

UNIVERSIDADE DE SOROCABA
PRÓ-REITORIA ACADÊMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Tatiana Angiolucci

ESTUDO DE PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS
ENVOLVIDAS NO PROCESSO DE DENSIFICAÇÃO DE
COMPRIMIDOS CONTENDO ZIDOVUDINA

SOROCABA/SP

2010

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

Tatiana Angiolucci

**ESTUDO DE PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS
ENVOLVIDAS NO PROCESSO DE DENSIFICAÇÃO DE
COMPRIMIDOS CONTENDO ZIDOVUDINA**

Dissertação apresentada à Banca examinadora do programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade de Sorocaba, como exigência parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Orientador: Prof. Dr. José Martins de Oliveira Jr.

SOROCABA/SP

2010

Ficha Catalográfica

Angiolucci, Tatiana
A596e Estudo de propriedades físico-químicas envolvidas no processo de
densificação de comprimidos contendo zidovudina/ Tatiana Angiolucci --
Sorocaba, SP, 2010.
85f. : il.

Orientador: Prof. Dr. José Martins de Oliveira Jr.
Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade de
Sorocaba, Sorocaba, SP, 2010.

1. Química farmacêutica. 2. Comprimidos (Farmácia). 3 Formas de
dosagem sólidas (Farmácia). 4. Zidovudina. I. Oliveira Jr., José Martins,
orient. II. Universidade de Sorocaba. III. Título.

Tatiana Angiolucci

**ESTUDO DE PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS
ENVOLVIDAS NO PROCESSO DE DENSIFICAÇÃO DE
COMPRIMIDOS CONTENDO ZIDOVUDINA**

Dissertação aprovada como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre no programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade de Sorocaba.

Aprovado em:

BANCA EXAMINADORA:

Ass.: _____
Pres. Prof. Dr. José Martins de Oliveira
Jr.- UNISO

Ass.: _____
1º Exam.: Prof. Dr. Newton Andréo Filho
- UNIFESP

Ass.: _____
2º Exam.: Prof. Dr. Antônio Cesar
Germano Martins - UNESP

Dedico este trabalho à minha família, orientador, colegas de trabalho e de curso e meu namorado pelo apoio, força, incentivo, companheirismo e amizade. Sem eles nada disso seria possível.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a “Deus” por ter me iluminado nesta jornada.

Á minha família, a qual amo muito, pelo carinho, paciência e incentivo. Em especial minha mãe por sempre me incentivar na busca do crescimento, sendo exemplo de competência, garra e determinação. A minha Vó e meu Pai por sempre acreditarem em mim.

Á meu namorado Rodrigo que sempre esteve presente tanto em momentos bons como ruins, me dando amor e carinho. Sempre me dando força e motivação para a realização desta jornada.

Á meu orientador e amigo Prof. Dr. José Martins de Oliveira Jr., por acreditar em mim, me amparar nos momentos difíceis, mostrando o caminho para superar as dificuldade e tornar factível a realização deste trabalho.

Á todos os colegas e professores da pós-graduação em Ciências Farmacêuticas pelo convívio e aprendizado. Em especial Maria Theresa por ter me ajudado e colaborado na realização deste trabalho.

Aos meus colegas de trabalho, Roberto, Crystiano e Marcelo que tiveram uma participação importante, me dando força e todo apoio que precisei para conciliar o serviço com os estudos. Obrigado por terem segurado a barra no laboratório.

Á meu chefe José Domingues Ramos Filho, que foi compreensivo na administração de meus horários, colaborando de maneira direta a realização deste trabalho.

Á meus examinadores Prof. Dr. Newton Andréo Filho e Prof. Dr. Antônio Cesar por seus apontamentos de grande importância para finalização deste trabalho.

Á todos que contribuíram de forma direta e indireta para realização desta jornada.

“Ao iniciar uma caminhada, o ser humano nunca pode determinar se conseguirá atingir seus objetivos; nesse caminhar existem possibilidades de que ocorram tropeços, porém a grande virtude é a coragem para se levantar e começar novamente, nunca desistir.”

RESUMO

Este trabalho está baseado na investigação do comportamento de uma formulação farmacêutica sólida, contendo Zidovudina (AZT), quando submetido a processo de compressão ou densificação. O AZT foi o primeiro fármaco aprovado para o tratamento da AIDS e das infecções causadas pelo HIV. O objetivo geral deste trabalho foi o de caracterizar as propriedades físico-químicas dos comprimidos, obtidos da formulação experimental, quando submetidos a diferentes forças de compressão. Nestas análises foram utilizadas técnicas descritas em compêndios farmacopeicos e técnicas não convencionais para o estudo da porosidade. A técnica não convencional utilizada foi o uso da atenuação da radiação gama, para a determinação da porosidade dos comprimidos. Esta metodologia está baseada na atenuação de um feixe de radiação gama pelo comprimido. A intensidade do feixe de radiação que emerge dos comprimidos foi calculada, e o coeficiente de atenuação linear dos raios gama foi obtido. O resultado foi posteriormente relacionado com a porosidade dos comprimidos. As técnicas convencionais usadas para estudar o comportamento dos comprimidos foram os testes de: dureza, friabilidade e dissolução. Todos estes testes são classificados como testes destrutivos. Foi feito também neste trabalho, um amplo estudo usando modelos teóricos com a finalidade de explicar o comportamento da formulação sob compressão. As propriedades de compressão da formulação foram caracterizadas usando as equações de Heckel e de Walker. Os resultados destes estudos, somadas com as informações obtidas nos testes destrutivos e não destrutivos são discutidos e os resultados apresentados. Os testes conduzidos usando as equações de Heckel e Walker, indicam que o processo de densificação é governado principalmente por deformações do tipo plástica e pressões em torno de 246 MPa, já são suficientes para se produzir um comprimido.

Palavras chaves: Zidovudina. Atenuação. Raios Gama. Densificação. Teste Físicos e Químicos.

ABSTRACT

This work is based on the investigation of the compression or densification behavior of a solid dosage form, based in the active principle Zidovudine (also called AZT). It was the first drug approved for the treatment of AIDS and HIV infection. It was the scope of this work to characterize the physical-chemical behavior of tablets made using an experimental formulation, under compression, when are applies different strengths. In these analyses were employed traditional and non conventional methodologies. The non convectional methodology employed was the use o gamma ray attenuation for tablet porosity determination. This methodology is based on the attenuation of a gamma ray beam by the tablet. The intensity of the gamma beam that emerges of the tablet was calculated, and the gamma ray linear attenuation coefficient was obtained. The results were after related with the tablets porosity. This methodology is classified with nondestructive testing. The conventional methodologies used to study the tablets behavior were: hardness, friability and dissolution testing. All these testing are classified how destructive testing. It was done in this work also an extensively study using theoretical models to explain the physical behavior of formulation under compression. The compression properties of formulation were characterized by using the Heckel and Walker equations. The results of these studies, plus the information obtained using destructive and nondestructive testing, are discussed and the results are presented. The test using the Heckel and Walker equations, showing that the densification process is to take mainly by plastic deformation and pressures about 246 MPa, are enough to produce a tablet.

Key words: Zidovudine. Attenuation. Gamma Ray. Densification. Physical-Chemistry Tests.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Desenho esquemático dos diversos tipos de onda que compõem o espectro eletromagnético.....	21
Figura 2	Representação esquemática do efeito fotoelétrico.....	23
Figura 3	Diagrama do efeito Compton.....	24
Figura 4	Diagrama do processo de produção de par.....	25
Figura 5	Esquema de atenuação de um feixe de raios gama monoenergético, incidente em uma amostra de densidade ρ e espessura x	26
Figura 6	Desenho esquemático, mostrando o enchimento da matriz de compressão, numa máquina de compressão excêntrica.....	39
Figura 7	Desenho esquemático mostrando os diferentes tipos de espaços vazios encontrados no interior de uma matriz preenchida com material particulado.....	41
Figura 8	Representação gráfica da curva de Heckel.....	45
Figura 9	Transformação da densidade relativa, obtida usando-se as funções de Heckel e de Walker.....	46
Figura 10	Representação gráfica do ciclo de compressão-descompressão utilizando a função de Heckel.....	48
Figura 11	Diferentes representações da função de Heckel.....	48
Figura 12	Fotografia da máquina de compressão.....	53
Figura 13	Fotografia do Durômetro.....	54
Figura 14	Fotografia do Friabilômetro.....	55
Figura 15	Fotografia do equipamento de dissolução.....	56
Figura 16	Desenho esquemático da montagem experimental, sendo: (1) fonte de ^{241}Am , (2) detector de radiação de NaI(Tl) mais fotomultiplicadora, (3) amplificador, (4) discriminador e analisador de um canal, (5) computador, (6) osciloscópio, (7) contador de fótons,(8) temporizador, (9) porta amostra confeccionado em acrílico.....	57
Figura 17	Fotografia do sistema de atenuação de raios gama.....	58
Figura 18	Fotografia mostrando todas as partes que compõem o picnômetro. Câmaras (em primeiro plano), sensor de pressão, bomba de ar	

	comprimido e computador.....	59
Figura 19	Densidade aparente média de cada lote de comprimido, em função da pressão aplicada.....	60
Figura 20	Coefficientes de atenuação linear em função da pressão.....	62
Figura 21	Gráfico da porosidade total dos comprimidos em função da pressão aplicada.....	63
Figura 22	Dureza dos comprimidos em função da pressão aplicada.....	64
Figura 23	Friabilidade dos comprimidos em função da pressão aplicada.....	65
Figura 24	Curva de calibração, concentração de fármaco dissolvido em função da absorbância.....	66
Figura 25	Concentração de fármaco liberado em função do tempo e das pressões utilizadas na confecção dos comprimidos.....	68
Figura 26	Concentração de fármaco liberado em função do tempo e das pressões utilizadas na confecção dos comprimidos.....	68
Figura 27	Concentração de fármaco liberado em função do tempo e das pressões utilizadas na confecção dos comprimidos.....	69
Figura 28	Dados experimentais mostrados segundo a proposta de Heckel, para diferentes pressões de compactação.....	71
Figura 29	Dados experimentais representados graficamente segundo a proposta de Heckel. A curva pontilhada foi obtida usando-se na regressão linear, todo o intervalo de pressões. A curva sólida foi obtida usando-se na regressão linear, apenas os dados experimentais obtidos para pressões menores que 200 MPa.....	72
Figura 30	Dados experimentais mostrados segundo a proposta de Walker, para diferentes pressões de compactação.....	74
Figura 31	Dados experimentais representados graficamente segundo a proposta de Walker. A curva pontilhada foi obtida usando-se na regressão linear, todo o intervalo de pressões. A curva sólida foi obtida usando-se na regressão linear, apenas os dados experimentais obtidos para pressões menores que 200 MPa.....	75
Figura 32	Gráfico da densidade relativa em função da pressão. A linha sólida e a linha traço ponto, correspondem ao ajuste usando a equação de Heckel para todo o intervalo de pressões e para o intervalo onde, $P < 200$ MPa. A linha ponto e a linha traço dois pontos, correspondem ao ajuste usando a equação de Walker para todo o intervalo de pressões e para o intervalo onde $P < 200$ MPa.....	76

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 Equações usadas na caracterização de processos de densificação de substâncias particuladas, em função das pressões aplicadas.....	42
Quadro 2 Formulação do Comprimido de AZT.....	52
Quadro 3 Valores de densidade verdadeira.....	61
Quadro 4 Concentração de AZT dissolvido (%), em função do tempo e das pressões utilizadas na confecção dos comprimidos	67
Quadro 5 Valores da “yield pressure” e do coeficiente de compressibilidade W para alguns materiais usados pela indústria farmacêutica.....	77

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

μ – Coeficiente de atenuação linear

^{137}Cs – Césio-137

^{241}Am – Amerício-241

^{60}Co – Cobalto-60

AIDS – Acquired Immunodeficiency Syndrome

AZT – Zidovudina

BFI – Brittle Fracture Index

BPF – Boas Práticas de Fabricação

EMI – Central Research Laboratories of Electro-Musical Instruments

HIV-Human Immunodeficiency Virus

HPMC K100 – Hidroxi-propil-metil-celulose K100

HPMC K4 – Hidroxi-propil-metil-celulose K4

NaI(Tl) – Iodeto de sódio com Tálho

PICNAU – Picnômetro a ar da Universidade de Sorocaba

SRS – Strain Rate Sensitivity

TS – Tensile Strength

USP – United State Pharmacopeia

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	16
2 OBJETIVO	19
3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	20
3.1 Interação da Radiação com a matéria	20
3.1.1 Efeito Fotoelétrico	23
3.1.2 Efeito Compton	24
3.1.3 Produção de Par	24
3.1.4 A Lei de Lambert-Beer	25
3.2 Processos Físicos e Químicos de análise de formas farmacêuticas sólidas	27
3.2.1 Classificação dos Testes Físicos	28
3.2.2 Determinação de Resistência Mecânica em Comprimidos	28
3.2.2.1 Dureza	29
3.2.2.2 Friabilidade	29
3.2.3 Ensaio de Dissolução	30
3.2.4 Porosidade	32
3.2.4.1 Porosimetria à Mercúrio	34
3.2.5 Densidade	34
3.2.5.1 Picnometria à gás	36
3.3 A Física do processo de compressão	37
3.3.1 Compressão e Consolidação de Pós e Granulados	38
3.3.2 Caracterização dos Processos de Densificação	40
3.3.3 Outras Formas de Caracterização dos Processos de Densificação	49

4 MATERIAL E MÉTODOS	52
4.1 Preparação da Formulação	52
4.2 Fabricação dos Comprimidos	53
4.3 Determinação da Espessura	54
4.4 Dureza	54
4.5 Friabilidade	55
4.6 Dissolução	56
4.7 Porosidade	57
4.8 Densidade	58
5 RESULTADOS E DISCUSSÕES	60
5.1 Densidade	60
5.2 Coeficiente de atenuação	61
5.3 Porosidade	63
5.4 Dureza (Resistência ao Esmagamento)	64
5.5 Friabilidade (Resistência ao Atrito)	65
5.6 Dissolução	66
5.7 Densificação	70
6 CONCLUSÕES	78
7 CONSIDERAÇÕES FINAIS	79
REFERÊNCIAS	80

1 INTRODUÇÃO

Nos dias de hoje existem disponível no mercado uma enorme variedade de formas farmacêuticas: líquidas, sólidas, gelatinosas de liberação rápida ou lenta e confeccionadas com os mais variados tipos de princípios ativos e excipientes. As formas farmacêuticas sólidas, também são conhecidas por: comprimidos, drágeas, cápsula, pastilhas, pílulas, etc. e foram introduzidas há muito tempo atrás, por serem uma forma simples de administração de princípios ativos. Pode-se dizer que, os comprimidos têm certas características importantes para uma forma farmacêutica, como: a) a estabilidade do fármaco que o mesmo carrega, b) são passíveis de serem produzidos em larga escala, c) reduzem a necessidade de retorno do paciente e d) aumentam os intervalos de administração. Hoje a administração na forma de comprimidos é a mais comum, freqüente e aceita pela população. (MOISÉS, 2006)

Basicamente um comprimido é produzido por um processo de densificação ou compactação de uma substância na forma de pós ou granulados. Quando a compactação é feita usando-se apenas uma mistura dos vários componentes a mesma é denominada compactação direta. Para se obter um comprimido por compactação direta, os seus constituintes (excipientes e fármacos) devem preencher alguns pré-requisitos, tais como: a) serem capazes de produzir uma forma farmacêutica sólida resistente; b) permitirem o uso de forças de compressões não demasiadamente elevadas, a fim de evitar desgastes e/ou fadiga do maquinário; c) terem bom fluxo, para evitar entupimentos no maquinário; d) produzirem comprimidos que liberem o fármaco numa taxa e quantidades pré-estabelecidas; e) não devem alterar suas propriedades físico-químicas, num curto espaço de tempo e devem ser estáveis quando em contato com o ar; f) e finalmente para serem eticamente corretos devem chegar ao consumidor com custo acessível e qualidade adequada.

Não é fácil encontrar uma substância que preencha todos esses requisitos, por isso a mistura de duas ou mais substância para a produção de um comprimido é uma prática comum. No entanto, ao misturarmos diferentes substâncias que têm propriedades físico-químicas diferentes, mesmo que parcialmente conhecidas, produzir-se-ão comprimidos que provavelmente não terão todas as suas propriedades físico-químicas conhecidas. Sendo assim, estudos físicos e químicos complementares são de suma importância para definir quais são as características da nova formulação e se as mesmas preenchem requisitos mínimos previamente estabelecidos.

Como a quantidade de substâncias hoje disponíveis para o uso pela indústria farmacêutica é incalculável, não existe uma teoria única que consiga prever o comportamento

final que terá uma determinada forma farmacêutica sólida. Por esta razão, os testes físicos e químicos se tornaram a ferramenta mais importante para este tipo de análise. Dentre os testes disponíveis, podemos classificá-los em dois grupos: i) testes não destrutivos e ii) testes destrutivos. O teste não destrutivo conduzido neste trabalho, foi a medida de porosidade. Este teste foi feito utilizando uma nova metodologia, proposta neste trabalho, que consiste em fazer um feixe de radiação gama monoenergético, atravessar o comprimido e medir a sua atenuação, ou em outras palavras, medir a quantidade de fótons que foram removidos do feixe incidente, após a sua passagem pelo comprimido. O parâmetro físico obtido nesta análise é o coeficiente de atenuação linear, que está relacionado não apenas com as características químicas do material que compõe a formulação, como o seu número atômico, mas também com as características físicas do compacto, como a sua densidade e/ou porosidade. No grupo dos testes destrutivos, foram feitos os de dureza, friabilidade e dissolução. Como estes testes estão padronizados, os seus resultados irão indicar se os comprimidos estão dentro das especificações mínimas exigidas pelas Farmacopéias. Além dos testes físicos e químicos, fez-se uma análise detalhada da física envolvida no processo de compressão, uma vez que as teorias propostas para essa finalidade são muitas, produzem resultados em alguns casos discrepantes, não conseguem explicar de forma satisfatória toda a física envolvida no processo de compressão e, por isso, devem ser objeto de estudo e de pesquisa.

Foram analisados neste trabalho comprimidos experimentais feitos a base do princípio ativo Zidovudina (AZT), largamente utilizado no combate a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS) e primeiro fármaco aprovado para o uso no tratamento da AIDS. A formulação completa usada neste trabalho continha as seguintes proporções: 50% de Zidovudina (AZT), 22,5% de Lactose, 12,5% de Hidroxi-Propil-Metil-Celulose K4 (HPMC K4), 12,5% de Hidroxi-Propil-Metil-Celulose K100 (HPMC K100), 2% de Estearato de Magnésio e 0,5% de Dióxido de Silício Coloidal (Aerosil®). Esta formulação foi concebida com a finalidade de produzir comprimidos robustos e que tivessem como característica principal a liberação lenta do princípio ativo. O termo robusto refere-se a comprimidos que atendam as normas estabelecidas nas Farmacopéias e que tenham sido concebidos empregando-se parâmetros físicos e químicos otimizados.

Os estudos desenvolvidos neste trabalho foram conduzidos na seguinte ordem: no capítulo 2 descrevem-se os objetivos principais desta pesquisa; no capítulo 3 fez-se uma descrição detalhada de toda a fundamentação teórica, com a revisão bibliográfica pertinente a cada tópico. Uma atenção especial é dedicada à parte que trata da física das radiações, uma vez que acreditamos não ser este assunto o mais familiar para os profissionais da área das

Ciências Farmacêuticas. Ainda no capítulo 3 fez-se uma análise bastante detalhada para dois dos tópicos tratados, os quais consideramos serem os pilares deste trabalho, a saber: item 3.2 que trata dos processos físicos e químicos de análise de formas farmacêuticas sólidas e o item 3.3 que descreve a física do processo de compressão. No capítulo 4, descrevem-se os materiais utilizados e os métodos empregados tanto na confecção dos comprimidos, bem como nas análises físicas e químicas conduzidas posteriormente. No capítulo 5, apresentam-se todos os resultados obtidos neste trabalho e faz-se uma discussão aprofundada destes resultados, embasada nos conceitos teóricos discutidos no capítulo 3. Finalmente, no capítulo 6, fez-se o fechamento deste estudo, apresentando os nossos pontos de vista, dificuldades encontradas, propostas do que poderia ser feito para enriquecer este trabalho e as principais considerações e/ou conclusões que puderam ser extraídas do assunto aqui tratado.

2 OBJETIVO

O objetivo geral deste trabalho foi o de caracterizar as propriedades físico-químicas dos comprimidos, obtidos por formulação experimental, quando submetidos a diferentes forças de compressão.

Estes comprimidos foram submetidos a uma série de testes físicos, destrutivos e não destrutivos, com o objetivo de definir se os mesmos atendiam as normas preconizadas nas Farmacopéias e as exigências previamente estabelecidas.

Para atingir este objetivo, utilizamos uma série de metodologias específicas, já tradicionalmente conhecidas e uma nova metodologia foi proposta para o estudo da porosidade dos comprimidos.

Com isso, correlacionamos às informações obtidas via modelos teóricos, com as informações coletadas nos testes tradicionais e nova metodologia.

3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

3.1 Interação da Radiação com a Matéria

A aplicação da física das radiações nas Ciências Farmacêuticas, não é nova, pois uma série de parâmetros qualitativos e quantitativos podem ser obtidos, através do uso desta técnica. Como exemplos poderíamos citar: i) os Espectrofotômetros, que usam a atenuação da radiação eletromagnética para obtenção do parâmetro absorvância, ou ainda, ii) os Microscópios Eletrônicos que geram imagens de vírus ou bactérias, através do uso de um feixe de elétrons como onda. A radiação eletromagnética é formada por campos elétricos e magnéticos oscilantes e que se propagam à velocidade da luz, no vácuo. São exemplos de ondas eletromagnéticas, as ondas de rádio e televisão, as ondas luminosas, os raios-X e os raios gama. Uma onda eletromagnética é caracterizada por seu comprimento de onda λ e por sua frequência f , através da relação:

$$\lambda f = c \quad (3.1.1)$$

sendo c a velocidade de propagação da luz, cujo valor no vácuo é 3×10^8 m/s. Segundo a teoria dos Quanta, proposta por Max Planck e Albert Einstein em 1905, a radiação eletromagnética é emitida e se propaga em pequenos pulsos de energia, chamados quanta ou fótons e, segundo esta teoria, todos os fótons que possuem uma determinada frequência terão energia dada por:

$$E = hf \quad (3.1.2)$$

sendo h a constante de Planck cujo valor é $6,63 \times 10^{-34}$ Js.

Em 1924, Louis de Broglie apresentou a teoria de que a matéria possui tanto características ondulatórias como corpusculares e que podem ser descritas matematicamente na forma proposta na Equação 3.1.3, ou seja:

$$mv = \frac{h}{\lambda} \quad (3.1.3)$$

sendo m e v a massa e a velocidade do corpúsculo respectivamente, h a constante de Planck e λ o comprimento de onda de Broglie. As Equações 3.1.1, 3.1.2 e 3.1.3, além de fornecerem a base para se estudar processos físicos envolvendo radiações, nos permitem entender o porquê de algumas vezes nos referimos a uma partícula, como um elétron, usando parâmetros

geralmente usados para caracterizar uma onda e outras vezes nos referimos às ondas, usando parâmetros usados na caracterização de um corpúsculo.

A Figura 1, mostra através de um desenho esquemático, os diversos tipos de onda que compõem o espectro eletromagnético.

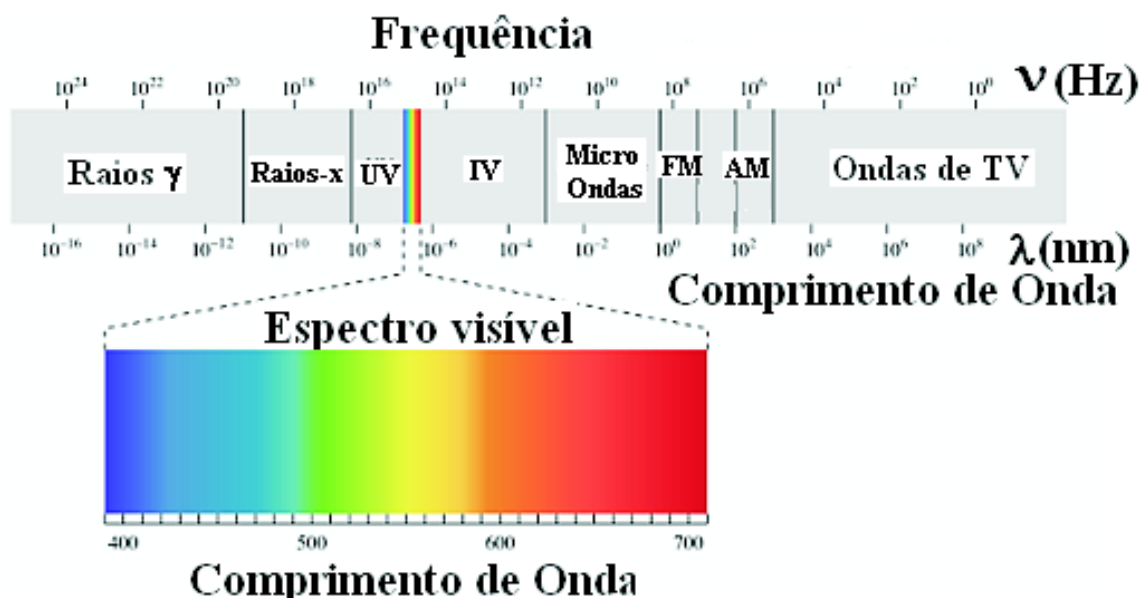


Figura 1 - Desenho esquemático dos diversos tipos de onda que compõem o espectro eletromagnético.

Fonte: EWOUT, 2006. Disponível em: < <http://plato.if.usp/~fap0181d/texts/espectro-2006.pdf> >

Acesso em: 15 março 2009.

Os raios-X e gama (γ) são ondas eletromagnéticas que, no entanto, diferem somente quanto à origem. Enquanto os raios gama se originam no interior do núcleo dos átomos, os raios-X são provenientes de processos externos, ou seja, fora do núcleo atômico. A emissão de radiação gama pelo núcleo, sempre ocorre após este sofrer um decaimento (emissão de uma partícula) alfa (partícula alfa é o nome utilizado para caracterizar o núcleo do átomo de Hélio) ou um decaimento beta (sinônimo de elétron ou pósitron). Quando estes decaimentos ocorrem, o núcleo pode ficar em um estado excitado, à semelhança dos elétrons, quando mudam de uma camada eletrônica mais energética para outra de menor energia, emitem raios-X, o núcleo para se desexcitar e passar para um estado mais estável de energia, emite raios gama. Portanto, o núcleo para chegar ao seu estado fundamental emite o excesso de energia, na forma de radiação gama. (TIPLER, 2001)

A radiação gama não possui carga elétrica, portanto, não pode ser desviada por campos elétricos nem magnéticos, o que faz com que ela tenha um grande poder de penetração na matéria.

Existem vários mecanismos de interação dos raios γ com a matéria, sendo os três mais representativos: o efeito fotoelétrico, o espalhamento Compton e a produção de pares. Todos os processos de interação produzem uma transferência completa ou parcial da energia do fóton gama para um elétron do material absorvedor. Esses processos ocasionam o desaparecimento do fóton gama ou o seu espalhamento para fora da direção de interesse.

O uso de técnicas nucleares na análise de materiais, geralmente oferece uma vantagem em relação aos métodos tradicionais devido ao fato de serem, na maioria dos casos, processos não destrutivos, possibilitando o uso das amostras em outros ensaios de interesse. As aplicações das radiações gama e dos raios-X, são muitas e aparecem nas mais variadas áreas. Um dos estudos pioneiros na utilização das radiações ionizantes foi o realizado por Belcher et al. em 1950, numa medida para a determinação do conteúdo de água no solo. Mais tarde, passou-se a utilizar a radiação gama para outros fins, tais como: a determinação do nível de fluídos em tanques, estudo da uniformidade de vários materiais, medidas de densidade de concretos, medidas de concentração de metais pesados em soluções aquosas, medidas de densidade e conteúdo de água em pedaços de madeira, entre outros. (TIPLER, 2001)

As primeiras medidas usando-se raios gama, foram feitas com fontes de cobalto-60 (^{60}Co) e usando detectores do tipo Geiger Muller para a medida da intensidade da radiação que atravessava uma determinada camada de solo (VOMOCIL, 1954; BERNHARD e CHASEK, 1955). A montagem experimental consistia em colocar a fonte de radiação dentro de um tubo, colocado na posição vertical dentro do solo e num segundo tubo colocado próximo ao primeiro, ficava o detector. Mais tarde em 1957, Van Bavel, Underwood e Ragar usaram fontes de césio-137 (^{137}Cs) como fonte de raios gama e detectores de Iodeto de Sódio dopados com Tálcio (NaI(Tl)). O primeiro trabalho a utilizar feixe colimado de radiação gama, foi feito em laboratório por Gurr e Ferguson e Gardner no período de 1960-1962. A utilização do radionuclídeo Amerício-241 (^{241}Am) ocorreu em 1962, e foi proposto por King em 1967. No entanto, já em 1955 haviam propostas da utilização deste radioisótopo para medidas da concentração de urânio e plutônio em soluções aquosas. Fatores tais como a baixa energia primária da radiação ($E=59,6\text{ KeV}$) e sua longa meia vida (~ 460 anos) é que fazem do ^{241}Am um interessante radioisótopo para aplicações envolvendo radiações ionizantes.

No início da década de 70, com a construção do primeiro tomógrafo comercial de alta resolução patenteado em nome da EMI (Central Research Laboratories of Electro-Musical

Instruments) da Inglaterra, o uso das radiações ionizantes na área médica teve um grande impulso.

Na área das Ciências Farmacêuticas, temos conhecimento apenas do trabalho de Oliveira Jr. et al, que usou as radiações ionizantes, provenientes de uma fonte de ^{241}Am , para a obtenção dos parâmetros densidade e porosidade de formulações farmacêuticas sólidas.

3.1.1 Efeito Fotoelétrico

Os raios gama são ondas eletromagnéticas extremamente penetrantes e que interage com a matéria, principalmente através dos mecanismos conhecidos por: efeito fotoelétrico, efeito Compton e produção de pares. (OKUNO et al, 1982)

O efeito fotoelétrico envolve a absorção de toda a energia de um fóton por um elétron atômico com a ejeção subsequente do elétron do átomo. O efeito fotoelétrico ocorre principalmente com elétrons da camada K, que é a camada mais interna e que possui a maior energia de ligação. O efeito fotoelétrico se torna importante quando os raios gama são de baixa energia e quando os elementos presentes na amostra possuem elevado número atômico Z, sendo o efeito fotoelétrico proporcional a Z^5 . (SCHABERLE, 2000)

A Figura 2, mostra num desenho esquemático, o processo de ejeção de um elétron pelo efeito fotoelétrico.

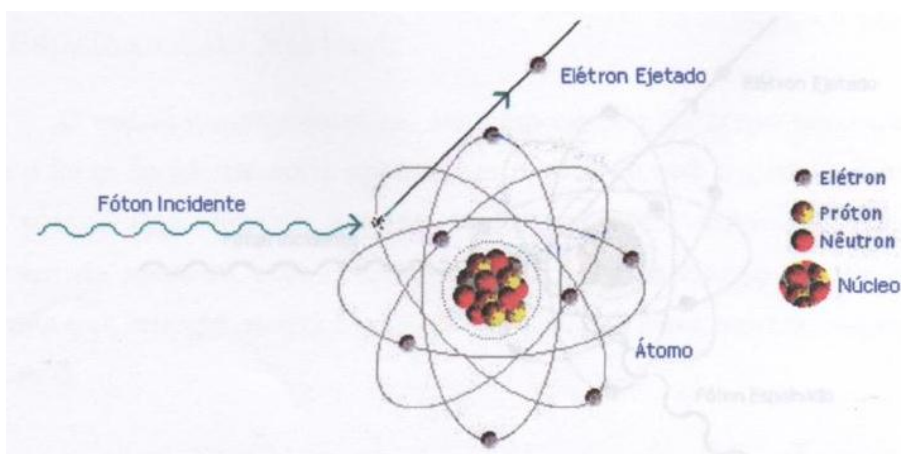


Figura 2 - Representação esquemática do efeito fotoelétrico.

Fonte: EISBERG, R.; RESNIK, R., 1994

3.1.2 Efeito Compton

O efeito Compton é uma interação entre o fóton gama e um elétron de muito baixa energia de ligação ou livre. Considera-se como elétron livre aquele que, quando a energia do fóton gama é muito maior que a energia de ligação do elétron no átomo. O espalhamento Compton, ao contrário do efeito fotoelétrico, geralmente envolve elétrons das camadas mais externas do átomo. O efeito Compton começa a ter importância à medida que a energia do fóton gama aumenta, diminuindo desta forma a contribuição do efeito fotoelétrico. (SCHABERLE, 2000)

No espalhamento Compton, o fóton gama incidente cede ao elétron uma parte de sua energia hf , adquirindo uma nova frequência f^* e conseqüentemente, uma menor energia hf^* , desviando-se da sua trajetória inicial, conforme ilustra a Figura 3.

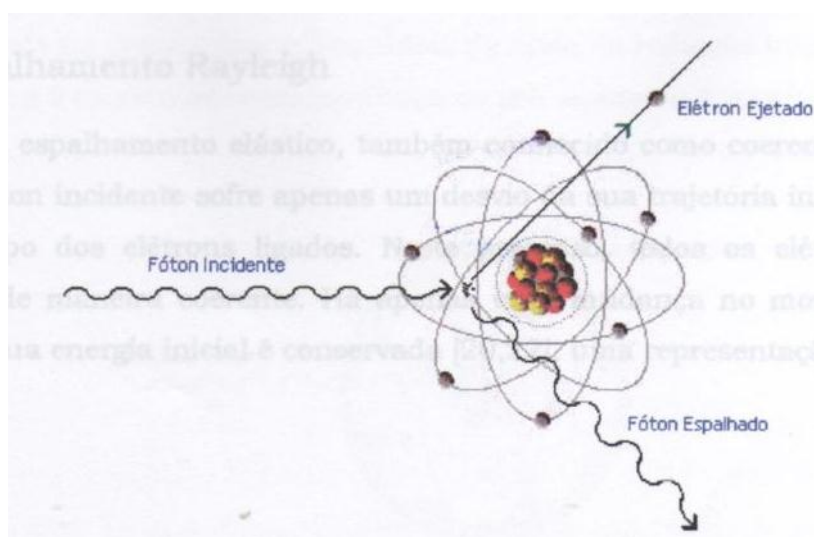


Figura 3 - Diagrama do efeito Compton

Fonte: EISBERG, R.; RESNIK, R., 1994

3.1.3 Produção de Par

Na produção de par, o fóton gama interage com o núcleo do átomo alvo e desaparece totalmente. Há a criação de um par elétron-pósitron, ou seja, trata-se de uma transformação de energia em matéria, de acordo com a fórmula de equivalência de Einstein ($E=mc^2$). Este processo só começa a ocorrer na energia limiar de 1,02 MeV, que é a energia mínima

necessária para a formação do par elétron-pósitron. A criação de pares ocorre para altas energias e para elementos de grande número atômico, sendo proporcional à Z^2 . (SCHABERLE, 2000)

A Figura 4 mostra de forma esquemática o processo de produção de par.

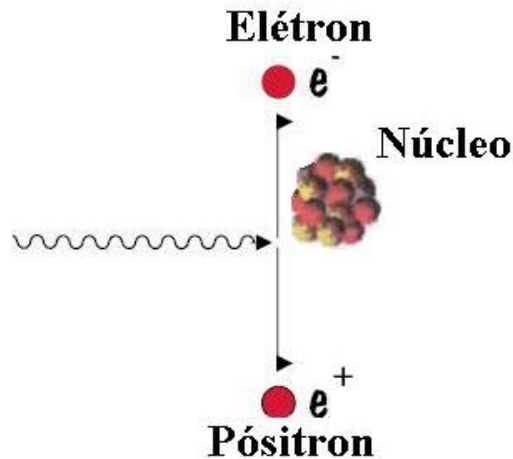


Figura 4 - Diagrama do processo de produção de par.

Fonte: EISBERG, R.; RESNIK, R., 1994

3.1.4 A Lei de Lambert-Beer

A interação da radiação gama com a matéria em termos gerais é regida pela lei de Lambert-Beer (SIEGBAHN, 1979). Lambert estudou a transmissão de luz por sólidos homogêneos. Beer estendeu o trabalho de Lambert ao estudo de soluções. Pode-se apresentar as conclusões dos dois pesquisadores na forma de uma lei conhecida como a Lei de Lambert-Beer. (EWOUT, 2009)

Quando a radiação eletromagnética incide sobre um material de espessura x , parte da radiação é espalhada, parte é absorvida pelos processos já descritos. Uma fração da radiação atravessa o material sem interagir. A intensidade I do feixe emergente está associada a intensidade I_0 do feixe incidente pela lei de Lambert-Beer, ou seja:

$$I = I_0 e^{-\mu x} \quad (3.1.4.1)$$

onde x é a espessura do material (cm), μ o coeficiente de atenuação linear (cm^{-1}), I_0 é a intensidade do feixe de raios gama incidente na amostra e I é a intensidade do feixe emergente da amostra. As intensidades são dadas em quantidade de fótons por unidade de tempo. A Figura 5 ilustra as variáveis presentes na lei de Lambert-Beer.

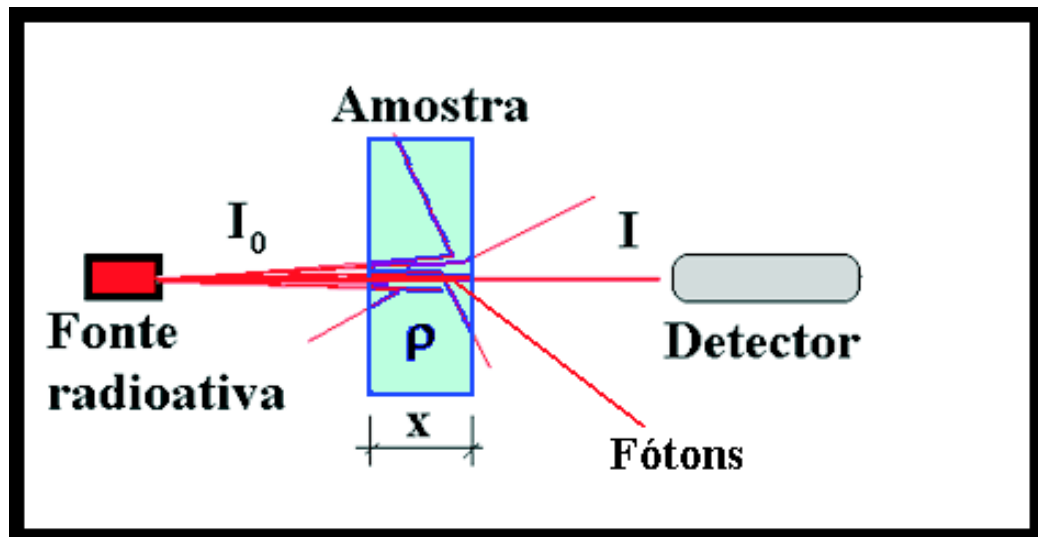


Figura 5 - Esquema de atenuação de um feixe de raios gama monoenergético, incidente em uma amostra de densidade ρ e espessura x .

Fonte: Figura da autora.

O coeficiente de absorção linear varia consideravelmente para diferentes materiais absorvedores. Uma vez que, a absorção de raios gama é primariamente uma função da massa do absorvedor, ao se relacionar o coeficiente de absorção linear com a densidade do material, é possível se obter valores mais comparáveis do coeficiente de absorção para diferentes materiais absorvedores. Então, é usual definir um novo coeficiente de absorção, chamado de coeficiente de absorção de massa (μ_m), que é o coeficiente de absorção linear μ dividido pela densidade do absorvedor ρ , ou seja:

$$\mu_m = \frac{\mu}{\rho} \quad (3.1.4.2)$$

sendo μ_m o coeficiente de atenuação de massa (cm^2/g) e ρ a densidade do material absorvedor (g/cm^3). Pela Equação 3.1.4.1 é possível observar que a intensidade dos raios

gama decai exponencialmente com a espessura do absorvedor e como o produto μx deve ser adimensional, logo, se x é expresso em cm, μ deve ser expresso em cm^{-1} . O valor numérico de μ depende da energia dos raios gamas e das características do material absorvedor. Quanto maior for o número atômico do material absorvedor, maior será o valor do coeficiente de atenuação.

3.2 Processos Físicos e Químicos de Análise de Formas Farmacêuticas Sólidas

Dentre as formas farmacêuticas sólidas o comprimido é uma das mais utilizadas. Quando se dispõe de uma fórmula adequadamente estruturada e de uma técnica de preparo convenientemente otimizada, pode-se considerar que as formas farmacêuticas obtidas por compactação constituem preparações farmacêuticas de fácil obtenção. Entretanto, antes de atingir estes estágios, os comprimidos constituem a forma farmacêutica que impõe as maiores dificuldades, as quais estão intimamente relacionadas com a sua formulação e técnica de obtenção (BUENO *et al.*, 1998). Assim, para se obter comprimidos, ou seja, compactos coesos, é necessário criar condições para que o sistema particulado sólido tenha predisposição para aglutinabilidade. Paralelamente, é necessário criar condições para que os comprimidos resultantes apresentem homogeneidade de peso, indispensável para garantia de uniformidade de dose. É importante, ainda, o ajuste de parâmetros de formulação e de metodologia com vistas à obtenção de compactos suficientemente resistentes aos choques e atritos desenvolvidos durante o processo produtivo, o transporte a granel e o manuseio pelo usuário, assegurando, assim, a integridade da dose no momento do uso. Finalmente, é necessário ajustar parâmetros de formulação e metodologia para possibilitar a obtenção de comprimidos que apresentem adequada capacidade de liberação do fármaco veiculado, garantindo, desta maneira, a biodisponibilidade e, conseqüentemente, a eficácia terapêutica. Como se observa, muitos são os fatores a serem considerados no desenvolvimento de formulação de comprimidos, sendo comum o aparecimento de dificuldades relativamente acentuadas na concretização desta tarefa. Entretanto, muitos dos aspectos abordados podem ser solucionados de forma relativamente fácil, através do equacionamento dos fatores físicos envolvidos no processo de compressão. (BUENO *et al.*, 1998)

As variáveis físicas definidas a partir da formulação do produto devem garantir:

- Resistência física suficiente para que o comprimido permaneça íntegro no acondicionamento e nos processos posteriores;
- Desintegração e liberação do princípio ativo em tempo e local certos para produzir sua ação terapêutica.

Com exceção do teste de dissolução, as variáveis físicas de peso, dureza, desintegração, friabilidade e espessura são controladas durante o desenvolvimento do produto e processo de compressão usando especificações constantes na documentação de produção (especificadas nas farmacopéias).

Em tempos regulares, o operador recolhe uma amostra suficiente para realizar os testes, e registra os resultados em formulários denominados de Controle em Processo - Compressão. (MOISES, 2006)

A análise físico-química utilizando os testes de peso médio, teor do princípio ativo, dissolução, uniformidade de conteúdo, friabilidade e dureza garantem a qualidade do produto que será liberado para o mercado. (BRASIL, 2003)

A avaliação da qualidade dos medicamentos na Indústria Farmacêutica representa uma etapa indispensável para a sua comercialização em condições adequadas. (PEIXOTO, 2005)

3.2.1 Classificação dos Testes Físicos

Os testes físicos podem ser classificados em dois grandes grupos: i) testes físicos destrutivos e ii) testes físicos não destrutivos. Os testes de dureza, friabilidade, desintegração e dissolução são testes que provocam alteração na forma do comprimido por desgaste, quebra ou desagregação e, portanto, encontram-se na classe dos testes destrutivos. Os testes para obtenção do peso, diâmetro, espessura, porosidade (quando a medida é realizada via o uso de técnicas nucleares) e densidade dos comprimidos, mantém a sua forma após o teste e, são classificados como não destrutivos.

3.2.2 Determinação de Resistência Mecânica em Comprimidos

Os testes de resistência mecânica, tais como friabilidade e dureza, são considerados oficiais dentro do contexto legal da Farmacopéia Brasileira e como tal, constituem elementos úteis na avaliação da qualidade integral dos comprimidos. Estes testes visam, especificamente, a demonstrar a resistência dos comprimidos à ruptura provocada ao atrito ou

fricção durante os processos de revestimento, embalagem, transporte, armazenagem, etc. (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 1988, IV)

3.2.2.1 Dureza

Dureza é a resistência do comprimido ao esmagamento ou à ruptura sob pressão radial. A dureza de um comprimido é proporcional ao logaritmo da força de compressão e inversamente proporcional à sua porosidade (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 1988, IV). Tal resistência diz respeito à estabilidade física de formas sólidas obtidas por compressão e é um parâmetro essencial e imprescindível no caso de comprimidos. (GIL, 2007)

Segundo a Farmacopéia Brasileira (1988) o teste consiste em submeter o comprimido à ação de uma força aplicada diametralmente, necessária para esmagá-lo. A força é medida em Newton (N). Para teste de comprimidos, o mínimo aceitável é uma força de 30 N (aproximadamente 3 Kgf).

Podem ser utilizados, para este teste de dureza, essencialmente, dois tipos de aparelho, os quais diferem basicamente quanto ao mecanismo empregado para exercer a pressão. A força pode ser exercida por mola espiral ou por bomba de ar operada manualmente. À medida que a pressão aumenta, um êmbolo ou pistão aplica determinada força no comprimento apoiado em base fixa. Os valores obtidos com o aparelho movido pela bomba de ar podem ser aproximadamente 1,5 vezes maiores que os obtidos com a mola espiral. A dureza mínima aceitável para aprovação dos comprimidos neste caso, é de 45 N (aproximadamente 4,5 Kgf). (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 1988, IV)

3.2.2.2 Friabilidade

A friabilidade é a falta de resistência dos comprimidos a abrasão, quando submetidos à ação mecânica de aparelhagem específica (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 1988, IV). Traduzido como a resistência do comprimido ao desgaste. Na prática, o teste de friabilidade se aplica apenas a comprimidos não revestidos, sendo este parâmetro fundamental também no controle de processo de núcleos intermediários de drágeas. (GIL, 2007)

O teste de friabilidade consiste em pesar com exatidão os comprimidos, colocá-los no interior do compartimento giratório do aparelho e submetê-los a 100 rotações num período de 5 minutos. Após remover qualquer resíduo de poeira dos comprimidos, eles são novamente pesados. A diferença entre o peso inicial e o final dos comprimidos, representa a friabilidade

em função da porcentagem de pó perdido. Consideram-se aceitáveis os comprimidos com perda inferior a 1,5% do seu peso ou a porcentagem estabelecida na monografia, quando submetidos ao teste descrito. (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 1988, IV)

Para cálculo da porcentagem de friabilidade não são considerados os comprimidos lascados ou que se separam em duas camadas. (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 1988, IV)

O aparelho utilizado para este teste consiste num cilindro, com 20 cm de diâmetro e 4 cm de espessura, o qual gira em torno de seu eixo, à velocidade de rotação de 20 rpm. O cilindro contém várias lâminas, que recolhem os comprimidos em cada rotação, levando-os a uma altura pré-fixada, de onde caem repetidamente, após cada rotação. (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 1988, IV)

3.2.3 Ensaio de Dissolução

O teste de dissolução determina a porcentagem da quantidade de princípio ativo, declarado no rótulo do produto, liberado no meio de dissolução, dentro do período de tempo especificado na monografia de cada produto, quando o mesmo é submetido à ação de aparelhagem específica, sob condições experimentais descritas. O teste visa a demonstrar se o produto atende às exigências constantes da monografia do medicamento para comprimidos e cápsulas. (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 1988, IV)

São ensaios oficiais de equivalência, aplicados a estudos de cinética de dissolução e/ou determinação do perfil de dissolução de formas farmacêuticas sólidas. (GIL, 2007)

O aparelho de dissolução (dissolutor) consiste de sistema contendo as seguintes partes: (i) um recipiente de forma cilíndrica e fundo arredondado com a parte superior achatada, de vidro, plástico ou qualquer outro material transparente e inerte, que não reaja, adsorva ou interfira com o medicamento a ser testado. Sua capacidade é de um litro e suas dimensões são: altura de 160 a 175 mm e diâmetro interno de 100 a 105 mm. Pode ser adaptada tampa de material transparente com um furo central, para permitir a colocação de agitadores e um outro para permitir a coleta de amostras e a inserção do termômetro; (ii) uma haste metálica (de aço inoxidável) para agitar o meio de dissolução, podendo ter em seus extremos dois tipos de agitadores: pás ou cestas. A haste deve ser centralizada em relação ao fundo do recipiente que contém o meio de dissolução e, ao rodar suavemente, seu eixo deve ser desviado mais que 0,2 mm em relação ao eixo vertical do recipiente; (iii) um dispositivo com selecionador de velocidade de rotação especificada na monografia do produto e capaz de manter essa

velocidade dentro dos limites de $\pm 2\%$. A rotação não deve produzir efeitos indesejáveis na dinâmica do sistema. (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 1988, IV)

Os recipientes são submergidos em banho maria e têm tamanho adequado, o qual deve possuir dispositivo capaz de manter temperatura homogênea de $(37 \pm 0,5)$ °C durante o período do teste. Deve-se ter cuidado especial para excluir, da montagem e suas vizinhanças, qualquer vibração, agitação ou movimento externo que altere de forma significativa a dinâmica do sistema. De preferência, a montagem da aparelhagem deve permitir a visualização das amostras testadas e dos agitadores durante o teste. (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 1988, IV)

◆ Pás:

Quando especificado na monografia utiliza-se como agitador haste de aço inoxidável, contendo uma pá em sua extremidade, sendo que a haste e a pá formam um conjunto único, podendo ser revestido de material inerte. As pás devem obedecer às especificações. Durante o teste, deve ser mantida distância de (25 ± 2) mm entre o externo inferior da pá e o fundo interno do recipiente que contém o meio de dissolução. Logo após adicionar a amostra ao meio de dissolução, inicia-se a agitação (tempo zero) com velocidade pré-fixada e durante o tempo especificado na monografia correspondente. É importante que as amostras se depositem no centro do fundo do recipiente que contém o meio de dissolução. (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 1988, IV)

◆ Cesta:

Quando especificado na monografia, utiliza-se como agitador uma haste de aço inoxidável, que possui em sua extremidade uma cesta desmontável, do mesmo material. A tela utilizada na confecção da cesta deve ter uma abertura de 0,250 mm. A amostra deve ser colocada dentro da cesta seca, no início do teste. Durante o teste deve ser mantida distância de (25 ± 2) mm entre a parte inferior da cesta e o fundo interno do recipiente que contém o meio de dissolução. (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 1988, IV)

◆ Meio de dissolução:

Utiliza-se o meio de dissolução especificado na monografia do produto. Os gases naturalmente dissolvidos no meio de dissolução devem ser retirados antes do início do teste, pois ao serem liberados sob forma de pequenas bolhas durante o teste causam certa

turbulência no meio, alterando significativamente os resultados. Quando o meio de dissolução for solução tampão, o pH deve ser ajustado a $\pm 0,05$ unidade do valor do pH especificado na monografia do produto. (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 1988, IV)

3.2.4 Porosidade

Porosidade é a medida de espaços vazios existentes num material e pode ser determinada por diversas técnicas: adsorção gasosa, deslocamento de um líquido, porosimetria, usando radiações ionizantes ou por cálculo matemático direto a partir das densidades. A determinação da porosidade de um material sólido pode fornecer informações relevantes sobre a desagregação das multi-unidades, dissolução, adsorção e difusão de substâncias ativas. No que se refere especificamente aos comprimidos, a determinação da porosidade é um importante fator a ser avaliado, visto que esta propriedade pode afetar a capilaridade da substância ativa durante a dissolução e assim influenciar a razão de liberação da substância ativa incorporada à formulação. Outro fator relevante diz respeito ao processo de revestimento de comprimidos por película. Neste caso, os poros e fissuras superficiais podem influenciar o depósito do material de revestimento, ocasionar imperfeições e irregularidades e conseqüente variabilidade da performance biológica destas unidades. (MEHTA, 1989)

A medida do tamanho de poros proporciona a obtenção de informações acerca da estrutura porosa do material. As informações sobre o tamanho dos poros de um material são obtidas num instrumento que permite a condensação de um gás inerte (p.ex., nitrogênio), nos poros do material e o cálculo do volume dos poros através das quantidades de gás necessárias para preenchê-los. Esta análise é normalmente realizada em conjunto com a análise de áreas superficiais. No entanto, no caso de uma análise de porosimetria, o instrumento não é interrompido quando ocorre a formação da primeira camada de gás adsorvido necessária para a determinação da área superficial. Ao contrário, o instrumento continua a preencher o material com o gás até que se inicie a sua condensação. O método de porosimetria por intrusão de mercúrio é mais rápido que a análise por adsorção gasosa. O intervalo de medida de diâmetro de poros é de 0,0015 μm até 360 μm (consoante o tipo de aparelho). Uma vez que esta técnica pode alcançar pressões de até 60000 Psi e utiliza o mercúrio, nem todos os materiais podem, por ela, ser analisados. As informações sobre os poros são obtidas pelo preenchimento forçado de mercúrio líquido através do aumento da pressão externa. Ao passo que a pressão é aumentada, registra-se a quantidade de mercúrio necessária para o

preenchimento dos poros. Esta informação, juntamente com a informação sobre o ângulo de contato do mercúrio, é utilizada para a determinação da estrutura porosa. (PALMER; ROWE, 1974; CARLI; MOTTA, 1984)

A porosimetria com mercúrio tem sido amplamente empregada na tecnologia farmacêutica para a determinação da porosidade de grânulos (FUJIWARA *et al.*, 1966; JUPPO, 1996; YLIRUUSI, 1992; ZUURMAN *et al.*, 1994), de comprimidos (WIKBERG; ALDERBORN, 1990; WIKBERG; ALDERBORN, 1992; MATTSSON; NYSTRÖM, 2001) e de pós (PALMER; ROWE, 1974; CARLI; MOTTA, 1984; MATTSSON; NYSTRÖM, 2001). Também permite a determinação da distribuição de tamanho dos poros, a densidade do material em análise e a área superficial específica (MARTIN, 1993). No entanto, ambas as técnicas, adsorção gasosa ou porosimetria a mercúrio, apresentam a desvantagem de serem técnicas destrutivas, inviabilizando o uso das amostras em outros ensaios.

A metodologia da transmissão de raios gama é mais precisa, rápida e permite mostrar resultados da porosidade ponto a ponto em escala milimétrica (ou menor), sem interferir na integridade física da amostra. (POTTKER, 2000)

O método da transmissão de raios gama é uma ferramenta útil, que permite caracterizar vários aspectos, tais como: analisar a densidade, perfil espacial e temporal da umidade e porosidade de materiais amorfos além da distribuição espacial dos poros da amostra em análise. (POTTKER, 2000)

O uso desta técnica para análise da porosidade de formas farmacêuticas sólidas, foi proposta por Oliveira *et. al.* (2008). A técnica consiste em medir o coeficiente de atenuação linear dos comprimidos, através do uso da lei de Lambert-Beer Equação (3.1.4.1), que pode ser escrita como:

$$\mu_c = \frac{1}{x} \ln \left(\frac{I_0}{I} \right) \quad (3.2.4.1)$$

onde, $\mu_c(\text{cm}^{-1})$ é o coeficiente de atenuação linear do comprimido; I_0 e I são as intensidades dos feixes de radiação incidente e emergente da amostra (cont./s) e $x(\text{cm})$ é a espessura do comprimido atravessado pela radiação gama. Dividindo-se o coeficiente de atenuação linear (cm^{-1}) pela densidade (g/cm^3), obtém-se o coeficiente de atenuação de massa $\mu_m(\text{cm}^2/\text{g})$. Usando o desenvolvimento proposto por Phogat and Aylmore (1989) e adaptado para o uso com feixe único de radiação por Oliveira *et al.* (1998), a porosidade total de um comprimido pode ser obtida, por:

$$\varepsilon = \frac{\mu_v - \mu_c}{\mu_v} \quad (3.2.4.2)$$

onde ε é a porosidade total da amostra, que se multiplicada por 100, fornece o valor em percentual; $\mu_v(\text{cm}^{-1})$ é o coeficiente de atenuação linear verdadeiro ou de partícula da formulação e $\mu_c(\text{cm}^{-1})$ coeficiente de atenuação linear do comprimido, na posição em que a medida foi realizada. O coeficiente de atenuação linear verdadeiro (de partícula) é obtido de forma indireta, através do uso da densidade verdadeira, da formulação utilizada para se produzir o comprimido. A densidade verdadeira $\rho_v(\text{g}/\text{cm}^3)$, segundo Hancock *et al.* deve ser obtida por picnometria a gás, sendo o gás Hélio o mais usado.

3.2.4.1 Porosimetria à Mercúrio

A utilização da intrusão de mercúrio para obter informação sobre a estrutura porosa dos materiais, nomeadamente a distribuição de tamanhos de poros, a área de superfície, a densidade e a porosidade, remonta aos anos vinte e foi da autoria de Washburn (WEBB; ORR, 1997). A obtenção das informações sobre a estrutura porosa da amostra é feita de modo padrão: a amostra é colocada em uma câmara calibrada, esta câmara é evacuada usando-se uma bomba de vácuo e então o mercúrio é introduzido ao redor da amostra. Aplica-se pressão forçando o mercúrio a entrar nos poros da amostra. A pressão de intrusão é progressivamente aumentada e o correspondente volume intrudido na câmara é monitorado. A câmara é pesada antes e após a intrusão e a porosidade pode então ser calculada usando-se o volume total de mercúrio intrudido e a densidade do objeto em análise.

3.2.5 Densidade

A densidade é uma característica relevante para estas multi-unidades, uma vez que pode ser alterada por fatores de formulação e/ou de processo. Salienta-se que a densidade das partículas terá influência sobre parâmetros de processo posteriores a produção e sobre a biodisponibilidade da substância ativa (DEVEREUX *et al.*, 1990). Os pós são habitualmente destinados ao enchimento de cápsulas ou à compressão com a finalidade de servirem como formas farmacêuticas de unidades múltiplas. Por este motivo, torna-se imperativo que a densidade dessas unidades varie minimamente quando na utilização de lotes diferentes para os

processos mencionados. Uma alta variação entre lotes acarretará numa grande variabilidade quer do enchimento de cápsulas quer da produção de comprimidos com conseqüente variabilidade de conteúdo de substância ativa afetando, desta forma, a biodisponibilidade. Igual atenção deve ser tomada quando se pretende realizar a mistura de *pós* de diferentes composições para posterior enchimento de cápsulas ou compressão. (MEHTA, 1989)

As massas volúmicas em bruto (antes de compactação por batimento) e reduzido (após compactação por batimento) de pós podem ser determinadas pelo método clássico descrito em diferentes farmacopéias (p.ex., Farmacopéia Portuguesa VII) utilizando-se um aparelho de compactação que promova batimentos para determinação desses parâmetros. A massa volúmica do produto em bruto, que consiste apenas no volume ocupado por uma massa de *pós* sem qualquer batimento para acomodação da coluna de material, é uma característica indicativa de propriedades de empacotamento das unidades e por isso será extremamente influenciada pelo volume e tamanho das unidades individuais e pela esfericidade.

A densidade é definida como sendo a razão entre a massa e o volume ocupado por um corpo ou substância. A densidade é denominada aparente, quando inclui no cálculo do volume, os espaços vazios que podem existir no interior da amostra. A densidade é denominada absoluta, verdadeira, real ou de partícula quando no cálculo do volume consideramos apenas a parte sólida da amostra, livre dos espaços vazios.

A densidade pode ser determinada por picnometria gasosa, utilizando ar ou Hélio como gás de intrusão, ou pelo método de deslocamento de um líquido. A determinação da densidade utilizando-se um picnômetro com Hélio como gás de intrusão é a mais utilizada, visto que, o hélio penetra nos poros de menor tamanho e nas fissuras resultando num valor mais aproximado da densidade verdadeira do material. A densidade também pode ser determinada pelo método de intrusão de mercúrio sob pressão. A técnica por intrusão de mercúrio é utilizada não apenas para a determinação da densidade de pós, mas também para se obter informações acerca das características porosas do material sólido. Como conseqüência do comportamento não molhante do mercúrio, faz-se necessária a aplicação de alta pressão para forçar a intrusão do mercúrio nos poros de menores diâmetros. Desta forma um amplo intervalo de poros pode ser penetrado consoante o tipo de aparelho, assim esta técnica mostra-se extremamente adequada para materiais com ampla distribuição de poros ou principalmente macroporos. Vários aparelhos para a determinação da densidade por intrusão de mercúrio estão disponíveis no mercado. No entanto, apesar destes aparelhos proporcionarem a aplicação de altas pressões, deve-se ter em atenção à pressão aplicada sobre os *pellets* visto que uma pressão demasiadamente alta pode ocasionar a compressão das multi-

unidades e resultar no colapso de poros fechados, levando a falsos resultados. (SCHRÖDER; KLEINEBUDDEN, 1995; VERTOMMEN *et al.*, 1998)

3.2.5.1 Picnometria à gás

O picnômetro a gás determina o volume verdadeiro de um sólido, mesmo que poroso, por variação da pressão do gás numa câmara de volume conhecido (WEBB; ORR, 1997). Normalmente utiliza-se o gás Hélio porque este gás, além de inerte, penetra facilmente nos poros (acessíveis) da amostra, permitindo, assim, determinar o volume do sólido com mais rigor. Os picnômetros a gás são constituídos por duas câmaras de volumes conhecidos (por calibração prévia): a câmara onde se coloca a amostra e a câmara de expansão, ligadas por uma válvula (válvula de expansão). Antes de iniciar a análise propriamente dita, a amostra, colocada na respectiva câmara, é sujeita a um processo de desgaseificação (isso é feito quando o gás não é o ar) que consiste em repetidas purgas com o gás escolhido para a medida (Hélio, Nitrogênio, Argônio, etc.), com a finalidade de remoção de impurezas e umidade, eventualmente presentes na amostra. Depois de levado todo o sistema à pressão atmosférica, isola-se a câmara de expansão, fechando a válvula de expansão e pressuriza-se a câmara que contém a amostra até uma pressão P_1 (cerca de 5 atm.). Em seguida, a válvula de expansão é aberta e, em consequência, ocorre um abaixamento de pressão para P_2 . Admitindo comportamento ideal do gás, o volume do sólido pode ser calculado a partir da seguinte Equação (SMITH, 1996):

$$P_1(V_a - V_s) = P_2(V_a - V_s + V_e) \quad (3.2.5.1.1)$$

que pode ser escrita como:

$$V_s = V_a - \frac{P_2 V_e}{P_1 - P_2} \quad (3.2.5.1.2)$$

sendo V_a (cm³) volume da câmara porta amostra; V_e (cm³) o volume da câmara de expansão e V_s (cm³) o volume do sólido.

A densidade verdadeira é determinada dividindo-se a massa da amostra (obtida antecipadamente por pesagem), pelo volume derivado da Equação 3.2.5.1.2.

A principal vantagem deste método reside na sua capacidade para medir o volume verdadeiro de amostras que possuem formato irregular, ou quando estamos analisando sólidos particulados na forma de granulados ou pós.

3.3 A Física do Processo de Compressão

Preparações farmacêuticas sólidas são conhecidas desde a antiguidade (ÇELIK, 1996) e pode-se dizer que são, nos dias atuais, a forma de dosagem mais utilizada pela medicina (JIVRAJ, 2000). Os comprimidos também são conhecidos pelos nomes de pastilha ou pílula. A primeira referencia que se tem sobre a produção de uma forma farmacêutica sólida é encontrada na literatura medica Arábica. Os comprimidos apresentam uma serie de vantagens em comparação a outros meios disponíveis para administração de fármacos, isto é, são fáceis de serem administrados, possuem grande estabilidade por estarem na forma sólida, são simples de serem manipulados e podem ser produzidos e armazenados em grandes quantidades. Um dos parâmetros físico mais importante na produção de comprimidos é a força empregada para a transformação ou consolidação da substância particulada na forma de pós ou grânulos, em um sólido. O processo físico para a obtenção de um comprimido pode ser definido como a compressão e consolidação de um sistema bifásico (pó e gás) quando é aplicada uma força mecânica (LACHMAN, 2001). A física envolvida no processo de compressão, da forma como conhecemos hoje, foi publicada pela primeira vez por William Brockedon em 1843. Estudando-se as propriedades apresentadas pelo pó de grafite, quando comprimido, descobriu-se a viabilidade de se empregar os mesmos princípios para obtenção de medicamentos em doses individualizadas (ÇELIK, 1993; VOIGT, 1993; ÇELIK, 1996). Comprimidos de Bicarbonato de Potássio foram os primeiros a serem fabricados e comercializados. Apenas um trabalho foi publicado até 1945, sobre a produção de formas farmacêuticas sólidas, no entanto, atualmente milhares de trabalhos envolvendo o estudo e a preparação de comprimidos estão disponíveis. O primeiro trabalho descrevendo o uso de instrumentos para se estudar parâmetros físicos envolvidos na compressão, como deslocamento dos punções, força de compressão, tempo, etc. data de 1951. (BRAKE, 1951)

As características apresentadas pelos comprimidos dependem de uma serie de fatores, ou propriedades físico-químicas, dos componentes usados na formulação. Estas propriedades incluem o tamanho, a densidade, o formato, a dureza, etc. dos diversos componentes que compõem a formulação, bem como o comportamento mecânico destas substâncias como:

elasticidade, plasticidade, fragilidade, etc. Todas estas propriedades somadas vão ditar como deverão ser conduzidos os processos de produção de comprimidos e, em última instancia, irão interferir na eficácia do transporte e liberação do fármaco.

Em relação às simples misturas de pós, os granulados apresentam algumas vantagens, como melhor manutenção da homogeneidade; maior densidade; maior fluidez; maior compressibilidade e maior porosidade, facilitando a dissolução, dentre outras. Estas propriedades podem ser controladas através da escolha de adjuvantes e do método de granulação. Tendo em vista que o processo de granulação envolve muitos passos e operações complexas, a tendência atual é utilizar a compressão direta de mistura de pós. Entretanto, o uso da compressão direta de pós, remete a outros problemas como, aderência do pó aos punções, dureza elevada dos comprimidos e longo tempo de desintegração, dentre outros. Como forma de contornar estes fatores, torna-se cada vez mais importante a otimização dos parâmetros envolvidos no processo de compressão. (SOARES et al., 1999)

3.3.1 Compressão e Consolidação de Pós e Granulados

As máquinas usadas na produção de comprimidos podem ser de diferentes tipos, desde máquinas simples de compressão montadas numa prensa hidráulica até máquinas rotativas excêntricas, totalmente automatizadas. O procedimento de compressão em uma máquina de comprimir excêntrica se resume a seis fases principais, conforme mostra a Figura 6 (SOARES et al., 1999), ou seja: (I) - alimentação (a matriz é preenchida com o complexo farmacêutico a ser comprimido); (II) - compactação (o punção superior inicia o movimento de descida compactando o complexo); (III) - compressão propriamente dita (o punção inferior permanece imóvel enquanto o punção superior desce e comprime o material com força); (IV) - ejeção (o punção superior retorna a sua posição inicial, o punção inferior ascende conduzindo o comprimido ao nível superior da matriz); (V) - expulsão (já completamente fora da matriz, o comprimido é expulso com o retorno do alimentador a posição inicial); (VI) - pré-alimentação (retorno do punção inferior e início da alimentação com o retorno parcial do alimentador).

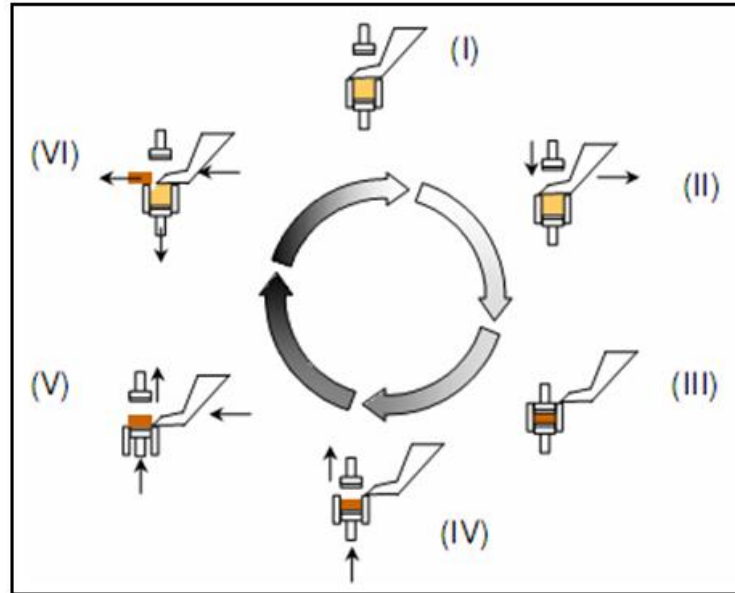


Figura 6 - Desenho esquemático, mostrando o enchimento da matriz de compressão, numa máquina de compressão excêntrica.

Fonte: SOARES et. al, 1999.

As máquinas de compressões montadas sobre prensas hidráulicas, possuem o mesmo princípio de funcionamento das excêntricas, no entanto, todas as fases do processo de compressão são feitas manualmente, aumentando consideravelmente o tempo gasto na produção de cada comprimido. Por outro lado, quando o interesse é a obtenção de dados para o estudo de propriedades físicas e químicas das substâncias usadas na produção de comprimidos, estas máquinas têm se mostrado mais apropriadas, uma vez que todas as etapas envolvidas no processo de compressão são controladas pelo usuário.

A aplicação de uma força externa sobre as partículas de um pó ou de um outro sistema particulado sólido resulta na transferência de força através dos pontos de contato interparticulares, promovendo deformação do material particulado. Esta deformação pode apresentar comportamento do tipo elástico, plástico ou destrutivo, e está relacionada com a intensidade e duração da força aplicada, assim como das propriedades físico-químicas do material.

Quando aumentamos a força de compressão, aumentamos a deformação das partículas de pó, em maior ou menor grau. O comportamento elástico aparece quando, ao removermos a força aplicada, a deformação das partículas é reversível, ou seja, o material particulado recupera o seu volume inicial, após o término da aplicação da força. Todos os sólidos apresentam uma componente elástica, quando submetidos a forças de deformação. Quando as

forças aplicadas ultrapassam certo limite, observa-se uma deformação que não é mais reversível após a retirada da força. A este comportamento dá-se o nome de plástico. As deformações plásticas se caracterizam pela manutenção da massa compactada não ocorrendo recuperação do volume inicial, quando encerrada a aplicação de força, isto é, são deformações permanentes. Existem ainda as deformações destrutivas, quando a força excede a capacidade de deformação elástica ou plástica do material. Este comportamento quebradiço, produz uma deformação, caracterizada pela ruptura das partículas que compõem o material que está sendo pressionado. (WRAY, 1992; VAN DER VOORT MAARSCHALK; BOLHUIS, 1999)

O comportamento que um determinado material irá seguir, quando submetido a uma força, depende das suas propriedades físico-químicas. Materiais cristalinos apresentam, em geral, tendência à deformação do tipo elástica, enquanto que os materiais amorfos tendem a deformação plástica. (HIESTAND et al., 1977; WRAY, 1992; LERK, 1993)

Problemas tais como *capping*, laminação e variação no peso dos comprimidos são conseqüências da recuperação elástica (VOGEL; SCHMIDT, 1993). A avaliação de tendências de deformação, bem como a determinação de sua intensidade, pode servir de instrumento para a elaboração de formulações com proporções eficientes de adjuvantes. (YLISUURI et al., 1997)

A medida da força mecânica aplicada e a análise do deslocamento dos punções têm demonstrado ser uma das principais ferramentas utilizadas na análise dos processos de compactação e consolidação de pós. Um grande número de equações matemáticas têm sido propostas com o objetivo de avaliar os mecanismos de densificação e consolidação, envolvidos durante a compressão de materiais sólidos particulados. Uma visão geral destas equações será dada a seguir.

3.3.2 Caracterização dos Processos de Densificação

O estudo do comportamento de pós, submetidos a processos de densificação, que culminam com a formação do comprimido, geralmente relacionam a força ou pressão de compressão com a densidade, volume ou porosidade do material. A relação entre a força aplicada e a pressão que o material particulado experimenta no interior da matriz de compressão, considerando uma matriz cilíndrica, com área de base A e altura H , é dada por:

$$P = \frac{F}{A} \quad (3.3.2.1)$$

sendo F (N) a força, A (m^2) a área e P (Pa) a pressão.

A medida da densidade de um corpo, definida como a razão entre a massa e o volume do corpo, depende de como o volume foi obtido. A massa pode ser obtida com grande precisão por pesagem, já o volume do material particulado (pó ou granulado) depende do que se considera na sua obtenção, uma vez que as partículas podem apresentar espaços abertos nas superfícies, devido à rugosidade; espaços abertos no seu interior e espaços entre as partículas do material, conforme mostra a Figura 7.

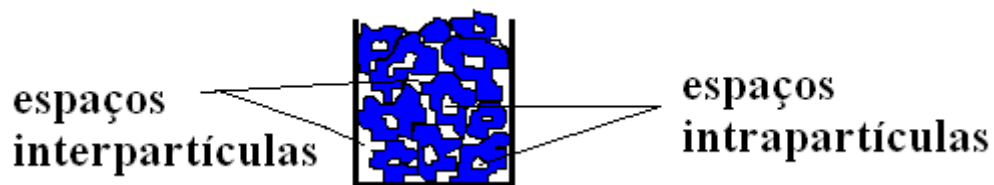


Figura 7 - Desenho esquemático mostrando os diferentes tipos de espaços vazios encontrados no interior de uma matriz preenchida com material particulado.

Fonte: Figura da autora.

A densidade verdadeira, algumas vezes chamada de densidade de partícula, real ou absoluta, é aquela obtida quando se usa no cálculo o volume verdadeiro, o volume total das partículas sólidas, excluindo-se todos os espaços vazios (espaços superiores às dimensões moleculares e que possui um valor característico para cada material). Não sendo verdadeira, a densidade irá receber outros nomes, dependendo do que se considera na obtenção do volume. Por exemplo, densidade do granel é aquela obtida quando se calcula o volume do material particulado, submetido a certo empacotamento. A densidade relativa é definida como sendo a razão entre a densidade do material particulado em pó obtido sob certas condições experimentais, relativamente à densidade verdadeira, isto é:

$$\rho_r = \frac{\rho}{\rho_v} \quad (3.3.2.2)$$

sendo, ρ_r a densidade relativa, um número adimensional, ρ_v (g/cm^3) a densidade verdadeira e ρ (g/cm^3) a densidade obtida sob certas condições experimentais.

A porosidade, já definida anteriormente usando o coeficiente de atenuação linear, nos fornece uma relação entre o volume total dos poros contidos na amostra e o volume verdadeiro. Em termos da densidade a porosidade pode ser escrita como:

$$\varepsilon = \frac{\mu_v - \mu_c}{\mu_v} = \frac{\rho_v - \rho}{\rho_v} = 1 - \frac{\rho}{\rho_v} = 1 - \rho_r \quad (3.3.2.3)$$

Macleod (1983) avaliou e comparou várias equações, usadas no estudo de compactação de pós, sendo as quatro mais comumente empregadas mostradas no Quadro 1.

Nome	Equação	Parâmetros
Equação de Walker e Bal'shin	$V_r = \frac{1}{\rho_r} = C_3 - k_3 \log P$	$V_r = 1/\rho_r$ é o volume relativo do material particulado, C_3 e k_3 são constantes e P a pressão.
Equação de Kawakita	$C = \frac{V_i - V_p}{V_i} = \frac{abP}{1 + bP}$	V_i é o volume aparente inicial, V_p o volume final sob pressão, a e b são constantes e P a pressão. O significado de C é explicado no texto.
Equação de Cooper e Eaton	$\frac{V_i - V_v}{V_i - V_p} = C_1 \exp\left(\frac{-k_1}{P}\right) + C_2 \exp\left(\frac{-k_2}{P}\right)$	V_i é o volume inicial, V_v é o volume verdadeiro, V_p é o volume final sob pressão, C_1 , C_2 , k_1 e k_2 são constantes e P a pressão.
Equação de Heckel	$\ln \frac{1}{1 - \rho_r} = kP + A$	ρ_r é a densidade relativa do material particulado, k e A são constantes e P a pressão.

Quadro 1 - Equações usadas na caracterização de processos de densificação de substâncias particuladas, em função das pressões aplicadas.

Estudando o grau de consolidação de alguns tipos de pós, usados pela indústria metalúrgica, como chumbo, cloreto de amônia, cloreto de sódio e nitrato de potássio, Walker (1923) observou uma relação logarítmica entre a pressão aplicada e o volume relativo do

compacto. Os seus resultados indicavam valores elevados para a constante k_3 , para materiais com deformação plástica em comparação aos materiais que se deformavam por fragmentação. Walker também observou que a razão C_3/k_3 , fornece informações a respeito do comportamento do material que está sendo compactado. Observou-se que valores altos para esta razão, produzem comprimidos frágeis. Um pouco mais tarde, Bal'shin (1938) também sugere uma equação similar à proposta por Walker, para o estudo de pós metálicos.

A equação de Walker está baseada no fato que a taxa de variação na pressão com relação ao volume é proporcional a pressão aplicada, ou seja, pode ser escrita na forma de uma equação diferencial como:

$$\frac{dP}{dV} = -lP \quad (3.3.2.4)$$

Integrando-se a equação acima, podemos escrevê-la como:

$$\log(P) = -l \frac{V}{V_0} + C_1 \quad (3.3.2.5)$$

sendo V_0 o volume verdadeiro (volume quando a porosidade é zero). O termo $V/V_0 = V_r = l/\rho_r$ é o volume relativo do material particulado. O coeficiente L é denominado modulo ou coeficiente de compressão (“pressing modulus”). (BAL'SHIN, 1938)

Na forma proposta por Walker a Equação (3.3.2.5) é escrita como apresentada no Quadro 1, isto é:

$$V_r = \frac{1}{\rho_r} = C_3 - k_3 \log P \quad (3.3.2.6)$$

A Equação (3.3.2.6) fornece uma relação linear entre o volume relativo do compacto (inverso da densidade relativa) e o logaritmo da pressão. Geralmente por razões práticas, o volume é multiplicado por 100, fornecendo o coeficiente de compressibilidade $W = 100 * K_3$. Este coeficiente expressa a mudança percentual no volume, quando a pressão é aumentada por um fator 10. W pode ser considerado a medida da irreversibilidade da compressibilidade das partículas ou compacto. Do ponto de vista das ciências farmacêuticas, o conhecimento de W tem grande relevância.

Finalmente, com esta nova abordagem a Equação (3.3.2.6) pode ser escrita como:

$$100V_r = -W \log(P) + C_4 \quad (3.3.2.7)$$

Outra equação usada em estudos de compactação foi proposta por Kawakita (1956). Nesta equação, o termo C representa o grau de redução no volume do pó, a constante a , não possui qualquer correlação com as características do material que está sendo compactado, enquanto a constante b , definida como coeficiente de compressão, está relacionada à plasticidade do material que está sendo comprimido. Alguns autores têm relatado que a equação de Kawakita, não apresenta bons resultados, quando aplicada a materiais granulados, sendo indicada apenas para pós.

Cooper e Eaton (1962) elaboraram uma equação para o estudo da consolidação de pós por fragmentação, definida em termos do decréscimo dos espaços vazios em relação aos espaços vazios originais, por aplicação de pressão. O primeiro termo do lado direito da equação de Cooper e Eaton está relacionado com a capacidade de deslizamento das partículas nos primeiros estágios da compactação e o segundo termo do lado direito com a deformação elástica. O fato da equação de Cooper e Eaton envolver muitas constantes, sem um significado físico claro, torna o seu uso complicado.

Das quatro equações mostradas no quadro 1, a equação proposta por Heckel (1961-a) e (1961-b) é a mais utilizada nos estudos envolvendo compactação de substâncias particuladas (pós ou grânulos) usados pela indústria farmacêutica. A equação de Heckel considera que a redução dos espaços vazios (porosidade), obedece a uma cinética de primeira ordem com a aplicação de pressão. Na equação de Heckel o termo $1-\rho_r$ é a porosidade ε do material. Heckel propôs esta equação, assumindo que a consolidação de substâncias particuladas se assemelha a de uma reação química, onde a concentração foi substituída pela porosidade e o tempo de reação pela pressão, isto é:

$$\frac{d\rho_r}{dP} = k(1-\rho_r) \quad (3.3.2.8)$$

sendo, P a pressão, ρ_r a densidade relativa do compacto e k uma constante de proporcionalidade. A Equação (3.3.2.8) assume que a taxa de variação da densidade relativa com relação à pressão é diretamente proporcional a porosidade $\varepsilon=1-\rho_r$ remanescente. Integrando-se a Equação (3.3.2.8) obtêm-se a equação de Heckel mostrada no Quadro 1. A

Figura 8 mostra uma representação gráfica da curva de Heckel, onde as constantes k e A podem ser obtidas do gráfico, respectivamente, da inclinação e da interceptação da extrapolação da parte linear da curva de Heckel.

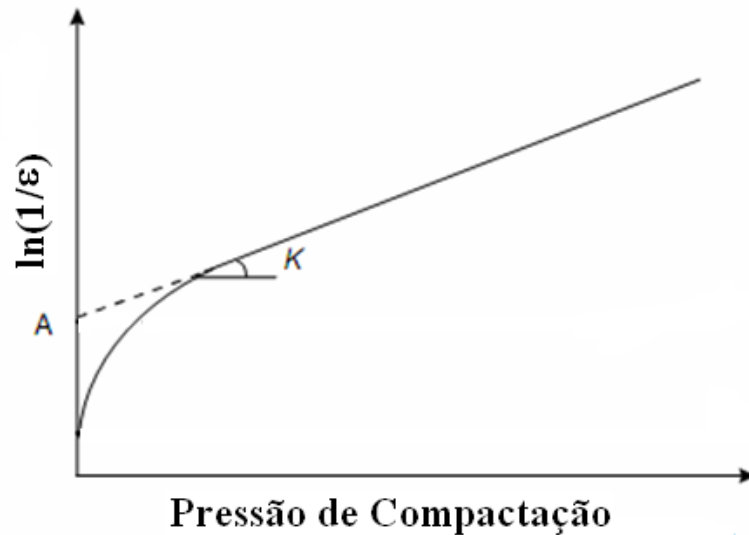


Figura 8 - Representação gráfica da curva de Heckel.

Fonte: Figura adaptada de Çelik (1992).

Heckel propôs num trabalho posterior, uma relação entre a constante k e a resistência Y do material:

$$k = \frac{1}{3Y} \quad (3.3.2.9)$$

Hersey e Rees (1970) relacionaram a constante k com a pressão aplicada p_y geralmente denominada “yield pressure”:

$$k = \frac{1}{p_Y} \quad (3.3.2.10)$$

A Equação (3.3.2.10) fornece que a constante k , está inversamente relacionada com a capacidade do material de se deformar plasticamente, quando submetido a uma determinada pressão. p_Y é interpretada como a pressão além do qual o material se deforma plasticamente. A constante A é uma função do volume inicial do compacto e está ligada ao processo de densificação, mais devido ao rearranjo das partículas dentro da matriz nos primeiros estágios

de compressão, antes da formação de ligações interparticulares. (ÇELIK, 1992; NYSTRÖM et al., 1993)

Enquanto W , na equação de Walker, se propõe a medir a irreversibilidade da compressibilidade do sistema particulado ou compacto, P_Y tenta descrever o comportamento plástico das partículas que irão formar o compacto (SONNERGAARD, 1999). Altos valores de W indicam que se formou um compacto com propriedades adequadas e altos valores para K na equação de Heckel indicam substâncias que se deformam plasticamente.

Uma forma de analisar a transformação que as equações de Heckel e de Walker produzem na densidade relativa do compacto, quando submetido a diferentes pressões é mostrado na Figura 9.

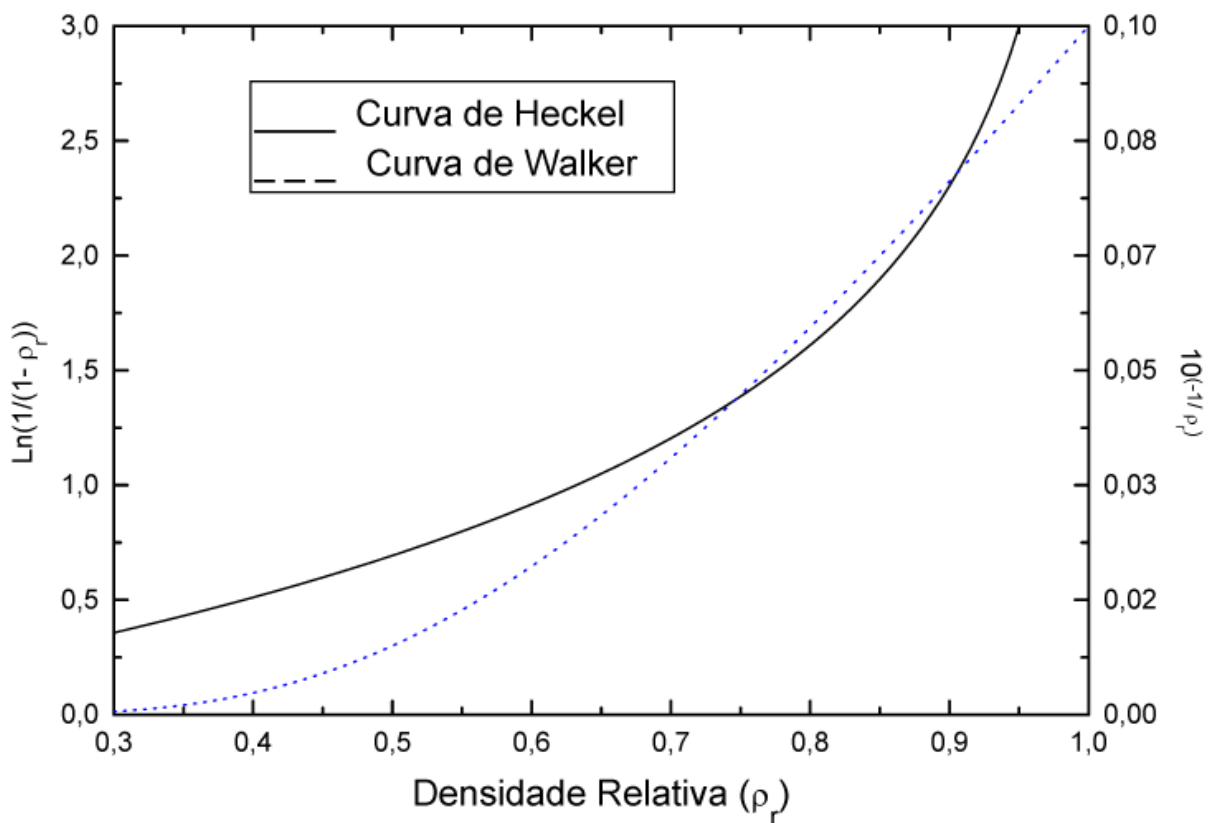


Figura 9 - Transformação da densidade relativa, obtida usando-se as funções de Heckel e de Walker. Fonte: Figura da autora.

Podem-se observar na Figura 9, que as equações de Heckel e Walker produzem transformações diferentes na densidade relativa, sendo a transformação proposta por Heckel

praticamente linear para baixos valores de densidade relativa e a de Walker sendo linear para valores mais altos da densidade relativa.

A Figura 10 mostra o comportamento da função de Heckel (pressão-porosidade) quando se inclui, tanto as fases de compressão quanto de descompressão.

Analisando-se a Figura 10 é possível classificar os complexos farmacêuticos, de acordo com o principal mecanismo de redução do volume. Heckel sugere que durante a fase I, quando a pressão aplicada é relativamente baixa, a redução na porosidade está associada apenas ao movimento e ao rearranjo das partículas, não participando nesta etapa as forças de ligação interparticulares. Com os valores de pressões mostrados na fase I não ocorre a formação de um compacto. A altas pressões, aplicadas na fase II, deformações elásticas e/ou plásticas são os mecanismos principais. Nesta fase, baixos valores para P_Y indicam um alto índice de deformação plástica (altos valores para k). É na fase II que ocorre a amalgamação das partículas a frio. Segundo Heckel, a transição da fase I (região curva) para a fase II (região linear) corresponde ao valor mínimo de pressão, necessária para se obter um comprimido ou compacto coerente. Durante a descompressão (fase III), propriedades elásticas das partículas podem resultar num aumento da porosidade. Quando o componente de deformação elástica estiver presente, a curva de descompressão deve apresentar-se aproximadamente horizontal, ou com uma pequena curvatura para baixo. Além da elucidação do comportamento elástico, a fase III também avalia a contribuição da deformação elástica durante a fase II.

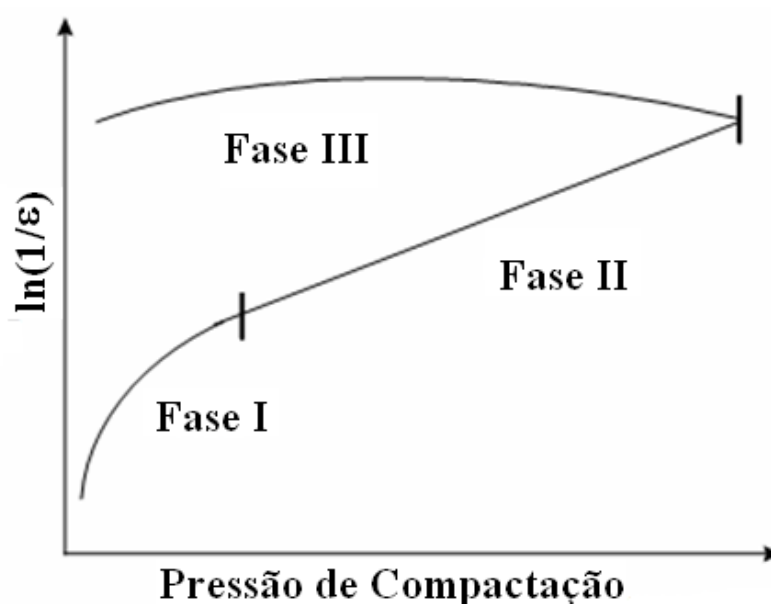


Figura 10 - Representação gráfica do ciclo de compressão-descompressão utilizando a função de Heckel. Fonte: Figura adaptada de Nyström et al. (1993).

A Figura 11 mostra como diferentes substâncias se comportam quando analisadas do ponto de vista da função de Heckel (pressão-porosidade).

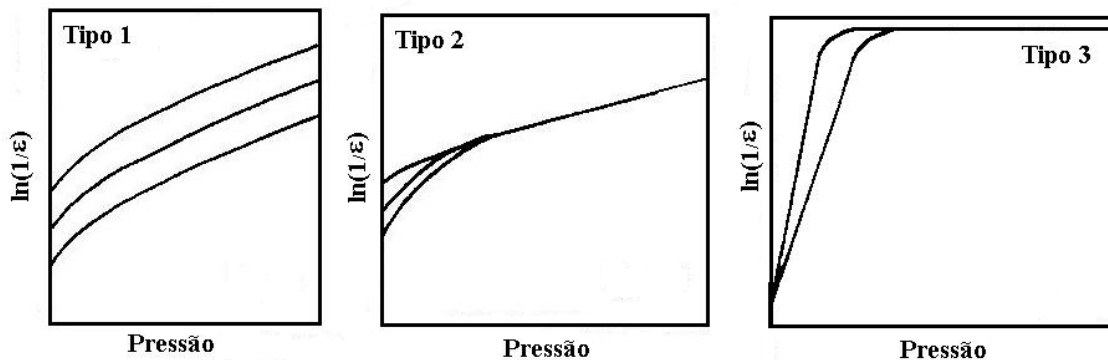


Figura 11 - Diferentes representações da função de Heckel.
 Fonte: Figura adaptada de Çelik (1992).

O gráfico tipo 1, mostrado na Figura 11, foi obtido usando-se substâncias com diferentes tamanhos de partícula e que se consolidam através do mecanismo de deformação plástica. Podemos ainda visualizar no gráfico tipo 1, que variações na densidade inicial das partículas modificam o resultado em todo o intervalo de pressão.

O gráfico tipo 2, mostra o comportamento de materiais que se consolidam por fragmentação de partículas, seguidos por uma deformação plástica. Neste caso, a densidade inicial da substância particulada, no interior da matriz de compressão, parece não interferir no resultado final pois, a partir de um determinado valor de pressão, as curvas convergem para uma única. A partir do ponto de convergência das curvas, o sistema particulado está apto a formar um compacto.

O gráfico tipo 3 mostra a ausência do estágio de rearranjo das partículas, passando a substância direto para o estágio de deformação plástica, seguida por um processo de fundição ou derretimento das partículas.

Çelik e Marshall (1989) observaram, que se a porosidade é obtida em condições dinâmicas, ou seja, calculada com o compacto dentro da matriz de compressão (“in die”), os valores obtidos podem diferir bastante daqueles obtidos após o compacto ter sido ejetado da matriz (“out of die”), pois a parte elástica da deformação geralmente só se manifesta após o compacto ter sido ejetado.

Rue e Rees (1978) sugerem que a equação de Heckel deve ser usada com precaução, uma vez que as condições experimentais podem interferir na obtenção dos parâmetros que aparecem no modelo de Heckel.

Finalmente, Sonnergaard (1999) sugere após uma análise crítica da equação de Heckel, que os parâmetros derivados desta equação são extremamente sensíveis a pequenos erros cometidos durante os experimentos e também a variações no valor da densidade verdadeira. Sonnergaard (1999) afirma não ter encontrado provas na literatura, que a parte linear do gráfico de Heckel, descreva o comportamento plástico da substância ou que a pressão P_Y (“yield pressure”) é a pressão que inicia a deformação plástica do material.

3.3.3 Outras Formas de Caracterização dos Processos de Densificação

Além da análise usando as equações propostas no Quadro 1, outros parâmetros podem ser usados na avaliação de substâncias compactadas. Um destes parâmetros é a dureza de um comprimido. O método mais comum usado para avaliar a dureza é através da mensuração da força necessária para quebrar o comprimido em um teste de pressão radial. A dureza radial TS (“Tensile Strength – TS”) de um comprimido pode ser calculada pela fórmula (FELL; NEWTON, 1970; ÇELIK; DRISCOLL, 1993; OKOR *et al.*, 1998):

$$TS = \frac{2F}{\pi DH} \quad (3.3.3.1)$$

sendo F a força aplicada, D o diâmetro e H a altura do comprimido. Hiestand et al. (1977) propuseram o índice de ruptura BFI (“Brittle Fracture Index – BFI”) para comprimidos. Este índice é capaz de mensurar a tendência de laminação ou descabeçamento dos comprimidos durante a ejeção das câmaras de compressão, e é calculado pela seguinte expressão:

$$BFI = 0,5 \left(\frac{T}{T_0 - 1} \right) \quad (3.3.3.2)$$

onde T e T_0 são a dureza do comprimido obtida com e sem um orifício central. O orifício central é um modelo experimental, com o qual pode-se simular espaços vazios nos compactos verdadeiros. Comprimidos que apresentam $BFI \geq 0,5$ tem alta tendência à laminação e descabeçamento (OKOR *et al.*, 1998).

Roberts e Rowe (1985) avaliaram a sensibilidade de sistemas particulados a variações da velocidade de deformação SRS (“Strain Rate Sensitivity – SRS”) a partir dos valores da pressão produzida a baixa velocidade (P_{y1}) e a velocidade elevada (P_{y2}) de compressão:

$$SRS = \frac{P_{y2} - P_{y1}}{P_{y1}} \cdot 100 \quad (3.3.3.3)$$

Por sofrerem menor influência do tempo de contato da força, substâncias que se deformam por fragmentação apresentam valores de SRS próximos à zero, enquanto que substâncias que possuem deformação plástica apresentam valores elevados para SRS (DOELKER, 1993). Além da importância do mecanismo de redução de volume (deformações elásticas e/ou plásticas e fragmentação), dois fatores podem ser considerados como primários para compactabilidade de pós (KAREHILL; NYSTRÖM, 1990; NYSTRÖM *et al.* 1993): o principal mecanismo de ligação interparticular e a área onde estas ligações são ativas. O termo área de superfície de ligação é freqüentemente definido como a área de superfície que efetivamente toma parte na atração interparticular. Desta forma, a área de superfície de ligação é função de vários outros fatores secundários, tais como: tamanho e formato das partículas antes da compressão, tamanho e formato após a compressão, tipo de deformação sofrida no processo de compressão, etc. Devido a complexidade na determinação, os fatores secundários têm sido relacionados às características do comprimido, ao invés da área de superfície de ligação. (SOARES *et al.*, 1999)

Durante a compactação de pós, alguns fatores têm importante influência, seja durante as etapas envolvidas nas fases de fabricação de comprimidos, seja sobre o produto final, especialmente no que se refere a resistência mecânica dos comprimidos e, em menor escala, na sua velocidade de dissolução. Tais fatores podem ser agrupados em três categorias (SOARES *et al.*, 1999):

- 1 - Fatores relacionados aos materiais (pós): polimorfismo; tamanho e forma de partículas;
- 2 - Fatores relacionados as condições de fabricação: dimensão e forma dos comprimidos; velocidade de compressão;
- 3 - Fatores relacionados a presença de adjuvantes: diluentes; desagregantes; aglutinantes; lubrificantes.

A soma destes fatores, em última instância, vai ditar o comportamento final do comprimido, por isso conhecê-los se torna tão importante.

Analisando todos estes fatores, é possível afirmar que: a) a resistência dos comprimidos aumenta, quando o tamanho das partículas diminui. Tal comportamento se deve a grande superfície de contato das mesmas; b) partículas muito finas podem favorecer o aparecimento dos fenômenos de clivagem ou descabeçamento e geralmente ocasionam problemas de fluxo, no entanto a pressão aplicada para a obtenção de um comprimido é menor; c) todo comprimido para ser confeccionado, requer que o material que formará o compacto tenha propriedades físicas e mecânicas apropriadas como: capacidade de fluir, coesividade e lubrificação. Como a maioria das substâncias não possui tais propriedades é necessário em alguns casos o uso de diluentes, aglutinantes, lubrificantes, desagregantes, umectantes. (VOIGT, 1993; LE HIR, 1995; VILA JATO, 1997)

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Preparação da Formulação

Foi desenvolvida uma formulação para fabricação de comprimidos com 300 mg de AZT. As quantidades dos excipientes foram estabelecidas conforme apresentado no Quadro 2.

Composição	Fabricante	Lote	Quantidade
Zidovudina	Cristália	L-10891/2006	300 mg
Estearato de Magnésio	Casquímica	L-002/08	12 mg
Dióxido de Silício Coloidal (Aerosil®)	Degussa	L-001/08	3 mg
Lactose	Makeni	L-003/08	135 mg
Hidroxi-propil-metil-celulose K4 (HPMC K4)	Colorcon	L-VBNUA-18012N12	75 mg
Hidroxi-propil-metil-celulose K100 (HPMC K100)	Colorcon	L-URNVH-16012N32	75 mg

Quadro 2 – Formulação do Comprimido de AZT

Fonte: Quadro da autora

Pesaram-se as quantidades dos materiais conforme Quadro 2, utilizando-se balança analítica marca Ohaus, modelo AR 2140, com precisão de 4 casas após a virgula.

A fim de facilitar a mistura dos componentes, os pós foram tamizados, mantendo o tamanho de partículas dos grãos homogêneos.

Os materiais foram misturados em saco plástico conforme modelo proposto para escala piloto por Billa e Yuin (2000) até obtenção de uma mistura homogênea, verificada através do teste de dissolução.

Para facilitar a compressão, foi pesado o pó individualmente e separados em *ependorfs*. Cada qual com massa total de 600 mg.

4.2 Fabricação dos comprimidos

Os comprimidos com 300 mg de AZT foram produzidos por compressão direta em máquina de compressão modelo Caver Laboratory press 23500-57, usando punção plano de 11 mm, mostrada na Figura 12. Para cada lote da formulação, foi ajustada a força de compressão. A medida da força empregada na compressão foi feita manualmente, lendo-se o valor num manômetro analógico, com intervalo de medição entre 0,5 e 9 Ton (1 Ton = 2000 lb = 8896,797 N). Os comprimidos de AZT de cada lote foram acondicionados em sacos plásticos e devidamente identificados para posterior análise e comparação físico-química.

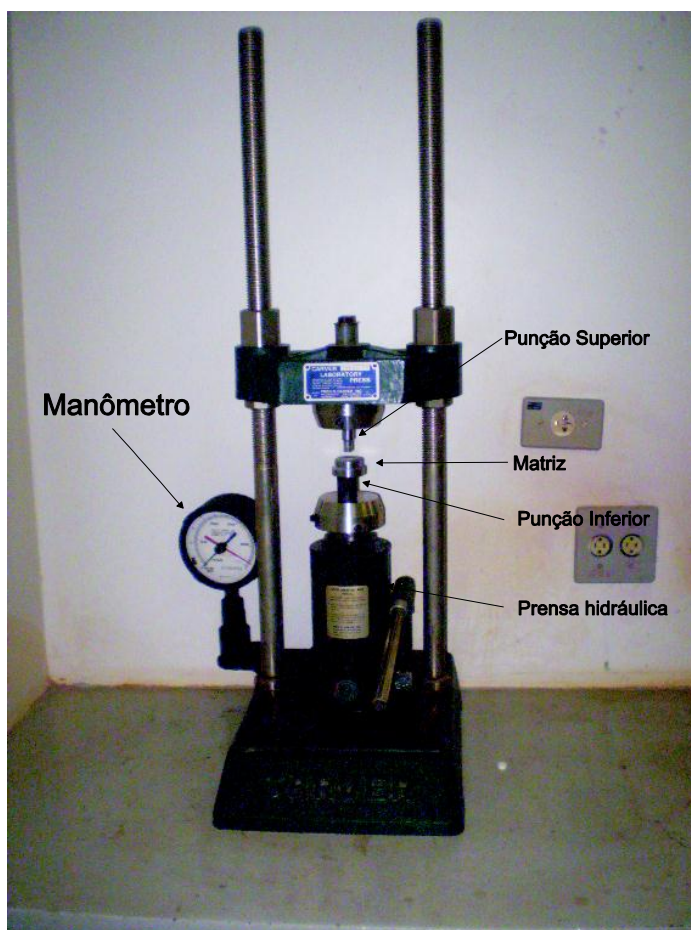


Figura 12 – Fotografia da máquina de compressão

Fonte: Foto da autora

4.3 Determinação da espessura

A espessura dos comprimidos foi obtida com o auxílio de um paquímetro digital, marca Digimess , modelo 100.176BL.

Mediu-se individualmente cada comprimido e anotou-se o valor para cálculos posteriores.

4.4 Dureza

A determinação da dureza dos comprimidos, em análise, foi realizada em durômetro NOVA ÉTICA, modelo 298 DGP, o qual mede o grau de força necessária para quebrá-los, mostrado na Figura 13. (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 4. ed., 1988)

O comprimido foi colocado entre os pistões do equipamento apoiado em sua base fixa. A pressão que a mola espiral exerce até ruptura do comprimido é a medida de sua dureza. A dureza do comprimido tem que ser superior a 30 N.



Figura 13 – Fotografia do Durômetro

Fonte: Foto da autora

4.5 Friabilidade

Seguindo procedimento previsto na Farmacopéia Brasileira 4. ed. (1988), pesaram-se utilizando balança analítica marca Ohaus , os comprimidos os quais foram submetidas à ação de um friabilômetro NOVA ÉTICA, modelo 300, mostrado na Figura 14. Após cem rotações, durante cinco minutos, os comprimidos foram limpos com auxílio de um pincel para retirar qualquer resíduo de pó e pesados novamente. A diferença entre o peso inicial e final representou a friabilidade, em função da percentagem de pó perdido. O valor aceitável deve ser inferior a 1,5% do peso estabelecido.



Figura 14 – Fotografia do Friabilômetro
Fonte: Foto da autora

4.6 Dissolução

A dissolução foi conduzida seguindo metodologia estabelecida pela USP 31, usando Dissolutor ERWEKA® modelo DT-600, mostrado na Figura 15. Utilizando como meio de dissolução água purificada.

Utilizou uma quantidade 900 mL de água, a uma temperatura de $(37\pm 0,5)^{\circ}\text{C}$, e aparato II (pás) e rotação de 100 rpm. Foram retiradas amostra para construção do perfil de liberação do ativo Zidovudina (AZT). Para cada retirada de alíquota foi repostado o meio.

As amostras foram lidas em espectrofotômetros e foram diluída na proporção de 1:10.

Foi preparada uma curva de calibração para Zidovudina (AZT), diferentes concentrações, e com auxílio dessa curva foi calculado a porcentagem de liberação do ativo para cada força de compressão.



Figura 15 – Fotografia do equipamento de dissolução
Fonte: Foto da autora

4.7 Porosidade

A porosidade total de uma formulação farmacêutica sólida foi determinada pela metodologia da transmissão de raios gama, medindo-se o coeficiente de atenuação linear dos comprimidos.

O coeficiente de atenuação de cada amostra de comprimido foi obtido, medindo a atenuação dos raios gama de 59,5 KeV de energia, provenientes de uma fonte de ^{241}Am de 100 mCi de intensidade. Um desenho esquemático mostrando a montagem experimental, bem como a eletrônica básica utilizada no processamento dos sinais provenientes de um detector de NaI (Tl) pode ser visto no desenho esquemático mostrado na Figura 16 e na fotografia da Figura 17.

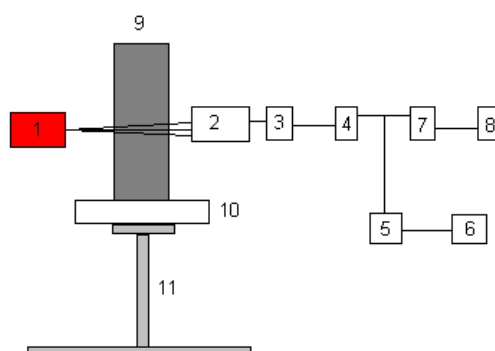


Figura 16 - Desenho esquemático da montagem experimental, sendo: (1) fonte de ^{241}Am , (2) detector de radiação de NaI(Tl) mais fotomultiplicadora, (3) amplificador, (4) discriminador e analisador de um canal, (5) computador, (6) osciloscópio, (7) contador de fótons, (8) temporizador, (9) porta amostra confeccionado em acrílico.

Fonte: Figura alterada pela autora.

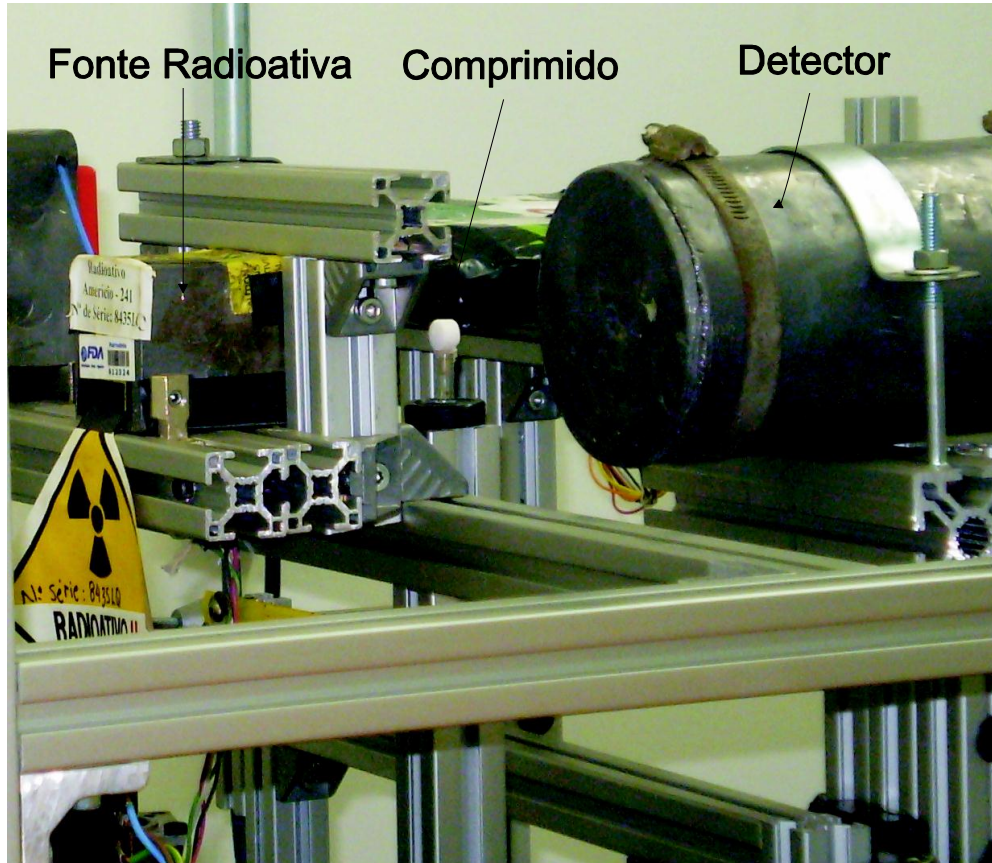


Figura 17 – Fotografia do sistema de atenuação de raios gama.

Fonte: Foto da autora

Utilizamos colimadores circulares com orifício de 5 mm de diâmetro na saída da fonte de raios gama e com 2 mm de diâmetro na frente do detector.

4.8 Densidade

Foi utilizado para medida da densidade verdadeira o picnômetro a ar da Uniso. A Figura 18 mostra uma fotografia do sistema, onde se podem ver em detalhes, todas as partes que o compõem. O sistema é identificado através da sigla PICNAU (Picnômetro a Ar da Universidade de Sorocaba). O equipamento funciona com ar comprimido ao invés de utilizar outros gases como Nitrogênio, Argônio ou Hélio.

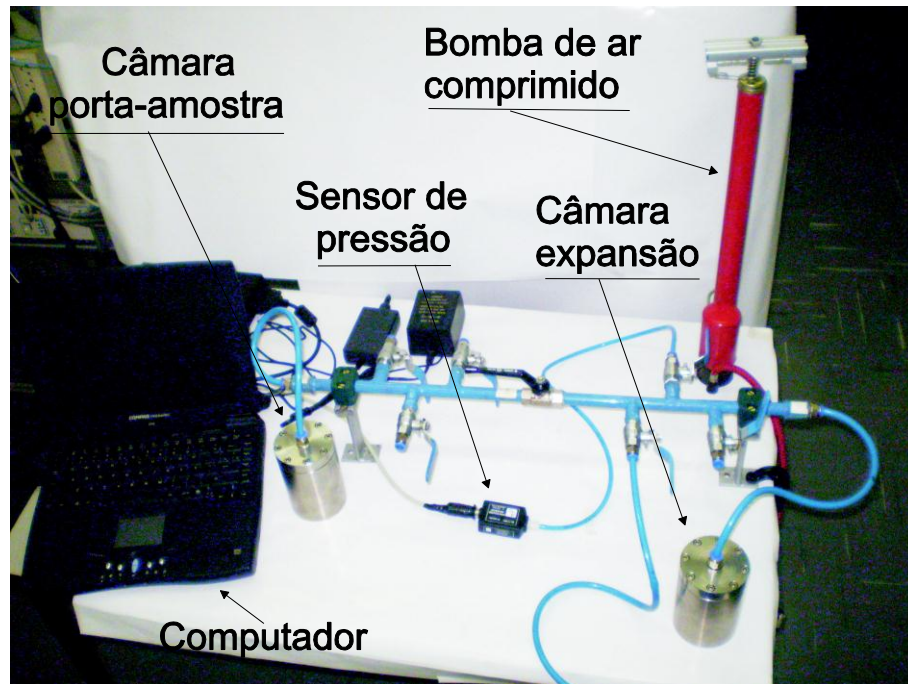


Figura 18 - Fotografia mostrando todas as partes que compõem o picnômetro. Câmaras (em primeiro plano), sensor de pressão, bomba de ar comprimido e computador.
Fonte: Foto da autora.

5 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Os comprimidos obtidos usando a formulação descrita no quadro 2, apresentaram as seguintes características visuais: i) coloração branca; ii) formato cilíndrico e iii) não apresentavam fissuras ou *capping*. A formulação utilizada foi desenvolvida, tendo como finalidade principal, produzir comprimidos que liberassem o fármaco gradualmente. Os comprimidos foram confeccionados em lotes de 5 comprimidos para cada valor de força, num intervalo entre 0,5 Ton a 9 Ton. Com o punção de 11 mm, este intervalo de força produz pressões que vão de 46, 8 MPa até 842,6 MPa. Os lotes de comprimidos foram finalmente submetidos a uma série de análises físico-químicas, sendo feito primeiro os ensaios não destrutivos e na seqüência foram conduzidos os testes destrutivos.

5.1 Densidade

Mediu a massa de cada comprimido, seu volume e calculamos sua densidade aparente média. Os resultados obtidos em função das pressões aplicadas são mostrados na Figura 19.

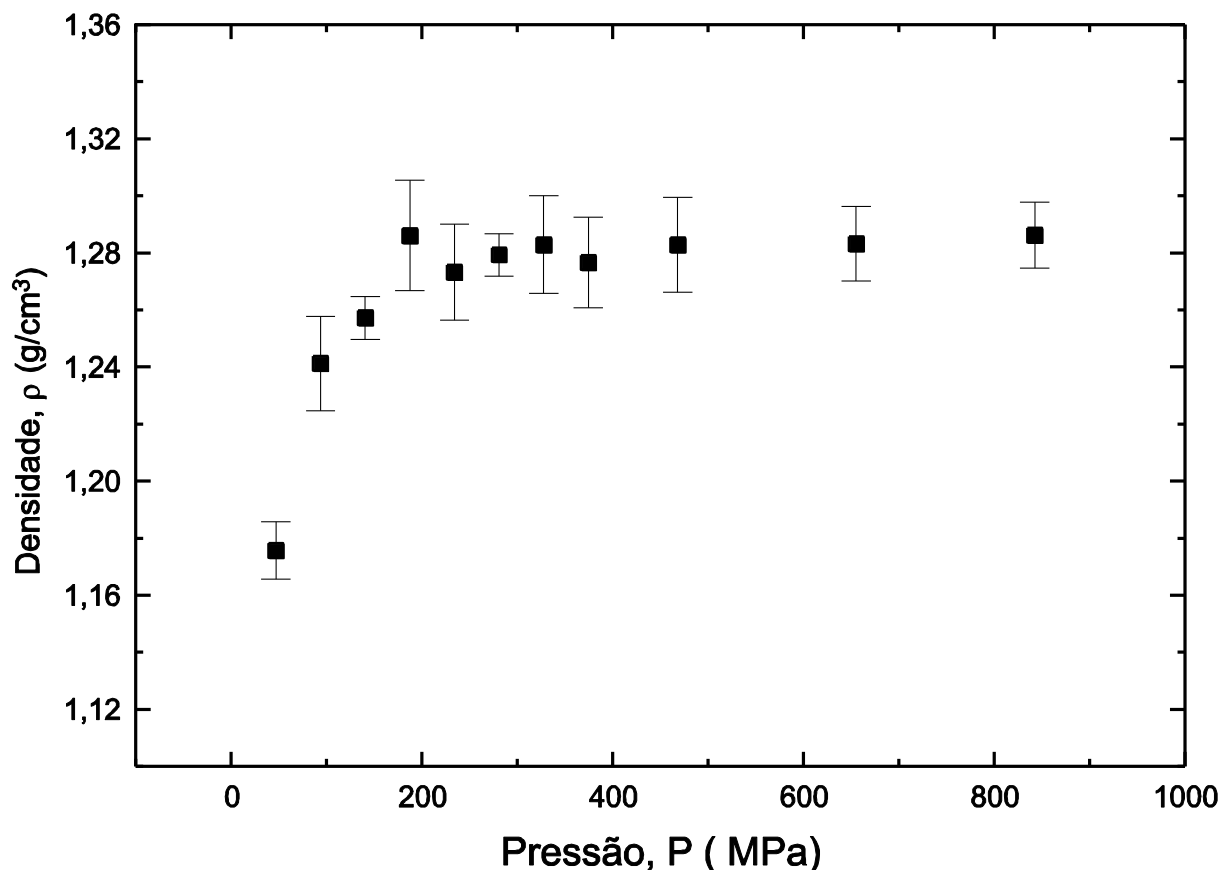


Figura 19 - Densidade aparente média de cada lote de comprimido, em função da pressão aplicada.

A densidade verdadeira da formulação utilizada na confecção dos comprimidos foi obtida utilizando dois equipamentos distintos: i) primeiro utilizamos um Picnômetro não comercial, que funciona com ar comprimido e que está instalado no Laboratório de Física Nuclear Aplicada da Uniso (PICNAU); ii) e o segundo equipamento, consistia de um Picnômetro comercial (Micromeritics[®], modelo: AccuPyc II 1340) que opera com gás Hélio. Os valores encontrados para a densidade verdadeira da formulação utilizada, são mostrados no Quadro 3.

Picnômetro	Densidade Verdadeira, ρ_v (g/cm ³)
PICNAU	1,435±0,017
AccuPyc II 1340	1,456±0,006

Quadro 3 – Valores de densidade verdadeira.
Fonte: Quadro da autora.

Os valores encontrados são compatíveis, se considerarmos os desvios experimentais. Optamos por utilizar o valor obtido pelo PICNAU, apesar deste valor ter um erro maior, uma vez que, sabemos detalhes de como este equipamento opera e com isso podemos controlar de forma mais rigorosa a obtenção dos dados experimentais e realizar contra provas a qualquer momento.

5.2 Coeficiente de Atenuação

Utilizando a montagem experimental descrita no capítulo Materiais e Métodos, foram obtidos os valores dos coeficientes de atenuação linear de cada comprimido. A Figura 20, mostra o valor dos coeficientes de atenuação em função das pressões aplicadas.

O valor do coeficiente de atenuação linear (μ) depende da composição química do material e de suas propriedades físicas, como densidade ou porosidade, estado físico. A Figura 20 mostra que o coeficiente de atenuação linear aumentou em função do aumento da pressão aplicada, porém para valores de pressão maiores que 400 MPa, praticamente não ocorrem mais variações no valor do μ . Por outro lado, o coeficiente de atenuação de massa

(μ_m), obtido dividindo-se o coeficiente linear pela densidade do comprimido, é um parâmetro que está diretamente relacionado às propriedades químicas da formulação, uma vez que a dependência da propriedade física densidade foi eliminada. O coeficiente de atenuação também depende da energia dos fótons utilizados na irradiação. Quanto maior for a energia menor será o valor do coeficiente de atenuação. O valor encontrado para o coeficiente de atenuação de massa para a formulação em estudo, obtido fazendo uma média com todas as amostras analisadas, foi de $\mu_m=0,1753\pm0,0066$ (g/cm^2). Esse valor é relativamente baixo porque a formulação possui produtos a base de celulose e lactose e por serem produtos de origem orgânica, com número atômico baixo, absorvem pouca radiação.

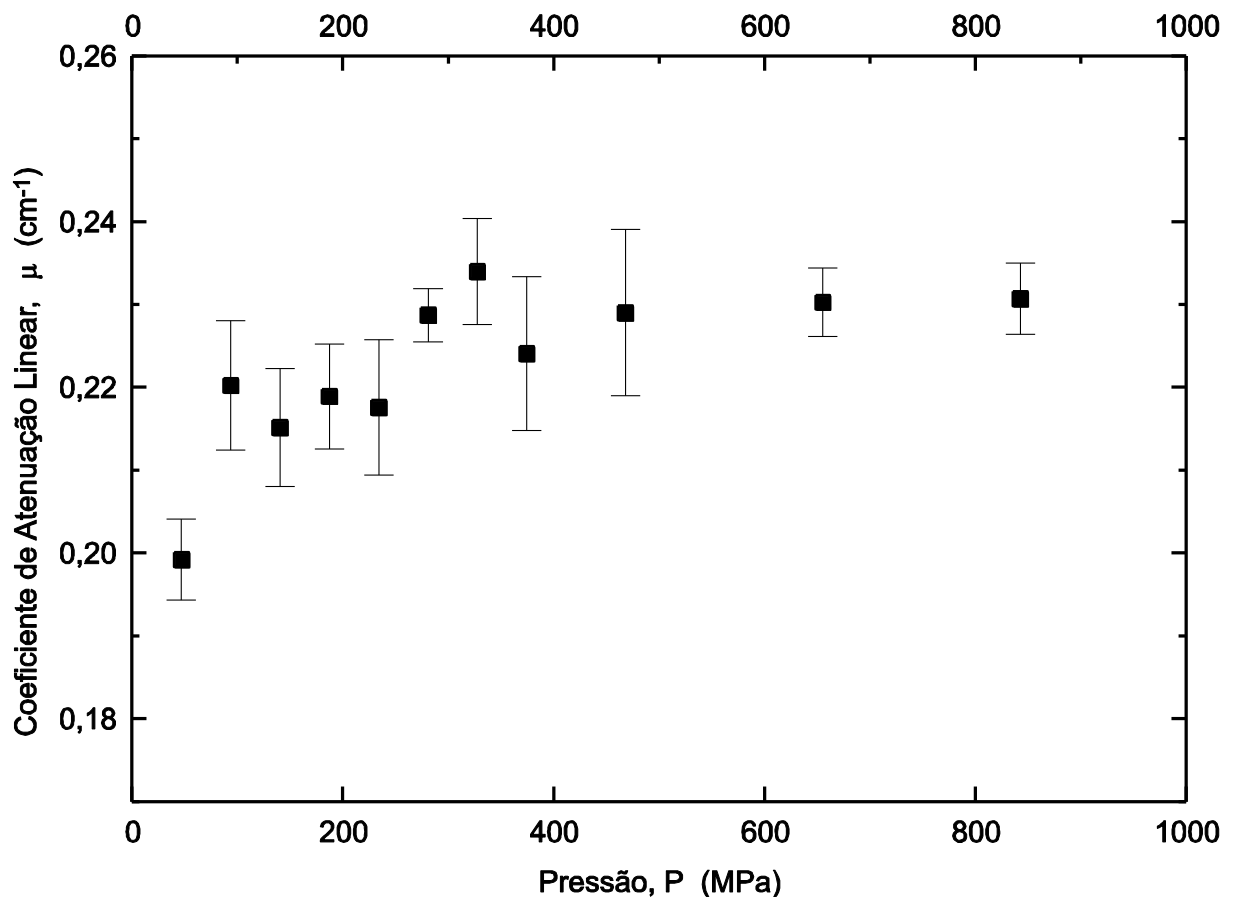


Figura 20 – Coeficientes de atenuação linear em função da pressão.
Fonte: Figura da autora.

5.3 Porosidade

Conhecendo os coeficientes de atenuação linear, o coeficiente de atenuação de massa e a densidade verdadeira da formulação, calculou a porosidade ε (%) de cada comprimido, usando a relação (3.2.4.2). A Figura 21 mostra a porosidade de cada lote de comprimidos em função da pressão. A porosidade, como já era esperada, tem um comportamento inverso daquele seguido pela densidade e coeficiente de atenuação linear.

A figura 21, mostra que a partir de 200 MPa praticamente não há alteração na porosidade em função da pressão aplicada.

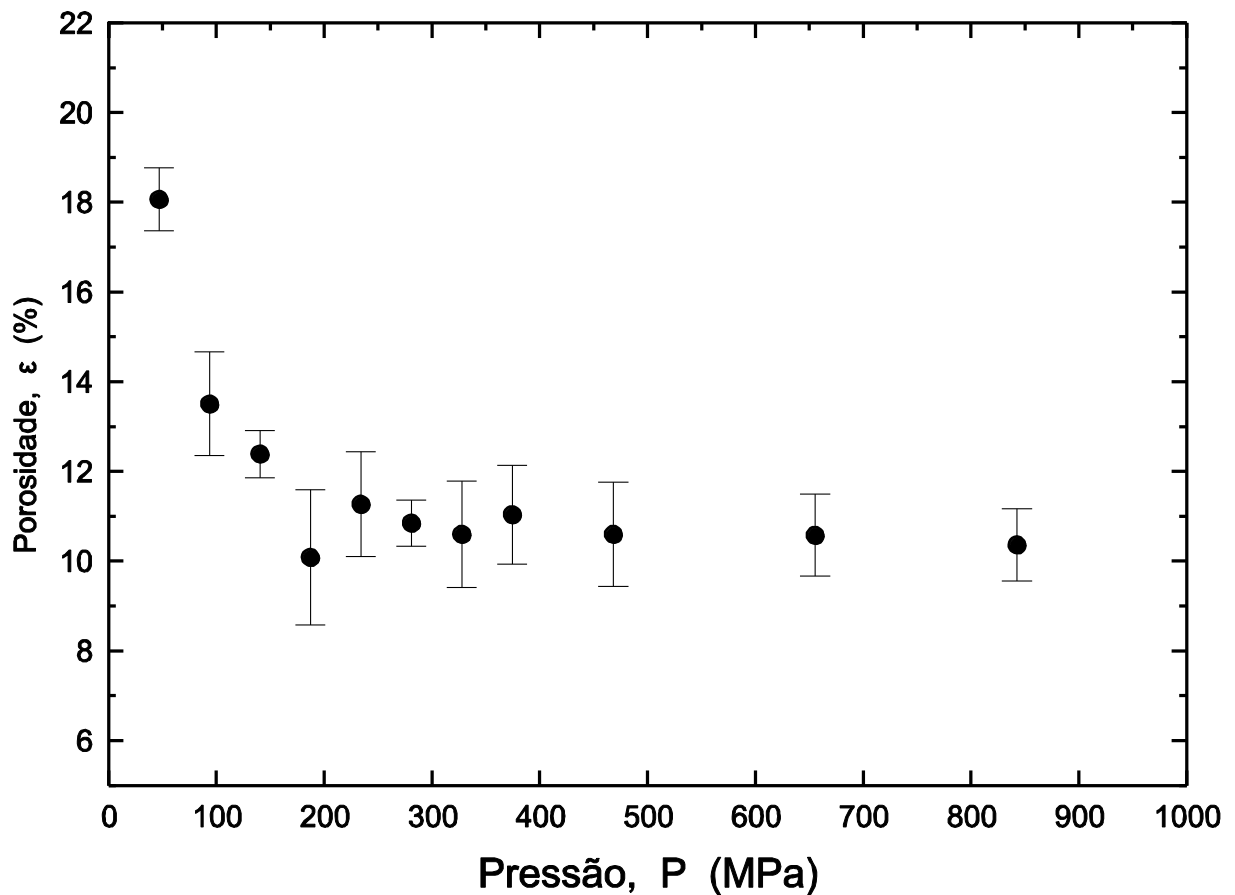


Figura 21 - Gráfico da porosidade total dos comprimidos em função da pressão aplicada.
Fonte: Figura da autora.

5.4 Dureza (Resistência ao Esmagamento)

O teste de dureza, assim como o de friabilidade e o de dissolução são testes que provocam alteração na forma do comprimido por quebra, desgaste, ou desagregação e, portanto, encontram-se na classe dos testes destrutivos. Sendo assim, como cada lote de comprimido tinha 5 unidades, foram escolhidas aleatoriamente 2 unidades para o teste de dureza, 2 unidades para o teste de friabilidade e 1 unidade para efetuarmos o teste de dissolução. A Figura 22 mostra o resultado do teste de dureza (TS), em função da pressão aplicada. A dureza de um comprimido, segundo a Farmacopéia Brasileira, tem que ser maior do que 30 N, a fim de suportar todos os esforços provenientes dos processos de fabricação, tais como: revestimento, embalagem, transporte, armazenagem, bem como suportar o seu manuseio, no processo de retirada da embalagem para consumo. A Figura 22 mostra que do ponto de vista da dureza, todos os comprimidos analisados, estavam dentro do intervalo especificado na Farmacopéia Brasileira. Os erros envolvidos nos testes destrutivos são maiores, pois a quantidade de comprimidos disponíveis para o teste era reduzida.

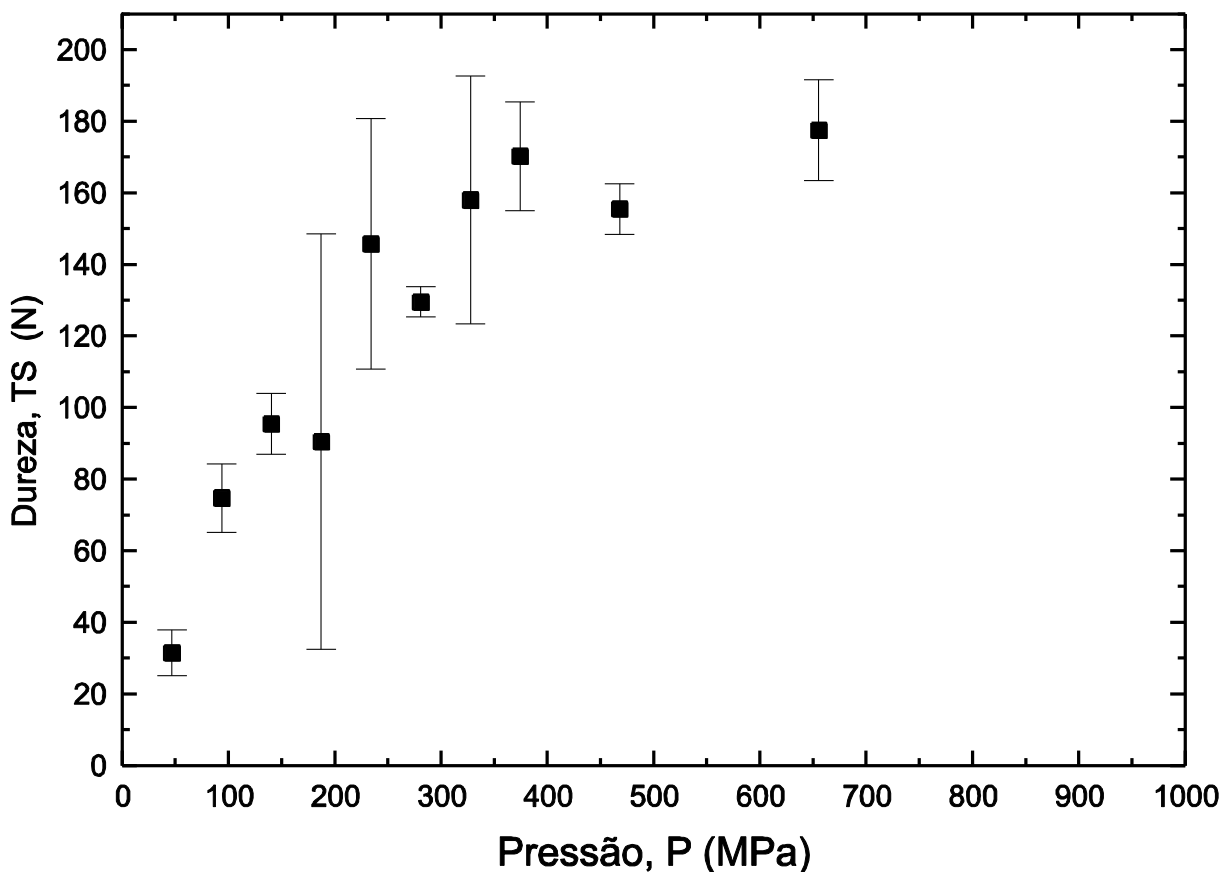


Figura 22-Dureza dos comprimidos em função da pressão aplicada.

5.5 Friabilidade (Resistência ao Atrito)

O teste de friabilidade (F) tem por objetivo medir a resistência mecânica dos comprimidos ao desgaste. A friabilidade é, portanto um parâmetro adimensional. Consideram aceitáveis os comprimidos com perda de massa inferior a 1,5% do seu peso ou a porcentagem estabelecida na monografia, quando submetidos ao teste descrito.

A Figura 23 mostra os valores de friabilidade obtidos em função das pressões aplicadas. Analisando a Figura 23, verifica que o lote de comprimidos feito com a pressão de 48,6 MPa, possuem friabilidade em torno de 5,5%, indicando que pressões menores que 50MPa não devem ser usadas para esta formulação. Em uma análise mais rigorosa, considerando-se o erro experimental envolvido, apenas os comprimidos feitos com pressões maiores do que 200 MPa, passariam no teste da friabilidade, segundo a Farmacopéia Brasileira 4ª edição.

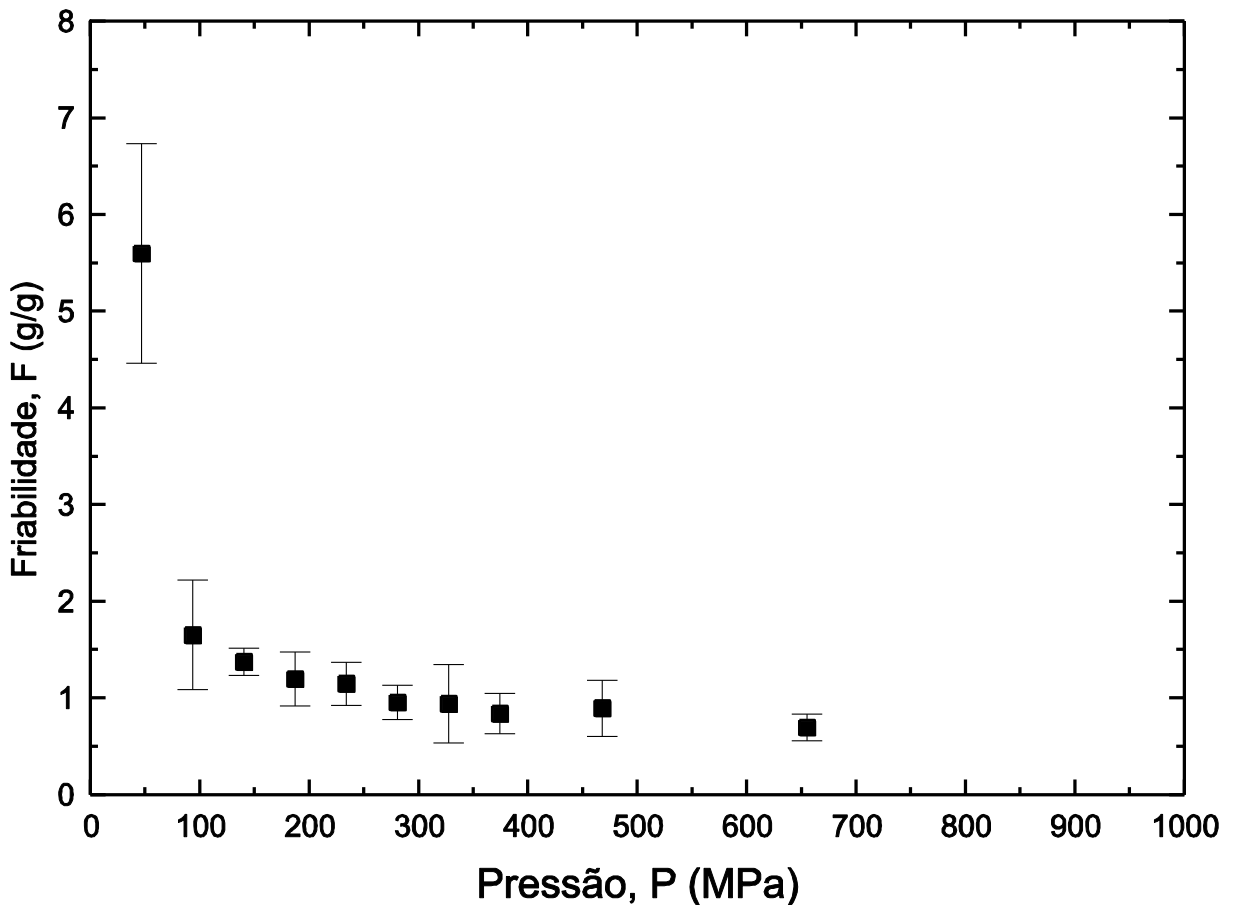


Figura 23 - Friabilidade dos comprimidos em função da pressão aplicada.

5.6 Dissolução

Entre os testes destrutivos e não destrutivos o de dissolução pode ser considerado um dos mais importantes, pois avalia se o princípio ativo está sendo liberado no tempo correto previsto para a formulação (LIMA et al., 2005). A liberação do fármaco contido no comprimido envolve os processos de desintegração e de dissolução. Os estudos de dissolução são utilizados para a orientação do desenvolvimento de novas formulações, na avaliação da influência de alterações no processo de produção e/ou na formulação, no controle de qualidade de cada lote de uma determinada especialidade e na avaliação da equivalência farmacêutica entre apresentações de diferentes fabricantes (RODRIGUES et al., 2006). Os estudos de dissolução, neste trabalho, foram realizados obedecendo as condições SINC. Alíquotas de 5 ml foram retiradas do meio de dissolução e analisadas usando-se um espectrofotômetro UV/VIS no comprimento de onda de 266 nm. Com o auxílio da curva de calibração mostrada na Figura 24, foi possível determinar a concentração (C) do fármaco dissolvido (AZT), nos intervalos de tempo em que foram feitas as análises, para os comprimidos confeccionados nas diferentes pressões, conforme mostra Quadro 4.

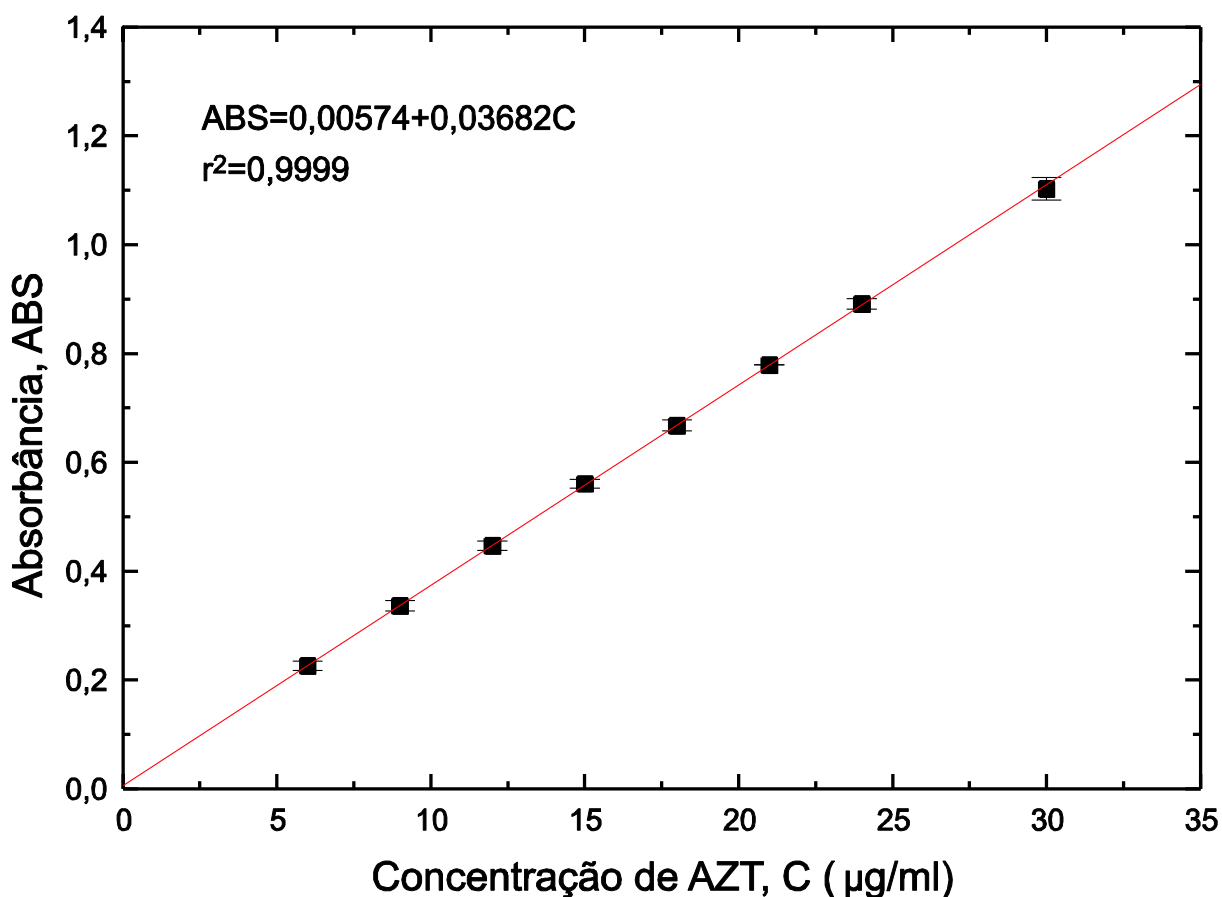


Figura 24 – Curva analítica, concentração de fármaco dissolvido em função da absorbância.

Tempo (min)	Pressão (0,5 Ton) 46,8 mPa	Pressão (1,0 Ton) 93,6 mPa	Pressão (1,5 Ton) 140,4 mPa	Pressão (2,0 Ton) 187,2 mPa	Pressão (2,5 Ton) 234 mPa	Pressão (3,0 Ton) 280,8 mPa	Pressão (3,5 Ton) 327,6 mPa	Pressão (4,0 Ton) 374,4 mPa	Pressão (5,0 Ton.) 468 mPa	Pressão (7,0 Ton.) 655,2 mPa
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
10	7,53	5,96	5,82	6,10	5,67	5,67	3,75	3,11	0,47	0,26
25	8,24	9,02	8,03	7,67	7,46	7,53	5,39	4,53	1,61	1,97
60	13,58	14,08	12,02	12,30	12,02	11,80	12,02	12,23	6,10	7,31
120	22,63	23,06	20,28	20,78	20,35	19,57	20,50	15,94	19,71	19,93
180	28,83	29,47	24,91	25,84	25,56	25,48	31,90	22,49	21,92	25,56
240	39,24	39,52	33,32	36,46	37,03	32,68	43,80	31,40	24,06	33,04
300	44,58	43,82	36,89	39,09	40,81	37,17	47,86	36,96	36,32	41,52
360	51,99	51,28	42,44	45,72	47,15	42,37	52,71	48,43	42,52	49,71
420	61,61	60,69	48,43	53,06	55,70	51,00	56,77	53,85	44,65	53,06
480	61,97	61,04	48,79	54,34	57,41	51,92	57,80	56,77	46,79	54,70
540	62,11	62,04	51,00	56,70	57,76	53,63	58,33	60,97	56,34	58,19
600	67,46	64,82	53,77	57,91	59,26	56,27	58,83	61,76	67,10	60,12
1440	87,69	83,42	76,08	83,99	83,99	78,22	77,29	62,11	77,86	80,71

Quadro 4 – Concentração de AZT dissolvido (%), em função do tempo e das pressões utilizadas na confecção dos comprimidos.

O quadro 4, mostra que o perfil de dissolução varia pouco com a pressão aplicada. O comportamento geral para todas as pressões pode ser melhor visualizado, nas Figuras 25 até Figura 27, onde as diferentes curvas mostram a quantidade de fármaco liberado (concentração em %) em função do tempo de liberação, para as diferentes pressões aplicadas.

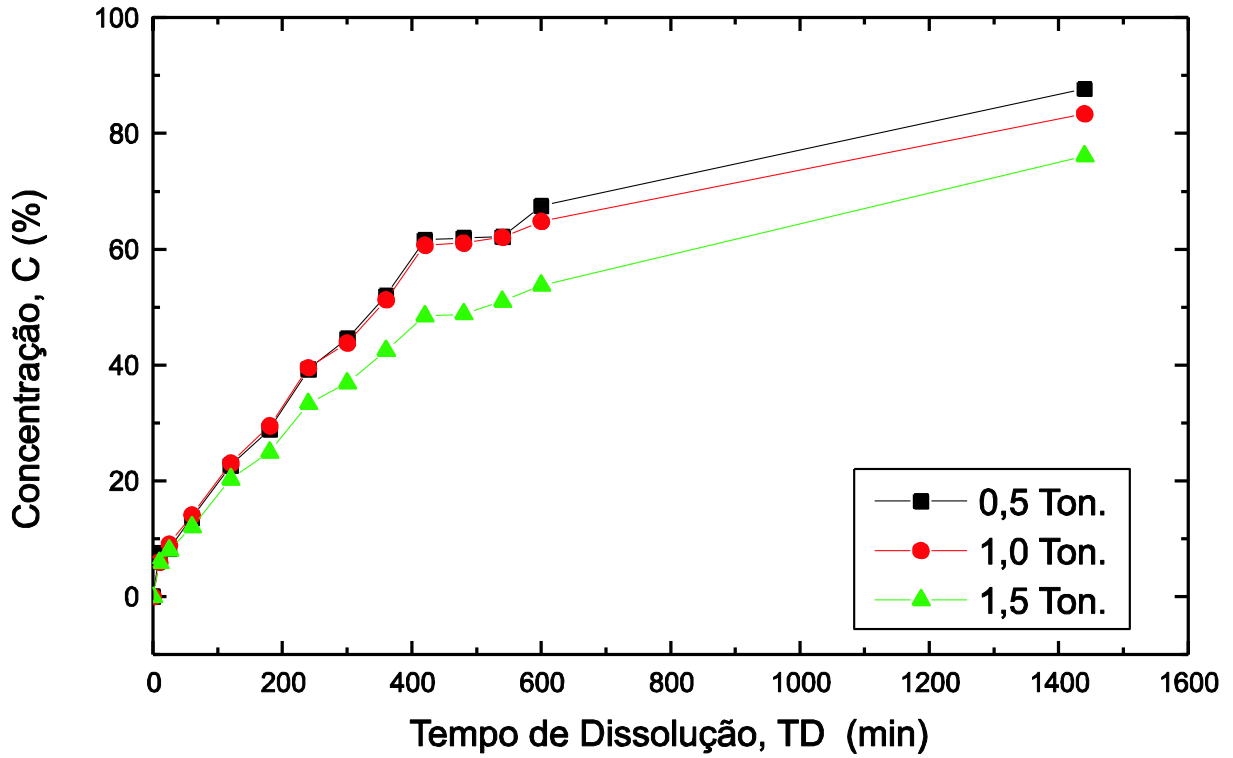


Figura 25 - Concentração de fármaco liberado em função do tempo e das pressões utilizadas na confecção dos comprimidos.

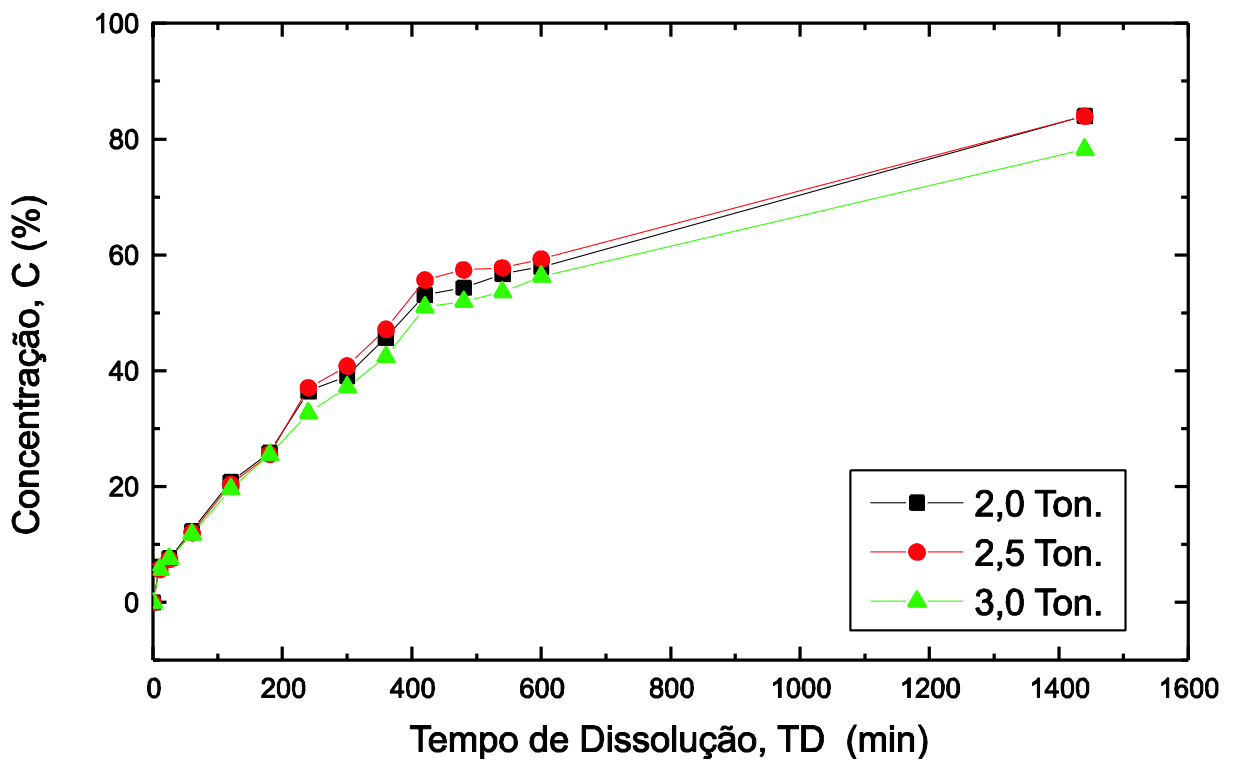


Figura 26- Concentração de fármaco liberado em função do tempo e das pressões utilizadas na confecção dos comprimidos.

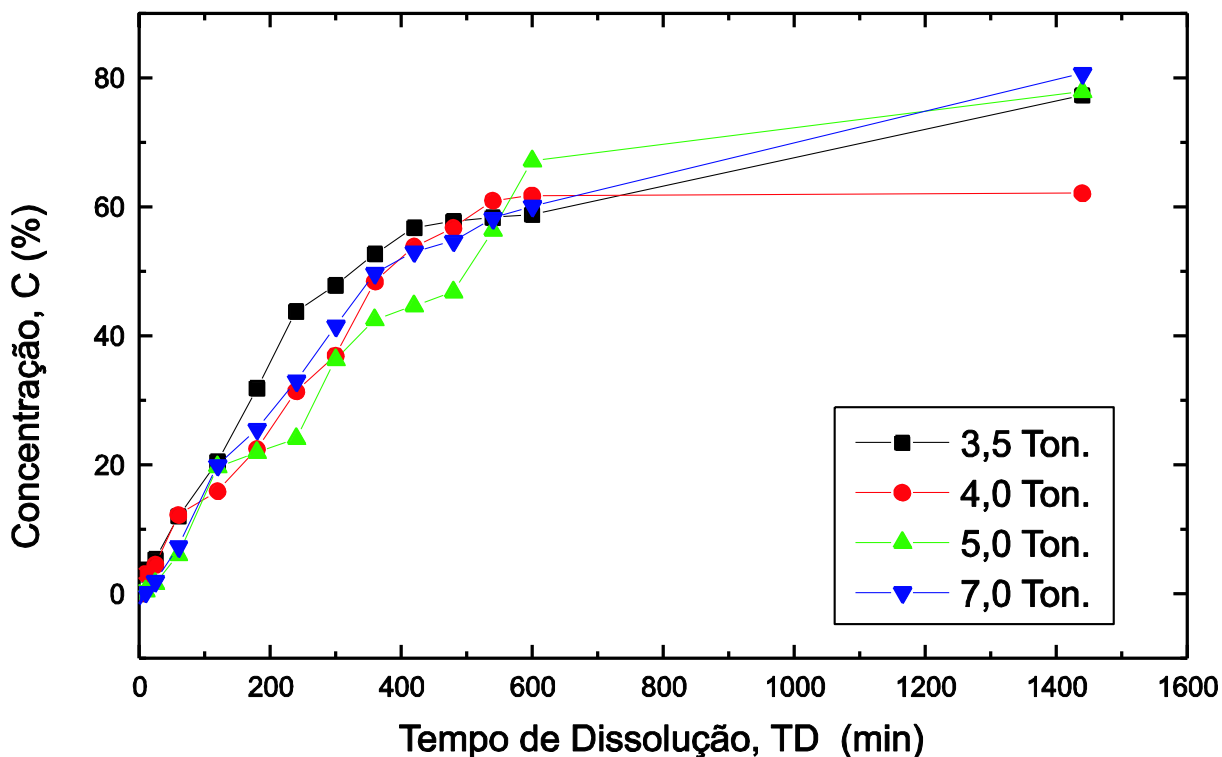


Figura 27- Concentração de fármaco liberado em função do tempo e das pressões utilizadas na confecção dos comprimidos.

Verifica-se, analisando as Figuras 25 até Figura 27, que nos primeiros 600 min. (10 horas) 60% do fármaco haviam sido liberados, numa taxa aproximadamente constante. As Figuras 25 até 27 também mostram que a taxa de liberação e a quantidade de fármaco liberado é praticamente independente da pressão aplicada, para a formulação em questão. Esse resultado, de certo modo, não era o esperado, pois é razoável supor que a quantidade de fármaco liberado, fosse uma função da pressão ou porosidade.

Como o objetivo desta formulação era a obtenção de um comprimido de liberação lenta, ou seja, 80% do princípio ativo deveriam ser liberados no tempo aproximado de 24 h, todos os comprimidos atingiram esta marca, se projetarmos um erro médio em torno de 10% para a concentração de fármaco liberado. A exceção, como pode ser visto na Figura 27, ficou para os comprimidos feitos usando-se a força de 4 Ton. que corresponde a uma pressão de 374,5 MPa. Para esta pressão, a quantidade máxima de fármaco liberado em 24 horas ficou abaixo de 80%. O estudo de dissolução foi feito usando-se apenas um comprimido para cada pressão, sendo assim, não temos como estimar o desvio estatístico na concentração de

fármaco dissolvido. Os comprimidos feitos com 4 Ton. apresentam uma concentração de fármaco dissolvido, abaixo de 80%. Como para as outras forças de compressões, maiores que 4 Ton., esta tendência não foi observada, acredita-se que esta medida tenha sofrido uma interferência aleatória, desviando-a do valor verdadeiro, de forma não controlada ou previsível.

5.7 Densificação

A caracterização do processo de densificação da formulação em estudo foi feita usando-se as equações propostas por Heckel e Walker. A equação proposta por Heckel descreve a relação entre a porosidade dos comprimidos e a pressão aplicada. Apesar dessa equação ser uma das mais utilizadas quando o objetivo é estudar processos de densificação, mostra-se de difícil aplicação em algumas situações, pois, segundo a proposta de Heckel, devemos usar a equação na interpretação dos resultados experimentais, usando apenas para a parte dos dados que possuem dependência linear com a pressão. A Figura 28 mostra os dados experimentais obtidos neste trabalho e, representados graficamente segundo a proposta de Heckel, ou seja, no eixo das abscissas temos a pressão e no eixo das ordenadas aparece o $\ln(1/\varepsilon)$.

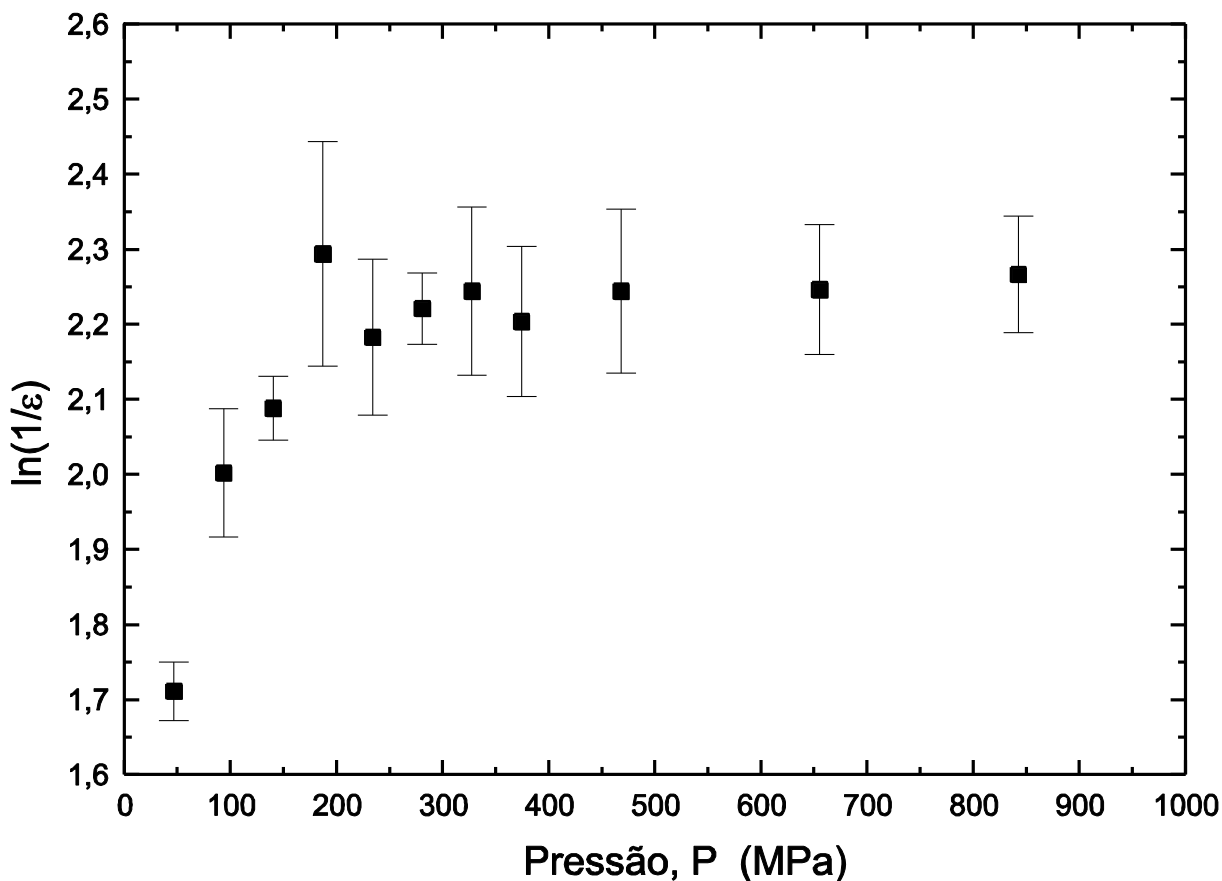


Figura 28- Dados experimentais mostrados segundo a proposta de Heckel, para diferentes pressões de compactação.

A Figura 28 pode ser dividida em duas partes. A primeira parte, corresponde aos dados dos comprimidos obtidos usando-se pressões menores que 200 MPa e a segunda parte corresponde ao uso de pressões na confecção dos comprimidos, maiores que 200 MPa. Na primeira parte, um comportamento linear dos dados experimentais, seguido na segunda parte, por um platô. Este comportamento é esperado para substâncias que se deformam plasticamente. Comparando-se a Figura 28 com a Figura 11, vemos que nossos dados assemelham-se ao gráfico Tipo 3 desta figura, onde a substância não passa pelo estágio inicial de rearranjo das partículas, indo direto para o estágio de deformação plástica. Esta afirmação não pode ser totalmente corroborada pelos dados na Figura 28, porque não temos medidas para os estágios iniciais do processo de compressão, mas como a formulação usada neste estudo contém 25% do excipiente celulose microcristalina e, o seu comportamento sob compressão é conhecido ser do Tipo 3, acreditamos que o comportamento da formulação estudada, deverá também seguir esta tendência. A Figura 29, mostra o ajuste aos dados experimentais da curva de Heckel, obtida através do processo de regressão linear. A curva

sólida usa na regressão linear, apenas os dados que estão no intervalo de pressões menores que 200 MPa, enquanto a curva pontilhada mostra o resultado do ajuste, quando se usa todo o intervalo de pressões medido.

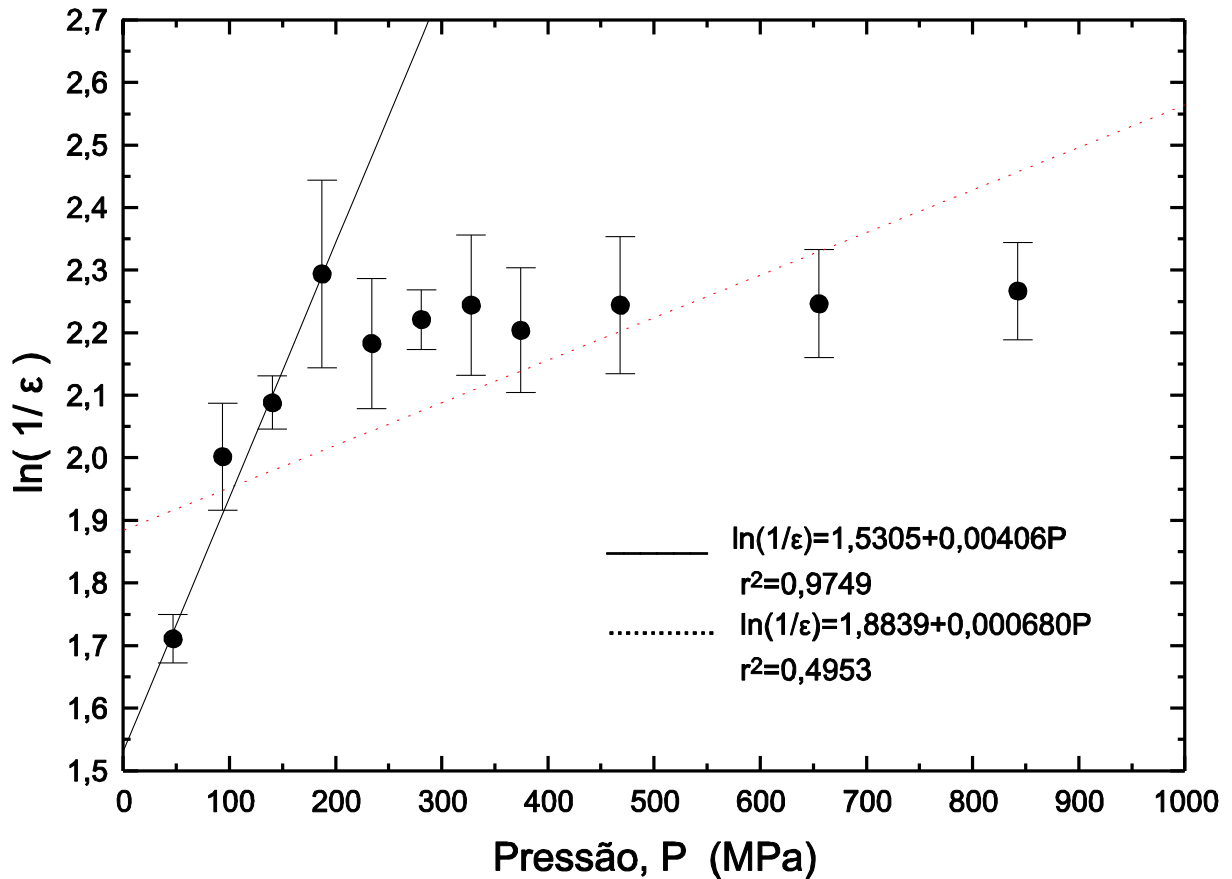


Figura 29 - Dados experimentais representados graficamente segundo a proposta de Heckel. A curva pontilhada foi obtida usando-se na regressão linear, todo o intervalo de pressões. A curva sólida foi obtida usando-se na regressão linear, apenas os dados experimentais obtidos para pressões menores que 200 MPa.

Fica claro, quando analisamos o valor do coeficiente de correlação dos ajustes mostrados na Figura 29, que os dados que devem ser considerados na análise de Heckel, são aqueles obtidos no intervalo de pressão menor que 200 MPa. Usando-se a equação da reta que ajusta os dados experimentais no intervalo de pressão $P < 200$ MPa, obtivemos os valores das constantes $A = 1,5305$ e $k = 0,00406 \text{ MPa}^{-1}$. O valor de A está relacionado com a densidade inicial da formulação, somada a uma constante arbitrária, que mede a redução de volume que a formulação experimentou nos primeiros estágios da compressão. Neste estudo, como não

temos dados experimentais obtidos para pressões abaixo de 46 MPa, não vamos estender a discussão sobre o significado da constante A. Por outro lado, a constante k está relacionada com as propriedades físicas do material que está sendo comprimido. O valor de k , como discutido na secção teórica, está relacionado com o tipo de deformação seguido pelos constituintes que compõem a formulação. É razoável supor que, se uma formulação possui dois componentes, tendo um deles comportamento plástico e o outro quebradiço, quando submetidos a um processo de densificação, ao misturarmos os componentes numa formulação, o desempenho desta, quando submetida a um processo de compactação, terá um comportamento que deve ser a média ponderada, daquele apresentado pelos seus constituintes. Valores altos para k indicam que a substância se deforma plasticamente. Nesse estudo, como temos uma formulação experimental nova e não foram encontrados dados na literatura que permitissem uma comparação com os obtidos neste trabalho e, como não foi possível estudar o comportamento de cada substância que compõe a formulação separadamente, não temos como afirmar que o valor de k obtido neste trabalho é “alto” ou “baixo”. Usando o valor de k , calculamos a pressão a partir da qual o material se deforma plasticamente, geralmente denominada “yield pressure” e indicada por P_Y ($P_Y=1/k$). O valor de P_Y , obtido quando se usa na análise apenas as pressões no intervalo $P<200$ MPa foi de $P_Y=(246,305\pm 27,84)$ MPa e se considerarmos todo o intervalo de pressões, obter-se-ia um valor para $P_Y=(1515,15\pm 494,84)$ MPa. Não foram encontrados na literatura, valores de P_Y desta magnitude, indicando novamente, que o intervalo de pressões usada na análise de Heckel não pode ser o total.

O valor de P_Y indica a pressão na qual já temos um compacto estável e seria a pressão escolhida, produzido em larga escala. A escolha da pressão correta de compactação é um dos parâmetros físicos mais importantes a ser definido para a produção de uma forma farmacêutica sólida.

Uma outra análise do processo de densificação foi feita baseada na equação proposta por Walker. Nesta equação temos uma relação entre o volume relativo do compacto ($V_r=1/\rho_r$) e o logaritmo da pressão. A Figura 30 mostra os dados experimentais obtidos neste trabalho e, representados graficamente segundo a proposta de Walker. As retas que melhor ajustam os dados experimentais, na proposta de Walker são mostradas na Figura 31, onde considerou-se na regressão linear os dados experimentais divididos em dois seguimentos, de forma análoga ao procedimento usado na análise via equação de Heckel.

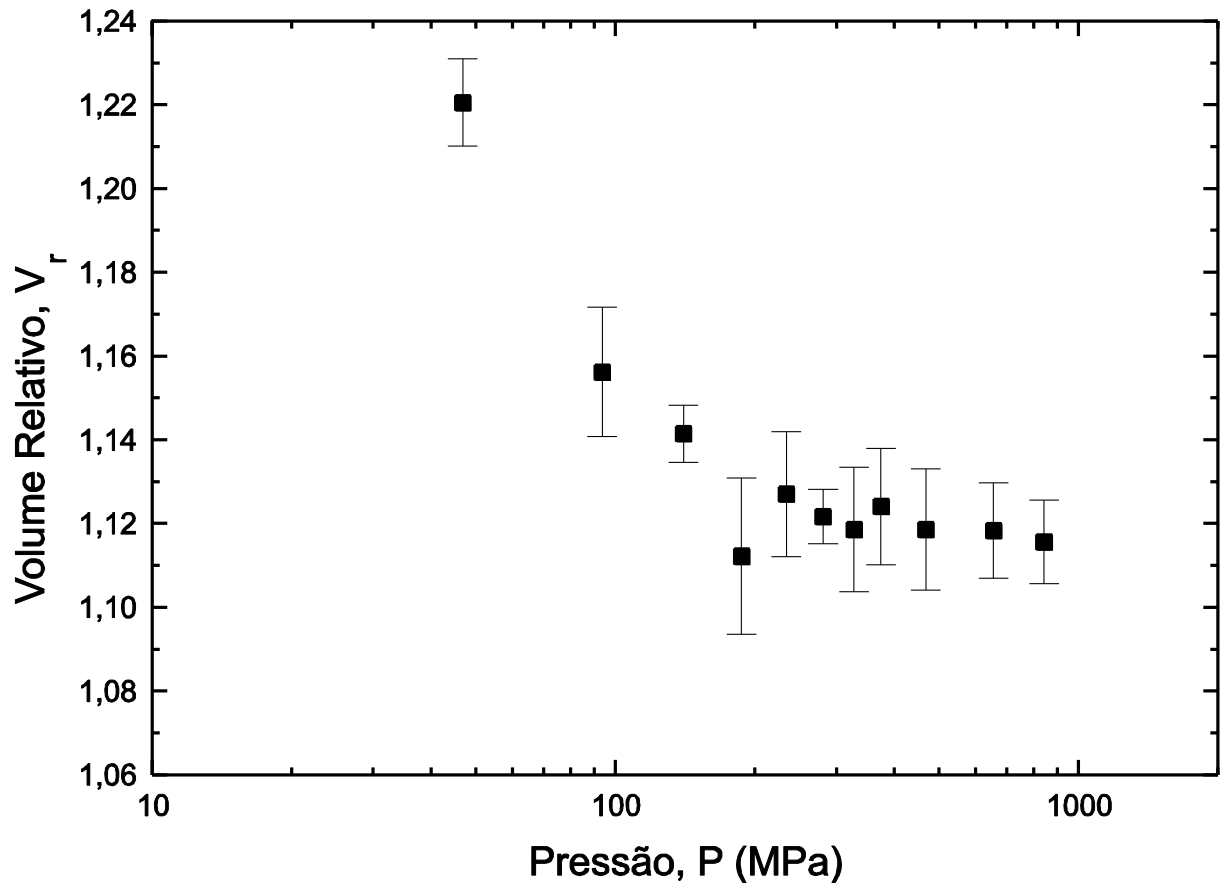


Figura 30 - Dados experimentais mostrados segundo a proposta de Walker, para diferentes pressões de compactação.

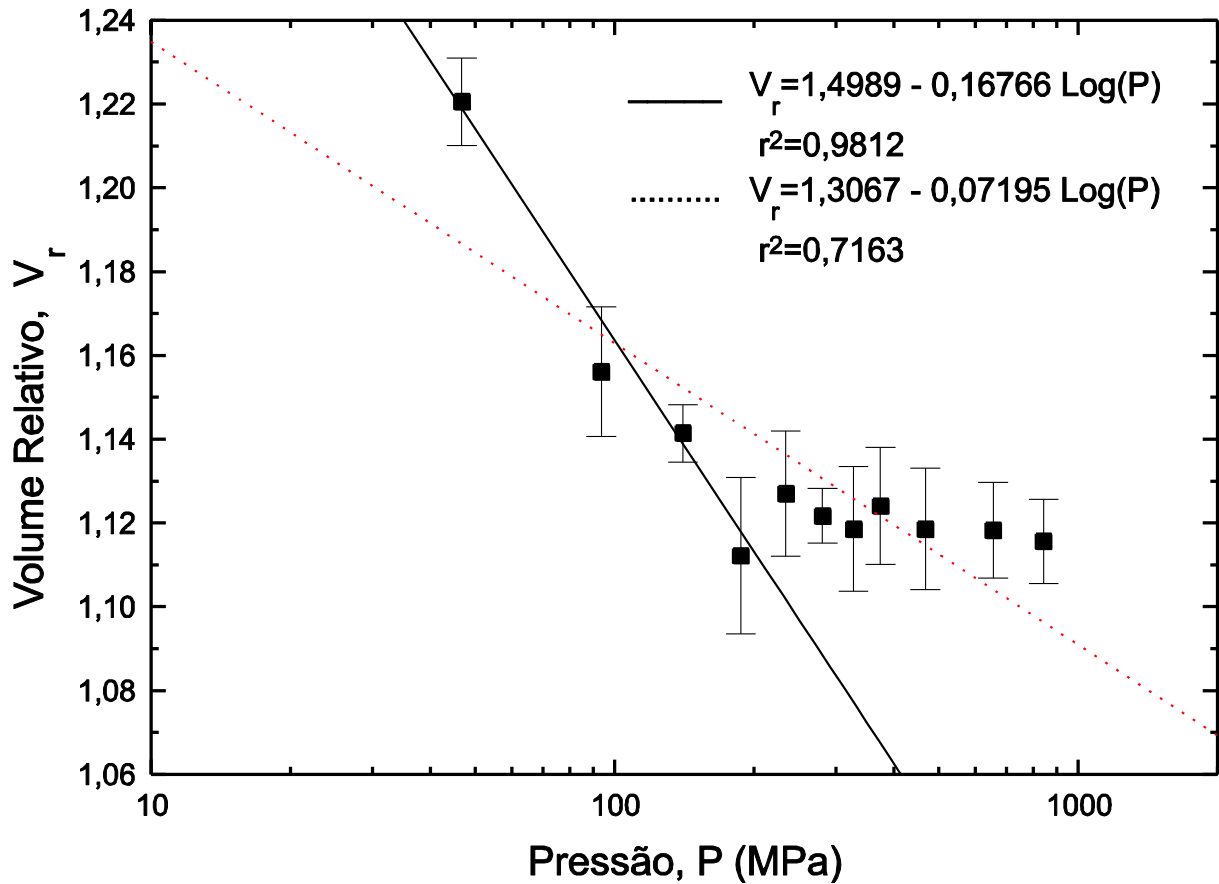


Figura 31 - Dados experimentais representados graficamente segundo a proposta de Walker. A curva pontilhada foi obtida usando-se na regressão linear, todo o intervalo de pressões. A curva sólida foi obtida usando-se na regressão linear, apenas os dados experimentais obtidos para pressões menores que 200 MPa.

Da mesma forma que havíamos feito na análise dos dados, segundo a proposta de Heckel, quando consideramos apenas os pontos experimentais com pressões menores que 200 MPa, temos um ajuste linear melhor ($r^2=0,9812$) do que o obtido quando usamos todo o intervalo pressões ($r^2=0,7163$). Comparando os valores dos coeficientes de correlação obtidos via equação de Heckel com os obtidos via equação de Walker, percebemos que a diferença não é muito significativa quando usamos o intervalo de pressões $P < 200$ MPa, mas ao utilizarmos todo o intervalo de pressões na análise, o ajuste proporcionado pela proposta de Walker é muito superior. Uma forma de verificar qual a transformação produzida nos dados experimentais, quando usamos as propostas de Heckel ou a de Walker, pode ser visualizada construindo-se um gráfico da densidade relativa ρ_r em função das pressões. Como a densidade relativa aparece nas duas equações, é possível separá-la e com isso construir o gráfico. A Figura 32 mostra o gráfico de ρ_r em função de P .

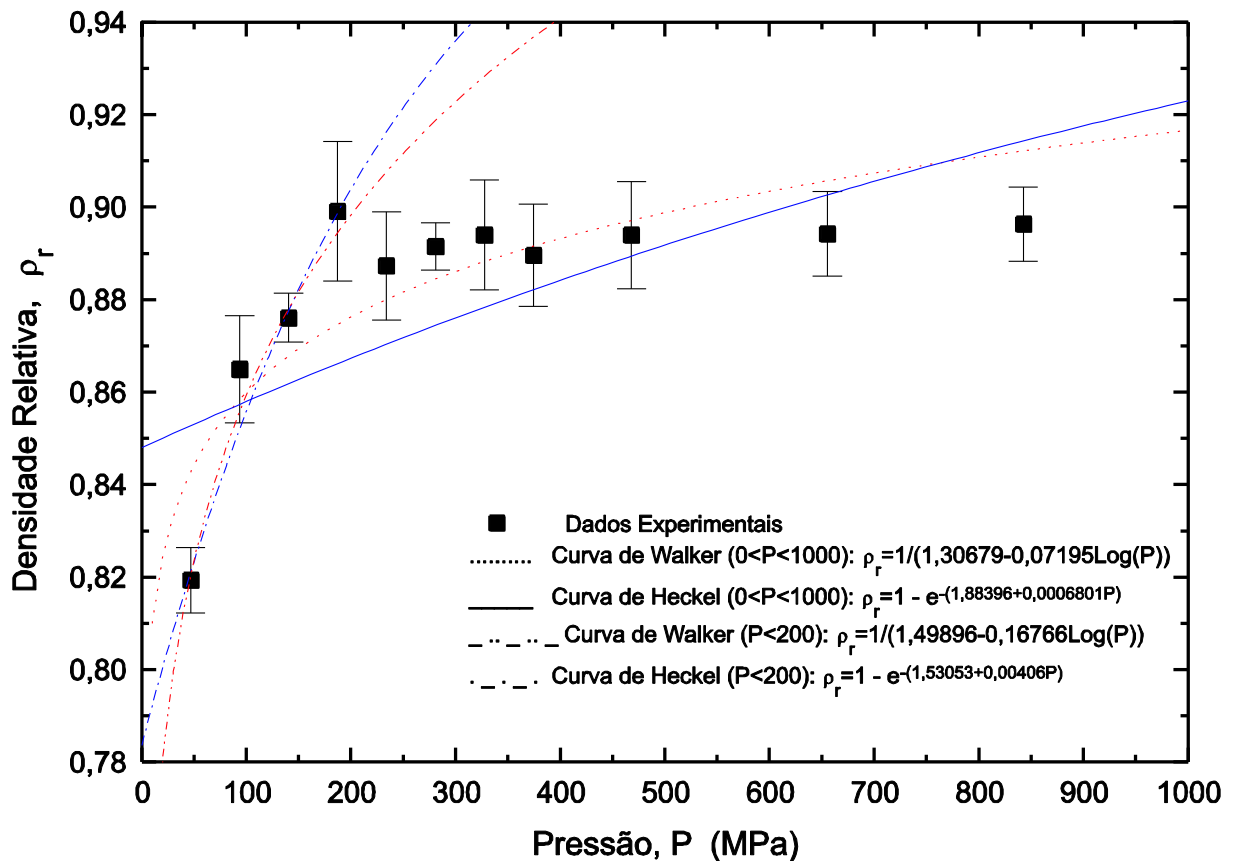


Figura 32 – Gráfico da densidade relativa em função da pressão. A linha sólida e a linha traço ponto, correspondem ao ajuste usando a equação de Heckel para todo o intervalo de pressões e para o intervalo onde $P < 200$ MPa, respectivamente. A linha ponto e a linha traço dois pontos, correspondem ao ajuste usando a equação de Walker para todo o intervalo de pressões e para o intervalo onde $P < 200$ MPa, respectivamente.

Analisando-se a Figura 32, fica claro, que as equações propostas por Heckel e Walker produzem resultados distintos, ou seja, produzem transformações diferentes na densidade relativa. Ambas as propostas produzem resultados similares, como já havíamos comentado, quando se considera apenas os pontos com pressões $P < 200$ MPa. No entanto, quando analisamos todo o conjunto de pressões, a equação de Walker descreve melhor o comportamento geral dos dados experimentais.

A informação relevante e de interesse para as ciências farmacêuticas, que pode ser obtida da equação de Walker é a constante K_3 multiplicada por 100, denominada coeficiente de compressibilidade W da formulação. Como discutido na parte teórica, este coeficiente expressa a mudança percentual no volume, quando a pressão é aumentada por um fator 10. W

pode ser considerado a medida da irreversibilidade da compressibilidade das partículas ou compacto. O valor obtido para W , quando se usa pressões no intervalo $P < 200$ MPa foi de $W = 16,76 \pm 1,76$ e quando se usa todo o intervalo de pressão foi de $W = 7,19 \pm 1,51$. Valores elevado de W , indicam formulações com excelentes propriedades de compactação. O Quadro 5 (SONNERGAARD, et al, 1999) mostra valores obtidos para P_Y e W para algumas substâncias usadas pela indústria farmacêutica. Pretende-se com os dados apresentados no Quadro 5, apenas fornecer valores da ordem de grandeza, para as quantidades P_Y e W .

Material	Densidade Verdadeira (g/cm ³)	P_Y (MPa)	Desvio (MPa)	W	Desvio	Intervalo de Pressão (MPa)
Avicel® PH 102	1,557	77,6	5,8	125,0	1,3	80-210
Avicel® PH 101	1,566	79,0	7,3	114,6	1,28	80-210
Avicel® PH 301	1,550	78,4	3,1	96,8	1,29	80-220
Emcompress®	2,392	327,0	41,9	56,6	0,75	140-250
Sorbitol	1,524	95,5	13,3	50,5	0,59	110-190
Cloreto de Sódio	2,134	83,3	3,9	43,5	1,11	110-180
Tabletose®	1,555	150,2	12,2	42,5	1,29	90-200
Acido Ascórbico	1,694	150,1	13,1	34,1	1,29	100-180
Paracetamol	1,294	117,5	7,6	28,5	0,91	100-220
Formulação deste trabalho	1,435	246,3	27,84	16,76	1,63	46,8-187,2

Quadro 5 – Valores da “yield pressure” e do coeficiente de compressibilidade W para alguns materiais usados pela indústria farmacêutica.

Fonte: Quadro adaptado pela autora.

Uma análise mais crítica dos resultados obtidos das equações de Heckel e Walker, mostram que apesar da quantidade enorme de trabalhos disponíveis sobre densificação, ainda temos um longo caminho a percorrer, no sentido de obter uma única teoria capaz de fornecer toda a informação qualitativa e quantitativa necessária para a formulação de formas farmacêuticas sólidas robustas.

6 CONCLUSÕES

Fez-se um estudo detalhado das propriedades físico-químicas apresentadas por uma formulação experimental contendo: 50% de Zidovudina (AZT), 22,5% de Lactose, 12,5% de HPMC K4, 12,5% de HPMCK100, 2% de Estereato de Magnésio e 0,5% de Aerosil, quando submetida ao processo mecânico de compressão.

Foram confeccionados comprimidos com diferentes características físico-químicas, os quais foram utilizados no estudo descrito neste trabalho.

A formulação usada na produção dos comprimidos, tinha como característica principal, produzir uma forma farmacêutica sólida, que liberasse o princípio ativo muito lentamente (24 horas).

Os ensaios conduzidos com estes comprimidos foram divididos em dois grupos: i) o grupo dos ensaios destrutivos e ii) o grupo dos ensaios não destrutivos. Dentro do grupo de ensaios não destrutivos, apresentamos uma nova metodologia para a obtenção da porosidade, baseada no uso do coeficiente de atenuação linear, ao invés do uso da densidade, como tradicionalmente se faz. Os ensaios destrutivos realizados foram os seguintes: i) teste de dureza, ii) teste de friabilidade e iii) teste de dissolução.

Fez-se também, um estudo detalhado do processo de densificação da formulação, usando equações propostas para esta finalidade. As equações escolhidas foram as mais citadas na literatura, quando o assunto é o estudo de processos de densificação, de substâncias usadas pela indústria farmacêutica, ou seja: i) a Equação de Heckel e ii) a Equação de Walker.

Os valores de porosidade, obtidos via coeficiente de atenuação linear, mostram que a porosidade muda rapidamente para os estágios iniciais de compressão, mas não sofre alterações para valores de pressão maiores que 200 MPa.

Todos os comprimidos apresentaram dureza adequada segundo o preconizado na Farmacopéia Brasileira. Os comprimidos confeccionados na pressão de 46,8 MPa, apresentaram friabilidade maior que 1,5%, não sendo aprovados, segundo a Farmacopéia Brasileira.

O teste de dissolução mostrou que, na média, todos os comprimidos liberam o princípio ativo de forma semelhante independente da pressão aplicada no processo de densificação. Os comprimidos levaram aproximadamente 24 horas, para liberarem 80% do princípio ativo. Este resultado mostra que o principal objetivo da formulação, foi alcançado.

Os teste conduzidos usando as equações de Heckel e Walker, indicam que o processo de densificação é governado principalmente por uma deformação do tipo plástica da formulação e que pressões em torno de 246 MPa, já são mais do que suficientes para se produzir um comprimido que atenda a todas as especificações mínimas exigidas.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O estudo conduzido neste trabalho poderia ter sido enriquecido, se houvesse uma maquina de compressão instrumentalizada na Universidade de Sorocaba e, se estes testes tivessem sido estendidos para cada componente presente na formulação. Com isso teríamos muito mais informações e de melhor qualidade, mas temos toda convicção que nossos resultados não seriam alterados e sim complementados. Para finalizar, mostramos que um único teste não produz informações suficientes para a produção de comprimidos, ditos, robustos. Os testes se complementam, não devendo nenhum deles ser descartado em detrimento de outro.

REFERÊNCIAS

- BAL'SHIN, M. U. The theory about metallochemical processes. **Vestnik Metallotroprom**, Russia, v. 18 , p. 124-137, 1938.
- BELCHER, D.J.; CUYKENDALL, T. R.; SACK, J. S. **The measurement of soil moisture and density by neutron and gamma ray scattering**. Indianapolis: Civil Aeronautics Administration, Technical Development Report, 1950. 20 p.
- BERMAN, A. I.; HARRIS, J. N. Precision measurement of uniformity of materials by gamma ray transmission. **Review of Scientific Instruments**, Los Alamos, New Mexico, v. 25, p.21-29, 1954.
- BERNHARD, R. K.; CHASEK, M. Soil density determination by direct transmission of gamma ray. **American Society for Testing Materials**, Philadelphia, v. 55, n. 86, p. 1199-1223, 1955.
- BILLA, N.; YUIN, K. H. Formulation variables affecting drug release from Xanthan gum matrices at laboratory scale and pilot scale. **AAPS PharmSciTech**, New York, v. 1, n. 4, p. 35-40, dez. 2000.
- BRAKE, E. F. **Development of methods for measuring pressures. During Tablet Manufacture**. 1951. Master Thesis, Purdue University, West Lafayette, 1951.
- BRASIL. Resolução nº 899, de 29 de maio de 2003. A Agência Nacional de Vigilância Sanitária aprova guia para validação de métodos analíticos. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 2003.
- BUENO, J. H. F. et al. Alguns fatores físicos envolvidos na compressão e suas aplicações na formulação de comprimidos. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, São Paulo, v. 19, n. 2, p.183-196, 1998.
- CARLI, F.; MOTTA, A. Particle size and surface area distributions of pharmaceutical powders by microcomputerized mercury porosimetry. **Journal of Pharmarmaceutical Sciences**, Washington, v.73, p.197-203, fev. 1984.
- CARLUCIO, T. **Simulação da detecção de radiação gama através do método de Monte Carlo**. 2005. 33 f. Relatório Final – Instituto de Física Gleb Wataghin, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2005.
- CARMONA, M.T. **Medida da porosidade de formas farmacêuticas sólidas**. 2009. 6 f. Dissertação – Ciências Exatas e da Terra – Física, Universidade de Sorocaba, Sorocaba, 2009.
- CASTRO, A. D. et al. Efeito da concentração do amido de milho na liberação de paracetamol de comprimidos. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, São Paulo, v. 39, n. 3 São Paulo, p. 289-297, jul./set. 2003.
- ÇELIK, M.; MARSHALL, K. Use of a compaction simulator system in tableting research: Part 1: Introduction to and initial experiments with the system. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, London, v. 15, n. 5, p. 759-800, 1989.

ÇELIK, M. Overview of compactation data analysis techniques. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, London, v. 18, n. 6-7, p. 767-810, jan. 1992.

ÇELIK, M. The past, present, and future of tableting technology. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, London, n. 22, v. 1, p. 1-10, jan. 1996.

ÇELIK, M.; DRISCOLL, C. E. An overview of the effects of some physico-chemical and mechanical characteristics of particulates on the compaction and post-compaction properties of compacts. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, London, v. 19, n. 17-18, p. 2119-2141, jan. 1993.

CLARKE, G.M.; NEWTON, J.M.; SHORT, M.D. Gastrointestinal transit of pellets of differing size and density. **International Journal of Pharmaceutics**, Elsevier, v. 100, n. 1-3, p. 81-92, nov. 1993.

CLARK, J.A. **Pulp technology and treatment for paper**. San Francisco, CA: Miller Freeman Publications, 1985. 878 p.

COOPER, A. R.; EATON, L. E. Compaction behavior of several ceramic powders. **Journal of the American Ceramic Society**, New York, v. 45, n. 3, p. 97-101, abr./ mai. 1962.

COUTINHO, A.R; FERRAZ, E.S.B. Determinação da densidade do carvão vegetal por atenuação da radiação gama. **IPEF**, Piracicaba, SP, n. 39, p.17-20, ago. 1988.

CULLITY, B.D. **Elements of X-Ray Diffraction**. London: Addison-Wesley, 1956. 514 p.

DEVEREUX, J.E.; NEWTON, J.M.; SHORT, M.B. The influence of density on the gastrointestinal transit of pellets. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 42, n. 7, p. 500-501, jul. 1990.

DOELKER, E. et al. Comparative tableting properties of sixteen microcrystalline cellulose. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, London, v.13, n. 9-11, p. 1847-1875, jul. 1987.

EISBERG, R.; RESNIK, R. **Física Quântica**. Rio de Janeiro: Campus, 1994. 928 p.

EVANS, R. D. **The atomic Nucleus**. EUA: McGraw Hill, 1955. 972 p.

EWOUT. **Espectrofotometria**. Universidade de São Paulo. Disponível em: <<http://plato.if.usp.br/~fap0181d/texts/espectro-2006.pdf>>. Acesso em: 15 mar. 2009.

FARMACOPÉIA BRASILEIRA. 4. ed. São Paulo: Atheneu, 1988.

FELL, J.; NEWTON, J. M. Determination of tablet strength by diametral compression test. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 59, n. 5, p. 688-691, nov. 1969.

FUJIWARA, H.; TODA, J.; KATO, M. Studies on pore structure of granules by mercury porosimetry. **Chemical & Pharmaceutical Bulletin**, Tokyo, v.14, p.601-607, 1966.

FERGUSON, H.; GARDNER, W. H. Water content measurement in soil columns by gamma ray absorption. **Soil Science Society America Journal**, v.26, p.11-14, 1962.

GIL, E.S. **Controle físico-químico de qualidade de medicamentos**. São Paulo: Pharmabooks, 2007. 485 p.

GURR, C. G. et al. Unsaturated permeability – its measurement and its estimation from other properties of the material. In: INTERNATIONAL CONGRESS OF SOIL SCIENCE, 7., 1960, Madison. **Soil Science Society America Journal**... Madison: SSSAJ, 1960, p.306-309.

HECKEL, R. W. An analysis of powder compactation phenomena. **Metallurgical Society of AIME**, v. 221, p. 1001-1008, 1961.

HECKEL, R. W. Density-pressure relationships in powder Compactation. **Metallurgical Society of AIME**, v. 221, p. 671-675, 1961.

HANCOOCK, B. C. et al. The relative Densities of Pharmaceutical Powder, Blends, Dry Granulations, and Immediate-Release Tablets. **Pharmaceutical Technology**, Groton, CT, v. 56, p.64-80, abr. 2003.

HERSEY, J. A.; REES, J. E. Proceedings of the 2nd Particle Size Configure. **Society for Analytical Chemistry**, Bradford, 1970.

HIESTAND, E. N. et al. Physical Processes of Tableting. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, USA, v. 66, n. 5, p. 510-519, abr. 1977.

JIVRAJ, M.; MARTINI, L. G.; THOMPSON, C. M. An overview of the different excipients useful for the direct compression of tablets. **Pharmaceutical Science & Technology Today**, v. 3, n. 2, p. 58-63, fev. 2000.

JUPPO, A.M. Change in porosity parameters of lactose, glucose and mannitol granules caused by low compression force. **International Journal Pharmaceutics**, v. 130, n. 2, p.149-157, mar. 1996.

KAREHILL, P. G.; NYSTRÖM, C. Studies on direct compression of tablets XXI. Investigation of bonding mechanisms of some directly compressed materials by strength characterization in media with different dielectric constants (relative permittivity). **International Journal of Pharmaceuticas**, v. 61, n. 3, p. 251-260, jun. 1990.

KAWAKITA, K. **Science**, Japan, v. 26, n. 3, p. 149- 152, 1956.

KING, L. G. Gamma ray attenuation for soil-water-content measurement using ²⁴¹Am. In: SYMPOSIUM ON THE USE OF ISOTOPE AND RADIATION TECHNIQUES IN SOIL PHYSICS AND IRRIGATION STUDIES, 1967, Istanbul. **Anais ...Istambul: International Atomic Energy**, 1967. p.17-29.

KNOLL,G.F. **Radiation Detection and Measurement**. New York: John Willey, 2000. 800 p.

LACHMAN, L.; LIEBERMAN, H. A.; KANING, J. L. **Teoria e Prática na Indústria Farmacêutica**. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2001. 1517 p.

LE HIR, A. **Farmácia Galênica**. Barcelona: Masson., 1995. 446 p.

CHAUD, M. V. et al. Efeito da Força de Compressão e da Umidade no Perfil de Dissolução de Fármacos. **Saúde em Revista**, Piracicaba, v. 7, n. 15, p. 39-43, 2005.

MACLEOD, H. M. **Enlargement and Compactation of Particulate Solids**. Butterworths. London: Nayland G. Stanley-wood, 1983. 240 p.

MARTIN, A.; BUSTAMANTE, P.; CHUN, A.H.C. **Physical pharmacy**: physical chemical principles in the pharmaceutical sciences. 4. ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1993. p. 160-163.

MATTSSON, S.; NYSTRÖM, C. The use of mercury porosimetry in assessing the effect of different binders on the pore structure and bonding properties of *pellets*. **European Journal Pharmaceutics Biopharmaceutics**, v.52, n. 2, p. 237-247, set. 2001.

MEHTA, A.M. **Evaluation and characterization of pellets**. I ed. Pharmaceutical pelletization technology. New York: Marcel Dekker Inc., 1989, p.241-266.

MOISES, R. P. Tecnologia de produção de comprimidos. **Fármacos & Medicamentos**, São Paulo, p. 38-46, 2006.

MOURA, M. J.; FIGUEIREDO, M. M. Aplicação das técnicas de picnometria de gás e de porosimetria de mercúrio à caracterização da madeira de *E. globulus* . **Silva Lusitana**, Lisboa, v.10, n. 2, p. 207-216, jul. 2002.

NYSTRÖM, C. et al. Bonding surface area and bonding mechanism : two Important Factors for the understanding of powder compactability. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 19, n. 17-18, p. 2143-2196, nov. 1993.

OKOR, R. S.; EICHIE, F. E.; NGWA, C. N. Correlation between tablet mechanical strength and brittle fracture tendency. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 4, p. 511-513, 1998.

OKUNO, E.; CALDAS, I.L.; CHOW, C. **Física para Ciências Biológicas e Biomédicas**. 1 ed. São Paulo: Harper & Row do Brasil, 1982. 490 p.

OLIVEIRA Jr., J. M., ANDREO FILHO, N., CARMONA, M. T. Porosity measurement of solid pharmaceutical dosage forms In: Reunião de Trabalho Sobre Física Nuclear no Brasil, XXX, 2007, Águas de Lindóia. Proceedings of the XXX RTFNB . São Paulo: Sociedade Brasileira de Física, 2008. v.1. p.75 – 77.

OLIVEIRA, J. C. M. et al. Soil structure evaluated by gamma-ray attenuation. **Soil and Tillage Research**, v. 48, n. 1-2, p.127-133, set. 1998.

PALMER, H.K.; ROWE, R.C. The application of mercury porosimetry to porous polymer powder. **Powder Technology**, v. 9, n. 4, p. 1981-1986, abr. 1974.

PEIXOTO, M. M.; SANTOS JÚNIOR, A.F.; SANTOS, C.A.A.; CAITITÉ JUNIOR, E. **Infarma**, v. 16, n. 13-14, p. 69-73, 2005.

PETERSON, R.S. **Experimental γ ray spectroscopy and investigations on environmental radioactivity**, 1994. 81 f. Dissertação – Physics Department, University of the south, Sewanee, 1994.

PHOGAT, U. K., AYLMOORE, L. A. G. Evaluation of soil structure by using computer assisted tomography. **Australian Journal Soil Research**, v.27, p.313-323, 1989.

PINTO, F.A. **Determinação da densidade da madeira por atenuação da radiação gama do ^{241}Am** . 1978. Dissertação (Mestrado) – ESALQ, USP, Piracicaba, 1978. 89 p.

POTTKER, W. E. **Medida da Porosidade de Materiais Amorfos por Transmissão de Raios Gama**. 2000. Dissertação (Mestrado em Física), Universidade Estadual de Londrina-UEL, Londrina, 2000.

ROBERTS, R. J.; ROWE, R. C. The effect of punch velocity on the compaction of a variety of materials. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v.37, n.6, p. 377-384, jun. 1985.

RODRIGUES, P. O. et al. Equivalência Farmacêutica entre Comprimidos de Propranolol Comercializados no Mercado Nacional. **Infarma**, Brasília, v.18, n. 3-4, p. 16 -21, 2006.

RUE, J. P.; REES, J. E. Limitations of the Heckel relation for predicting powder compaction mechanisms. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 30, n. 10, p. 642-643, out. 1978.

SANTOS, H.M.M et al. Obtenção de pellets por extrusão e esferonização farmacêutica. Parte II – Avaliação das características física de pellets. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 42, n. 3, jul.-set. 2006.

SCHARBELE, F.A; CANZIAN, N. S. **Introdução à Física da Radioterapia – Interação da Radiação com a Matéria**. 2000. Centro de Ciências Físicas e Matemática – Departamento de Física , Universidade Federal de Santa Catarina, Santa Catarina, 2000.

SCHRÖDER, M.; KLEINEBUDDE, P. Structure of disintegrating *pellets* with regard to fractal geometry. **Pharmaceutical Research**, Netherlands, v.12, n. 11, p.1694-1700, nov. 1995.

SIEGBAHN, K. **Alpha, beta and gamma-Ray Spectroscopy**. Amsterdam: North-Holland Publishing Company, 1979. 1799 p.

SMITH, D. **Characterization of Lactose by Helium Pycnometer**. In Stephens, K.(ed.), The Microreport: News and Ideas for Decision Makers, 2nd Quarter, 7(2) Micro-meritics Instrument Corporation, USA, 1996.

SOARES, L. A. L.; PETROVICK, P. R. Física da Compressão. **Caderno de Farmácia**, v.15, n. 2, p. 65-79, 1999.

TIPLER, P. A.; LLEWELLYN, R. A. **Física Moderna**. Rio de Janeiro: Guanabara, 2001.

VAN BAVEL, C. H. M.; UNDERWOOD, N.; RAGAR, S. R. Transmission of gamma radiation by soils and soil densitometry. **Soil Science Society America Journal**, Madison, v.21, p.588-591, jun. 1957.

VAN DER VOORT MAARSCHALK, K.; BOLHUIS, G. K. Aprimoramento das propriedades de materiais para compressão direta. **Pharmaceutical Technology**, v. 3, n. 4-8, p. 17-25, ago. 1999.

VASCONCELOS, W.E et al. Determinação do coeficiente de atenuação-gama de um catalisador de Craqueamento Fluido. **Revista Química e Tecnologia**, Pernambuco, v. 2, n. 1, Jan.-Jun. 2003.

VERTOMMEN, J.; ROMBAUT, R.; KINGET, R. Internal and external structure of *pellets* made in rotary processor. **International Journal of Pharmaceutics**, v.161, n. 2, p.225-236, fev. 1998.

VILA JATO, J. L. **Tecnologia Farmacêutica 2: Formas Farmacêuticas**. Madrid: Síntesis, 1997.

VOIGT, R. **Pharmazeutische Technologie**. 7, überarb. Aufl., Berlin: Ullstein Mosby, 1993.

VOMOCIL, J. A. In situ measurement of bulk density of soil by gamma absorption technique. **Soil Science Society America Journal**, v.77, p. 341-342, 1954.

WALKER, E. The properties of powders. Parte VII. The influence of the velocity of compression on the apparent compressibility of powders. **Transactions of the Faraday Society**, v. 19, p. 614, 1923.

WEBB, P.A., ORR, C. **Analytical Methods in Fine Particle Technology**. USA: Micromeritics Instrument Corporation, USA, 1997. 301 p.

WIKBERG, M.; ALDERBORN, G. Compression characteristics of granulated materials. II. Evaluation of granule fragmentation during compression by tablet permeability and porosity measurements. **International Journal Pharmaceutics**, v.62, n. 2-3, p. 229- 241, jul. 1990.

WIKBERG, M.; ALDERBORN, G. Compression characteristics of granulated materials. VI. Pore size distributions, assessed by mercury penetration, of compacts of two lactose granulations with different fragmentation propensities. **International Journal Pharmaceutics**, v.84, n. 2, p.191-195, jul. 1992.

WRAY, P. E. The Physics of Tablet Compactation Revisited. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 18, n. 6-7, p. 627-658, mar. 1992.

YLIRUUSI, J. et al. Mathematical modelling of image analysis data of *pellets*. In: PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY CONFERENCE, 11., 1992, Manchester. **Proceedings**. v.3, p. 53-62.

ZUURMAN, K. et al. The relationship between bulk density and compactibility of lactose granulations. **International Journal Pharmaceutics**, v. 102, n. 1-3, p. 1-9, fev. 1994.

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)