

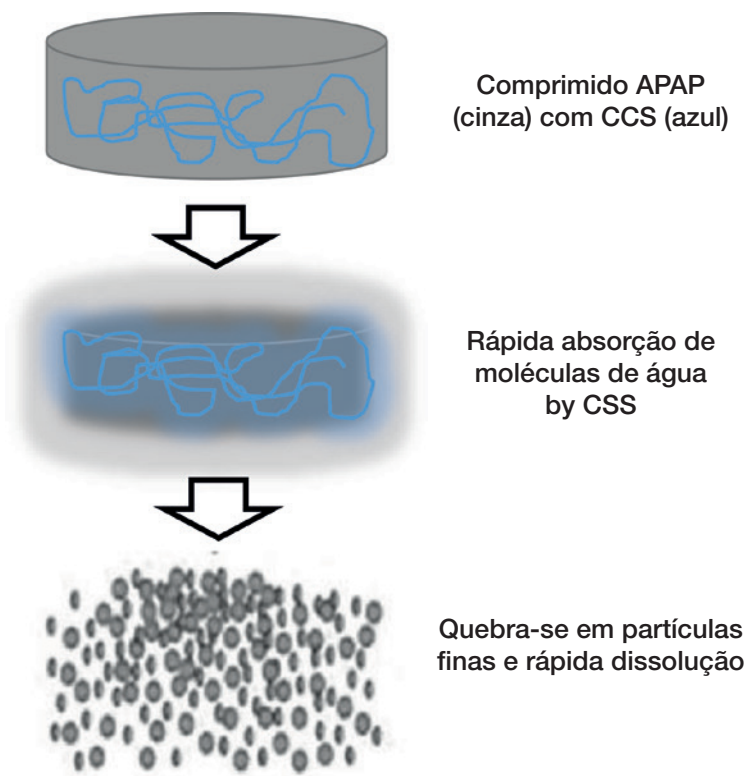
Uma abordagem simples para melhorar a dissolução de comprimidos comerciais de paracetamol para alívio rápido da dor

A simple approach to enhance dissolution of commercial paracetamol tablets for fast relief of pain

Alaa A. Abdulla¹, Murtada A. Oshi¹

<https://doi.org/10.5935/2595-0118.20240044-pt>

RESUMO GRÁFICO



Uma abordagem simples para melhorar a dissolução de comprimidos comerciais de paracetamol para alívio rápido da dor

A simple approach to enhance dissolution of commercial paracetamol tablets for fast relief of pain

Alaa A. Abdulla¹, Murtada A. Oshi¹

<https://doi.org/10.5935/2595-0118.20240044-pt>

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: A dor é considerada um grande problema clínico em todo o mundo. O alívio mais rápido da dor foi obtido com o uso de um comprimido de paracetamol (APAP) de dissolução rápida. A celulose microcristalina (CMC) é o excipiente mais amplamente usado para produzir formulações de comprimidos de APAP de dissolução rápida, mas retarda a dissolução do APAP. A presente pesquisa relata a incorporação de croscarmelose sódica (CCS) em vez de CMC em formulações comerciais de comprimidos de APAP para aumentar a taxa de dissolução do APAP.

MÉTODOS: Um método de granulação úmida foi usado para preparar o APAP com várias concentrações de CCS, sendo usado um desenho fatorial de 3¹ concentrações de CCS como variáveis independentes, enquanto a porcentagem de dissolução da liberação do fármaco em diferentes intervalos de tempo foi usada como variável dependente. O tempo de desintegração e a taxa de dissolução desses comprimidos de APAP foram determinados

e comparados com a taxa de dissolução de Amidol[®] e Panadol[®], comprimidos comerciais de APAP disponíveis no Sudão.

RESULTADOS: O tempo médio para a desintegração completa dos comprimidos de APAP com CCS foi mais rápido do que o dos comprimidos comerciais de APAP, tanto Amidol[®] (0,58 min vs. 2,43 min) quanto Panadol[®] (0,58 min vs. 1,32 min), e essas diferenças foram estatisticamente significativas para o Amidol[®] ($p \leq 0,001$) e o Panadol[®] ($p \leq 0,01$). Além disso, a taxa de dissolução dos comprimidos de APAP com CCS foi significativamente mais rápida do que as taxas de Amidol[®] e Panadol[®].

CONCLUSÃO: A dissolução do APAP para Amidol[®] e Panadol[®] pode ser aprimorada com sucesso pela incorporação da CCS em sua formulação e pode ser considerada uma abordagem simples para o alívio rápido da dor usando APAP.

Descritores: Celulose microcristalina, Comprimidos de dissolução rápida, Croscarmelose sódica, Dor, Paracetamol, Projeto fatorial, Taxa de dissolução do comprimido, Tempo de desintegração.

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Pain is considered a major clinical problem worldwide. Faster pain relief was reportedly achieved using a fast-dissolving paracetamol (APAP) tablet. Microcrystalline cellulose (MCC) is the most widely used excipient to produce fast-dissolving APAP tablet formulations, but it retards the dissolution of APAP. The present investigation reports incorporation of croscarmellose sodium (CCS) instead of MCC into APAP commercial tablet formulations to enhance the dissolution rate of APAP.

METHODS: A wet granulation method was used to prepare APAP tablets with various CCS concentrations, using a factorial design with 3¹ CCS concentrations as independent variables, while the dissolution percentage of the drug release at different time intervals was used as dependent variable. The disintegration time and dissolution rate of these APAP tablets were determined and compared with the dissolution rate of Amidol[®] and Panadol[®], commercial APAP tablets available in Sudan.

RESULTS: The mean time to complete disintegration of the APAP tablets with CCS was faster than that for the commercial APAP tablets, both Amidol[®] (0.58 min vs. 2.43 min) and Panadol[®] (0.58 min vs. 1.32 min), and these differences were statis-

Alaa A. Abdulla – <https://orcid.org/0009-0000-3828-9207>;
Murtada A. Oshi – <https://orcid.org/0000-0002-3084-2706>.

1. Universidade Islâmica de Omdurman, Faculdade de Farmácia, Omdurman, Cartum, Sudão.

Apresentado em 9 de abril de 2024.

Aceito para publicação em 25 de junho de 2024.

Conflito de interesses: não há – Fontes de fomento: Este estudo foi financiado pela Faculdade de Farmácia e pela Faculdade de Altos Estudos da Universidade Islâmica de Omdurman, Omdurman, Sudão.

DESTAQUES

- Um desenho fatorial simples de 3¹ foi aplicado para preparar novos comprimidos de APAP para alívio rápido da dor.
- Os comprimidos de APAP com CCS se desintegraram mais rapidamente do que os comprimidos de Panadol[®] e Amidol[®].
- Os comprimidos de APAP com CCS se dissolveram significativamente mais rapidamente do que os comprimidos de Panadol[®] e Amidol[®].

Editor associado responsável: Durval Campos Kraychete

<https://orcid.org/0000-0001-6561-6584>

Correspondência para:

Murtada A. Oshi

E-mail: oshiphar@yahoo.com



This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License.

tically significant for Amidol® ($p \leq 0.001$) and Panadol® ($p \leq 0.01$). Moreover, the dissolution rate for the APAP tablets with CCS was significantly faster than those for Amidol® and Panadol®.

CONCLUSION: The dissolution of APAP from Amidol® and Panadol® can be successfully enhanced by incorporating CCS in their formulation and can be considered as a simple approach for fast pain relieving using APAP.

Keywords: Croscarmellose sodium; Disintegration time, Factorial design, Fast-dissolving tablets, Microcrystalline cellulose, Pain, Paracetamol, Tablet dissolution rate.

INTRODUÇÃO

A dor é considerada um problema clínico importante e representa uma carga socioeconômica para os sistemas de saúde em todo o mundo. Estima-se que cerca de 20% da população mundial de adultos sofre de dor e 10% são diagnosticados com dor crônica a cada ano^{1,2}. O controle da dor inclui várias abordagens, como a terapia farmacológica, o controle do estilo de vida e a terapia comportamental. A terapia farmacológica para a dor inclui anti-inflamatórios não esteroides (por exemplo, paracetamol – APAP), opioides e fármacos que atuam no sistema nervoso central^{3,4}. O APAP foi considerado o fármaco de primeira linha para o tratamento sintomático da dor leve a moderada. A adequação desse fármaco depende do tipo de dor e dos fatores de risco do paciente (por exemplo, idade, presença de comorbidades relacionadas ao metabolismo, ao trato gastrointestinal ou ao trato cardiovascular)⁵.

O APAP está incluído na Lista de Fármacos Essenciais da Organização Mundial da Saúde. O seu uso como automedicação é altamente prevalente em diferentes comunidades ao redor do mundo. Muitos estudos mostraram que até 65% dos estudantes praticavam a automedicação com APAP para tratar dores leves a moderadas⁶. A automedicação pode ser definida como a obtenção e o consumo de fármacos sem a orientação de um médico para a vigilância do tratamento. No Sudão, em um estudo transversal sobre automedicação baseado em uma comunidade no Estado de Cartum, com uma amostra de 1.200 adultos, a prevalência de automedicação foi de cerca de 28,3%, incluindo analgésicos contendo APAP em 9,7% dos casos⁷.

Após a administração oral, o APAP é absorvido em poucas horas pelo trato gastrointestinal, principalmente pelo intestino delgado⁵. Sua taxa de absorção depende diretamente da taxa de esvaziamento gástrico do paciente. Foi descoberto que a redução das taxas de esvaziamento gástrico do paciente pode resultar em um atraso na absorção do APAP pelo sistema sanguíneo. Estudos relataram menor taxa de absorção de APAP em pacientes diabéticos e idosos, sendo que o envelhecimento foi associado a uma modesta desaceleração do esvaziamento gástrico^{8,9}. Assim, esses eventos podem impedir o alívio eficaz da dor em idosos ou diabéticos.

O objetivo deste estudo foi aprimorar a taxa de dissolução dos comprimidos de Amidol® e Panadol® usando um desenho fatorial simples de 3^1 para alterar o sistema desintegrante original de celulose microcristalina (CMC) em sua formulação com o sistema superdesintegrante de croscarmellose sódica (CCS). Considerando que o Amidol® e o Panadol® são comprimidos comerciais de APAP disponíveis no Sudão, este estudo levantou a hipótese de que a

substituição da CMC pela CCS nas formulações de comprimidos do Amidol® e do Panadol® aumentaria a taxa de dissolução do comprimido e a biodisponibilidade do fármaco e, por fim, proporcionaria um início rápido e consistente da ação do fármaco no controle da dor.

MÉTODOS

Duas marcas populares de comprimidos de APAP com uma quantidade alegada de 500 mg foram coletadas em farmácias locais na cidade de Omdurman, Sudão. Uma é um item local, Amidol® (Amipharma Ltd, Sudão) e a outra é um item importado, Panadol® (grupo Glaxo SmithKline, Reino Unido). As informações sobre os produtos, como nome do fabricante, data de fabricação e data de validade no momento da aquisição foram codificadas por número para cada marca.

O pó de APAP foi um presente da Shanghai-Sudan Co., Ltd, Sudão. O di-hidrogênio ortofosfato de potássio foi adquirido da BDH *Laboratory supplies*, Reino Unido. O hidrogênio fosfato dissódico foi adquirido da CDH *fine chemicals*, Índia. O ácido clorídrico foi obtido da Thomas Baker, Índia. Todos os outros reagentes e solventes eram do mais alto grau analítico disponível comercialmente.

Preparação de comprimidos de APAP

Três lotes de comprimidos de APAP foram preparados usando um método de granulação úmida de fabricação de comprimidos e a quantidade de CCS por comprimido foi selecionada de acordo com o desenho fatorial de 3^1 (Tabelas 1 e 2). Resumidamente, o APAP, a pasta de amido (aglutinante), o amido (carga) e a CMC foram misturados completamente em um almofariz seco e granulados com água como fluido de granulação para formar uma massa úmida. A massa úmida formada foi então pressionada através de uma malha nº 40 para obter grânulos úmidos, que secaram a 60°C por 24h. Os grânulos secos foram passados através de uma malha nº 500 para quebrar os agregados formados e obter grânulos discretos com um tamanho de partícula adequado. Por fim, o estearato de magnésio (lubrificante) foi passado por uma malha nº 80 e misturado completamente com os grânulos para obter os grânulos finais adequados para a compressão em comprimidos. Os grânulos foram transferidos para uma máquina de compressão de comprimidos (Rimek, EUA), empregando compressores planos de 9 mm.

Tabela 1. Composição dos três lotes de comprimidos de APAP

Código do Lote	Composição do comprimido			
	APAP (mg)	CCS%	CMC %	Outros excipientes
B1	500	25	75	q.b.
B2	500	50	50	q.b.
B3	500	100	0	q.b.

Tabela 2. Codificação dos valores reais para o desenho fatorial de 3^1

Variável independente: Concentração de CCS utilizada		
Baixa %	Média %	Alta %
25	50	100

Variáveis dependentes: % de APAP dissolvido em diferentes intervalos de tempo.

Determinação da variação do peso dos comprimidos

Um teste de variação de peso é aplicável para demonstrar a uniformidade da unidade de dose para comprimidos contendo 25 mg ou mais de uma substância farmacológica que compreende 25% ou mais, em peso, da unidade de dose. Dez comprimidos de cada formulação foram escolhidos e pesados individualmente, seguidos pelo cálculo do peso médio e do desvio padrão. De acordo com os ensaios USP para a determinação do peso de comprimidos, o desvio não deve ser superior a 15% para que cada comprimido seja aceito¹⁰.

Determinação da dureza dos comprimidos

Uma amostra de 10 comprimidos foi mantida entre uma presilha fixa e uma móvel do aparelho de teste de dureza (Erweka TBH 30 MD, Alemanha) e a leitura do indicador foi ajustada para zero. O botão do parafuso foi movido para frente até o comprimido quebrar e a força necessária para quebrar o comprimido foi anotada¹¹.

Determinação da friabilidade do comprimido

Uma amostra de 20 comprimidos foi coletada e a poeira foi cuidadosamente retirada antes do teste. A amostra de comprimidos foi pesada com precisão e colocada no tambor do aparelho. O tambor foi girado 100 vezes, os comprimidos foram removidos, a poeira solta dos comprimidos foi removida como antes e pesada novamente com precisão. O teste foi repetido três vezes, e a média dos três testes foi determinada. Uma perda de peso média máxima das três amostras não superior a 1,0% é considerada aceitável para a maioria dos produtos¹⁰.

Determinação da taxa de desintegração do comprimido

Uma amostra de um comprimido de cada um dos lotes de APAP, Amidol® e Panadol® foi colocada em cada um dos seis tubos da cesta do aparelho (Erweka tipo TZ 121, Alemanha). O aparelho foi operado usando água como meio, mantida a 37°C ± 2°C. O tempo necessário para a desintegração completa do último comprimido foi registrado, e os comprimidos foram examinados no final do experimento¹².

Determinação da taxa de dissolução do comprimido

Os testes de dissolução dos lotes de comprimidos de APAP (B1, B2 e B3) e dos comprimidos comerciais de APAP de referência (Amidol® e Panadol®) foram realizados em um tampão fosfato de pH 5,8 (900 ml), usando um aparelho de teste de taxa de dissolução de oito estágios (Erweka TZ 121, Alemanha) com agitador de pás a 50 rpm e a uma temperatura de 37°C ± 1°C. Para realizar o teste, foi usada uma amostra de um comprimido de cada tipo. Amostras de fluido de dissolução (5 ml) foram retiradas através de um filtro em diferentes intervalos de tempo (5, 10, 15, 30, 4 e 60 minutos) e testadas para APAP a 243 nm. A amostra de fluido de dissolução retirada em cada momento foi substituída por fluido de dissolução fresco sem fármaco e foi feita uma correção adequada para o fármaco presente nas amostras retiradas. Cada experimento de dissolução foi executado em triplicata (n = 3)¹³.

Análise estatística

Os resultados foram expressos como média de três determinações ± desvio padrão (D.P.). A análise estatística foi realizada por meio de uma análise de variância (ANOVA) unidirecional (software SPSS,

versão 22.0, SPSS Inc.). As comparações *post-hoc* das médias foram realizadas com o teste de diferença honestamente significativa de Tukey. Em todos os testes, um valor de probabilidade de $p < 0,050$ foi considerado estatisticamente significativo.

RESULTADOS

Varição de peso dos comprimidos de APAP

A variação de peso, que é a chave para o controle da força de esmagamento e da friabilidade do comprimido, foi primeiramente avaliada neste estudo. Os resultados do teste de variação de peso para todos os lotes de comprimidos de APAP, Amidol® e Panadol® são apresentados na tabela 3. Os valores obtidos para todos os lotes de comprimidos de APAP estão dentro da faixa aceitável de acordo com os ensaios USP para peso de comprimidos. Portanto, a incorporação de CCS à formulação de CMC não afetou significativamente o peso do comprimido.

Hardness of APAP tablets

Os valores de dureza para todos os lotes de comprimidos de APAP, Amidol® e Panadol® são mostrados na tabela 4 e na figura 1. Observou-se que a dureza média dos comprimidos de todos os lotes estava na faixa de 5 a 6,5 kg, uma faixa aceitável de acordo com os ensaios USP para dureza de comprimidos. A dureza do comprimido apresentou a seguinte ordem: B3>B1>B2. Houve uma diferença significativa ($p < 0,010$) na dureza do comprimido entre os lotes B3 e B2, enquanto não houve diferença significativa entre os lotes B3 e B2.

Tabela 3. Resultados da variação de peso para todos os lotes de comprimidos de APAP, Amidol® e Panadol® (n=20, ± DP)

N.º	Peso do comprimido em g				
	B1	B2	B3	Amidol®	Panadol®
1.	0,669	0,529	0,772	0,529	0,669
2.	0,671	0,505	0,75	0,505	0,671
3.	0,668	0,614	0,760	0,614	0,668
4.	0,666	0,649	0,719	0,649	0,666
5.	0,687	0,557	0,738	0,557	0,687
6.	0,618	0,558	0,742	0,558	0,618
7.	0,719	0,553	0,799	0,553	0,719
8.	0,649	0,557	0,775	0,557	0,649
9.	0,697	0,560	0,753	0,560	0,697
10.	0,676	0,558	0,791	0,558	0,676
11.	0,620	0,555	0,778	0,555	0,620
12.	0,618	0,658	0,781	0,658	0,618
13.	0,729	0,549	0,772	0,549	0,729
14.	0,679	0,589	0,763	0,589	0,679
15.	0,667	0,651	0,785	0,651	0,667
16.	0,666	0,628	0,78	0,628	0,666
17.	0,744	0,575	0,781	0,575	0,744
18.	0,690	0,624	0,796	0,624	0,690
19.	0,676	0,661	0,794	0,661	0,676
20.	0,698	0,651	0,789	0,651	0,698
Média	0,669	0,579	0,767	0,580	0,669
DP	4,790	8,020	2,786	8,020	4,790

B1 (Figura 1). Neste estudo, a incorporação de CCS à formulação do comprimido não afetou significativamente a dureza do comprimido. O baixo valor de dureza pode ser resultado do tipo e/ou da quantidade inadequada do sistema desintegrante usado na formulação do comprimido¹⁰.

A figura 1 mostra o resultado do teste de dureza para os lotes B3, Amidol® e Panadol®. Os valores de dureza do lote B3, Amidol® e Panadol® foram de 6,54 kg, 5,52 kg e 8,72 kg, respectivamente. Houve diferença significativa no valor da dureza entre o lote B3 e o Amidol®, enquanto houve diferença estatística ($p < 0,050$) entre o lote B3 e o Panadol®.

Friabilidade dos comprimidos de APAP

Os resultados do teste de friabilidade para todos os lotes de comprimidos de APAP, Amidol® e Panadol® são mostrados na tabela 5 e na figura 2. Observou-se que a friabilidade média dos comprimidos de todos os lotes estava na faixa de 0,2-0,5, o que estava na faixa aceitável de acordo com a especificação USP (não haver perda de

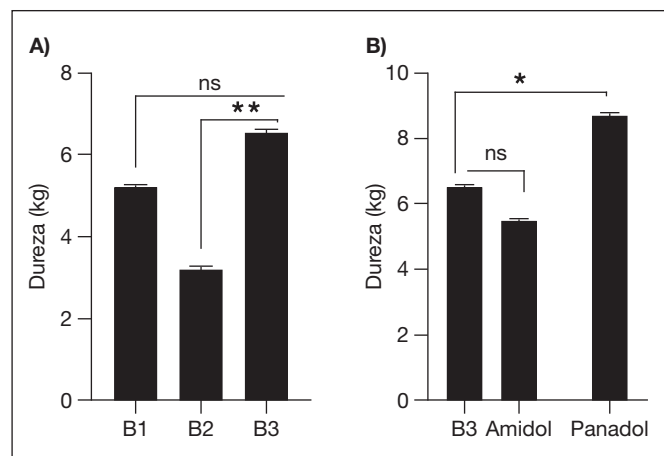


Figura 1. Resultados do teste de dureza para todos os lotes de APAP, Amidol® e Panadol®

(A) Valores de dureza dos lotes B1, B2 e B3. (B) Valores de dureza de B3, Amidol® e Panadol®. Os dados estão apresentados como média \pm DP (n=3). ns = estatisticamente insignificante; * e **: $p < 0,050$ e $0,01$.

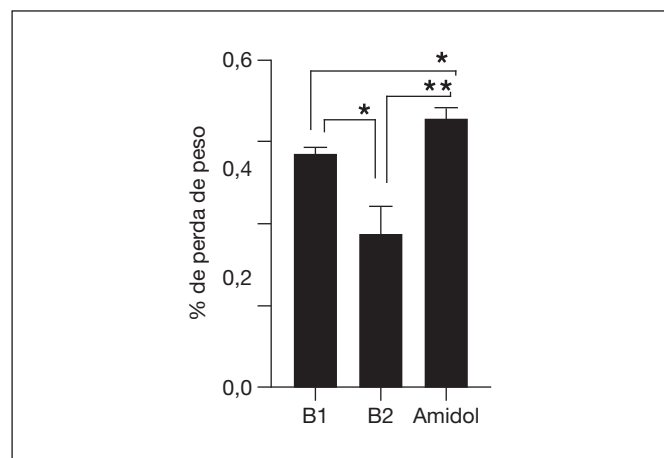


Figura 2. Resultados do teste de friabilidade para os lotes B1 e B2 de comprimidos de APAP e Amidol®

Os dados estão apresentados como média \pm DP (n=3). Sendo * e **: $p < 0,050$ e $0,01$.

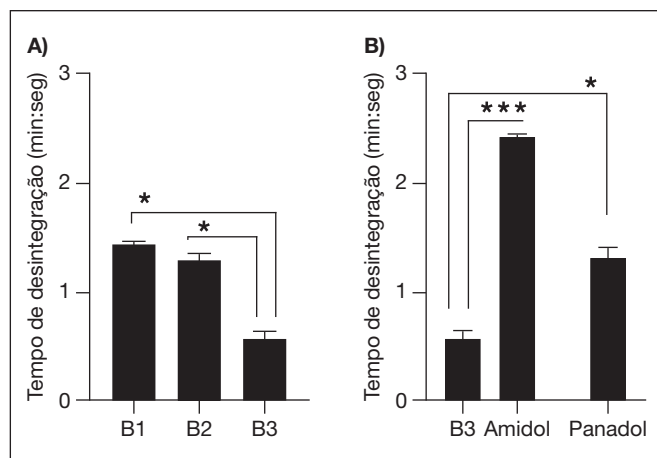


Figura 3. Tempo de desintegração de todos os lotes de comprimidos de APAP, Amidol e Panadol

(A) Tempo de desintegração dos comprimidos dos lotes B1, B2 e B3. (B) Tempo de desintegração dos comprimidos do lote B3, Amidol® e Panadol®. Os dados estão apresentados como média \pm DP (n = 6). Sendo ns: estatisticamente insignificante, *, **: $p < 0,050$, $0,001$.

Tabela 4. Resultados do teste de dureza para todos os lotes de comprimidos de APAP, Amidol® e Panadol® (n = 20, \pm DP)

N.º	Dureza do comprimido em kg				
	B1	B2	B3	Amidol®	Panadol®
1.	16,14	18,12	23,12	12,23	9,29
2.	18,01	19,09	22,53	11,66	7,57
3.	18,16	19,42	23,88	11,82	8,64
4.	18,03	19,63	22,78	12,65	9,16
5.	19,97	19,50	22,54	11,77	7,48
6.	17,45	19,70	20,21	12,53	7,51
7.	18,30	19,64	21,35	11,39	8,07
8.	18,14	19,41	19,12	11,64	9,16
9.	19,79	19,52	20,14	10,63	7,27
10.	18,03	18,21	23,51	10,89	7,65
11.	18,45	19,73	22,65	11,7	8,63
12.	19,09	19,19	23,75	12,56	9,01
13.	18,46	17,88	21,45	11,32	7,56
14.	17,35	19,20	20,85	10,7	7,47
15.	19,53	19,35	22,14	11,94	8,46
16.	18,15	19,96	23,67	12,47	8,35
17.	17,45	18,75	19,96	11,66	7,57
18.	19,79	19,56	20,15	10,8	9,23
19.	19,20	19,92	22,71	12,46	8,7
20.	19,30	19,20	23,46	11,32	9,2
Média	18,32	19,22	22,12	11,74	8,21
DP	0,96	0,62	1,45	0,65	0,72
DPR	5,23	3,20	6,54	5,52	8,72

mais de 1% do peso inicial). Os comprimidos do lote B2 foram os mais friáveis, seguidos pelo B1 e, por último, pelo lote B3. Os comprimidos devem ser duros o suficiente para resistir à abrasão quando submetidos a tensões de colisão ou durante o deslizamento um contra o outro¹¹.

Tempo de desintegração dos comprimidos de APAP

A tabela 6 mostra o tempo de desintegração para todos os lotes de comprimidos, Amidol® e Panadol®. O tempo de desintegração dos lotes B1, B2 e B3 foi de 1:45 min, 1:30 min e 0,58 min, respectivamente. Houve uma diferença significativa no tempo de desintegração do comprimido dos lotes B1 e B2 em relação ao lote B3 ($p < 0,0050$ - Figura 3). Além disso, o tempo de desintegração do comprimido do lote B3 foi significativamente menor em comparação com o tempo de desintegração dos comprimidos de Amidol® e Panadol®. Houve diferença significativa ($p < 0,001$) no tempo de desintegração entre os comprimidos do lote B3 e Amidol®, e ($p < 0,050$) entre os comprimidos do lote B3 e Panadol® (Figura 3).

Taxa de dissolução dos comprimidos de APAP

Neste estudo, os resultados desejados foram obtidos no lote B3, que continha a maior concentração de CCS (Tabela 6) e, ao aumentar a concentração de CSS na fórmulação, o tempo de desintegração

diminuiu bastante. A absorção de água e o inchaço são os dois possíveis mecanismos de ação desintegradora da CCS. A exposição à água faz com que a CCS inche e exerça pressão contra o entorno dos ingredientes da fórmulação, o que, por sua vez, resulta na desintegração da fórmulação^{14,15}.

A tabela 7 e a figura 4 mostram os resultados dos dados de dissolução para lotes de comprimidos B1, B2 e B3, comprimidos de Amidol® e Panadol®. Observou-se que as taxas médias de dissolução de todos os lotes estavam de acordo com os ensaios USP para dissolução de comprimidos. A taxa de dissolução do comprimido apresentou a seguinte ordem: B3>B2>B1. Entretanto, houve uma diferença significativa ($p < 0,010$) na taxa de dissolução em diferentes intervalos de tempo entre os três lotes (Figura 4A). À medida que a concentração de CCS foi aumentada na fórmulação, a taxa de dissolução do comprimido aumentou. Isso corrobora os achados anteriores que relatam a melhoria no comportamento de dissolução e desintegração de comprimidos com CMC e fármacos pouco solúveis em água por meio da inclusão de polietilenoglicol, polissorbato e CCS¹⁶.

Além disso, e mais interessante, a taxa de dissolução do comprimido do lote B3 foi significativamente mais rápida em comparação com a taxa de desintegração dos comprimidos de Amidol® e Panadol®. Houve uma diferença significativa ($p < 0,001$) na taxa de dissolução entre os comprimidos do lote B3 e os comprimidos de Amidol® e Panadol® (Figura 4B).

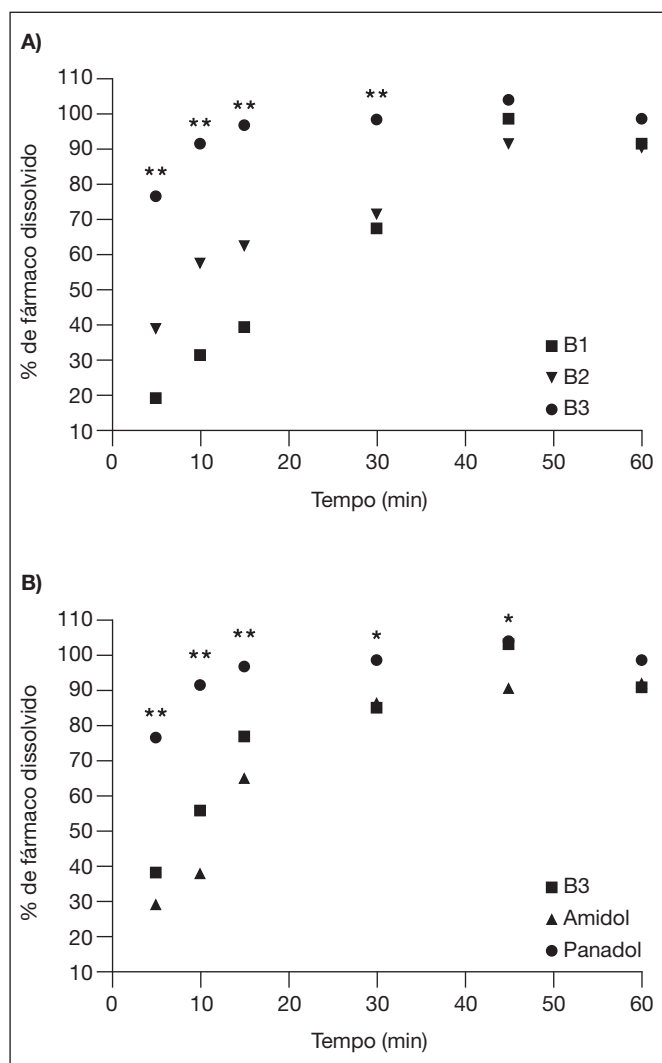


Figura 4. Curvas de dissolução cumulativa para todos os lotes de APAP, Amidol® e Panadol®

(A) Curvas de dissolução cumulativa para os lotes B1, B2 e B3. (B) Curvas de dissolução cumulativa para o lote B3, Amidol® e Panadol®. Os dados estão apresentados como média ± DP (n = 3). Sendo *, **; $p < 0,050$ e $0,010$.

Tabela 5. Resultados do teste de friabilidade para todos os lotes de comprimidos de APAP, Amidol® e Panadol® (n=10, ± DP)

Teste N.º	Peso dos comprimidos em g				
	B1	B2	B3	Amidol®	Panadol®
Peso de 20 comprimidos antes do teste	15,21	16,12	15,79	11,25	13,45
Peso de 20 comprimidos após o teste	15,15	16,08	15,79	11,20	13,45
	0,6	0,4	0	0,5	0
% Perda de peso	0,433	0,285	0	0,497	0

Tabela 6. Resultados do teste de desintegração para todos os lotes de comprimidos de APAP, Amidol® e Panadol® (n=6, ± DP)

	Tempo de desintegração (min.seg)				
	B1	B2	B3	Amidol®	Panadol®
	1,45	1,30	0,58	2,43	1,32

Tabela 7. Resultados do teste de dissolução de comprimidos de todos os lotes de comprimidos de APAP, Amidol® e Panadol®

Intervalos de tempo	% dissolução de fármaco				
	B1	B2	B3	Amidol®	Panadol®
Após 5 min	39,15	19,53	76,85	29,34	38,07
Após 10 min	57,69	31,86	91,62	38,07	56,07
Após 15 min	62,55	39,87	97,02	65,07	76,85
Após 30 min	71,73	67,77	98,82	85,77	85,32
Após 45 min	91,62	98,82	104,22	90,72	103,30
Após 60 min	90,72	91,62	98,82	91,62	90,72

DISCUSSÃO

A CCS é carboximetilcelulose sódica reticulada e é usada como um superdesintegrante na formulação de comprimidos. A funcionalidade da CCS como desintegrante está relacionada às suas características de absorção de fluido e capacidade de cobertura. Neste estudo, o fator independente que afetou a dissolução dos comprimidos de APAP foi a CCS. Tanto a desintegração do comprimido de APAP quanto a taxa de dissolução aumentaram significativamente com o aumento do teor de CCS. Portanto, é razoável acreditar que, quando a CCS está presente em concentrações mais altas no comprimido de APAP, a liberação do fármaco seria favorecida por uma dissolução mais rápida em comparação com um teor mais baixo de CCS. Além disso, este estudo observou que a liberação do fármaco dos comprimidos de APAP ocorreu em grande parte por dissolução em vez de difusão para fora da matriz do comprimido. Houve um aumento notável no tamanho do comprimido durante o tempo do experimento, em vez de erosão.

O controle eficaz da dor pode ser alcançado por meio de taxas mais rápidas de desintegração e dissolução do comprimido de APAP, especialmente em pacientes com uma taxa de esvaziamento gástrico lenta, por exemplo idosos ou diabéticos^{17,18}. De fato, vários estudos foram realizados para aprimorar as formulações de comprimidos de APAP para o controle eficaz da dor leve a moderada. Esses estudos incluem o aumento da taxa de desintegração do comprimido, o aumento da taxa de dissolução do comprimido utilizando sais de aminoácidos ou sais de metais alcalinos de APAP e a adição de carbonato de cálcio ou antiácidos aos comprimidos de APAP¹⁹. No entanto, há um certo grau de dificuldade nas tecnologias de formulação e preparação para melhorar a dissolução dos comprimidos de APAP pelos métodos mencionados acima, o que traz um grande desafio para a produção de preparação na indústria. Portanto, neste estudo, foi introduzida uma abordagem simples que não apenas melhoraria a dissolução dos comprimidos de APAP, mas também seria adequada para a produção industrial.

O APAP é um pó branco cristalino, inodoro e de sabor amargo. Com baixa solubilidade em água e alta lipofilicidade, o APAP é um fármaco do tipo III do Sistema de Classificação Biofarmacêutica (BCS). Portanto, a biodisponibilidade do APAP é limitada pela taxa de permeação e não pela solubilidade. Este estudo se baseou nos parâmetros de dissolução que são considerados determinantes seguros da eficácia dos comprimidos de APAP no controle da dor^{12,20}. A dissolução dos comprimidos de APAP é uma etapa crítica que leva à liberação do fármaco ativo no local de absorção do trato gastrointestinal.

A determinação do perfil de dissolução cumulativa em diferentes intervalos de tempo tornou-se um meio importante de aferir a qualidade intrínseca dos comprimidos. Portanto, neste estudo, a dissolução cumulativa em 5 intervalos de tempo foi usada para estudar a dissolução dos comprimidos de APAP testados e comparada com a dissolução dos comprimidos de APAP padrão, ou seja, Amidol® e Panadol®. A partir dos resultados dos experimentos de dissolução que foram mostrados na tabela 4, foi descoberto que a dissolução cumulativa de todos os lotes de APAP (B1 e B2), do comprimido de Amidol® e do comprimido de Panadol® atingiu 95% do APAP dentro de um intervalo de tempo entre 30 e 40 minutos. No entanto,

foi totalmente diferente nos comprimidos do lote B3, que atingiram a dissolução cumulativa de 95% do APAP em 15 minutos (Figura 4), o que pode indicar um potencial de absorção mais rápida do fármaco e biodisponibilidade para o controle da dor.

Uma pesquisa relatou que a maioria dos consumidores lê os rótulos das embalagens de fármacos de venda livre antes da compra. Esse comportamento positivo pode sugerir que as alegações de marketing, como liberação “rápida” ou “acelerada”, podem afetar as decisões de compra^{20,21}. Neste estudo, os resultados obtidos mostraram que a incorporação de CCS em vez da CMC original usada nos comprimidos comerciais de APAP aumentaria significativamente a solubilidade e a dissolução dos comprimidos comerciais. Em mais detalhes, foi comprovado que a taxa de dissolução dos comprimidos de APAP poderia ser 3 vezes maior do que a taxa de dissolução dos comprimidos comerciais de Amidol® e Panadol® (Figura 4).

Neste estudo, uma formulação simples de comprimido de APAP com liberação mais rápida do fármaco foi preparada com sucesso usando um método de granulação úmida e um método de desenho fatorial 3¹. O melhor lote de formulação de comprimidos (B3) foi o de “Alta Porcentagem”, que consistia em 100% de CCS na formulação do comprimido. A variável independente, a concentração de CCS, apresentou um efeito positivo sobre a variável dependente, a taxa de dissolução do comprimido em diferentes intervalos de tempo. A incorporação da CCS na formulação do Amidol® e do Panadol®, em vez do sistema desintegrante original, a CMC, apresentou um aumento significativo na taxa de dissolução do comprimido. Essa abordagem pode ser explorada como um método simples e eficaz para o desenvolvimento de comprimidos de APAP de dissolução rápida para o controle eficaz da dor^{20,23,24}.

CONCLUSÃO

Neste trabalho, uma formulação simples de comprimido de APAP com liberação mais rápida do fármaco foi produzida com sucesso utilizando um método de granulação úmida e um desenho fatorial de 3¹. O lote (B3) com 100% de CCS foi a formulação de comprimido mais eficaz. A variável independente, a concentração de CCS, teve uma influência positiva sobre a variável dependente, a taxa de dissolução do comprimido, em vários intervalos de tempo. A incorporação de CCS nas formulações de Amidol® e Panadol®, em vez do sistema desintegrante tradicional, resultou em um aumento considerável na taxa de desintegração e dissolução do comprimido. Essa abordagem pode ser usada como um método simples e eficiente para criar comprimidos de APAP de dissolução rápida para o tratamento eficaz da dor.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem à Universidade Islâmica de Omdurman pelo apoio e financiamento deste estudo.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

Alaa A. Abdulla

Pesquisa, Metodologia, Coleta de Dados, Redação - Preparação do original

Murtada A. Oshi

Conceitualização, Gerenciamento de Recursos, Gerenciamento do Projeto, Redação - Revisão e Edição, Supervisão, Visualização

REFERÊNCIAS

- Gan TJ. Poorly controlled postoperative pain: prevalence, consequences, and prevention. *J Pain Res.* 2017;10:2287-98.
- Britta M, Charly G, Olaf R, Tim P, Peter K, Ruth R, Andreas S. Headache impact and socioeconomic status: findings from a study of the German Migraine and Headache Society (DMKG). *J Headache Pain.* 2023;24(1):37.
- Gallelli L, Tiziana A, Daniela F, Caterina P, Francesco P, Maria E. Effects of acetaminophen and ibuprofen in children with migraine receiving preventive treatment with magnesium. *Headache.* 2014;54(2):313.
- Thunshuda S, Pornchai J. Single dose intravenous paracetamol versus placebo in postorthognathic surgery pain: a randomized clinical trial. *Anesthesiol Res Pract.* 2024;2024: 8898553.
- Abbas Raza, Morton B, Kar C. Perspectives on using fast-dissolving paracetamol for mild-to-moderate pain management in elderly or diabetic patients with delayed gastric emptying rates: an exploratory study. *J Pain Res.* 2022;15:3675-88.
- Raffa RB, Pergolizzi JV, Taylor R, Decker JF, Patrick JT. Acetaminophen (paracetamol) oral absorption and clinical influences. *Pain Prac* Yadav AK, Rai BK, Budhathoki SS, Ghimire A, Shrestha SR, Malla GB. Self-prescription of Paracetamol by Undergraduate Students in BP Koirala Institution of Health Sciences. *JNMA J Nepal Med Assoc.* 2016;55(203):11-5.
- Awad AI, Idris BI, Phillip AC. Self-medication practices in Khartoum State, Sudan. *Eu J Clin Phar.* 2006;62(4):317-24.
- Srinivas NR. Acetaminophen absorption kinetics in altered gastric emptying: establishing a relevant pharmacokinetic surrogate using published data. *J Pain Palliat Care Pharmacother.* 2015;29(2):115-9.
- Petra M, Sára K, Győző K, Melinda P, Attila A. Investigation of intestinal absorption and excretion of paracetamol in streptozotocin-induced hyperglycemia. *Int J Mol Sci.* 2022;23(19):11913.
- JMurtada AO, Abdelkarim MA, Huyam M. The effect of sodium starch glycolate concentration on physical effectiveness of chlorpheniramine tablets. *J Pharm Educ Res.* 2013;4(1):1-5.
- Oshi MA. Evaluation of antibacterial activities and formulation of black mahlab seeds aqueous extract. *Res J Phar Dosage Forms Tech.* 2014;5(3):131-8.
- Aminoshariae A, Khan A. Acetaminophen: Old Drug, J Endod. 2015;41:588-93.
- TiSharma C, Mehta V. Paracetamol: Mechanisms and updates. *Contin Educ Anaesth Crit Care Pain.* 2014;14:153-8.
- m GKanharam NP, Seema VB, Dhananjay P, Snehal SM, Rahul TR, Bhavesh PK. A comparative study of the in vitro dissolution rate and Acid-Neutralizing capacity of Aceproxyvon with other marketed drugs. *Ind J Phar Pharmacol.* 2023;10(3):183-9.
- Benchawan C, Pornsak S. Novel disintegrating microcrystalline cellulose pellets with improved drug dissolution performance. *Powder Technol.* 2013;233:278-85.
- Souto C, Rodriguez A, Parajes S, Martinez-Pacheco R. A comparative study of the utility of two superdisintegrants in microcrystalline cellulose pellets prepared by extrusion-spheronization *Powder Technology.* Eur J Pharm Biopharm. 2013;233:278-85.
- Benchawan C, Pornsak S. Novel disintegrating microcrystalline cellulose pellets with improved drug dissolution performance. *Powder Technol.* 2013;233:278-85.
- Barth KS, Guille C, McCauley J, Brady KT. Targeting practitioners: a review of guidelines, training, and policy in pain management. *Drug Alcohol Depend.* 2017;173:S22-30.
- Enschke N, Kamper S, Maher C. The epidemiology and economic consequences of pain. *Mayo Clin Proc.* 2015;90(1):139-47.
- Wilson CG, Clarke CP, Starkey YYL, Clarke GD. Comparison of a novel fast-dissolving Acetaminophen tablet formulation (FD-APAP) and standard Acetaminophen tablets using gamma scintigraphy and pharmacokinetic studies. *Drug Dev Ind Pharm.* 2011;37(7):747-53.
- Catlin JR, Brass EP. The effectiveness of nonprescription drug labels in the United States: insights from recent research and opportunities for the future. *Pharmacy (Basel).* 2018;6(4):119.
- Murtada AO, Abdelkarim MA, Huyam AM. The effect of sodium starch glycolate concentration on physical effectiveness of chlorpheniramine tablets. *J Pharm Educ Res.* 2013;4(1):47-53.
- Oshi MA, Abdelkareem AM. Design and evaluation of cost-effective conventional tablets from monechma ciliatum seeds extract. *Int J Pharm Sci Res* 2013;4(2):631-40.
- Murtada AO. Evaluation of antibacterial activities and formulation of black mahlab seeds aqueous extract. *research j. Pharma. Dosage Forms Tech.* 2013;5(2):104-11.