

SÍLICA PIROGÊNICA CAB-O-SIL®
**PARA APLICAÇÕES FARMACÊUTICAS
E NUTRACÊUTICAS**





Cabot Corporation:

Temos orgulho de nossa história de inovação e qualidade

A Cabot Corporation é uma fabricante mundial de especialidades químicas e produtos de alto desempenho desde 1882. Continuamos a inovar e buscar aplicações para nossos materiais em novas áreas, onde eles possam ajudar a melhorar produtos já existentes ou a criar novas e excitantes ofertas. Nosso alcance global permite estabelecer uma parceria estreita com nossos clientes, de modo a nos tornarmos o fornecedor preferido para materiais, serviços e desempenho de qualidade.

Desafios atuais na produção de comprimidos farmacêuticos e nutracêuticos

Produzir comprimidos e cápsulas com qualidade uniforme e de modo eficiente pode ser um desafio. Os principais problemas tendem a ocorrer durante as seguintes etapas do processo de produção:

Fluidez no dosador/funil

- ◆ Pós podem aderir às paredes metálicas devido às cargas estáticas, afetando os padrões de fluidez
- ◆ Aglomerados podem ser formados no dosador/funil, resultando em fluxo irregular e formação de grumos

Preenchimento dos comprimidos

A produção de comprimidos e cápsulas em máquinas de alta velocidade exige que o pó tenha uma ótima fluidez. Se essa fluidez não é atingida, os seguintes problemas podem ocorrer:

- ◆ Segregação dos componentes ativos ou inativos devido à aglomeração do pó
- ◆ Falta de uniformidade no conteúdo dos comprimidos
- ◆ Variação no peso dos comprimidos

Compactação dos comprimidos

A variação da dureza dos comprimidos devido à má compactação do pó pode levar à estratificação, e quebra dos comprimidos, bem como a problemas em seu revestimento

CAB-O-SIL® Descrição do produto

A sílica pirogênica CAB-O-SIL M-5P (grau farmacêutico) é um excipiente de altíssima pureza, usado como aditivo multifuncional nas indústrias farmacêutica e nutracêutica.

Ela atua nos modos a seguir, para resolver problemas significativos na produção de comprimidos:

Agente de fluidez

- ◆ As propriedades **fluidificadoras** e **antiestáticas** da sílica pirogênica CAB-O-SIL ajudam a melhorar as propriedades de fluxo dos pós e a **reduzir fricção e cargas estáticas** nas máquinas de alta velocidade usadas na fabricação de comprimidos e cápsulas.
- ◆ Além disso, a sílica pirogênica CAB-O-SIL ajuda a evitar a **formação de grumos**.

Auxiliar de preenchimento

- ◆ A uniformidade no **peso do comprimido e no teor do princípio ativo** é resultado de formulações que fluem uniformemente para dentro da fôrma durante a operação de formação de comprimidos.

Auxiliar de compactação

- ◆ A sílica pirogênica CAB-O-SIL pode ajudar no rearranjo de partículas dentro da forma durante os primeiros estágios de compressão e pode aumentar a força da ligação entre as partículas de pó que formam o comprimido ajudando, assim, a compactar os comprimidos/ cápsulas de forma mais eficiente.
- ◆ **Maior dureza do comprimido com forças de compressão menores** é resultado de formulações que são compactadas de modo eficiente.

Propriedades físico-químicas

A sílica pirogênica CAB-O-SIL é compatível com vários componentes farmacêuticos. Ela adere com facilidade aos componentes hidrofílicos, funcionando como um excelente agente fluidificador.

Produto farmacêutico	Área superficial	Densidade específica	Características
Sílica pirogênica CAB-O-SIL M-5P	200 m ² /g	<60 g/L	Fácil dispersão

Os dados acima são valores típicos de teste destinados apenas como orientação e não são especificações de produto. As especificações do produto estão disponíveis por meio do seu representante Cabot.

Pureza - sílica pirogênica CAB-O-SIL versus sílica precipitada

A sílica pirogênica CAB-O-SIL é produzida por um processo pirogênico que resulta em uma das formas mais puras (99,8% de pureza) de sílica amorfa sintética disponível no mercado. Em contraste, a produção de sílica precipitada requer a adição de um ácido mineral a uma solução alcalina de silicato, resultando em menor pureza do produto, que contém níveis mais altos de umidade, sulfatos e cloreto. Essas impurezas podem influenciar bastante no produto, incluindo:

- ◆ Altos teores de sulfatos e de cloreto podem afetar a estabilidade de alguns princípios ativos. A sílica pirogênica tem um teor mais baixo de sulfatos e cloreto do que a sílica precipitada.
- ◆ Altos níveis de umidade podem afetar compostos sensíveis à umidade. A sílica pirogênica tem um nível de umidade mais baixo do que a sílica precipitada.

Conformidade regulatória

A sílica pirogênica CAB-O-SIL® é produzida segundo as Boas Práticas de Fabricação para excipientes farmacêuticos.

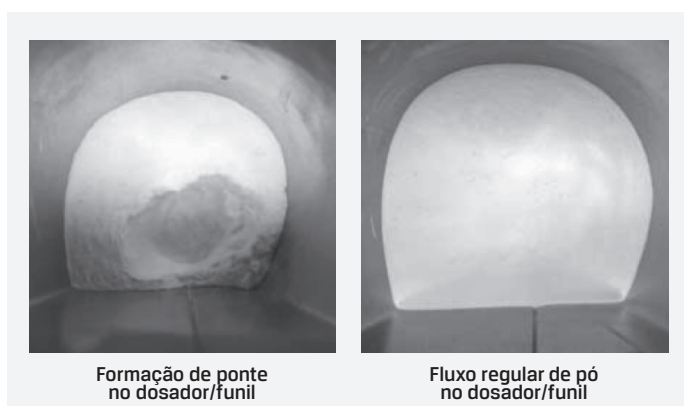
Status de farmacopeia

	USP 37 / NF 32	EP 8ª ed. (2014)	JP 16ª ed. (2011)
Sílica pirogênica CAB-O-SIL M-5P	Atende a todos os requisitos para "dióxido de silício coloidal"	Atende a todos os requisitos para "sílica coloidal anidra"	Atende a todos os requisitos para "ácido silícico leve anidro"

Desempenho

Sílica pirogênica CAB-O-SIL como auxiliar de fluidificação

A formação de grumos de pó no dosador/funil pode levar ao fenômeno conhecido em operações de fluidez de pó como formação de pontes. A imagem da direita ilustra este fenômeno:



Como o fluxo é medido?

O ângulo de repouso oferece uma correlação útil com as propriedades de escoamento dos pós. A relação entre o ângulo de repouso e o fluxo de pó é apresentada na Tabela à direita.

TABELA 1: Correlação entre o fluxo de pó e o ângulo de repouso

Ângulo de repouso (graus)	Fluxo
25 - 30	Alta fluidez
30 - 38	Boa fluidez
38 - 45	Fluidez regular
45 - 55	Baixa fluidez (Aglomeração)
>55	Fluidez muito baixa (Muita aglomeração)

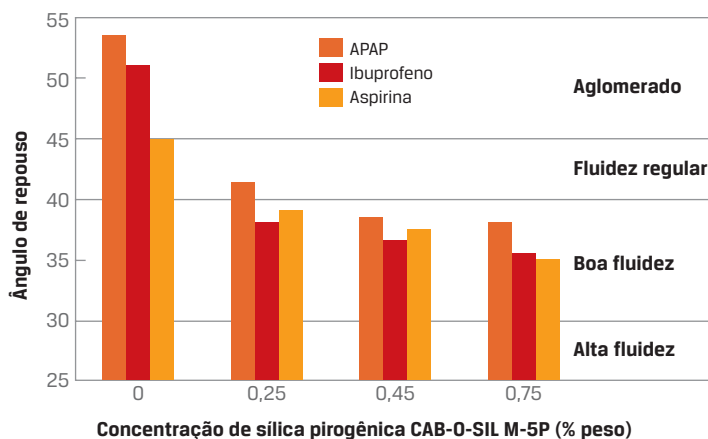
Fonte: Bodhmagé, A. (2006). Correlação entre propriedades físicas e indicadores de fluidez de pós finos (tese de doutorado não publicada). Universidade de Saskatchewan, Saskatoon, Saskatchewan.



A **Figura 1** ilustra as propriedades de fluxo de comprimidos de APAP (acetaminofeno ou N-acetil-p-aminofenol), ibuprofeno (ácido isobutilfenilpropanoico) e aspirina (ácido acetilsalicílico) quando testadas com diversas concentrações da sílica pirogênica CAB-O-SIL®.

Os resultados indicam que, à medida que a concentração da sílica pirogênica CAB-O-SIL M-5P aumenta, a fluidez da mistura em pó aumenta, passando de "aglomerado" para "fluxo regular" e daí para "alta fluidez".

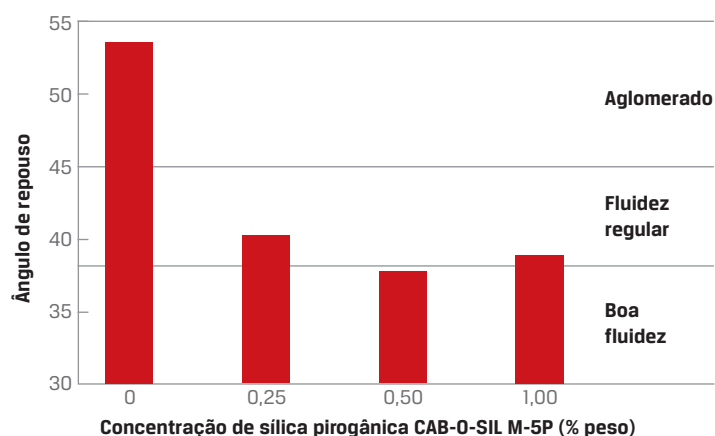
FIGURA 1: Efeito da sílica pirogênica CAB-O-SIL M-5P sobre a fluidez de APAP, ibuprofeno e aspirina em vários níveis de concentração



A **Figura 2** ilustra como a concentração de sílica pirogênica CAB-O-SIL M-5P influencia a fluidez de misturas de APAP.

Os resultados indicam que a sílica pirogênica CAB-O-SIL M-5P melhorou as propriedades de fluidez da mistura de APAP, levando-a de um pó coeso a um pó de boa fluidez.

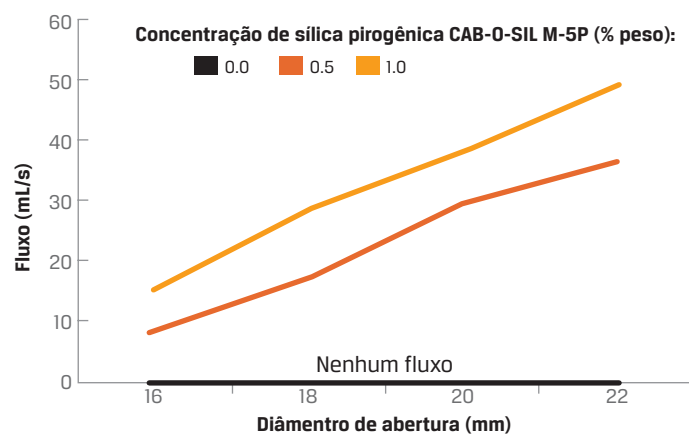
FIGURA 2: Efeito da sílica pirogênica CAB-O-SIL M-5P em misturas de APAP



A **Figura 3** mostra os diferentes fluxos da celulose microcristalina PH-101 Avicel® (FMC Corporation), quando combinado com diferentes concentrações de sílica pirogênica CAB-O-SIL M-5P. Observe que sem adição de sílica pirogênica o pó não flui.

Os dados da **Figura 3** foram medidos usando um equipamento FLODEX™ da Hanson, que mede o fluxo em função do diâmetro de abertura. O ponto de "formação de ponte" pode ser determinado com esse equipamento, determinando-se o diâmetro de abertura no qual o material não flui para o cilindro graduado inferior.

FIGURA 3: Efeito da sílica pirogênica CAB-O-SIL M-5P sobre o fluxo de celulose microcristalina PH-101 Avicel™



Materiais altamente higroscópicos ou materiais com problemas de carga estática

Para materiais altamente higroscópicos ou para aqueles que apresentam baixo fluxo devido a cargas estáticas, a quantidade de sílica pirogênica CAB-O-SIL M-5P adicionada pode precisar ser 3-4 vezes maior do que a necessária para materiais menos propensos à estática.

Sílica pirogênica CAB-O-SIL® como auxiliar de preenchimento

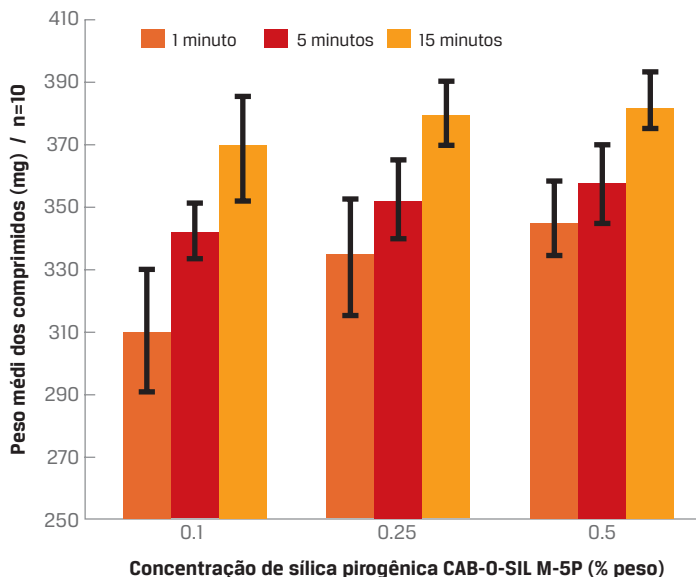
Pesos uniformes de comprimidos e doses uniformes de princípios ativos são dependentes da capacidade da mistura em pó preencher as fôrmas de maneira constante. A sílica pirogênica pode ser adicionada à formulação para melhorar a fluidez do material e ajudar o rearranjo das partículas na fôrma durante os estágios iniciais de preenchimento e compressão.

Peso do comprimido e tempo de mistura

Formulações que fluem uniformemente para dentro da fôrma durante a operação de formação de comprimidos resultarão em peso do comprimido e teor do princípio ativo uniformes.

A **Figura 4** demonstra que o peso dos comprimidos de APAP pode ser influenciado pela concentração de sílica pirogênica CAB-O-SIL M-5P na formulação, assim como pelo tempo de mistura.

FIGURA 4: Efeito da sílica pirogênica CAB-O-SIL M-5P sobre o peso do comprimido em função de concentrações e tempos variados



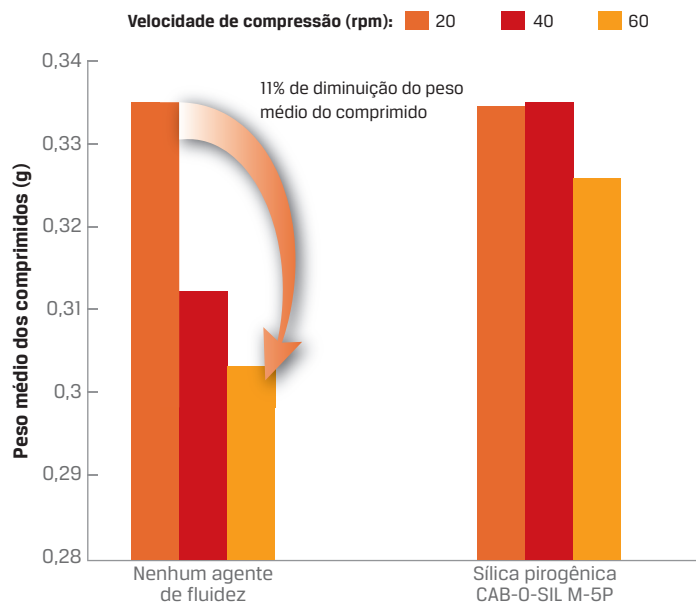
Observação: A formulação inclui: 10% de APAP e lactose balanceada. As barras correspondem aos pesos mínimo e máximo dos comprimidos.

Peso do comprimido e velocidade de produção

A adição de sílica pirogênica CAB-O-SIL M-5P permite aos fabricantes de comprimidos produzi-los com alta qualidade e com maior velocidade de compressão do que poderiam sem ela, aumentando, assim, a sua produtividade.

A **Figura 5** ilustra o fato de que em altas velocidades de produção, o peso dos comprimidos oriundos de formulação que não contém sílica pirogênica diminui em 11%, devido a problemas com a fluidez do pó e com o preenchimento das fôrmas. Por outro lado, os comprimidos que contêm 0,25% de sílica pirogênica CAB-O-SIL mantêm um peso mais constante sob velocidades de compressão mais altas.

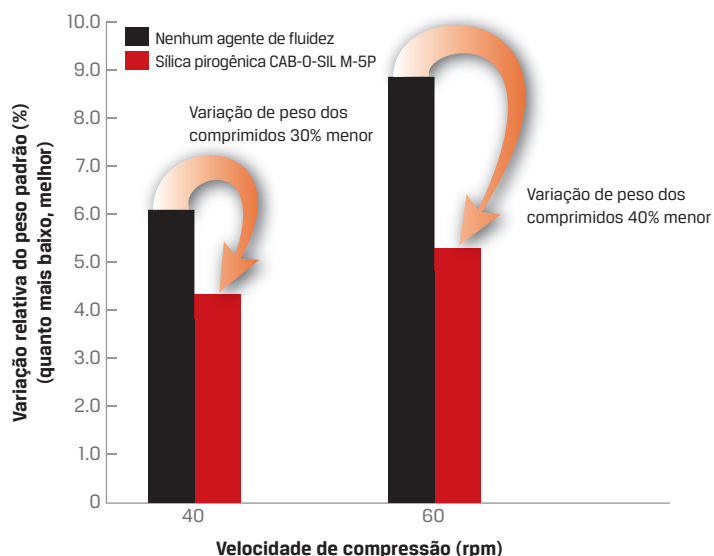
FIGURA 5: Efeito da sílica pirogênica CAB-O-SIL M-5P e da velocidade de compressão (rpm) sobre o peso do comprimido



Observação: Comprimidos de ibuprofeno com 0,25% de sílica pirogênica CAB-O-SIL.

A **Figura 6** ilustra o fato de que em altas velocidades de produção, a adição de 0,25% da sílica pirogênica CAB-O-SIL® M-5P reduziu a variação do peso do comprimido em 30% a 40%, em comparação com a mesma mistura em pó sem o agente de fluidez.

FIGURA 6: Efeito da sílica pirogênica CAB-O-SIL M-5P sobre a variação de peso dos comprimidos de ibuprofeno



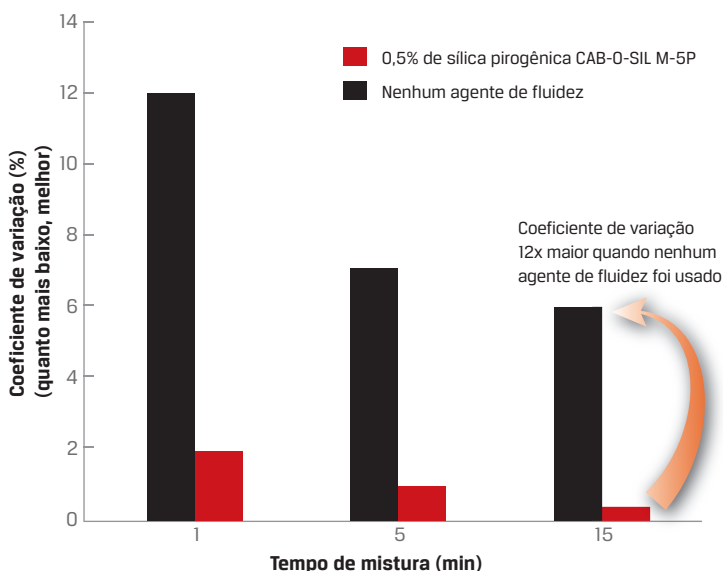
Observação: Comprimidos de ibuprofeno com 0,25% de sílica pirogênica CAB-O-SIL.

Uniformidade do teor de API

A adição de sílica pirogênica reduz a segregação dos componentes ativos e inativos, formando comprimidos mais uniformes.

Os dados na **Figura 7** demonstram que a presença da sílica pirogênica CAB-O-SIL M-5P em uma formulação de comprimidos pode reduzir o coeficiente de variação do teor do insumo farmacêutico ativo (API) em uma batelada de comprimidos. Variações muito pequenas em teor do medicamento foram observadas em formulações de comprimidos de APAP contendo 0,5% da sílica pirogênica CAB-O-SIL M-5P após mistura durante 15 minutos. Comprimidos sem sílica pirogênica misturados durante 15 minutos apresentaram um coeficiente de variação de 6%, o que é 12 vezes maior do que a variação observada nos comprimidos que contêm sílica pirogênica CAB-O-SIL.

FIGURA 7: Efeito da sílica pirogênica CAB-O-SIL M-5P sobre o coeficiente de variação do API em formulações de comprimidos



Observação: Esses comprimidos continham 10% de APAP, 89,5% de lactose e 0,5% da sílica pirogênica CAB-O-SIL M-5P. A formulação de comprimidos sem sílica pirogênica continha 90% de lactose e 10% de APAP.

Sílica pirogênica CAB-O-SIL® como auxiliar de compactação

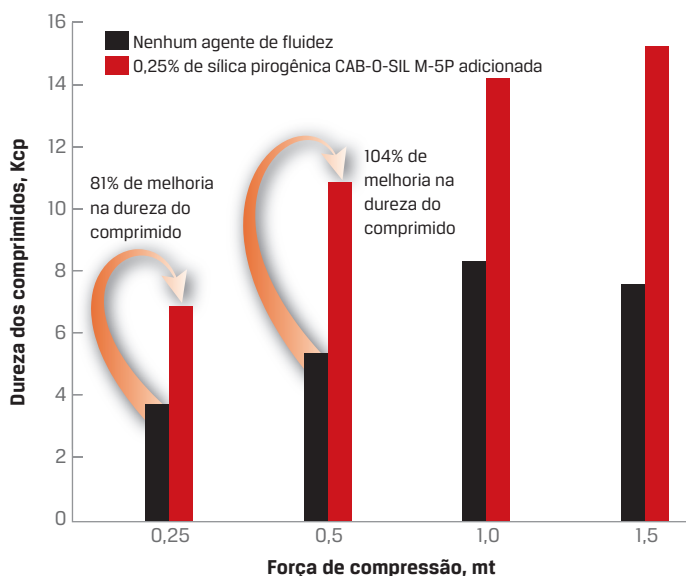
Dureza do comprimido

Sílica pirogênica CAB-O-SIL foi adicionada a comprimidos de ibuprofeno para testar sua influência sobre a dureza dos comprimidos. Os resultados desse teste com vários níveis de compressão levaram às seguintes conclusões, e estão ilustrados na **Figura 8** abaixo:

- ◆ A adição de apenas 0,25% de sílica pirogênica CAB-O-SIL com força de compressão de 0,25 tonelada métrica promoveu um aumento de 81% na dureza dos comprimidos quando comparado com a de comprimidos formulados sem um agente de fluidez. A adição de 0,25% de sílica pirogênica CAB-O-SIL aumentou a dureza do comprimido em 104% quando a força de compressão atingem 0,5 tonelada métrica.
- ◆ A adição de sílica pirogênica CAB-O-SIL pode dobrar a dureza dos comprimidos quando comparado com a de comprimidos formulados sem um agente de fluidez.

A **Figura 8** indica que a maior dureza é obtida quando a força de compressão do comprimido é de 1,5 tonelada métrica. Esse dado é relevante, pois à medida que as forças de compressão são reduzidas, o desgaste na prensa e nos retículos também é reduzido.

FIGURA 8: Efeito da sílica pirogênica CAB-O-SIL sobre a dureza do comprimido em vários níveis de força de compressão



AMÉRICA DO NORTE

Cabot Corporation Business and Technical Center
157 Concord Road
Billerica, MA 01821
EUA
T +978 663 3455
F +978 663 5471
T +678-297-1300
(atendimento ao cliente)

AMÉRICA DO SUL

Cabot Brasil Indústria e Comércio Ltda.
Rua do Paraíso 148 - 5º andar
04103-000 São Paulo,
SP Brasil
T +55 11 2144 6400
F +55 11 3253 0051

EUROPA

SIA Cabot Latvia
101 Mukusalas Street
Riga, LV-1004,
Letônia
T +371 6705 0984
F +371 6705 0985

ORIENTE MÉDIO E ÁFRICA

Cabot Dubai
P.O. Box 17894
Jebel Ali Free Zone
LOB 15, Office 424
Dubai
Emirados Árabes Unidos
T +371 6705 0984
F +3716705 0985

ÁSIA-PACÍFICO

Cabot China Ltd.
558 Shuangbai Road
Shanghai 201108
China
T +86 21 5175 8800
F +86 21 6434 5532

JAPÃO

Cabot Specialty Chemicals Inc.
Sumitomo Shiba-Daimon Bldg. 3F
2-5-5 Shiba Daimon,
Minato-ku
Tokyo 105-0012
Japão
T +81 3 6820 0255
F +81 3 5425 4500

O nome CAB-O-SIL é marca registrada da Cabot Corporation. O nome AVICEL é marca registrada da FMC Corporation. O nome FLODEX é marca registrada da Hanson Research Corporation.

Os dados e as conclusões aqui contidos baseiam-se em trabalho que acreditamos ser confiável, mas a Cabot não pode e não garante que resultados e/ou conclusões semelhantes sejam obtidos por outros. Essas informações são fornecidas somente para conveniência e para fins informativos. Não fornecemos nenhuma garantia explícita ou implícita quanto a essas informações ou a qualquer produto ao qual elas estejam relacionadas. A CABOT NÃO FORNECE GARANTIAS EXPRESSAS OU IMPLÍCITAS, INCLUINDO DE COMERCIALIZAÇÃO OU ADEQUAÇÃO A UM DETERMINADO FIM EM RELAÇÃO A (I) TAIS INFORMAÇÕES, (II) QUALQUER PRODUTO OU (III) VIOLAÇÃO DE PROPRIEDADE INTELECTUAL. Em nenhuma hipótese a Cabot será responsabilizada e, portanto, a Cabot não aceita e rejeita a responsabilidade por quaisquer indenizações em relação ao uso ou à confiança nestas informações ou a qualquer produto ao qual elas se refiram.