

**Aplicação da metodologia *Design of Experiment* (DoE) para otimizar o processo de compressão de comprimidos mastigáveis numa indústria farmacêutica**

**Application of the *Design of Experiment* (DoE) methodology to optimize the chewable tablet compression process in a pharmaceutical industry**

**Aplicación de la metodología *Design of Experiment* (DoE) para optimizar el proceso de compresión de comprimidos masticables en una industria farmacéutica**

Recebido: 19/11/2020 | Revisado: 27/11/2020 | Aceito: 27/11/2020 | Publicado: 02/12/2020

**Lucas Pedrosa da Silva**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3853-1574>

Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Brasil

E-mail: [spedrosa.lucas@gmail.com](mailto:spedrosa.lucas@gmail.com)

**Natália Camargo Nascimento**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7429-7095>

Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Brasil

E-mail: [nataliacnasc@gmail.com](mailto:nataliacnasc@gmail.com)

**Emerson Mario Boldo**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4416-9353>

Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Brasil

E-mail: [emerson.boldo@unioeste.br](mailto:emerson.boldo@unioeste.br)

## **Resumo**

A etapa de compressão de comprimidos na indústria farmacêutica é um processo complexo, com inúmeras variáveis e parâmetros de resposta. Durante o ciclo de vida de um medicamento, o produto pode sofrer alterações que podem afetar na formação dos comprimidos em função da necessidade de ganho de performance na compressora, troca de fornecedores de insumos ou aumento de lote, por exemplo. O presente trabalho tem como objetivo a otimização do processo de compressão de um produto de linha visando o aumento de velocidade (comprimidos/hora). O trabalho foi conduzido utilizando a metodologia *Design of Experiments* (DoE) a fim de identificar e correlacionar os parâmetros críticos durante o processo que afetam na manutenção da velocidade de compressão. Para tanto, foi aplicado a metodologia DoE preconizada no *Quality by Design* (QbD) e descrita no guia ICQ8, para

avaliarmos as interações dos parâmetros entre si e apontar as condições ótimas para a compressão do produto. Utilizamos para suportar os experimentos os testes de Tempo de Desintegração, Dureza Média e Variação de Dureza, Peso Médio e Friabilidade. Como resultado, obtivemos que os atributos de qualidade de desintegração e friabilidade não geraram um modelo significativo. Porém conseguimos estabelecer correlações entre velocidade do *Fill-O-Matic* (FOM) e força de compressão principal nas respostas de variação de peso, dureza e dureza média.

**Palavras-chave:** *Design of Experiment*; Comprimidos; Compressora; Albendazol.

### **Abstract**

The tablet compression step in the pharmaceutical industry is a complex process, with numerous variables and response parameters. During the life cycle of a drug, the product may undergo changes that may affect tableting process and a possible need for performance gains in the tablet machine, such as supplier switching or batch augmentation, respectively. The present study aims to optimize the tableting process of a line product aiming at increasing speed (tablets / hour). The work will be conducted using the Design of Experiments (DoE) methodology in order to identify and correlate the critical parameters during the process that affect the maintenance of the compression speed. In order to do this, we applied the DoE methodology recommended in the Quality by Design (QbD) and described in the ICQ8 guide, to evaluate the interactions of the parameters with each other and to indicate the optimum conditions for the compression of the product. In order to support our experiments, we test the time of disintegration, medium hardness and variation of hardness, average weight and friability. As a result, we obtained that several quality attributes of disintegration and friability did not generate a significant model, but we were able to establish correlations between Fill-O-Matic (FOM) velocity and main compression force in the responses of variation of weight, hardness and mean hardness.

**Keywords:** *Design of Experiment*; Tablets; Press machine; Albendazole.

### **Resumen**

La etapa de compresión de comprimidos en la industria farmacéutica es un proceso complejo, con numerosas variables y parámetros de respuesta. Durante el ciclo de vida de un medicamento, el producto puede sufrir cambios que pueden afectar la formación de las tabletas dependiendo de la necesidad de mejorar el rendimiento del compresor, cambiar de proveedor de insumos o aumentar el lote, por ejemplo. El presente trabajo tiene como objetivo

optimizar el proceso de compresión de un producto de línea con el objetivo de aumentar la velocidad (tabletas/hora). El trabajo se realizó utilizando la metodología de Design of Experiment (DoE) con el fin de identificar y correlacionar los parámetros críticos durante el proceso que afectan el mantenimiento de la velocidad de compresión. Para ello, se aplicó la metodología DoE recomendada en Quality by Design (QbD) y descrita en la guía ICQ8, para evaluar las interacciones de los parámetros entre sí y señalar las condiciones óptimas para la compresión del producto. Se utilizó para sustentar los experimentos las pruebas de Tiempo de Desintegración, Dureza Media y Variación de Dureza, Peso Medio y Friabilidad. Como resultado, encontramos que los atributos de calidad de desintegración y friabilidad no generaron un modelo significativo. Sin embargo, pudimos establecer correlaciones entre la velocidad de Fill-O-Matic (FOM) y la fuerza de compresión principal en las respuestas de variación de peso, dureza y dureza media.

**Palabras clave:** *Design of Experiment*; Tabletas; Máquina de prensa; Albendazol.

## 1. Introdução

O comprimido é a forma farmacêutica mais consumida e produzida no mundo. Este fato é possivelmente justificado pela maior estabilidade química dos comprimidos quando comparados à outras formas farmacêuticas, o manuseio mais conveniente e por ser administrado majoritariamente por via oral. Além disso, os comprimidos podem ser produzidos em escala industrial de forma extremamente reprodutível, rápida e com elevado controle nos atributos de qualidade (Aulton, 2016).

O processo de compressão utilizado na fabricação de comprimidos é dado pela literal compressão de uma quantidade de pó dentro da matriz de uma compressora. O procedimento é dividido basicamente em 3 sub-etapas: enchimento de matriz, produção do comprimido (compressão) e ejeção do comprimido. Mesmo parecendo um processo simples as compressoras atuais fornecem uma gama enorme de parâmetros com intuito de aumentar o controle do processo e, por sua vez, possibilitar a produção de comprimidos em uma alta velocidade (Aulton, 2016; Gamlen, *et al.*, 2014).

A compressão, quando avaliada individualmente, possui influência direta em alguns atributos de qualidade necessários para um comprimido, tais como: o tempo de desintegração e dissolução, a dureza, a friabilidade e o peso médio. Assim, é justificável um estudo mais detalhado sobre esse processo, para que se mantenha a qualidade, segurança e eficácia do

medicamento não ignorando a busca constante da indústria farmacêutica pelo aumento de produtividade (Gamlen, *et al.*, 2014; Tye, Sun & Amidon, 2005).

No entanto, durante o desenvolvimento de um medicamento, é comum focar mais na definição da formulação do que nos parâmetros a serem empregados nas operações unitárias. Não raramente deparamos com problemas no momento da transferência de tecnologia (*Scale-up*), visto que muitas vezes a formulação é definida em escala laboratorial e visando atender atributos específicos de qualidade ignorando fatores como produtividade. Somado ao fato que as agências regulatórias estão progressivamente aumentando as exigências para registro e pós-registro dos medicamentos, o emprego de uma abordagem fundamentada em estatística no desenvolvimento ou re-desenvolvimento de um produto traz maior segurança e robustez na rotina produtiva e diminui a necessidade da realização de alguma eventual mudança no processo de produção (Brasil, 2016; ICH, 2009).

Nesse cenário, agências e instituições como a Food and Drug Administration (FDA) e International Council for Harmonization (ICH), vem publicando guias e normativas que estimulam a aplicação do conceito de *Design of Experiments* (DoE) e através dele implementar a metodologia estatística da análise da superfície de resposta, com objetivo de proporcionar para a indústria farmacêutica maneiras de se obter um maior conhecimento sobre seus produtos, levando ao desenvolvimento de processos mais robustos e reprodutíveis. No ICH 8, publicado em 2009, já é possível encontrar informações sobre *design space* ou “espaço de trabalho”, onde testa-se *ranges* de parâmetros produtivos e/ou características da matéria prima correlacionando-os com impactos nos atributos de qualidade. Desta maneira, é possível saber quais variações o nosso processo é capaz de suportar para que o produto acabado ainda permaneça aprovado nos testes de controle de qualidade (ICH, 2009; Moore, 2012).

A aplicação do DoE é importante para descobrir qual a influência individual e/ou combinada dos parâmetros alterados. Vários estudos já mostraram a aplicabilidade dessa metodologia estatística na indústria farmacêutica e, mais especificamente, na etapa de compressão (Chaudhary, 2015; Tho & Bauer-Brandl, 2011; Haware, Tho & Bauer-Brandl, 2009; Lipps & Sakr, 1994). No trabalho de Garlapati & Roi (2017), através da modelagem estatística, os autores definiram os parâmetros de regulagem da compressora que melhor atendiam os atributos de qualidade.

Com isso posto, o objetivo desse trabalho foi modelar e otimizar a etapa de compressão do granulado produzido por via úmida do produto Albendazol 400 mg na forma de comprimidos mastigáveis utilizando a metodologia de *Design of Experiment* (DoE),

avaliando o efeito dos parâmetros da fase de compressão para aumentar a velocidade de produção (comprimidos/hora) mantendo os requisitos de qualidade.

Em uma indústria farmacêutica localizada na região Oeste do Paraná, o processo de compressão desse antiparasitário é moroso. A velocidade da compressora máxima validada é cerca de 10 RPM. Avaliando o histórico produtivo deste medicamento, verificou-se que no decorrer de testes que foram anteriormente realizados visando o aumento da velocidade de compressão, surgiram problemas como a variação de peso e dureza excedente aos limites de controle e especificação.

O Albendazol é o mais novo carbamato do grupo do benzimidazólico. O fármaco é indicado principalmente para nematódeos e cestódeos intestinais. Tal ativo, tem presença global, configurando-se em um dos medicamentos mais utilizados para o tratamento de infecções parasitárias (Brunton, 2012).

## **2. Materiais e Métodos**

### **2.1 Delineamento Experimental**

Utilizamos o software Design Expert 7.1.3 (Stat-Ease, 2020) para o delineamento experimental e análise estatística desse trabalho. Utilizando com base o ICH 8, 9 e 10, definimos para o controle da compressão os seguintes parâmetros: velocidade do alimentador, força de pré-compressão e compressão principal. Como variáveis de resposta, os chamados atributos de qualidade necessários para controle de processo na etapa de compressão, foram utilizados os atributos: Dureza, Variação Relativa de Dureza, Friabilidade, Tempo de Desintegração e Variação Relativa do Peso.

A fim de avaliar e os impactos dos parâmetros de compressão nos fatores respostas, utilizamos um delineamento experimental, fatorial completo  $2^3$  mais 3 pontos centrais, resultando em um total de 11 experimentos. As faixas dos parâmetros bem como dos fatores respostas, utilizados para ambos experimentos, estão demonstradas na Tabela 1. Durante o teste a velocidade de compressão foi mantida constante, em 63 RPM. A significância do modelo e dos fatores testados foram calculados através da metodologia estatística ANOVA com nível de significância de 95%.

**Tabela 1.** Tabela demonstrativa com os valores dos parâmetros e variáveis respostas utilizados na etapa de compressão.

Parâmetros de compressão	Ranges			Atributos de qualidade	Resposta desejada
	-1	0	1		
Velocidade do Alimentador	25 RPM	40 RPM	55 RPM	Friabilidade	< 1,5 %*
Força de Pré-compressão	1,965 kN	3,79 kN	5,615 kN	Tempo de Desintegração	< 1800 segundos*
Força de Compressão Principal	3 kN	6,5 kN	10 kN	Dureza	09 - 15 kp
				Variação Relativa da Dureza	< Possível
				Variação de Peso	< 5%

\*Farmacopeia Brasileira 5ª edição (ANVISA, 2010). Fonte: Autores (2020)

## 2.2 Materiais

Os insumos utilizados foram: Lactose (Friesland Campina DMV Bv), Talco (SKC LTDA), Amido de Milho (Cargil Agrícola S.A.), Sacarina Sódica (Tiankin North Food Co, Ltd), Estearato de Magnésio (Itacel Farmoquímica LTDA), Celulose Microcristalina (Itacel Farmoquímica LTDA), Amidoglicolato de Sódio (Itacel Farmoquímica LTDA), Povidona 30 (Ashland Speciality Ingredients), Croscarmelose Sódica (Itacel Farmoquímica LTDA), Albendazol Micronizado (Punjab Chemical and Crop Protection), Laurilssulfato de Sódio (Volp Indústria e Comércio LTDA) e Aerosil (Evonik Degussa Brasil LTDA). Os materiais necessários bem como os equipamentos utilizados para a fabricação dos comprimidos foram cedidos pela empresa. As proporções foram omitidas por se tratar de segredo industrial.

## 2.3 Mistura Seca

Os insumos foram pesados e posteriormente tamisados utilizando um tamis com malha de 1,5 mm. Misturou-se os insumos, já tamisados, no High Shear Comasa RD edition, por 4 minutos com impelidor a 80 RPM.

## **2.4 Granulação**

Para a granulação, foi preparado a solução aglutinante adicionando à água os insumos provenientes dessa etapa, sob constante agitação do agitador mecânico (IKA RW 20) a 300 RPM. Após os insumos estarem completamente dissolvidos, adicionamos a solução preparada à massa sob mistura com o impelidor a 80 RPM. Ao final da adição, acionamos o picador a 3000 RPM por 2 minutos para uniformizar o granulado formado.

## **2.5 Secagem**

A secagem foi realizada no leito fluidizado Comasa RD Developer. A temperatura de entrada utilizada foi de 50 °C. Secamos por cerca de 40 minutos, até o granulado atingir a faixa de umidade desejada, entre 2,5 – 3,5 %.

## **2.6 Calibração e Fase externa**

Após secagem, calibramos o granulado em granulador de bancada numa velocidade de 300 RPM através de um tamis com malha 1,0 mm. O preparo da fase externa foi realizado em um misturador Bin Mixer de bancada (SaintyCo). O granulado foi adicionado no Bin, seguido dos insumos, exceto o estearato de magnésio e dióxido de silício coloidal, referidos a essa fase já previamente tamisados manualmente em tamis de malha 1,0 mm. Misturamos por 10 minutos a 8 RPM, para só então adicionarmos os lubrificantes tamisados em um tamis com malha 0,5 mm misturando-os por 3 minutos a 8 RPM.

## **2.7 Processo de Compressão**

O processo de compressão se deu na compressora Fette 102i utilizando rotor com 8 punções de 17 x 7,5 mm. Para os testes, a etapa foi iniciada ajustando o peso médio do comprimido para 770 mg  $\pm$  5 % e velocidade de compressão em 63 RPM. Para cada condição indicada no Tabela 1 foram coletados todos os comprimidos formados dentro do espaço de tempo de um minuto. O peso médio foi ajustado somente no início do processo, os parâmetros de compressão foram ajustados de forma independente e com o equipamento parado para cada variável.

## **2.8 Análises dos atributos de qualidade**

Os testes escolhidos para avaliação do impacto dos parâmetros de compressão foram todos realizados tendo como base o descrito nos métodos gerais da Farmacopéia Brasileira 5<sup>o</sup> Edição (ANVISA, 2010).

### **2.9 Friabilidade**

Realizamos a análise de friabilidade com a pesagem de 10 comprimidos submetendo-os ao friabilômetro Erweka TAR 120/220 por 4 minutos por 25 RPM.

### **2.10 Determinação do Peso Médio e Variação relativa do Peso médio**

Foi realizada com a pesagem de 20 comprimidos, individualmente na balança (METLER TOLEDO – AL204) com posterior cálculo do desvio padrão. A especificação recomendada pela Farmacopeia é de variação de  $\pm 10\%$  em relação ao peso médio ideal.

### **2.11 Tempo de Desintegração**

Empregamos um desintegrador Erweka ZT 320 para este ensaio. A água usada como líquido de imersão foi mantida a  $37 \pm 1$  °C. Utilizamos 6 comprimidos em cada cuba e o tempo foi registrado assim que o último comprimido foi completamente desintegrado. O limite de tempo estabelecido é de 30 minutos.

### **2.12 Dureza Média, Amplitude relativa e Desvio padrão relativo**

Este ensaio foi realizado com de um durômetro Erweka modelo THB 125. Determinamos a média e a amplitude relativa, calculada pela diferença da dureza mínima e máxima de 10 comprimidos, além do cálculo do desvio padrão relativo.

## **3. Resultados e Discussão**

O processo de compressão é uma das etapas mais importantes da fabricação de um comprimido. Atualmente o equipamento possui diversos controles disponíveis para



otimizarmos ao máximo o processo. Com isso, uma análise dos impactos dos diferentes parâmetros nos atributos de qualidade é fundamental para o estabelecimento correto da faixa de trabalho.

É amplamente difundido o efeito de alguns parâmetros na etapa de compressão, como exemplo o aumento da velocidade de compressão leva a redução de dureza. Porém, não raramente, na rotina dos processos da indústria farmacêutica observamos que cada formulação possui características únicas, que levam, durante o processo, a respostas pouco esperadas (Chaudhary, 2015).

Os possíveis impactos da alteração dos parâmetros foram avaliados em 5 testes: friabilidade, variação de peso relativa, tempo de desintegração, variação de dureza e dureza média.

Na Tabela 2, estão dispostos a ordem dos experimentos bem como os resultados obtidos em cada variável resposta.

**Tabela 2.** Delineamento experimental fatorial completo com 3 fatores em 2 níveis com 3 pontos centrais, bem como os resultados obtidos de cada variável resposta.

Run	CP (kN)	VFOM (RPM)	PC (kN)	DES (s)	DPRD (%)	FRI (%)	DM (kp)	DPP (mg)
1	6,5	40	3,79	369	0,169919	0,012	9,6	17,7291
2	10	55	5,615	371	0,183783	0,049	15,6	17,99386
3	3	25	5,615	456	0,30786	0,179	6,8	17,06729
4	10	25	5,615	385	0,154417	0,01	15,35	22,42497
5	6,5	40	3,79	427	0,191025	0,115	11,25	18,11983
6	6,5	40	3,79	385	0,226189	0,095	11,25	18,56584
7	3	55	1,965	427	0,12859	0,918	4,55	12,77506
8	10	55	1,965	397	0,084606	0	16	10,49255
9	3	25	1,965	309	0,278909	1,05	4,5	26,74043
10	10	25	1,965	364	0,239973	0,075	14,8	20,03285
11	3	55	5,615	452	0,135194	0,007	7,2	11,06578

CP = Força Compressão Principal, VFOM = Velocidade do Alimentador FOM, PC = Força Pré-Compressão, DES = Desintegração, DPRD = Desvio Padrão Relativo da Dureza, FRI = Friabilidade, DM = Dureza média, DPP = Desvio Padrão do Peso. Fonte: Autores (2020).

Analisando os resultados, podemos afirmar que, pelos parâmetros de compressão programados, observamos que houve influência no tempo de desintegração, porém não foi possível a correlação estatística com os parâmetros programados, fato que foi confirmado pela não significância do modelo, indicado pelo *p-value* maior que 0,05. Nesse teste, os comprimidos avaliados levaram em média 385 segundos para completa desintegração, tendo

valores de mínimo de 300 segundos e máximo 540 segundos. Tais resultados estão dentro do preconizado pela Farmacopeia Brasileira 5<sup>o</sup> Ed. (ANVISA, 2010), que especifica que os comprimidos não devem levar mais de 1800 segundos para desintegrarem. Atribuímos a não significância do modelo principalmente à dois fatores. O primeiro, a presença do laurilsulfato de sódio na formulação, que possui como função aumentar a molhabilidade do ativo, o que por sua vez pode levar a um tempo de desintegração inferior independente da dureza obtida. Em segundo lugar, os intervalos de força de compressão principal e pré-compressão, podem não terem sido amplos o suficiente para demonstrar uma variação significativa do tempo mensurado no teste (Khan *et al.*, 2012).

A variável resposta de Friabilidade foi impactada quando alteramos os parâmetros de força de compressão e pré-compressão. Entretanto, não foi possível o estabelecimento de um modelo estatístico para correlacionar os efeitos com as respostas, visto que o *p-value* foi acima do 0,05. De acordo com Masilungan & Kraus (1989), é explícita a correlação entre os parâmetros de força com a friabilidade, indicando o papel do aumento da dureza, até um certo ponto, na diminuição da friabilidade.

Observando a Tabela 2, podemos dizer que, ao menos empiricamente, quando exercida a força de compressão principal de 10 kN, maior força testada, a média dos resultados de friabilidade é cerca de 15 vezes menor quando comparada com a obtida utilizando a menor força, 3 kN. Ainda é possível correlacionar a força de pré-compressão, pois quando aplicada em seu maior valor testado, 5,615 kN, também existe um impacto positivo nos valores de friabilidade.

Já a variável resposta de variação de peso, foi impactada diretamente pelo fator de velocidade do alimentador e pela interação de fatores Velocidade do Alimentador, Força de Compressão Principal e Pré-compressão.

Os dados obtidos através da análise da variância (Tabela 3) para o atributo Variação de Peso, apresentaram comportamento normal, os resíduos se distribuem de forma aleatória em torno do zero e não há a presença de *outliers*, os valores estão dispostos dentro da faixa aceitável ( $3\sigma$  a  $-3\sigma$ ). O *p-value* do modelo em 0,0020 e o *F-value* 83,28, bem como a não significância do *Lack of fit*, indicam a significância para um modelo linear.

**Tabela 3.** Resultados da análise de variância (ANOVA) das variáveis resposta.

<b>DUREZA MÉDIA (kp)</b>						
	<b>Soma dos Quadrados</b>	<b>GL*</b>	<b>Quadrado das Médias</b>	<b>F Value</b>	<b>p-value Prob &gt; F</b>	
<b>Modelo</b>	187,21125	1	187,21125	170,604	< 0,0001	<b>significante</b>
<b>A-Compressão Principal</b>	187,21125	1	187,21125	170,604	< 0,0001	
<b>Curvature</b>	0,021818182	1	0,021818182	0,019883	0,8914	<b>não significante</b>
<b>Residual</b>	8,77875	8	1,09734375			
<b>Lack of Fit</b>	6,96375	6	1,160625	1,278926	0,5008	<b>não significante</b>
<b>Pure Error</b>	1,815	2	0,9075			
<b>Cor Total</b>	196,0118182	10				

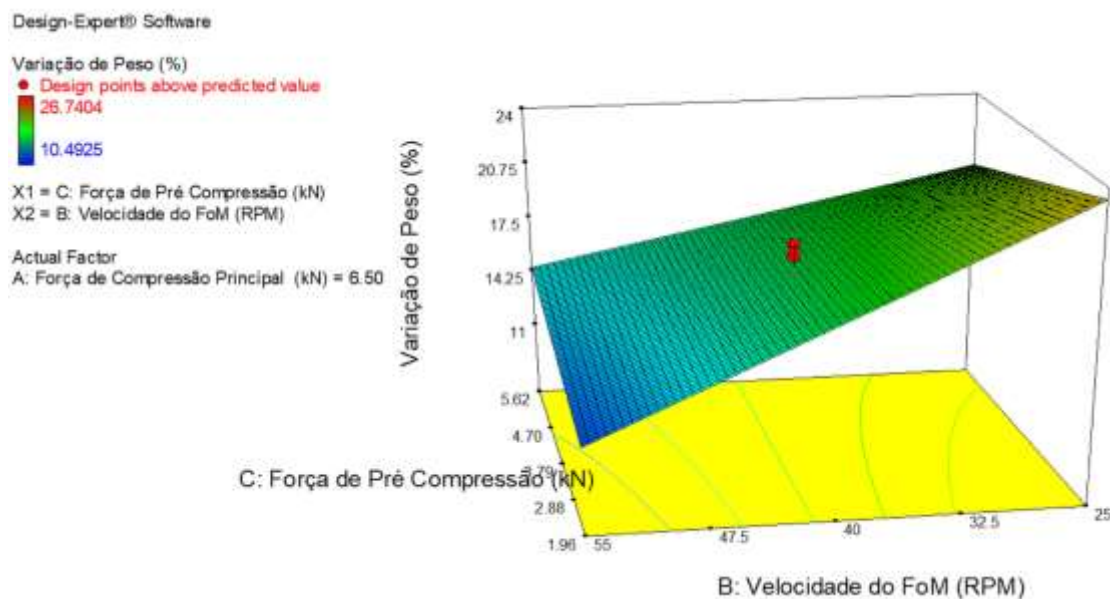
<b>VARIAÇÃO DE DUREZA (%)</b>						
	<b>Soma dos Quadrados</b>	<b>GL*</b>	<b>Quadrado das Médias</b>	<b>F Value</b>	<b>p-value Prob &gt; F</b>	
<b>Modelo</b>	0,025198653	1	0,025198653	10,1339	0,0129	<b>significante</b>
<b>B-Velocidade do FOM</b>	0,025198653	1	0,025198653	10,1339	0,0129	
<b>Curvature</b>	9,3453E-05	1	9,3453E-05	0,037583	0,8511	<b>não significante</b>
<b>Residual</b>	0,019892563	8	0,00248657			
<b>Lack of Fit</b>	0,018276507	6	0,003046084	3,769777	0,2245	<b>não significante</b>
<b>Pure Error</b>	0,001616056	2	0,000808028			
<b>Cor Total</b>	0,045184669	10				

<b>VARIAÇÃO DE PESO (mg)</b>						
	<b>Soma dos Quadrados</b>	<b>GL*</b>	<b>Quadrado das Médias</b>	<b>F Value</b>	<b>p-value Prob &gt; F</b>	
<b>Modelo</b>	228,0499	6	38,00832	83,27746	0,0020	<b>significante</b>
<b>A-Compressão Principal</b>	1,357678	1	1,357678	2,974716	0,1830	
<b>B-Velocidade do FOM</b>	143,9761	1	143,9761	315,4562	0,0004	
<b>C-Pré Compressão</b>	0,277136	1	0,277136	0,607215	0,4927	
<b>AB</b>	4,493217	1	4,493217	9,844783	0,0518	
<b>AC</b>	56,58272	1	56,58272	123,9745	0,0016	
<b>BC</b>	21,36312	1	21,36312	46,80728	0,0064	
<b>Curvature</b>	1,446227	1	1,446227	3,168729	0,1731	<b>não significante</b>
<b>Residual</b>	1,369217	3	0,456406			
<b>Lack of Fit</b>	1,018638	1	1,018638	5,811164	0,1375	<b>não significante</b>
<b>Pure Error</b>	0,35058	2	0,17529			
<b>Cor Total</b>	230,8654	10				

GL\* = Grau de Liberdade. ANOVA (p<0,05). Fonte: Autores (2020).

Na Figura 1, está demonstrado o efeito da alteração dos parâmetros velocidade do alimentador e força de pré-compressão na variável resposta variação de peso. A influência da velocidade do alimentador na variação de peso já foi citada na literatura, há estudos que correlacionam a significância dessa influência com as características de fluxo do pó (Chen *et al.*, 2012).

**Figura 1.** Gráfico demonstrando o impacto na alteração dos fatores velocidade do alimentador na resposta variação de peso.



Fonte: Autores (2020).

Pós com fluxo livre não possuem impacto significativo da velocidade do alimentador nos atributos da qualidade, porém pós com menor fluxo, o emprego de diferentes velocidades impacta diretamente nos atributos de qualidade (Peeters *et al.*, 2015). O medicamento escolhido como modelo para esse estudo, Albendazol 400 mg, tem a característica de pó fino, mesmo pós granulação, visto que o ativo é micronizado e está presente em uma grande porcentagem na formulação. Mesmo não determinando as propriedades de fluxo, é possível, visualmente, assumir que o material não possui um fluxo bom/excelente.

O modelo também indicou interações entre a força de compressão e pré-compressão. Ao aumentar a força de compressão principal a variação de peso aumenta quando aplicado 5,615 kN de força de pré-compressão, porém quando a força de pré-compressão estava em 1,965 kN o efeito contrário foi percebido.

As interações dos outros fatores, como por exemplo a velocidade do FOM com a força de pré, possui sim impacto na variável resposta, porém não serão consideradas nessa discussão, pela pequena influência que possuem no efeito, apenas 8,59% de todo o total das influências. Porém, para significância do modelo, esses fatores foram contemplados, conforme equação abaixo.

$$\text{Variação de Peso} = +51,27643 - 2,03129 \times \text{CP} - 0,60185 \times \text{VFOM} - 5,19608 \times \text{PC} + 0,014275 \times \text{CP} \times \text{VFOM} + 0,41636 \times \text{CP} \times \text{PC} + 0,059694 \times \text{VFOM} \times \text{PC}$$

onde: CP = Compressão Principal, PC = Pré Compressão e VFOM = Velocidade do FOM.

As variáveis médias de dureza e desvio padrão da dureza relativa, sofreram impactos dos fatores de compressão principal escolhidos para o delineamento experimental.

A Dureza média, foi impactada pela alteração da força de compressão, possuindo efeito positivo, ou seja, conforme o aumento da força de compressão principal, os dados obtidos pelo experimento (Figura 2) apresentaram comportamento normal, os resíduos se distribuem de forma aleatória em torno do zero, e também não há presença de *outliers* com os valores dispostos dentro da faixa aceitável ( $3\sigma$  a  $-3\sigma$ ). O *p-value* do modelo em 0,0001 e o *F-value* 170,60, bem como a não significância do *Lack of fit*, indicam a significância para um modelo linear.

Nesse cenário, podemos indicar qual a faixa de força adequada para respeitarmos as especificações traçadas na Tabela 1. Assim, conforme a Figura 2, podemos sugerir que o espaço de trabalho, ou seja, a faixa de especificação de força deveria estar entre 6 a 9 kN na compressão principal independente da força exercida pela etapa de pré-compressão, a dureza resultante, de acordo com o modelo estará entre 9 - 15 kp. Esse comportamento já é facilmente encontrado na literatura, onde quanto maior a força de compressão principal empregada maior a dureza resultante, porém há um ponto de ruptura onde o comprimido não consegue aumentar mais a dureza independente da força empregada (Shipar *et al.*, 2014).

A equação que foi fornecida pelo o modelo foi a representada abaixo:

$$\text{Dureza} = +1,61607 + 1,38214 \times \text{CP}$$

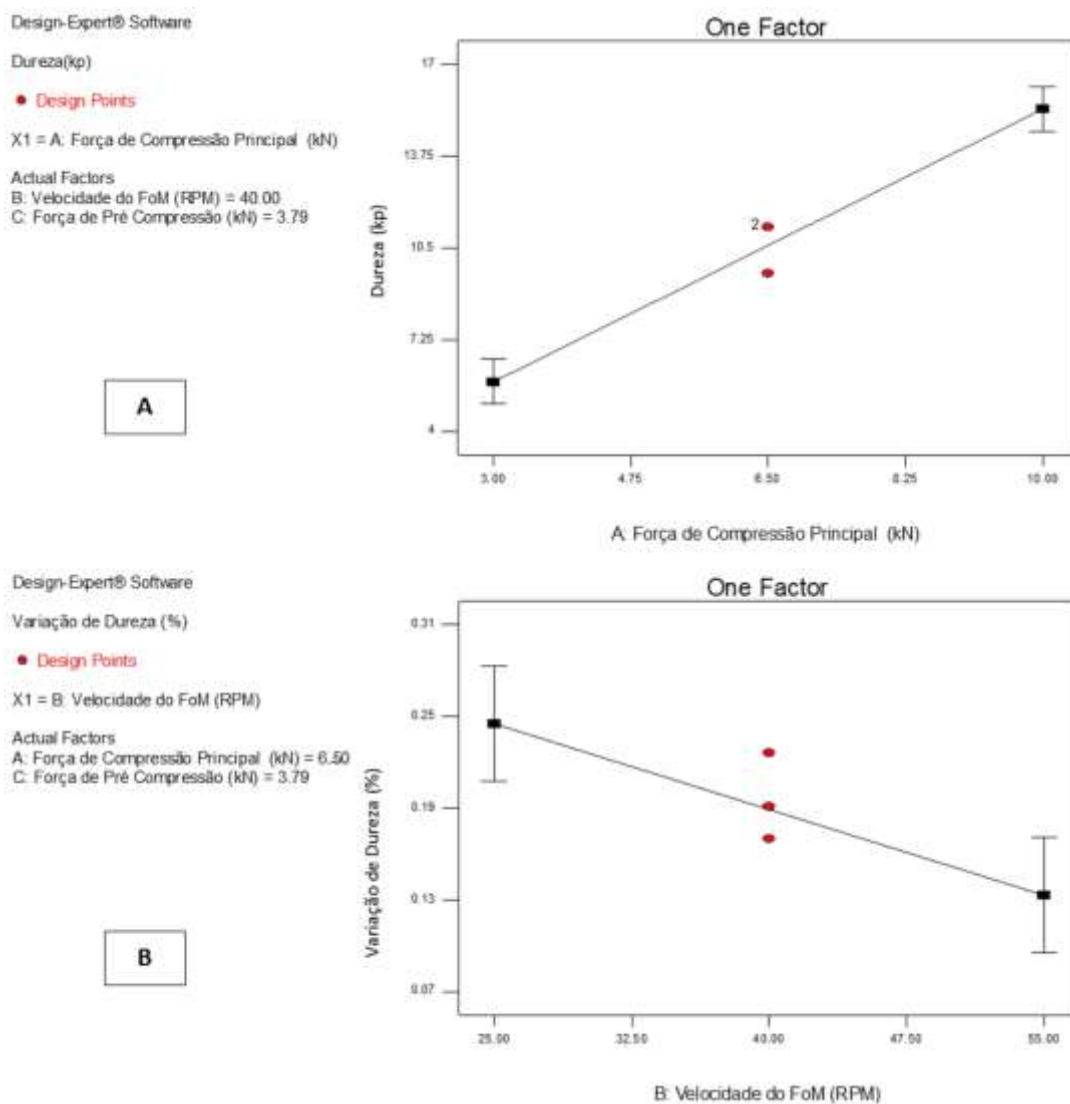
onde: CP = Compressão Principal.

Já em relação a variação de dureza, expressa pelo desvio padrão relativo de dureza de cada 20 comprimidos, foi possível durante a análise dos dados (Tabela 3) determinar a relação negativa da velocidade do alimentador FOM (Figura 2) nos valores de variação de dureza, ou seja, quanto maior velocidade do alimentador menor a variação de dureza observada, conforme equação do modelo demonstrada abaixo.

$$\text{Variação de Dureza} = +0,33883 - 3,74156 \times 10^{-3} \times \text{VFOM}$$

onde: VFOM = Velocidade do FOM.

**Figura 2.** Gráficos demonstrando os efeitos observados através da alteração dos parâmetros de força principal de compressão e velocidade do FOM onde em A está demonstrado a variável resposta de dureza e B de variação de dureza.



Fonte: Autores (2020)

Os dados obtidos apresentaram normalidade e distribuição aleatória em torno do eixo zero, os resíduos permaneceram dentro da faixa esperada de 3 a -3 desvios padrões, somado ao *p-value* do modelo 0,0129 e a não significância do *Lack of fit*, assumimos que o modelo construído é significativo.

Como observamos na Figura 2, a velocidade do FOM impacta significativamente na variação de dureza encontrada. Assim, estabelecemos que a velocidade 55 RPM é a ideal dentro dos valores testados para a velocidade de 63 RPM do rotor da compressora, visto que apresentou menores valores de variação de peso bem como de dureza.

Após todos os experimentos, constatamos que independente dos fatores utilizados, o tempo de desintegração e friabilidade permaneceram dentro do especificado no Tabela 1, assim assumimos que as faixas utilizadas nesse trabalho poderão ser aplicadas durante a produção do lote. Entretanto, como já discutido, as variáveis dureza, variação de dureza e peso são impactadas pelos fatores de Força de compressão principal e/ou Velocidade do alimentador.

Nesse cenário, ao fim do trabalho encontramos que as faixas dos fatores Compressão Principal de 6 a 9 kN, Pré-Compressão de 1,965 a 5,615 kN, e 55 RPM de FOM, são responsáveis para que todos os atributos de qualidades analisados permaneçam dentro da especificação esperada.

Quando comparamos com outros autores que realizaram um trabalho semelhante na etapa de compressão (Chaudhary, 2015), observamos que o nosso estudo encontrou alguns resultados diferentes, principalmente nas respostas de friabilidade e desintegração, porém conforme brevemente discutido acima, talvez as faixas de força utilizada nesse trabalho somada com as características intrínsecas da nossa formulação podem ter levado ao comportamento observado.

#### **4. Conclusões**

Foi possível com esse estudo a aplicação da metodologia *Design of Experiment* (DoE) no processo de compressão do medicamento Albendazol 400 mg e a avaliação do impacto dos parâmetros dessa etapa na formação do comprimido. Tais conhecimentos foram fundamentais para um maior entendimento sobre as características intrínsecas da nossa formulação bem como do equipamento utilizado.

Definimos que valores dos parâmetros: força de compressão principal entre 6 a 9 kN, Pré-Compressão de 1,965 a 5,615 kN, e 55 RPM de FOM em uma velocidade de compressão



fixada em 63 RPM configuram uma faixa de trabalho segura e confiável para rotina de produção do produto estudado além de ter aumentado significativamente a produtividade desse produto, visto que a velocidade usual de produção é cerca de 6 vezes menor que testada nesse artigo.

O parâmetro FOM foi o principal fator de controle descoberto nesse estudo para a manutenção dos atributos de qualidade. Assim, acreditamos que em um trabalho futuro, possa ser estudado o emprego de novas faixas de velocidade da compressora e do FOM, com intuito de otimizar ainda mais o nosso processo produtivo.

## Referências

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. (2010). *Farmacopeia Brasileira*, (5a ed.), Brasília.

Aulton, M. E. (2016). *Delineamento de formas farmacêuticas*. (4a ed.), Porto Alegre: Artmed.

Brasil. (2016). RDC No 73, de 7 de abril de 2016; DOU N°67, de 08/04/2016. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Ministério da Saúde, Brasil.

Brunton, L. L. (2012). *As Bases Farmacológicas da Terapêutica*. (12a ed.), Rio de Janeiro: McGraw-Hill.

Chaudhary, S. A. (2015). DoE/QbD Optimization model for "Tablet compression" process using circumscribed central composite RSM. *International Journal of Pharmaceutics*, 486, 1-388.

Chen, L., Chen, L. Z., Yang, X. J., & Yu, Y. P. (2012). Effects of feed shoe wheel speed on tablet weight variability. *Key Engineering Materials*, 492, 497-500.

Gamlen, M., Tableting, G., & Domingue, J. (2014). Tableting making better tablets: A QbD approach. *Tablets & Capsules*, 1-6.



Garlapati, V. K., & Roy, L. (2017). Utilization of response surface methodology for modeling and optimization of tablet compression process. *Journal of Young Pharmacists*, 9 (3), 417-421.

Haware, R. V., Tho, I. & Bauer-Brand, L. A. (2009). Application of multivariate methods to compression behavior evaluation of directly compressible materials. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 72 (1), 148-155.

ICH. Pharmaceutical Development Q8. (2009). *ICH Harmonised Tripartite Guideline*, 8, 1–28.

Khan, F., Hossain, M., Anika, T., & Moon, S. A. (2012). Impact of Sodium Lauryl Sulphate on the Release of Carbamazepine from Methocel K15M CR based Matrix Tablets. *Bangladesh Pharmaceutical Journal*, 15 (1), 79-82.

Lipps, M. D., & Sakr, A. M. (1994). Characterization of wet granulation process parameters using response surface methodology Top-Spray fluidized bed. *Journal of Pharmaceutical Science*, 83 (7), 937-947.

Masilungan, F. C., & Kraus, K. F. (1989). Determination of precompression and compression force levels to minimize tablet friability using simplex. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 15 (11), 1771-1778.

Moore, C. M. V. (2012). Quality by Design – FDA lessons learned and challenges for international harmonization. *International Conference on Drug Development*, 1-28, Austin, Texas, USA.

Peeters, E., De Beer, T., Vervaet, C., & Remon, J. P. (2014). Reduction of tablet weight variability by optimizing paddle speed in the forced feeder of a high-speed rotary tablet press. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 41 (4), 530-539.

Shipar, A. H., Wadhwa, A., Varughese, C., Kaur, N., & Thayaparan, N. (2014). Effect of compression force on tablet hardness and disintegration time. *MT13-3 Toronto Institute of Pharmaceutical Technology*, 5, 121-129.

Stat-Ease. (2020). Design Expert. Retrieved from <https://www.statease.com/software/design-expert/>

Tho, I., & Bauer-Brand, L. A. (2011). Quality by design (QbD) approaches for the compression step of tableting. *Expert Opinion on Drug Delivery*, 8(12), 1631-1644.

Tye, C. K., Sun, C., & Amidon, G. E. (2005). Evaluation of the effects of tableting speed on the relationships between compaction pressure, tablet tensile strength, and tablet solid fraction. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 94(3), 465-472.

**Porcentagem de contribuição de cada autor no manuscrito**

Lucas Pedrosa da Silva – 60%

Natália Camargo Nascimento – 20%

Emerson Mario Boldo – 20%