waals force in powder flowability and compactibility, *Int. J. Pharm.* 280 (2004) 77–93
- [22] Bolhuis, G., Chowhan, Z., Materials for Direct Compaction, *In Pharmaceutical Powder Compaction and Technology*, Edited by Aderborn, G., Nyström, C., Marcel Dekker, Inc., New York, Basel and Hong-Kong, (1996) p419-500
- [23] Vaithiyalingam, S., Sayeed, V., Critical factors in manufacturing multi-layer tablets— Assessing material attributes, in-process controls, manufacturing process and product performance, *Int. J. Pharm.* 398 (2010) 9-13
- [24] Kwan, K., Milosovich, G., Evaluation of amylose as a dry binder for direct compression, *J. Pharm. Sci.* 55 (1966) 340-343
- [25] Alderborn, G., Nyström, C., Studies on direct compression of tablets. III, The effect on tablet strength of changes in particle shape and texture obtained by milling, *Acta Pharm. Suec.* 19 (1982) 147-156
- [26] Alderborn, G., Nyström, C., Studies on direct compression of tablets. IV, The effect of particle size on mechanical strength of tablets, *Acta Pharm. Suec.* 19 (1982) 381-390
- [27] Staniforth, N., Aulton, M., Powder flow, *In Pharmaceutics, The Design and Manufacture of Medicines*, 3th Ed., Aulton, M.E., Elsevier, London, (2007) p168-179
- [28] Vromans, H., De Bóer, A., Bolhuis, G., Lerk, C., Studies on tableting properties of lactose Part I. The effect of initial particle size on binding properties and dehydration characteristics of lactose, *Acta Pharm. Suec.* 22 (1985) 163-172

- [29] Frömring, K., Szejtli, J., *Cyclodextrins in Pharmacy*, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, (1994)
- [30] Pande, G., Shangraw, R., Characteriz tableting: II. The role of moisture in the compactibility of β -cyclodextrin, *Int. J. Pharm.* 124 (1995) 231-239
- [31]Joiris, E., Martino, P., Berneron, C., Guyot-Hermann, A., Guyot, J., Compression behavior of orthorhombic paracetamol, *Pharm. Res.* 15 (1998) 1122–1130
- [32] Hiestand, E.N., Wells, J.E., Peot, C.B., Ochs, J.F., *Physical Processes of Tableting*, *J.Pharm. Sci.* 66 (1977) 510-519
- [33] Nyström, C., Karehill, P., The Importance of Intermolecular Bonding Forces and The Concept of Bonding Surface Area, *In Pharmaceutical Powder Compaction and Technology*, Edited by Alderborn, G., Nyström, C., Marcel Dekker, Inc., New York, Basel and Hong-Kong, (1996) p17-53
- [34] Suzzi, D., Radl, S., khinast, J., Local analysis of the tablet coating process: Impact of operation conditions on film quality, *Chem. Eng. Sci.* 65 (2010) 5699–5715
- [35] Prista, L., Alves, A., Morgado, R., Comprimidos, *In Tecnologia Farmacêutica*, Vol I, 5ª Ed., Fundação Calouste Gulbenkian, Lisboa, (1995) p479-509
- [36] Seitz, J., Mehta, Shashi, Yeager, J., Tablet Coating, *In The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*, 3th Ed., Lieberman, H., Lachman, L., Kanig, J., Edited by Lea & Febiger, Philadelphia, (1986) p346-373
- [37] Guttierrez-Rocca, J., McGinity, J., Influence of aging on the physical–mechanical properties of acrylic resin films cast from aqueous dispersions and organic solutions, *Drug Dev. Ind. Pharm.* 19 (1993) p315–332.
- [38] Fukumori, Y., Coating of multiparticulates using polymeric dispersions, in: I. Ghebresellassie (Ed.), *Multiparticulate Oral Drug Delivery*, Marcel Dekker, New York, (1994) p79–111
- [39] Wesseling, M., Bodmeier, R., Drug release from beads coated with an aqueous colloidal ethylcellulose dispersion, Aquacoat, or an organic ethylcellulose solution, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 47 (1999) 33–38
- [40] Zheng, W., Sauer, D., McGinity, J., Influence of hydroxyethylcellulose on the drug release properties of theophylline pellets coated with Eudragit_ RS 30 D, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 59 (2005) 147–154
- [41] Vadas, E., *Stability of pharmaceutical products*. In: Remington. *The science and practice of pharmacy*. 20th Ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, (2000) p986-994
- [42] Murakami, F., Mendes, C., Pereira, R., Valente, B., Franchi, S., Silva, M., Estudo de estabilidade de comprimidos gastro-resistentes contendo 20 mg de omeprazol, *Lat. Am. J. Pharm.* 28 (2009) 645-652
- [43] Ansel, H., Loyd, V., Popovich, N., *Pharmaceutical dosage forms and drug delivery Systems*. 7th Ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, (1999) p595
- [44] Matthews, B., *Regulatory Aspects of Stability Testing in Europe*. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 25 (1999) 831-856

- [45] Melveger, A., Huynh-Ba, K., Critical Regulatory Requirements for a Stability Program, In: Huynh-Ba, K. Handbook of stability testing in pharmaceutical development. New York, Springer, (2009) p9-19
- [46] Silva, K., Alves, L., Soares, M., Passos, R., Faria, A., Neto, P. Modelos de avaliação da estabilidade de fármacos e medicamentos para a indústria farmacêutica, Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada 30 (2009) 1-8.
- [47] Yoshioka, S., Stella, V., Stability of drugs and dosage forms. New York, Kluwer Academic Publishers. (2002).
- [48] Waterman, K., Understanding and predicting pharmaceutical product shelflife. In: Huynh-Ba, K. Handbook of stability testing in pharmaceutical development. New York, Springer, (2009) 115-135.
- [49] Atral. Procedimento. Programa de Estabilidades. Código A402PR02008, versão 2, data 02/11.
- [50] ICH [Evaluation of Stability Data. Q1A (R2)] International Conference on Harmonisation. Guideline, step 5 (August 2003), consultado a 20/05/2013, em:
(http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002651.pdf)
- [51] ICH [The GCC Guidelines for stability testing of Drug Substances and Pharmaceutical Products], International Conference on Harmonization, Food and Drug Administration, USA, Edition Two (1428H-2007G), consultado a 20/05/2013, em:
(http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ABOUT_ICH/Organisation/GCC/Topics_under_Harmonisation/Stability.pdf)
- [52] Grimm, W. Extension of the International Conference on Harmonization Tripartite Guideline for Stability Testing of New Drug Substances and Products to countries of climatic zones III and IV. Drug Dev. Ind. Pharm,(1998)24(4):313-25
- [53] Kopp, S., Stability Testing of Pharmaceutical Products in a Global Environment, RAJ Pharma, (2006) 291-294
- [54] ICH [Stability Data Package for Registration Applications in Climatic Zones III and IV, [Q1F]] EMEA (CPMP/ICH/421/02) June 2006, consultado a 27/05/2013, em:
(http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002650.pdf),
- [55] World Health Organization (WHO). Stability testing of active pharmaceutical ingredients and finished pharmaceutical products. Technical Report Series, No. 953, 2009. Annex 2, consultado a 27/05/2013, em:
(http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q1F/Stability_Guideline_WHO.pdf)
- [56] Komba, K., Kemeny, S., A modified error model for the assessment of stability of pharmaceutical products, Chemometr. Intell. Lab. Syst. 72 (2004) 161-165.
- [57] ICH [Evaluation of Stability Data (Q1E)], International Conference on Harmonization, Food and Drug Administration, USA, February 2004 and February 2003, consultado a 27/05/2013, em:
http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q1E/Step4/Q1E_Guideline.pdf

[58] http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=1810&tipo_doc=rcm, consultado a 25-07-13

[59] Prontuário Terapêutico, Infarmed Marco 2011, consultado a 15-07-13, em: (http://www.infarmed.pt/portal/pls/portal/!PORTAL.wwpob_page.show?_docname=7118264.PDF)

[60] Zemke, D., Majid, A., The potential of minocycline for neuroprotection in human neurologic disease, *Clin. Neuropharmacol.* 27 (2004) 293–298

[61] Sapadin, A., Fleischmajer, R., Tetracyclines: nonantibiotic properties and their clinical implications, *J. Am. Acad. Derm.* 54 (2006) 258–265

[62] Kielian, T., Esen, N., Liu, S., Phulwani, N., Syed, M., Phillips, N., et al. Minocycline modulates neuroinflammation independently of its antimicrobial activity in staphylococcus aureus-induced brain abscess, *Am. J. Pathol.* 171 (2007) 1199–1214

[63] Soory, M., A role for non-antimicrobial actions of tetracyclines in combating oxidative stress in periodontal and metabolic diseases: a literature review, *Open Dent. J.* (2008) 2:5–12

[64] Soczynska, J.; Mansur, R.; Brietzke, E.; Swardfager, W.; Kennedy, S.; Woldeyohannes, H., Powell, A.; Manierka, M.; McIntyre, R., Novel therapeutic targets in depression: Minocycline as a candidate treatment, *Behav. Brain Res.* 235 (2012) 302– 317

[65] Kim, H., Suh, Y., Minocycline and neurodegenerative diseases, *Behav. Brain Res.* 196 (2009) 168–179

[66] Rueger, M., Muesken, S., Walberer, M., Jantzen, S., Schnakenburg, K., Backes, H., Graf, R., Neumaier, B., Hoehin, M., Fink, G., Schroeter, M., Effects of minocycline on endogenous neural stem cells after experimental stroke, *Neuroscience* 215 (2012) 174–183

[67] Xu, L., Fagan, S., Waller, J., Edwards, D., Borlongan, C., Zheng, J., Hil, I., Feuerstein, G., Hess, D., Low dose intravenous minocycline is neuroprotective after middle cerebral artery occlusion-reperfusion in rats, *BMC Neurol.* (2004)

[68] Du, Y., Ma, Z., Lin, S., Dodel, R.C., Gao, F., Bales, K.R., Triarhou, L.C., Chernetz, E., Perry, K.W., Nelson, D.L.G., Luecke, S., Phebus, L.A., Bymaster, F.P., Paul, S.M., Minocycline prevents nigrostriatal dopaminergic neurodegeneration in the MPTP model of Parkinson's disease, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 98 (2001) 14669–14674

[69] Thomas, M., Le, W., Minocycline: neuroprotective mechanisms in Parkinson's disease, *Curr. Pharm. Design* 10 (2004) 679–686

[70] Chen, M., Ona, V., Li, M., Ferrante, R., Fink, K., Zhu, S., Bian, J., Guo, L., Farrell, L., Hersch, S., Hobbs, W., Vonsattel, J., Cha, J., Friedlander, R. Minocycline inhibits caspase-1 and caspase-3 expression and delays mortality in a transgenic mouse model of Huntington disease, *Nat. Med.* 6 (2000) 797–801

[71] Thomas, M., Ashizawa, T., Jankovic, J., Minocycline in Huntington's disease: a pilot study, *Movement Disord* 19 (2004) 692–695.

[72] Zhu, S., Stavrovskaya, I., Drozda, M., Kim, B., Ona, V., Li, M., Sarang, S., Liu, A., Hartley, D., Wu, D., Gullans, S., Ferrante, R., Przedborski, S., Kristal, B., Friedlander, R. Minocycline

inhibits cytochrome c release and delays progression of amyotrophic lateral sclerosis in mice, *Nature* 417 (2002) 74–78.

[73] Choi, Y., Kim, H., Shin, K., Kim, E., Kim, M., Kim, H., Park, C., Jeomg Y., Lee, J., Chang, K., Kim, S., Suh, Y. Minocycline attenuates neuronal cell death and improves cognitive impairment in Alzheimer's disease models, *Neuropsychopharmacol* 32 (2007) 2393–2404

[74] Brundula, V., Rewcastle, N., Metz, L., Bernard, C., Yong, V., Targeting leukocyte MMPs and transmigration: minocycline as a potential therapy for multiple sclerosis, *Brain* 125 (2002) 1297–308

[75] Nessler, S., Dodel, R., Bittner, A., Reuss, S., Du, Y., Hemmer, B., Sommer, N. Effect of minocycline in experimental autoimmune encephalomyelitis, *Ann of Neurol* 52 (2002) 689–690

[76] Atral. Registo de Lote PAG. Cipancin 100 mg comprimidos revestidos.Preparação. Código A300RG05338, versão 3, data 04/11.

[77] Atral. Registo de Lote PAG. Cipancin 100 mg comprimidos revestidos.Compressão. Código A300RG05338, versão 3, data 04/11.

[78] Prosolv Family of High Functionality Excipients, consultado a 17/07/13, em: (www.jrspharma.com)

[79] Rowe, R., Sheskey, P., Quinn, M., Cellulose Microcrystllina, Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6th Ed., (PhP), USA (2009) p129-133

[80] Rowe, R., Sheskey, P., Quinn, M., Lactose Monohydrate, Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6th Ed., (PhP), USA (2009) p364-369

[81] Prista, L., Alves, A., Morgado, R., Comprimidos, *In* Tecnologia Farmacêutica,Vol I, 5^a Ed., Fundação Calouste Gulbenkian, Lisboa, (1995) p395-405

[82] Wu, J., Ho, H., Sheu, M., Influence of wet granulation and lubrication on the powder and tableting properties of codried product of microcrystalline cellulose with β -cyclodextrin, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 51 (2001) 63-69

[83]Schröder, K., Schmid, K., Löbenberg, R., Influence of Bulk and Tapped Density on the Determination of the Thermal Conductivity of Powders and Blends, *AAPS PharmSciTech.* 8 (2007) E1-E8

[84] Staniforth J., Particle engineering of a direct compression excipient. *Int. J. Pharm. Tech. Prod. Mfr.* 5 (1984) 1-12.

[85] Podczeck F, Sharma M., The influence of particle size and shape of components of binary powder mixtures on the maximum volume reduction due to packing. *Int. J. Pharm.* 137 (1996) 41-47.

[86] Bulk density and tapped density of powders, *European Pharmacopoeia*, 7th ed, vol. 1, chapter 2.9.34, EDQM, Strasbourg (2011) p305

[87] Guo, A., Beddow, J., Vetter, A. A simple relationship between particle shape effects and density, flow rate and hausner ratio, *Powder Technol.* 43 (1985) 279-284

- [88] Carr, R., Evaluating flow properties of solids, *Chem. Eng.* 72 (1965) 163-168
- [89] Modasiya, M., Lala, I., Prajapati, B., Patel, V., Shah, D., Design and Characterization of Fast Disintegrating Tablets of Piroxicam, *Int. J. Pharm. Tech. Res.* 1 (2009) 353-357
- [90] Grey, R., Beddow, J., On the Hausner ratio and its relationship to some properties of metal powders, *Powder Technol.* 2 (1969) 323-326.
- [91] Hausner, H., Friction conditions in a mass of metal powder, *Int. J. Powder Metall* 3 (1967) 7-13
- [92] Paronen, P., Ilka, J., Porosity-Pressure Functions, *In Pharmaceutical Powder Compaction and Technology*, Edited by Alderborn, G., Nyström, C., Marcel Dekker, Inc., New York, Basel and Hong-Kong, (1996) p55-75
- [93] Uniformity of mass of single-dose preparations, *European Pharmacopoeia*, 7th ed, vol. 1, chapter 2.9.5, EDQM, Strasbourg (2011) p265
- [94] Resistance to crushing of tablets, *European Pharmacopoeia*, 7th ed, vol. 1, chapter 2.9.8, EDQM, Strasbourg (2011) p267
- [95] Disintegration of tablets and capsules, *European Pharmacopoeia*, 7th ed, vol. 1, chapter 2.9.1, EDQM, Strasbourg (2011) p253
- [96] Friability of uncoated tablets, *European Pharmacopoeia*, 7th ed, vol. 1, chapter 2.9.7, EDQM, Strasbourg (2011) p266
- [97] Rowe, R., Sheskey, P., Quinn, M., *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 6th Ed., (PhP), USA (2009)
- [98] Atral. Registo de Lote PAG. Cipancin 100 mg comprimidos revestidos. Revestimento. Código A300RG05338, versão 3, data 04/11.
- [99] Minocycline Hydrochloride Tablets. *United States Pharmacopoeia USP36*, vol. 2, The United States Pharmacopoeial Convention, Rockville (2013) p4378
- [100] Atral. Monografia Analítica. Cipancin Comprimidos revestidos a 100mg. 04/2005
- [101] Veessler, S., Boistelle, R., Delacourte, A, Guyot, J., Guyot, H., AM. Influence of structure and size of crystalbline aggregates on their compression ability, *Drug Dev. Ind. Pharm.* (1992) 539-60.
- [102] Yajima, T., Itai, S., Hayashi, H., Takayama, K., Nagai, T., Optimization of size distribution of granules for tablet compression, *Chem. Pharm. Bull.* 44 (1996) 1056-1060.