

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL**

**FACULDADE DE FARMÁCIA**

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

**Comparação do comportamento compressional de granulado contendo produto seco por aspersão de *Phyllanthus niruri* L. entre máquinas de comprimir alternativa e rotativa**

**BÁRBARA SPANIOL**

**PORTO ALEGRE, 2007**



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL**

**FACULDADE DE FARMÁCIA**

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

**Comparação do comportamento compressional de granulado contendo produto seco por aspersão de *Phyllanthus niruri* L. entre máquinas de comprimir alternativa e rotativa**

Dissertação apresentada por **Bárbara Spaniol**  
para obtenção do GRAU DE MESTRE em  
Ciências Farmacêuticas

**Orientador: Prof. Tit. Dr. Pedro Ros Petrovick**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, em nível de Mestrado da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul e aprovada em 23 de agosto de 2007, pela Banca Examinadora constituída por:

Prof. Dr. George Gonzalez Ortega  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Prof. Dr. José Aparício Brittes Funck  
Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul

Profa. Dr. Letícia Scherer Koester  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Profa. Dr. Tatiane Pereira de Souza  
Universidade Federal do Amazonas

S735c Spaniol, Bárbara  
Comparação do comportamento compressional de granulado contendo produto seco por aspersão de *Phyllanthus niruri* L. entre máquinas de comprimir alternativa e rotativa – Porto Alegre : UFRGS, 2007. - 186 p.: il., gráf., tab.

Dissertação (mestrado). UFRGS. Faculdade de Farmácia. Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas.

1. *Phyllanthus niruri* : Produto seco por aspersão. 2. Granulação. 3. Compressão. 4. Comprimidos. 5. Tecnologia farmacêutica. I. Petrovick, Pedro Ros. II. Título.

CDU: 615.453.3

Bibliotecária responsável:

Margarida Maria Cordeiro Fonseca Ferreira, CRB 10/480  
Heloísa do Canto Canabarro, CRB 10/1036

Este trabalho foi desenvolvido na Faculdade de Farmácia (UFRGS) no Laboratório de Desenvolvimento Galênico (LDG), fazendo uso de equipamentos do Centro de Desenvolvimento Tecnológico Farmacêutico (CDTF), Central Analítica e Laboratório de Química Farmacêutica; e na Escola de Engenharia no Laboratório de Materiais Cerâmicos (LACER) do curso de Engenharia de Materiais. Agradecimento especial ao Conselho Nacional de Pesquisa (CNPq), órgão financiador da bolsa de estudos e de projeto de pesquisa para o desenvolvimento deste trabalho.



*“Felicidade é ter o que fazer, ter algo que amar e algo que esperar”*

*Aristóteles*



## AGRADECIMENTOS

Agradeço ao meu orientador, Prof. Dr. Pedro Ros Petrovick, por ter me dado a oportunidade de começar e, especialmente, por acreditar. Pelo seu exemplo de dedicação, deixo estas palavras: *"Há homens que lutam um dia e são bons. Há outros que lutam um ano e são melhores. Há os que lutam muitos anos e são muito bons. Porém, há os que lutam toda a vida. Esses são os imprescindíveis."*

Aos professores George González Ortega, Paulo Mayorga, Valquíria Link Bassani e Helder Teixeira pela amizade e demais momentos de descontração vividos nesta etapa.

Às funcionárias deste Programa de Pós-graduação, Liane e Marta, e desta Faculdade, em especial da secretaria, almoxarifado, portaria e biblioteca um obrigado especial.

Ao Centro de Desenvolvimento Tecnológico Farmacêutico (CDTF) por permitirem a utilização de suas facilidades físicas e equipamentos.

Ao Prof. Carlos Pérez Bergmann pela disponibilidade de utilização de equipamentos do Laboratório de Materiais Cerâmicos (LACER – UFRGS). Ao bolsista Mário Ballvé Prates pela disponibilidade e auxílio no uso da máquina universal de ensaios e ao doutorando Antônio Takimi pela presteza e apoio em diversas questões abordadas durante este trabalho.

Aos meus colegas do Laboratório de Desenvolvimento Galênico, sem vocês talvez conseguisse chegar até aqui, mas com certeza não teria sido tão divertido: Ana Paula, Cabral, Camila, Cleverson, Cristián, Daniel Fasolo, Daniel Mendes, Elias, Francilene, Giovana, Giovanni, Gizele, Greice, Gustavo Petrovick, Gustavo Borré, Iguatinã, Janine, Juliana, Liège, Luana, Maria Paula, Mariana Meurer, Mariana Petry, Maribete, Marli, Olívia, Rafael, Roberta, Romeu, Samanta, Samuel, Simone, Tiago, Thiago. Em especial às queridas Angélica Garcia Couto e Tatiane Pereira de Souza, com as quais tive a oportunidade de aprender muito durante o período de BIC; e aos bolsistas Lisias, Maria e Vinicius que fizeram parte deste trabalho de forma ativa e com entusiasmo.

Aos velhos amigos e àqueles conquistados nesta etapa *I'll be there for you... 'cause you're there for me too!*

Aos meus pais por respeitarem as minhas ainda simples decisões e escolhas, de vida e profissão, por me ensinarem seus valores e a importância do diálogo, das trocas de idéias e opiniões. A eles dedico este trabalho. *"Nada é impossível para aquele que persiste"*.

E bendito o dia que me deram uma irmã! Carolina! Valeu pelas risadas, momentos de papo cabeça e outros nem tanto, além das situações do dia-a-dia que mais sentirei falta quando der meu "grito de liberdade".

Ao meu Vinicius, sempre muito amável, atencioso e compreensível, minha inspiração no sonho do nosso presente e futuro. *"...you signed your name across my heart..."*.







## SUMÁRIO

	Lista de Tabelas .....	xv
	Lista de Figuras .....	xix
	Lista de Anexos .....	xxiii
	Lista de Abreviaturas .....	xxv
	Resumo .....	xxvii
	Abstract .....	xxix
1	INTRODUÇÃO .....	1
1.1	Relevância do tema .....	3
2	OBJETIVOS .....	5
2.1	Objetivo geral .....	7
2.2	Objetivos específicos .....	7
3	REFERENCIAIS TEÓRICOS .....	9
3.1	<i>Phyllanthus niruri</i> L. ....	11
3.1.1	Aspectos Fitoquímicos .....	12
3.1.2	Aspectos Farmacológicos .....	12
3.1.3	Estudos Tecnológicos .....	13
3.2	Formas farmacêuticas sólidas em fitomedicamentos .....	14
3.3	Máquinas de comprimir .....	18
3.3.1	Física da compressão .....	22
4	MATERIAIS E MÉTODOS .....	35
4.1	Materiais .....	37
4.1.1	Material vegetal .....	37
4.1.2	Adjuvantes .....	37
4.1.3	Aparelhos e equipamentos e outros materiais .....	37
4.1.4	Reagentes, soluções, substâncias-referências e outras matérias-primas .....	39
4.2	Métodos .....	39
4.2.1	Preparo e caracterização da matéria-prima vegetal .....	39
4.2.1.1	Preparação da matéria-prima vegetal .....	39
4.2.1.2	Caracterização da matéria-prima vegetal .....	39
4.2.1.2.1	Determinação da perda por dessecação .....	39
4.2.1.2.2	Determinação do teor de extrativos .....	40
4.2.1.2.3	Determinação do percentual de flavonóides totais .....	40

4.2.3	Preparação e caracterização da solução extrativa aquosa e solução extrativa concentrada .....	41
4.2.3.1	Preparação da solução extrativa em escala semi-industrial.....	41
4.2.3.2	Caracterização da solução extrativa .....	42
4.2.3.2.1	Determinação do pH .....	42
4.2.3.2.2	Determinação do percentual de flavonóides totais .....	42
4.2.3.2.3	Quantificação de polifenóis por cromatografia líquida de alta eficiência .....	43
4.2.3.2.3.1	Obtenção da curva analítica de ácido gálico por cromatografia líquida de alta eficiência .....	43
4.2.3.2.3.2	Quantificação de polifenóis por cromatografia líquida de alta eficiência .....	43
4.2.3.3	Caracterização da solução extrativa concentrada .....	45
4.2.3.3.1	Determinação do resíduo seco .....	45
4.2.4	Produção e caracterização do produto seco por aspersão .....	45
4.2.4.1	Produção do produto seco por aspersão .....	45
4.2.4.2	Caracterização do produto seco por aspersão .....	46
4.2.4.2.1	Determinação do rendimento da operação de secagem .....	46
4.2.4.2.2	Determinação da perda por dessecação .....	46
4.2.4.2.3	Determinação de água .....	46
4.2.4.2.4	Determinação de pH .....	46
4.2.4.2.5	Análise granulométrica .....	46
4.2.4.2.6	Determinação das densidades bruta e de compactação .....	47
4.2.4.2.7	Determinação do fator de Hausner, do índice de compressibilidade (índice de Carr) e de densificação .....	47
4.2.4.2.8	Determinação do ângulo de repouso .....	48
4.2.4.2.9	Densidade real .....	48
4.2.4.2.10	Análise em microscopia eletrônica de varredura .....	48
4.2.4.2.11	Análise quantitativa do percentual de flavonóides totais do produto seco por aspersão .....	49
4.2.4.2.12	Quantificação de polifenóis no produto seco por aspersão por cromatografia líquida de alta eficiência .....	49
4.2.4.2.12.1	Curva analítica de ácido gálico .....	49
4.2.4.2.12.2	Quantificação de polifenóis .....	49
4.2.5	Produção e caracterização dos briquetes e do granulado por via seca .....	50

4.2.5.1	Produção e caracterização do complexo farmacêutico para briquetes .....	50
4.2.5.1.1	Densidade real .....	50
4.2.5.2	Produção dos briquetes .....	50
4.2.5.3	Caracterização dos briquetes .....	50
4.2.5.3.1	Determinação da aparência e das dimensões .....	50
4.2.5.3.2	Determinação do peso médio .....	51
4.2.5.3.3	Determinação da dureza .....	51
4.2.5.3.4	Determinação da friabilidade .....	51
4.2.5.4	Granulação dos briquetes .....	51
4.2.5.4.1	Caracterização dos granulados de produto seco por aspersão ....	51
4.2.5.4.1.1	Análise granulométrica por tamisação .....	51
4.2.5.4.1.2	Determinação da perda por dessecação .....	52
4.2.5.4.1.3	Determinação de água .....	52
4.2.5.4.1.4	Determinação da densidade bruta e de compactação .....	52
4.2.5.4.1.5	Determinação do fator de Hausner, índice de compressibilidade (índice de Carr) e de densificação .....	52
4.2.5.4.1.6	Determinação da friabilidade .....	52
4.2.5.4.1.7	Determinação do ângulo de repouso .....	53
4.2.5.4.1.8	Análise em microscopia eletrônica por varredura .....	53
4.2.5.4.1.9	Análise quantitativa do percentual de flavonóides totais .....	53
4.2.5.4.1.10	Quantificação de polifenóis em granulado do produto seco por aspersão por cromatografia líquida de alta eficiência .....	53
4.2.6	Produção e caracterização de granulados co-processados dos adjuvantes da fase externa dos comprimidos .....	53
4.2.6.1	Granulação por via úmida por desagregação .....	54
4.2.6.1.1	Caracterização do granulado co-processado .....	55
4.2.6.1.1.1	Determinação da perda por dessecação .....	55
4.2.6.1.1.2	Análise granulométrica por tamisação .....	55
4.2.6.1.1.3	Cálculo do rendimento da granulação .....	55
4.2.6.2	Calibração do granulado co-processado .....	55
4.2.6.1.2	Caracterização do granulado co-processado calibrado .....	56
4.2.6.1.2.1	Determinação da perda por dessecação .....	56
4.2.6.1.2.2	Determinação das densidades bruta e de compactação .....	56
4.2.6.1.2.3	Determinação do Fator de Hausner, índice de compressibilidade, e compactabilidade .....	56

4.2.6.1.2.4	Determinação da friabilidade .....	56
4.2.6.1.2.5	Determinação do ângulo de repouso .....	56
4.2.6.1.2.6	Densidade real calculada .....	56
4.2.6.1.2.7	Microscopia eletrônica de varredura .....	57
4.2.7	Obtenção e caracterização do complexo farmacêutico.....	57
4.2.7.1	Obtenção do complexo farmacêutico .....	57
4.2.7.2	Caracterização do complexo farmacêutico .....	57
4.2.7.2.1	Determinação da perda por dessecação .....	57
4.2.7.2.2	Determinação das densidades bruta e de compactação .....	58
4.2.7.2.3	Determinação do Fator de Hausner, índice de compressibilidade, e compactabilidade .....	58
4.2.7.2.4	Determinação do ângulo de repouso .....	58
4.2.7.2.5	Densidade real calculada .....	58
4.2.8	Avaliação da influência da altura da coluna de complexo farmacêutico e diâmetro dos punções em compactos produzidos em máquina universal de ensaios .....	58
4.2.8.1	Utilização da matriz de 13 mm .....	59
4.2.8.2	Utilização da matriz de 5 mm .....	60
4.2.8.3	Caracterização dos compactos .....	61
4.2.8.3.1	Determinação do peso médio .....	61
4.2.8.3.2	Determinação da aparência e das dimensões .....	55
4.2.8.3.3	Determinação da dureza .....	61
4.2.8.3.4	Determinação da resistência à tensão .....	61
4.2.8.3.5	Determinação da redução de volume após a compressão .....	61
4.2.8.3.6	Cálculo para determinação da pressão de compressão .....	62
4.2.8.3.7	Densidade aparente .....	62
4.2.8.3.8	Cálculo da expansão radial tardia .....	62
4.2.8.3.9	Determinação do índice de coesividade .....	62
4.2.8.4	Avaliação do comportamento de densificação do complexo farmacêutico .....	63
4.2.9	Estudo comparativo das características entre comprimidos obtidos em máquina de comprimir alternativa e rotativa.....	63
4.2.9.1	Produção em máquina de comprimir alternativa .....	63
4.2.9.2	Produção em máquina de comprimir rotativa .....	64
4.2.9.3	Caracterização dos comprimidos obtidos nas máquinas de comprimir rotativa e alternativa .....	65

4.2.9.3.1	Determinação da aparência e das dimensões .....	65
4.2.9.3.2	Determinação do volume de recuperação dos comprimidos .....	65
4.2.9.3.3	Cálculo da expansão radial tardia .....	65
4.2.9.3.4	Determinação do peso médio .....	66
4.2.9.3.5	Determinação da dureza .....	66
4.2.9.3.6	Determinação da resistência à tensão .....	66
4.2.9.3.7	Densidade real calculada .....	66
4.2.9.3.8	Densidade aparente e relativa .....	66
4.2.9.3.9	Porosidade .....	66
4.2.9.3.10	Análise em microscopia eletrônica por varredura .....	67
4.2.9.3.11	Avaliação das imagens da superfície dos comprimidos com auxílio de programa de avaliação de imagens .....	67
4.2.9.3.12	Determinação da friabilidade .....	67
4.2.9.3.13	Determinação do tempo de desintegração .....	67
4.2.9.3.14	Ensaio de cedência .....	68
4.2.9.3.15	Quantificação de polifenóis .....	69
4.2.10	Análise dos dados .....	69
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO .....	71
5.1	Avaliação do material vegetal .....	73
5.2	Obtenção e caracterização da solução extrativa aquosa e da solução extrativa concentrada .....	74
5.3	Obtenção e caracterização do produto seco por aspersão .....	79
5.4	Granulação por via seca .....	86
5.4.1	Obtenção dos briquetes .....	86
5.4.2	Granulação dos briquetes e caracterização dos granulados .....	89
5.5	Granulação por via úmida .....	95
5.6	Preparação do complexo farmacêutico para comprimidos .....	99
5.7	Experimento em máquina universal de ensaios .....	100
5.7.1	Compactos em matriz de 13 mm .....	101
5.7.2	Compactos em matriz de 5 mm .....	112
5.7.3	Análise de Heckel .....	118
5.8	Experimentos em máquina de comprimir alternativa .....	122
5.9	Experimento em máquina de comprimir rotativa .....	139
6	CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS .....	159
6.1	Conclusões .....	161

6.2	Perspectivas .....	163
7	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	165
8	ANEXOS .....	177

## LISTA DE TABELAS

Tabela 3.1:	Diferenças de construção e funcionamento dos dois tipos de máquinas de comprimir .....	20
Tabela 4.1:	Especificações da resistência elétrica .....	42
Tabela 4.2:	Condições cromatográficas para quantificação de polifenóis em cromatografia líquida de alta eficiência – sistema de gradiente .....	44
Tabela 4.3:	Condições da operação de secagem por aspersão da solução extrativa concentrada .....	45
Tabela 4.4:	Formulação do complexo farmacêutico para a produção de comprimidos .....	57
Tabela 4.5:	Forças de compressão utilizadas para a produção dos compactos de 500 e 800 mg em máquina universal de ensaios .....	60
Tabela 4.6:	Forças e conseqüentes pressões de compactação para produção de compactos para análise do perfil de deformação do complexo farmacêutico para comprimidos .....	63
Tabela 5.1:	Análise comparativa do teor de extrativos .....	73
Tabela 5.2:	Análise comparativa do percentual de flavonóides totais na matéria-prima vegetal .....	74
Tabela 5.3:	Caracterização da solução extrativa aquosa .....	75
Tabela 5.4:	Parâmetro de eficiência da análise por cromatografia líquida de alta eficiência para o ácido gálico .....	76
Tabela 5.5:	Resultados da análise de regressão linear da curva padrão de ácido gálico por cromatografia líquida de alta eficiência .....	77
Tabela 5.6:	Quantificação de polifenóis por cromatografia líquida de alta eficiência na solução extrativa aquosa de <i>P. niruri</i> ...	78
Tabela 5.7:	Determinação do resíduo seco teórico e experimental da solução extrativa concentrada de <i>P. niruri</i> .....	79
Tabela 5.8:	Aquimetria do produto seco por aspersão de <i>P. niruri</i> ...	80
Tabela 5.9:	Avaliação do tamanho de partícula do produto seco por aspersão .....	81
Tabela 5.10:	Comparação das características tecnológicas de produtos secos por aspersão de <i>P. niruri</i> em equipamento dotado de aspersor rotatório .....	83
Tabela 5.11:	Percentual de flavonóides totais em produto seco por aspersão de <i>P. niruri</i> .....	84
Tabela 5.12:	Quantificação de polifenóis por cromatografia líquida de alta eficiência no produto seco por aspersão de <i>P. niruri</i>	86

Tabela 5.13:	Características dos briquetes produzidos .....	88
Tabela 5.14:	Aquimetria do granulado de produto seco por aspersão de <i>P. niruri</i> obtido por granulação por via seca por desagregação .....	90
Tabela 5.15:	Comparação das características tecnológicas do granulado de produto seco por aspersão de <i>P. niruri</i> .....	93
Tabela 5.16:	Quantificação de polifenóis por cromatografia líquida de alta eficiência no granulado do produto seco por aspersão de <i>P. niruri</i> .....	94
Tabela 5.17:	Avaliações de rendimento e perda por dessecação dos dois lotes dos granulados de adjuvantes .....	96
Tabela 5.18:	Composição granulométrica ponderal do granulado co-processado calibrado a partir das informações granulométricas do granulado de produto seco por aspersão .....	97
Tabela 5.19:	Avaliação das características tecnológicas do granulado co-processado calibrado de adjuvantes .....	98
Tabela 5.20:	Avaliação das características tecnológicas do complexo farmacêutico para a produção dos comprimidos .....	100
Tabela 5.21:	Força de compressão, peso médio, altura e diâmetro de compactos produzidos em máquina universal de ensaios com matriz de 13 mm ( $V_0=0,836 \text{ cm}^3$ ) .....	101
Tabela 5.22:	Força de compressão, dureza, resistência à tensão e densidade aparente dos compactos obtidos em máquina universal de ensaios com punções de 13 mm ( $V_0 = 0,836 \text{ cm}^3$ ) .....	103
Tabela 5.23:	Coefficiente de correlação e parâmetros do teste de significância entre a espessura e a dureza dos comprimidos obtidos em máquina universal de ensaios com diâmetro de 13 mm ( $V_0=0,836 \text{ cm}^3$ ) .....	103
Tabela 5.24:	Coefficiente de correlação e parâmetros do teste de significância entre a densidade aparente e a resistência à tensão dos comprimidos obtidos em máquina universal de ensaios, com diâmetro de 13 mm ( $V_0=0,836 \text{ cm}^3$ ) .....	104
Tabela 5.25:	Forças e pressões de compressão, e redução de volume após a compressão dos compactos obtidos em máquina universal de ensaios com punções de 13 mm ( $V_0 = 0,836 \text{ cm}^3$ ) .....	104
Tabela 5.26:	Valores de resistência à tensão experimentais, resistência à tensão estimados, limites inferior e superior dos compactos obtidos na máquina universal de ensaios com matriz de 13 mm e volume inicial da câmara de compressão de $0,836 \text{ cm}^3$ .....	106

Tabela 5.27:	Pressões de compressão resistência à tensão e índice de coesividade dos compactos obtidos em máquina universal de ensaios com punções de 13 mm e volume inicial da câmara de compressão de 0,836 cm <sup>3</sup> .....	107
Tabela 5.28:	Força de compressão, peso médio, altura e diâmetro dos compactos produzidos em máquina universal de ensaios, com matriz de 13 mm e volume inicial da câmara de compressão de 1,3266 cm <sup>3</sup> .....	109
Tabela 5.29:	Comparação dos valores de expansão radial tardia, dureza, resistência à tensão, redução de volume após a compressão e densidade aparente de compactos produzidos na mesma força de compressão, com valores diferentes de volumes iniciais da câmara de compressão .....	109
Tabela 5.30:	Força de compressão, peso médio, altura e diâmetro de compactos produzidos em máquina universal de ensaios com matriz de 5 mm .....	113
Tabela 5.31:	Forças e pressões de compactação, dureza, resistência à tensão e densidade aparente dos compactos obtidos em máquina universal de ensaios com punções de 5 mm .....	113
Tabela 5.32:	Parâmetros do modelo de Heckel .....	120
Tabela 5.33	Avaliações da presença de granulados de adjuvantes após tratamento de imagens nas faces superior e inferior de comprimidos produzidos em máquina de comprimir alternativa .....	125
Tabela 5.34	Dados dimensionais dos comprimidos obtidos em máquina de comprimir alternativa .....	126
Tabela 5.35	Avaliações dimensionais de comprimidos produzidos em máquina de comprimir alternativa 24 h após a produção .....	126
Tabela 5.36:	Força de compressão estimada, dureza e resistência à tensão para comprimidos obtidos em máquina de comprimir alternativa .....	128
Tabela 5.37:	Densidade aparente, densidade relativa e porosidade dos comprimidos obtidos em máquina de comprimir alternativa .....	130
Tabela 5.38:	Friabilidade e tempo de desintegração de comprimidos obtidos em máquina de comprimir alternativa .....	133
Tabela 5.39:	Coeficiente de determinação, ordem da cinética de dissolução, constante de dissolução e tempo médio de dissolução dos comprimidos obtidos em máquina de comprimir alternativa .....	136

Tabela 5.40:	Valores de fator de semelhança resultantes das comparações de comprimidos produzidos em máquina de comprimir alternativa .....	137
Tabela 5.41:	Quantificação de polifenóis por cromatografia líquida de alta eficiência de comprimidos produzidos em máquina de comprimir alternativa .....	138
Tabela 5.42	Avaliações da presença de granulados de adjuvantes após tratamento de imagens nas faces superior e inferior de comprimidos produzidos em máquina de comprimir rotativa .....	142
Tabela 5.43:	Avaliações dimensionais de comprimidos produzidos em máquina de comprimir rotativa 24 h após a produção	144
Tabela 5.44:	Dureza e resistência à tensão estimada para comprimidos obtidos em máquina de comprimir rotativa.	146
Tabela 5.45:	Densidade aparente, densidade relativa e porosidade dos comprimidos obtidos em máquina de comprimir rotativa .....	147
Tabela 5.46	Características tecnológicas dos comprimidos obtidos em máquina de comprimir rotativa .....	151
Tabela 5.47:	Coeficiente de determinação, ordem da cinética de dissolução, constante de dissolução, tempo médio e eficiência de dissolução dos comprimidos obtidos em máquina de comprimir rotativa .....	153
Tabela 5.48:	Valores de fator de semelhança resultantes das comparações de comprimidos produzidos em máquina de comprimir rotativa .....	154
Tabela 5.49	Valores de fator de semelhança resultantes das comparações de comprimidos produzidos em máquina de comprimir rotativa e máquina de comprimir alternativa .....	155
Tabela 5.50	Quantificação de polifenóis por cromatografia líquida de alta eficiência de comprimidos produzidos em máquina de comprimir rotativa .....	156

## LISTA DE FIGURAS

Figura 3.1	Características de força do punção superior de máquina rotativa e de máquina alternativa durante a fase de compressão .....	24
Figura 3.2	Diagrama da pressão em função do deslocamento do punção superior do Avicel® PH 102 em máquinas alternativa e rotativa .....	25
Figura 3.3	Curva força/tempo de Avicel® PH 102 e Emcompress® DH mostrando a fase de compressão, tempo de residência e a fase de descompressão, avaliado em máquina de comprimir rotativa .....	30
Figura 4.1	Conjunto de ferramentas de compressão e suporte com altura ajustável e a disposição para a produção dos compactos .....	59
Figura 5.1	Perfil cromatográfico por CLAE da solução extrativa de <i>P. niruri</i> .....	76
Figura 5.2	Curva analítica do ácido gálico .....	77
Figura 5.3	Histograma de distribuição granulométrica do produto seco por aspersão .....	81
Figura 5.4	Fotomicrografias do produto seco por aspersão com aumentos de 300, 1400 e 3600 vezes .....	82
Figura 5.5	Perfil cromatográfico por CLAE do produto seco por aspersão de <i>P. niruri</i> .....	85
Figura 5.6	Aspectos dos briquetes de produto seco por aspersão de <i>P. niruri</i> .....	87
Figura 5.7	Histograma de distribuição granulométrica do granulado do produto seco por aspersão de <i>P. niruri</i> .....	90
Figura 5.8	Fotomicrografias do granulado do produto seco por aspersão com aumentos de 48, 160 e 200 vezes .....	92
Figura 5.9	Perfil cromatográfico por CLAE do granulado do produto seco por aspersão de <i>P. niruri</i> .....	95
Figura 5.10	Histograma de distribuição granulométrica dos lotes dos granulados GCP1 e GCP2 .....	97
Figura 5.11	Fotomicrografias de varredura eletrônica do granulado co-processado calibrado de adjuvantes com aumentos de 100 e 200 vezes .....	99
Figura 5.12	Perfil de compactabilidade dos compactos obtidos na máquina universal de ensaios com matriz de 13 mm e volume inicial da câmara de compressão de 0,836 cm <sup>3</sup> ...	105

Figura 5.13	Correlação entre a resistência à tensão e a força de compressão para os compactos obtidos na máquina universal de ensaios com matriz de 13 mm e volume inicial da câmara de compressão de 0,836 cm <sup>3</sup> . As linhas tracejadas delimitam os limites de confiança superior e inferior, calculados a partir do erro padrão da estimativa ..	107
Figura 5.14	Correlações da resistência à tensão com a força de compressão dos compactos obtidos na máquina universal de ensaios com matriz de 5 mm .....	114
Figura 5.15	Correlações da dureza com a força de compressão dos compactos obtidos na máquina universal de ensaios com matriz de 5 mm .....	114
Figura 5.16	Correlações da resistência à tensão com a pressão de compressão dos compactos obtidos na máquina universal de ensaios com matriz de 5 mm com V <sub>0</sub> = 0,1935 cm <sup>3</sup> e de 13 mm com V <sub>0</sub> = 0,823 cm <sup>3</sup> .....	115
Figura 5.17	Correlações da resistência à tensão, expansão radial tardia, redução de volume após a compressão e densidade aparente com a pressão de compressão dos compactos obtidos na máquina universal de ensaios com matriz de 5 mm e de 13 mm para V <sub>0</sub> = 1,326 cm <sup>3</sup> , ambas com altura de 1 cm na câmara de compressão .....	117
Figura 5.18	Gráfico de Heckel do complexo farmacêutico para comprimidos obtidos em máquina universal de ensaios em matriz de 13 mm .....	118
Figura 5.19	Face superior e face inferior de comprimidos MA40, MA60 e MA80 produzidos em máquina alternativa .....	123
Figura 5.20	Tratamento de imagens evidenciando os contornos dos granulados GADJ da face superior e face inferior de comprimidos produzidos em máquina de comprimir alternativa com dureza estimada de 40, 60 e 80 N .....	124
Figura 5.21	Fotomicrografia da fratura ocasionada pelo teste de dureza de comprimido de máquina de comprimir alternativa com aumento de 1000x .....	129
Figura 5.22	Fotomicrografias da face superior dos comprimidos obtidos em máquina de comprimir alternativa com aumento de 200x, e no detalhe fissuras apresentadas no comprimido de maior dureza com aumento de 120x .....	131
Figura 5.23	Fotomicrografias da face superior e face inferior de comprimido obtido em máquina de comprimir MA80 com aumento de 1000x .....	133
Figura 5.24	Perfil de dissolução do produto seco por aspensão em comprimidos obtidos em máquina de comprimir alternativa .....	134

Figura 5.25	Perfil de porcentagem não-dissolvida de produto seco por aspersão em comprimidos obtidos em máquina de comprimir alternativa .....	135
Figura 5.26	Perfil cromatográfico por CLAE dos comprimidos MA40 produzidos em máquina de comprimir alternativa .....	137
Figura 5.27	Face superior e face inferior de comprimidos produzidos em máquina de comprimir rotativa nas velocidades de 15; 22,5 e 30 rpm .....	141
Figura 5.28	Tratamento de imagens evidenciando os contornos dos granulados de adjuvantes da face superior e face inferior de comprimidos produzidos em máquina de comprimir rotativa nas velocidades de 15; 22,5 e 30 rpm .....	142
Figura 5.29	Correlação entre a velocidade de produção de comprimidos em máquina de comprimir rotativa e a resistência à tensão .....	146
Figura 5.30	Fotomicrografias das faces superior e inferior de comprimidos MR15, MR22 e MR30 produzidos em máquina de comprimir rotativa .....	149
Figura 5.31	Perfil de dissolução do produto seco por aspersão em comprimidos obtidos em máquina de comprimir rotativa em função da velocidade de rotação .....	152
Figura 5.32	Perfil de porcentagem não-dissolvida de produto seco por aspersão em comprimidos obtidos em máquina de comprimir rotativa .....	153
Figura 5.33	Perfil cromatográfico por CLAE de comprimido MR15 produzido em máquina de comprimir rotativa .....	155





## LISTA DE ANEXOS

Figura A.1	Fluxograma geral da parte experimental.....	179
Figura A.2	Modificações nos experimentos em máquina universal de ensaios com matrizes de 5 e 13 mm.....	179
Tabela A.1	Dados para o cálculo de tamanho médio e desvio padrão de partícula através de cálculo matemático.....	180
Figura A.3	Curva da distribuição granulométrica do produto seco por aspersão. A linha tracejada mostra a determinação da granulometria geométrica média .....	180
Figura A.4	Perfil de compactabilidade dos compactos obtidos na máquina universal de ensaio com matriz de 13 mm e volume inicial da câmara de compressão de 0,836 cm <sup>3</sup> ...	181
Figura A.5	Correlações da resistência à tensão, dureza, expansão radial tardia, redução de volume após a compressão e densidade aparente com a pressão de compressão dos compactos obtidos na máquina universal de ensaio com matriz de 13 mm para volumes de câmara de compressão de 0,836 cm <sup>3</sup> e 1,326 cm <sup>3</sup> .....	182
Tabela A.2	Dados da análise de Heckel .....	183
Tabela A.3	Dados da dissolução de comprimidos obtidos em máquina de comprimir alternativa .....	183
Figura A.6	Perfil cromatográfico por CLAE de comprimido MA60 produzido em máquina de comprimir alternativa .....	184
Figura A.7	Perfil cromatográfico por CLAE de comprimido MA80 produzido em máquina de comprimir alternativa .....	184
Tabela A.4	Dados da dissolução de comprimidos obtidos em máquina de comprimir rotativa .....	185
Figura A.8	Perfil cromatográfico por CLAE de comprimido MR22 produzido em máquina de comprimir rotativa .....	185
Figura A.9	Perfil cromatográfico por CLAE de comprimido MR30 produzido em máquina de comprimir rotativa .....	186





## LISTA DE ABREVIATURAS

AG	ácido gálico
CF	complexo farmacêutico
$d_{mp}$	distância mínima entre os punções no momento da compressão
Fest	força de compressão estimada
FI	face inferior
FS	face superior
GADJ	granulado co-processado calibrado de celulose microcristalina e amidoglicolato de sódio
GCP	granulado co-processado de adjuvantes
GCP <sub>AGS</sub>	granulado co-processado de celulose microcristalina e amidoglicolato de sódio
GCP1	lote 1 de granulado co-processado de celulose microcristalina e amidoglicolato de sódio
GCP2	lote 2 de granulado co-processado de celulose microcristalina e amidoglicolato de sódio
GPSA	granulado do produto seco por aspersão
MA40	comprimido produzido em máquina de comprimir alternativa com dureza aproximada de 40 N
MA60	comprimido produzido em máquina de comprimir alternativa com dureza aproximada de 60 N
MA80	comprimido produzido em máquina de comprimir alternativa com dureza aproximada de 80 N
MCA	máquina de comprimir alternativa
MCR	máquina de comprimir rotativa
MPV	matéria-prima vegetal
MR15	comprimido produzido em máquina de comprimir rotativa em velocidade de produção de 15 rpm
MR22	comprimido produzido em máquina de comprimir rotativa em velocidade de produção de 22,5 rpm
MR30	comprimido produzido em máquina de comprimir rotativa em velocidade de produção de 30 rpm
MUE	máquina universal de ensaios
PFT	percentual de flavonóides totais
PI	punção inferior
PPD	perda por dessecação
PS	punção superior
PSA	produto seco por aspersão

RTest	resistência à tensão estimada pela equação da reta da resistência à tensão em função da força de compressão
RVc%	redução de volume após a compressão
SEA	solução extrativa aquosa
SEC	solução extrativa concentrada
$V_0$	volume inicial da câmara de compressão
Vr	volume de recuperação

## RESUMO

Este trabalho foi realizado com a finalidade de avaliar o comportamento compressional de granulado contendo alta concentração de produto seco por aspersão de *Phyllanthus niruri* em máquinas de comprimir alternativa (MCA) e rotativa (MCR). A partir do material vegetal de *P. niruri* foram produzidas a solução extrativa e o produto seco por aspersão (PSA). A formulação dos comprimidos foi composta de granulados do PSA (GPSA) (92 %), adjuvantes granulados (GADJ) (7,92 %) e estearato de magnésio (0,08 %). O GPSA foi produzido por granulação por via seca e o GADJ, composto de celulose microcristalina (62,9 %) e amidoglicolato de sódio (37,1 %), por via úmida. A granulometria do complexo farmacêutico (CF) compreendeu a faixa de 0,250 a 0,850 mm. Foram produzidos comprimidos em máquina universal de ensaios, em punções planos com diâmetro de 13 e 5 mm, avaliando-se a influência da altura da coluna de CF e do diâmetro da matriz sobre as características dos compactos obtidos. A previsão da resistência à tensão e expansão volumétrica radial se torna impossibilitada pela suas dependências das variáveis aplicadas. Dos compactos obtidos em matriz de 13 mm, produzidos com sete forças de compressão (de 2,26 a 16,04 kN), verificou-se a linearidade entre a força de compressão e a resistência à tensão dos compactos. Além disso, em diferentes pressões de compressão, que variaram de 13,2 a 120,9 MPa, avaliou-se, através do modelo de Heckel (método *out die*), o mecanismo de consolidação do complexo farmacêutico, que apresentou comportamento fragmentativo em baixas pressões e deformação plástica a partir de 30,2 MPa. O valor de pressão média por deformação ( $P_y$ ) foi igual a 229,01 MPa, indicativo de que as condições da granulação por via seca podem ter influenciado as características de consolidação do complexo farmacêutico. O CF não apresentou defeitos de compressão, como laminação e descabeçamento, nem variação de peso em ambos os modelos de máquinas de comprimir utilizados. Imagens das faces superior e inferior dos comprimidos obtidos na MCA e MCR, tratadas com programa de análise de imagens, esclareceram de forma quantitativa as diferenças entre elas, sugerindo a ocorrência de fenômeno de percolação. As diferentes velocidades de produção em MCR evidenciaram o comportamento visco-plástico do CF, pois em menores velocidades houve aumento significativo da resistência à tensão dos comprimidos, não afetando, no entanto, o tempo de desintegração dos mesmos. Comprimidos produzidos em MCR apresentaram menor friabilidade e porosidade, que não se refletiu em resistência à tensão àquela apresentada para os obtidos em MCA. A cedência do PSA não sofreu influência do tipo de equipamento ou das condições experimentais na quais os comprimidos foram produzidos. As diferenças na construção e funcionamento dos dois tipos de máquinas de comprimir foram influentes sobre o produto final, já que comprimidos, com resistências à tensão semelhantes, advindos de máquinas de comprimir distintas, apresentaram diferenças nos parâmetros de qualidade avaliados.

**Palavras-chave:** *Phyllanthus niruri*, granulação, propriedades mecânicas, equação de Heckel, compressão, máquina de comprimir excêntrica, máquina de comprimir rotativa







## ABSTRACT

### Comparison of compressional behavior of granules containing high load of *Phyllanthus niruri* spray-dried extract between eccentric and rotary tablet machines

This work was carried out to evaluate the compressional behavior of granules containing high load of a *Phyllanthus niruri* spray-dried extract in eccentric (ETM) and rotary (RTM) tablet presses. Extractive solution and spray-dried extract (SDE) were produced from the plant aerial parts. Tablets were constituted by SDE granules (SDEG) (92 %), excipients granules (EXCG) (7.92 %) and magnesium stearate (0.08 %). SDEG was obtained by dry granulation and EXCG, composed by microcrystalline cellulose (62.9 %) and sodium starch glycolate (37.1 %), by wet granulation. Particle size distribution was fixed between 0.355 to 0.850 mm. Tablets were also produced in a universal assay machine with flat-faced punches of 10 and 5 mm diameter, in order to estimate the influence of granules bed height and tooling diameter on the compact characteristics. Tensile strength and radial elastic recovery demonstrated to be very dependent of both variables hindering further correlations. For the tablets produced in 13 mm tooling by applying seven compression forces (from 2.26 to 16.06 kN), linearity between compression force and tensile strength was observed. The consolidation mechanism of the granule mixture could be elucidated using different compression pressures, in the range from 13.2 to 120.9 MPa. Heckel's model (out die method) pointed out the occurrence of brittle behavior under low pressures and plastic deformation beginning at 30.2 MPa. Mean yield pressure ( $P_y$ ) was 229.01 MPa, indicating that dry granulation conditions may have influenced the consolidation characteristics of the formulation. Tablets did not evidence any mechanical failures, such as lamination or capping, or anomalous weight variation in both tablet machine types. Upper and lower tablet surfaces images from ETM and RTM, analyzed by an image-analysis-software, showed differences between the granules distribution, suggesting the occurrence of percolation phenomenon. Different RTM speeds suggested the visco-plastic behavior of the formulation, since by slower rotation speeds tablet's tensile strength significantly increases, but the disintegration time was not affected. Tablets produced in RTM showed lower friability and porosity, which did not reflect on higher tensile strength, than those obtained by tablets of ETM. SDE release was not influenced by the type of equipment or operational conditions to which the compacts were submitted. Construction and operation differences between both tablet presses influenced the final product, since tablets with similar tensile strength, produced by distinct tablet machines, exhibited different quality parameters.

**Keywords:** *Phyllanthus niruri*, granulation, mechanical properties, Heckel equation, compression, eccentric tablet machine, rotary tablet machine.





## 1 INTRODUÇÃO

---





## 1.1 RELEVÂNCIA DO TEMA

O desenvolvimento de formas farmacêuticas comprimidos tem como fase imprescindível o conhecimento do desempenho do complexo farmacêutico no decorrer do ciclo de compressão. Para esta finalidade, encontram-se disponíveis máquinas de comprimir excêntricas ou alternativas e máquinas rotativas.

O alto rendimento das máquinas de comprimir rotativas é fator decisivo da sua utilização preponderante na indústria farmacêutica. As inovações na configuração estrutural destas máquinas objetivam obter aumento no rendimento dos processos de compressão, além da constante busca da melhoria da qualidade dos produtos (BELTRÁN; MACIAN, 1999). No entanto, as diferenças existentes entre o funcionamento destes equipamentos e das máquinas de comprimir excêntricas, não permitem a transposição indistinta de um complexo farmacêutico entre os dois tipos de aparelhos.

Assim, é importante que seja estabelecida uma relação entre os parâmetros que caracterizam a compressão em ambas as máquinas, excêntrica e rotativa, sob as condições mais similares possíveis (KONKEL; MIELCK, 1997). Para tal, o emprego de complexos farmacêuticos granulares, em relação às misturas pulveréas, mostra-se mais versátil para estudos comparativos de compressão entre estes equipamentos, pois possibilita o estudo e a avaliação de diversos parâmetros capazes de influenciar a qualidade do produto e do processo.

A presença de um componente majoritário na formulação, estando presente em alta concentração, influenciará significativamente as características tanto do complexo farmacêutico e do processo de compressão, quanto do comprimido obtido, como já foi verificado por outros autores (MARTINEZ-PACHECO e col., 1990; SCHMIDT; LEITRITZ, 1997). Neste sentido, produtos secos por aspensão, provenientes de extratos vegetais, além de representarem um modelo para esta situação, não encontram na literatura suporte adequado de conhecimentos.

No processo de fabricação de comprimidos é importante o aprofundamento do estudo da física do processo de compressão, ou seja, do entendimento e interpretação das forças decorrentes do processo, sua medição, sua reprodutibilidade e seus efeitos sobre o produto compacto elaborado, como por exemplo, alterações em suas propriedades intrínsecas, como dureza, friabilidade, tempo de desintegração e cedência (BELTRÁN; MACIAN, 1999).

Sendo assim, a hipótese deste trabalho embasa-se no questionamento da existência de diferenças nas características dos comprimidos obtidos a partir de granulados oriundos de granulação por via seca por desagregação, contendo alto teor de produto seco por aspensão de *Phyllanthus niruri*, produzidos em máquinas de comprimir excêntrica e rotativa.



2 OBJETIVOS

---





## 2.1 OBJETIVO GERAL

Verificar comparativamente o comportamento compressional de granulados contendo alta carga de produto seco por aspersão de *Phyllanthus niruri* L. em máquina de comprimir alternativa e rotativa.

## 2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Comparar as características dos produtos obtidos neste trabalho com produtos obtidos com protocolo de processamento similar (SOARES, 1997; COUTO, 2000; SOUZA, 2004; COUTO, 2005);
- Avaliar a influência de condições experimentais sobre os resultados do comportamento compressional de compactos obtidos em máquina universal de ensaios;
- Verificar o comportamento de deformação do complexo farmacêutico proposto com auxílio da equação de Heckel pelo método *out die*;
- Verificar quais os parâmetros ajustáveis das máquinas de comprimir alternativa e rotativa que influenciam a produção e as características dos comprimidos obtidos.
- Comparar o comportamento e as características dos comprimidos obtidos em máquinas de comprimir alternativa e rotativa;



### 3 REFERENCIAIS TEÓRICOS

---



O uso de plantas medicinais e de produtos destas derivados é uma prática milenar. Os conhecimentos científicos agregados com o tempo consolidaram o uso terapêutico destes produtos, o que conduziu a sua produção em escala industrial, representando um valor de mercado de cerca de US\$ 20 bilhões, com tendência de constante crescimento (WILDER, 2001; WORLD, 2002), conforme relata Pianowski (2007).

A área de desenvolvimento de fitoterápicos tem recebido crescente atenção no Brasil e em grande parte da América Latina, ambos por parte da comunidade acadêmica, despertando interesse da indústria farmacêutica (BASSANI e col., 2005; CALIXTO, 2005). O uso incorreto e de forma indiscriminada de plantas medicinais pode vir a trazer conseqüências negativas. Por isso, estudos realizados atualmente visam desenvolver fitomedicamentos com segurança, eficácia e especificações técnicas comprovadas e constantes, além de agregar maior valor tecnológico aos produtos (NISHIURA e col., 2004; CALIXTO, 2005).

No Brasil, em especial, foram instituídas políticas e legislações que estimulam o desenvolvimento tecnológico de medicamentos oriundos de plantas medicinais e o repasse ao setor produtivo (BRASIL, 2003b; 2005; 2006).

Vários países, compreendendo a importância desta classe de medicamentos, estabeleceram legislação específica para registro e comercialização (ZANG, 1998; MARQUES; PETROVICK, 2005). A legislação vigente no Brasil para a autorização de produção e comercialização de medicamentos fitoterápicos é a RDC ANVISA 48/2004 (BRASIL, 2004a).

### **3.1 *Phyllanthus niruri* L**

*Phyllanthus niruri* L., inscrita na F. Bras. IV (2003), planta medicinal popularmente conhecida por erva-pombinha, arrebeta-pedra, quebra-pedra e falso quebra-pedra, é pertencente à família Euphorbiaceae. No Brasil, suas partes aéreas são utilizadas na forma de infuso e de decocto e seu uso tradicional está relacionado ao tratamento da urolitíase (cálculos renais) (SIMÕES e col., 1995; CALIXTO e col., 1998; GILBERT e col., 2005).

### 3.1.1 Aspectos Fitoquímicos

Estudos fitoquímicos relatam dentre os compostos presentes na *P. niruri* alcalóides, cumarinas, fenóis, flavonóides, lignanas, lipídeos, taninos e triterpenos (COUTO, 2005; GILBERT e col., 2005). Estes autores apresentam revisões aprofundadas sobre este aspecto. De divulgação posterior àquelas obras, pode ser citado o isolamento de dois polissacarídeos do extrato etanólico da planta inteira, caracterizados como xilanas (MELLINGER e col., 2005) e do 1-O-galoil-6-O-luteoil- $\alpha$ -D-glicosídeo do extrato aquoso (SUBEKI e col., 2005). No entanto, a grande maioria dos produtos isolados permanece estruturalmente desconhecida, impossibilitando a atribuição de suas ações farmacológicas referenciadas no uso terapêutico (SOUZA, 2004).

### 3.1.2 Aspectos Farmacológicos

Na medicina popular, a utilização terapêutica de *P. niruri* é relatada para casos de asma, bronquite, infecções intestinais, diabetes, icterícia e hepatite B. No Brasil, porém, seu uso está principalmente relacionado aos efeitos em infecções genitourinárias (CALIXTO e col., 1998).

A grande maioria dos estudos com *P. niruri* está concentrada no isolamento de novas substâncias e a constatação de suas atividades farmacológicas (BHATTACHARJEE; SIL, 2007). A investigação da atividade farmacológica de *P. niruri*, seja ela de seus extratos ou de substâncias isoladas, é realizada intensamente e possui como objetivos a comprovação do uso popular ou a busca de novas ações farmacológicas e dos mecanismos pelas quais estas ocorrem.

Segundo revisões realizadas por Couto (2005) e Gilbert e colaboradores (2005), várias atividades farmacológicas são atribuídas a diferentes preparações farmacêuticas de *P. niruri*. A atividade baseada em dados clínicos, e onde se concentra também a justificativa para seu uso popular no Brasil, advém da capacidade do extrato da planta em inibir o crescimento de oxalato de cálcio nos rins. Extratos hidroetanólico e metanólico da planta inteira seriam responsáveis por atividade antinociceptiva. Outras atividades atribuídas aos extratos aquoso e orgânico

das partes aéreas de *P. niruri* são antimalárica, antiespasmódica, hipoglicemiante, de inibição da atividade da enzima DNA-polimerase do vírus da hepatite B e de inibição da ECA (enzima conversora de angiotensina).

Para produtos isolados identificados em *P. niruri* como securinina, nirusídeo e ácido gálico são atribuídos atividades estimulantes do SNC, inibição da transcriptase reversa do vírus HIV-1 e antioxidante, respectivamente.

Estudo realizado por Nishiura e colaboradores (2004) objetivou verificar o efeito da administração de cápsulas, três vezes ao dia, contendo 450 mg de extrato seco aquoso liofilizado a 2 %, sobre os efeitos relacionados à formação de cálculos renais, em um ensaio *in vivo* randomizado. Apesar de não terem encontrado evidências de eliminação dos cálculos renais durante os três meses de estudo, foi verificada significativa diminuição da concentração de cálcio na urina dos pacientes tratados, efeito relacionado à urolitíase.

Couto (2005) avaliou a atividade antiedematogênica e antialodínica do extrato seco de soluções extrativas de *P. niruri* demonstrando que apenas extratos secos provenientes das partes aéreas da planta são ativos nas primeiras horas de administração (100 mg/kg, via oral) para estas atividades.

### 3.1.3 Estudos Tecnológicos

Estudos de desenvolvimento tecnológicos com *P. niruri* vêm sendo realizados no Programa de Pós-Graduação desta Instituição envolvendo o controle de qualidade da matéria-prima vegetal a partir do seu cultivo (COUTO, 2005), padronização do processo de extração, desenvolvimento de produto seco por aspensão (**PSA**) (SOARES, 1997), viabilidade de obtenção de granulado por via seca por desagregação (COUTO, 2000) e por via úmida (SOUZA, 2004) contendo teor elevado de **PSA**, de comprimidos (SOUZA, 2004; COUTO, 2005) e produtos revestidos (SOUZA e col., 2005), assim como da avaliação e validação de métodos analíticos (SILVA, 1999). Da mesma forma, foram elaborados protocolos de avaliação da qualidade partindo da matéria-prima vegetal até as formas farmacêuticas finais,

utilizando como marcador químico o ácido gálico (SOUZA e col. 2002), cuja interação com excipientes farmacêuticos foi investigada em estudo de pré-formulação (LONGHINI e col., 2005). Informações mais específicas sobre os estudos tecnológicos serão abordadas no decorrer do trabalho, em especial na discussão dos resultados.

### 3.2 FORMAS FARMACÊUTICAS SÓLIDAS EM FITOMEDICAMENTOS

Ao pensar em uma forma farmacêutica proveniente de soluções extrativas vegetais, é importante prestar atenção nos pontos críticos encontrados durante sua preparação e seu armazenamento, e também os passos necessários para eliminar esses obstáculos e chegar a uma formulação de qualidade facilmente reproduzível em escala industrial em termos de viabilidade farmacêutica (CRIPPA, 1978; BASSANI e col., 2005).

Na tecnologia de obtenção de fitoterápicos, a técnica de secagem por aspersão é largamente empregada com o intuito de obter produtos com melhores características tecnológicas e de estabilidade. Neste sentido, a aplicação desta técnica vem ganhando destaque na produção de extratos secos vegetais, em especial neste Programa de Pós-Graduação (SENNA, 1993; CAMPOS, 1996; CARVALHO, 1997; DE SOUZA, 1997; SOARES, 1997; HEBERLÉ, 2000).

Em geral, os produtos secos por aspersão (**PSA**) de extratos vegetais, mostraram-se muito finos, leves, de baixa compressibilidade e fluxo pobre, além de apresentarem-se higroscópicos, como é o caso do **PSA** de *P. niruri* (SOARES, 1997), levando à otimização de formas farmacêuticas sólidas compactas, tais como comprimidos.

No entanto, a produção de comprimidos por compressão direta requer que os constituintes da formulação exibam, especialmente, fluxo e compressibilidade adequados (ROCKSLOH e col., 1999). As características mecânicas do **PSA** podem ser melhoradas pela adição de adjuvantes adequados. Porém, para o **PSA** de *P. niruri* produzido em equipamento de secagem com aspersor pneumático em escala de bancada, Couto (2000)

constatou a inviabilidade destes complexos farmacêuticos para a compressão direta, tendo em vista a elevada concentração de adjuvantes na formulação.

Sendo assim, a granulação representa uma estratégia tecnológica possível de ser aplicada para a obtenção de materiais particulados com características satisfatórias de fluxo e de compressibilidade. A granulação densifica a mistura de pós, evita a segregação de partículas finas, melhora a homogeneidade do conteúdo, permitindo, ainda, direcionar a granulometria e estrutura do produto (COUTO e col., 2000; HORISAWA e col., 2000; IVENSON e col., 2001; TUNÓN; ALDEBORN, 2001).

A granulação de pós por via seca tem se tornado tópico importante de pesquisa, uma vez que é uma técnica de fácil execução, passível de poucas perdas de matéria-prima durante o processo e a mais econômica (KLEINEBUDDE, 2004; SUMMERS; AULTON, 2005). É empregada quando o fármaco apresenta sensibilidade frente à umidade e/ou à temperaturas elevadas, ou quando é excessivamente solúvel nos líquidos comumente utilizados durante o processo de granulação por via úmida. O controle da umidade nos granulados é importante a fim de evitar problemas relacionados à produção dos comprimidos, tais quais laminação ou descabeçamento e aderência dos materiais aos punções (RITSCHER; BAUER-BRANDL; 2002).

A adição de aglutinantes secos à mistura de pós que se vai granular, quando necessária, assegura coesão adequada entre as partículas na fase de compactação para obtenção dos briquetes ou lingotes, realizada por prensas mecânicas ou compactadores de rolos, respectivamente. O processo é seguido pela moagem deste material e pela seleção do granulado na faixa granulométrica desejada (LE HIR, 1997; SUMMERS; AULTON, 2005; VOIGT, 2005).

Na granulação por via seca, a coesão estrutural da forma compacta dos produtos intermediários (briquetes ou lingotes) bem como dos granulados originados é resultante da ligação das partículas pulveréas entre si. Os mecanismos pelas quais isto ocorre estão baseados na formação de pontes intermoleculares, causadas pelo aumento da pressão de compactação, a

qual leva à aproximação das superfícies das partículas primárias, facilitando a ação de forças de van der Waals; na presença de filme líquido na superfície das partículas, originado pela pressão de compressão que gera energia no leito de pó; e/ou no mecanismo de deformação do material pulveréneo, seja ele elástico, plástico ou fragmentativo (MILLER, 1997; SUMMERS; AULTON, 2005)

Guiado por estas considerações, Soares (2002) produziu granulados por via seca de **PSA** de *Maytenus ilicifolia* através do emprego de compactadores de rolos e de prensa mecânica, utilizando como adjuvantes de formulação celulose microcristalina, croscarmelose sódica, dióxido de silício coloidal e estearato de magnésio. O processamento tecnológico levou a produtos granulares com características de fluxo e compressibilidade adequados.

Petrovick, G.F. (2006) verificou a partir do PSA de *Achyrocline satureioides* a viabilidade de obtenção de granulado revestido, produzido por via seca, tendo optado pela adição de celulose microcristalina à formulação dos briquetes, pois, sem ela, o briquete apresentou escurecimento. Os granulados originados apresentaram características de compactação e fluxo melhores que o **PSA** de origem e foram passíveis de revestimento em leito fluidizado. Houve também a tentativa de granulação por via úmida em leito fluidizado, que ficou inviabilizada pela reduzida granulometria do **PSA** e limitações do equipamento.

Produtos intermediários granulares de **PSA** de *P.niruri*, com propriedades tecnológicas favoráveis à compressão, foram desenvolvidos em trabalhos realizados por Couto (2000) e Souza (2004), fazendo uso da técnica de granulação por via seca por desagregação em prensas mecânicas. Granulados por via úmida de **PSA** foram obtidos por Souza e colaboradores (2007) tendo sido utilizado como aglutinante um polímero metacrílico, Eudragit<sup>®</sup> E, a fim de melhorar as características de fluxo e compressibilidade, mas principalmente de sensibilidade frente à umidade do produto formado.

No entanto, ao se objetivar a produção de um comprimido com alta carga de componente ativo com características tecnológicas desfavoráveis, como é o caso de extratos vegetais secos, constata-se a necessidade da adição de adjuvantes na formulação para que o comprimido apresente características tecnológicas adequadas. Os adjuvantes serão responsáveis pela formação de pontes que manterão as partículas da formulação unidas após a compressão, pela não-aderência do produto às superfícies das ferramentas de compressão, pela diminuição das forças de fricção do compacto já formado durante a fase de ejeção, pela desintegração do compacto e pela cedência dos ativos, entre outras funções (RITSCHHEL; BAUER-BRANDL; 2002).

A adição de adjuvantes à formulação deve-se ao fato que comprimidos, em sua maioria, apresentam características que, de certa forma, são opostas, pois de um lado devem ser adequadamente estáveis mecanicamente e por outro lado devem ter a capacidade de rapidamente desintegrarem no meio líquido ao qual são submetidos. As pontes de ligação almejadas durante a compressão são rompidas durante a desintegração (RITSCHHEL; BAUER-BRANDL; 2002).

Em se tratando de um componente ativo granulado que necessita da adição de adjuvantes, uma das estratégias a seguir deve considerar o emprego da mistura destes na forma de granulado. A obtenção de um complexo farmacêutico, cujos componentes são granulados, seja essa granulação feita através de métodos distintos ou não, irá minimizar a segregação dos componentes da mistura. Este efeito ainda pode ocorrer quando as partículas dos granulados apresentarem forma, tamanho e/ou densidade distintos (TWICHELL, 2005).

A granulação por via úmida é uma técnica bastante empregada na indústria farmacêutica e é aplicada para produtos capazes de serem submetidos às condições das etapas deste processo, como a molhagem e a secagem, especialmente (COUTO e col., 2000). Devem ser produtos que se apresentam estáveis frente a estas condições, características estas que

produtos secos de extratos vegetais normalmente não possuem, conforme constatado nos trabalhos citados anteriormente.

Dentre as formas farmacêuticas de uso oral, os comprimidos são as mais comuns. Pode-se afirmar que 40 % dos fármacos em desenvolvimento serão produzidos na forma de comprimidos (ALDEBORN, 2005; VOIGT, 2005), frequência igualmente constatada entre os produtos constantes na RENAME (BRASIL, 1998)<sup>1</sup>.

Em se tratando de estudos de formulação de comprimidos, cujo principal componente são extratos secos vegetais, é mais comum a abordagem quanto à avaliação da influência dos adjuvantes de formulação sobre algumas características dos comprimidos como dureza, friabilidade, tempo de desintegração e cedência (LINDEN e col., 2000; SOUZA e col., 2001; ONUNKWO e col., 2004, SOARES e col., 2005b). São encontrados também trabalhos, em especial desenvolvidos neste Programa de Pós-Graduação, que apresentam estudos de física da compressão de extratos secos vegetais (SOUZA e col., 2006; COUTO, 2005; SOARES e col., 2005a), de influência de modificações de velocidade e força de compressão sobre as características dos comprimidos (SOARES e col., 2003) e revestimento de comprimidos de **PSA** de *P. niruri* utilizando polímero Eudragit® E com a finalidade de proteção frente à umidade (SOUZA e col., 2005).

### 3.3 MÁQUINAS DE COMPRIMIR

O princípio de construção das máquinas de comprimir pode alterar as características do produto obtido, mesmo partindo-se dos mesmos complexos farmacêuticos (ARMSTRONG; PALFREY, 1989). As diferenças entre os comprimidos obtidos em máquinas de comprimir excêntricas e rotativas decorrem do fato de que as máquinas rotativas, além de operarem em alta velocidade, o que diminui o tempo de exercício da força de compressão do material a ser compactado, exercem pressão em ambas as faces do material, causando uma distribuição mais homogênea do grau de

---

<sup>1</sup> Levantamento realizado em 2005 pelo Farm. Elias Guilherme Schunck, monitor da disciplina de Tecnologia Farmacêutica IF, a quem a autora agradece.

densificação no comprimido (VOGEL; SCHMIDT, 1993; KONKEL; MIELCK, 1997).

Alguns fatores são levados em conta quanto à escolha destas máquinas no setor de pesquisa e desenvolvimento, tais como custos de aquisição, de funcionamento e de manutenção. A quantidade de jogos de ferramentas de compressão, o tamanho dos lotes de produto durante a fase de desenvolvimento e a disponibilidade de pessoal treinado são alguns dos pontos a serem estudados (RITSCHER; BAUER-BRANDL; 2002).

As principais diferenças entre as máquinas de comprimir excêntricas e rotativas estão sumarizadas na tabela 3.1:

Tabela 3.1: Diferenças de construção e funcionamento dos dois tipos de máquinas de comprimir (RITSCHEL; BAUER-BRANDL; 2002, PALMIERI e col., 2005; PETROVICK, P.R, 2006)

Característica		Máquina excêntrica	Máquina rotativa
Elemento de transmissão da força		Disco excêntrico	Rodetes (1 ou 2 pares)
Exercício da força		O punção superior se move durante a compressão, enquanto que o punção inferior permanece imóvel.	Os rodetes de compressão praticam a mesma força de compressão para ambos os punções.
Momento de exercício da força máxima		Ao alcançar o deslocamento (penetração) máximo, o punção superior retoma imediatamente o movimento vertical ascendente.	Ambos os punções penetram na matriz e permanecem exercendo pressão, durante determinado período em contato com o material. Nesta fase ocorre o <i>dwell time</i> <sup>a</sup> .
Pré-compressão		Não é possível	Possível
Ferramentas de compressão		Um conjunto de punções superior e inferior e uma matriz, sendo ferramentas fixas. O número de pinos do punção depende do tamanho da matriz e do diâmetro e forma do punção	Presença de 3 – 76 conjuntos móveis de ferramentas de compressão dispostos na mesa giratória
Sistema de alimentação do complexo farmacêutico		A matriz permanece na mesma posição, enquanto que o alimentador se movimenta para frente e para trás. Não utiliza acessório, como o distribuidor	O funil alimentador permanece imóvel, enquanto que o coroa com as matrizes se movimenta sob o alimentador. Pode ter de 1 a 3 alimentadores e distribuidores.
Sistema de ejeção		Ocorre pela ascensão do punção inferior e a movimentação do alimentador	Ascensão do punção inferior proporcionado pela rampa em plano inclinado
Controles	Registro do processo	Possível	Possível
	Auto-regulagem	Não é possível	Possível
Rendimento <sup>b</sup>		1.000 comprimidos/hora	60.000 a 1.000.000 comprimidos/hora

<sup>a</sup>: *dwell time*: tempo de residência = tempo de manutenção de força compressional constante; <sup>b</sup>: valor dependente da quantidade de ferramentas de compressão ou pinos do punção e velocidade de trabalho da máquina de comprimir

A fase de alimentação do complexo farmacêutico (**CF**) para dentro da matriz em máquinas alternativas é feito no momento em que o punção superior está no seu deslocamento máximo (ou mais alto), e o punção inferior delimita o volume da câmara de compressão estipulado para o peso desejado do produto. Neste momento, o alimentador desliza sobre a mesa e ao encontrar o orifício da matriz, deposita o material e em seguida retoma o movimento de retorno enquanto que o punção superior inicia seu movimento para dar início à compressão (RITSCHHEL; BAUER-BRANDL, 2002; PETROVICK, P.R., 2006).

Nas máquinas rotativas, a fase de alimentação é realizada de forma diferenciada. Após esta fase, faz-se necessária a dosagem, já que o enchimento inicial da matriz não diz respeito ao peso desejado do comprimido. Ao final da fase, de alimentação o punção inferior está na sua posição mais baixa, quando o volume da câmara de compressão é máximo. Com a câmara de compressão preenchida pelo **CF**, é necessário que o punção inferior seja levantado para que seja retirado o excedente de **CF** para que permaneça na câmara apenas o necessário para o peso requerido do comprimido. A torre então gira para que a cabeça do punção inferior atinja um anteparo com altura pré-determinada, o qual é movimentado para ajuste ao peso especificado. Assim, uma porção do complexo farmacêutico dentro da matriz é retirada com auxílio de um raspador acoplado à grade distribuidora da máquina (RITSCHHEL; BAUER-BRANDL, 2002; PETROVICK, P.R., 2006).

O bom fluxo do material a ser comprimido se torna cada vez mais relevante na obtenção de comprimidos de massa e dose homogêneas, considerando a velocidade de trabalho das máquinas de comprimir rotativas, cujo tempo da fase alimentação pode alcançar frações de milissegundos. Ainda assim, boas características de fluxo são indispensáveis para materiais a serem comprimidos em máquinas excêntricas, mesmo que trabalhem em velocidades inferiores às rotativas.

Em máquinas de comprimir rotativas, o evento de compressão consiste de três etapas. A primeira é a fase de compactação/densificação,

caracterizada pela penetração dos punções dentro da matriz, causada pelo contato de suas cabeças com os rodetes de compressão, mantendo os punções em movimento vertical e horizontal. Na segunda fase, durante o tempo de residência (*dwell time*), nenhum movimento vertical ocorre enquanto que a porção plana da cabeça dos punções está em contato com os rodetes de compressão da máquina. O tempo de residência representa o tempo no qual a distância entre as superfícies de compressão dos punções permanece mínima e constante. Finalmente, a terceira etapa, dita fase de descompressão ou relaxação, acontece quando os punções perdem o contato com os rodetes, não exercendo mais força sobre o comprimido, permitindo, assim, sua recuperação volumétrica (VOGEL; SCHMIDT, 1993).

As diferenças na engenharia da construção destas duas classes de máquinas levam a produtos distintos. De um modo geral, comprimidos produzidos em máquinas excêntricas são menos porosos, com maior tempo de desintegração, mais duros e mais friáveis, quando comparados a comprimidos oriundos de máquinas rotativas (RITSCHEL; BAUER-BRANDL, 2002).

Nos últimos anos, as inovações em máquinas de comprimir de alta velocidade buscam obter aumento no rendimento dos processos de compressão e, paralelamente, obter produtos com melhor qualidade e confiabilidade, mediante a utilização de controles aplicados a elas (BELTRÁN; MACIAN, 1999).

A correta instrumentação e aquisição dos dados tornam possível a determinação da inclinação dos punções, da força aplicada, bem como deformações do complexo farmacêutico, da máquina e das ferramentas de compressão em função da força aplicada (MATZ e col., 1999).

### **3.3.1 Física da compressão**

Sobre o tema, partiu-se de revisão publicada por Soares e Petrovick (1999).

A compressibilidade de um material particulado é definida pela sua propensão, quando em espaço confinado, a reduzir de volume quando lhe é aplicada uma força. Inicialmente ocorre o rearranjo das partículas dentro da matriz, característica dependente do sistema de empacotamento das partículas, seguida da redução dos espaços interparticulares sob ação da força aplicada (ALDEBORN, 2005). Dessa forma, a compactação do material é dada pela densificação, isto é por redução de volume, e consolidação, ou seja, pelo estabelecimento de ligações entre as partículas (RITSCHHEL; BAUER-BRANDL, 2002).

A avaliação do comportamento compressional de pós e granulados se mostra interessante a fim de determinar o mecanismo de densificação que envolve o processo de redução de volume. Esta deformação, promovida pela força aplicada, pode ser do tipo elástica, plástica ou destrutiva, isto é, por fragmentação, sendo que as duas primeiras são dependentes da força e do tempo, enquanto que a última é subordinada somente à força aplicada. As propriedades dos comprimidos obtidos são influenciadas pelas características de deformação das matérias-primas empregadas (VOIGT, 2005; ALDEBORN, 2005). Sendo assim, estudos de comportamento compressional são importantes ferramentas na seleção das propriedades críticas dos adjuvantes empregados no processo de fabricação e na avaliação de sua habilidade de serem transformados em comprimidos (FICHTER e col., 2005).

Através da utilização de máquinas instrumentadas é possível gerenciar o processo de compressão durante a fabricação e avaliar o perfil compressional dos produtos. Podem ser obtidas diferentes medidas de força, quais sejam as forças de compressão, de ejeção, residual, de expansão, na parede da matriz e de aderência. Além disso, perfis de alteração da força de compressão, em função da movimentação dos punções por tempo ou pelos seus deslocamentos, são passíveis de registro (SOARES; PETROVICK, 1999).

A figura 3.1 apresenta, graficamente, características de força e deslocamento do punção superior em função do tempo, em ambas as

máquinas de comprimir, durante a fase de compressão, cuja velocidade de trabalho é a mesma (25 rotações por minuto – rpm).

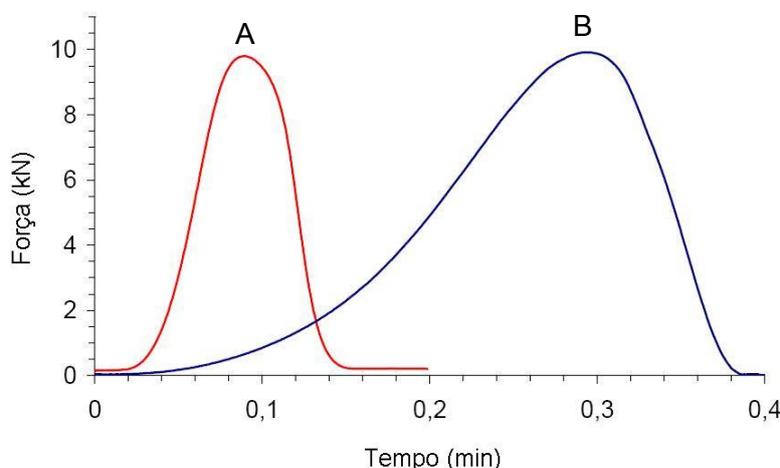


Figura 3.1: Características de força do punção superior de máquina rotativa (A) e de máquina alternativa (B) durante a fase de compressão (BRAUN, 2003)

Para a mesma velocidade de compressão e para a mesma força aplicada, verifica-se que o ciclo de compressão como um todo é mais prolongado em máquina alternativa (B) do que em máquina rotativa (A). Nota-se que na máquina alternativa a fase de compressão apresenta aumento lento da força de compressão até o alcance da força máxima, seguida de rápida queda, indicando que a força máxima é aplicada durante curto espaço de tempo. O tempo total do ciclo em máquina rotativa é menor do que a metade do apresentado na máquina alternativa. A minimização dos possíveis efeitos desta condição, especialmente para materiais com deformação dependentes do tempo, se dá pela aplicação de força de forma bilateral (dos punções superior e inferior) ao complexo farmacêutico e pela presença do *dwell time*.

Esta comparação pode ser mais facilmente observada no diagrama da pressão de compressão em função do deslocamento do punção superior (figura 3.2). Palmieri e colaboradores (2005) confirmaram, ao analisar o comportamento de Avicel® PH 102, o curtíssimo espaço de tempo de exercício da força máxima em máquina alternativa, enquanto que na máquina rotativa a manutenção da pressão máxima de compressão ocorre num

intervalo de tempo mais longo. O trabalho exercido pela máquina rotativa, no ciclo compressional, é menor.

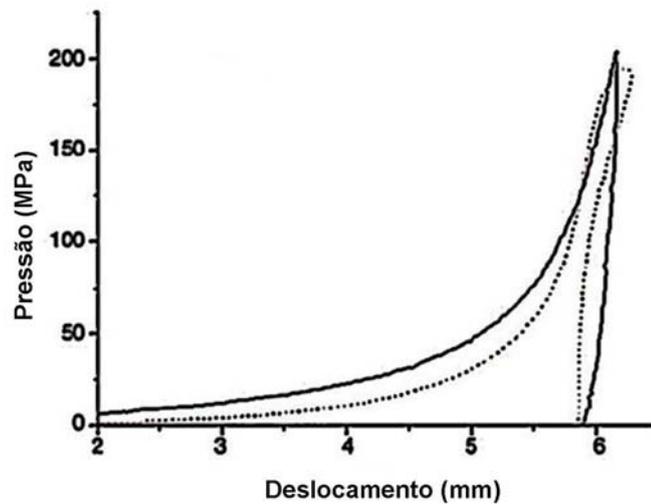


Figura 3.2: Diagrama da pressão em função do deslocamento do punção superior do Avicel<sup>®</sup> PH 102 em máquinas alternativa (—) e rotativa ( - - ) (PALMIERI e col., 2005)

Em protocolos de desenvolvimento de comprimidos, o emprego de perfis que relacionam a dureza ou a resistência à tensão do compacto com a força aplicada é essencial ao estudo da avaliação do trabalho compressional dos materiais, a fim de avaliar características relacionadas à capacidade do complexo farmacêutico em gerar a forma farmacêutica. A maioria dos perfis apresentados segue a teoria de que quanto maior a força de compressão, maior a dureza do comprimido (RITSCHHEL; BAUER-BRANDL, 2002). Sonnergaard (2006) avaliou o perfil de compactabilidade de três sais sódicos inorgânicos (carbonato de sódio, cloreto de sódio e bicarbonato de sódio) através do relacionamento da resistência à tensão à força de compressão demonstrando os distintos perfis de compactabilidade destes sais. O autor indica o bicarbonato de sódio como sendo o material com menor capacidade de coesão, pois a reta obtida apresenta a menor inclinação. Quanto menor a inclinação, menor é a variação da resistência à tensão do compacto formado e, conseqüentemente, menor seria a capacidade do material de formar um produto coeso e compacto quando submetido à compressão.

A relação entre a redução do volume do **CF** e a força ou a pressão aplicada durante a compressão vem a ser a principal forma de representação

do processo de compressão com o auxílio de suporte matemático. Juntamente com estes parâmetros incluem-se constantes físicas definidas. Dentre as equações que representam este fenômeno físico, a equação de Heckel é largamente utilizada para expressar a relação da porosidade dos comprimidos em função da pressão aplicada, considerando que a redução dos espaços vazios obedece a uma cinética de primeira ordem (SOARES; PETROVICK, 1999; ALDEBORN, 2005), conforme apresentada a seguir (equação 3.1):

$$\ln\left(\frac{1}{1-D}\right) = KP + A \quad (\text{eq. 3.1})$$

Onde,  $D$  corresponde à densidade relativa do compacto,  $K$  e  $A$  são constantes que podem ser determinadas graficamente, respectivamente, da inclinação e da interceptação da extrapolação linear a partir da curva de Heckel. O termo  $A$  está relacionado ao rearranjo e a fragmentação das partículas e  $P$  refere-se à pressão de compressão aplicada. Já  $K$  descreve a deformação das partículas durante a compressão e pela recíproca de  $K$  pode-se obter a pressão média de deformação  $P_y$ .

Além dos parâmetros acima citados, que são obtidos da porção linear da curva de Heckel, outros dados são extraídos da porção inicial do gráfico, que representa os fenômenos resultantes do exercício de baixas pressões. Esta porção da curva é atribuída ao rearranjo das partículas, cuja extensão pode ser calculada fazendo-se uso da relação:

$$D_B = D_A - D_0 \quad (\text{eq. 3.2})$$

Onde  $D_B$  é a densidade relativa de fragmentação, representando o aumento da densidade relativa do compacto devido ao rearranjo das partículas;  $D_A$  é a densidade relativa extrapolada do intercepto ( $A$ ), que é calculada pela relação  $D_A = 1 - \exp(-A)$  e  $D_0$  é a densidade relativa inicial quando a pressão de compactação é igual a zero, no intercepto  $A_0$ , calculada por  $D_0 = 1 - \exp(-A_0)$ .

Sob o ponto de vista do princípio do método do modelo de Heckel, há duas formas de sua aplicação. Um deles é executado durante a compressão,

chamado de método *in die* ou *at pressure*, no qual é realizada a avaliação da porosidade do compacto para cada uma das forças do ciclo de compressão no qual ele está sendo formado. O outro é efetuado após a compressão, pela avaliação da porosidade do comprimido ejetado, método *out die*, neste caso, há a necessidade da produção de compactos em diferentes forças de compressão. A principal diferença entre os dois métodos baseia-se, respectivamente, na presença ou na ausência da avaliação do comportamento elástico do material na fase de descompressão (SOARES; PETROVICK, 1999; RITSCHHEL; BAUER-BRANDL, 2002; ALDEBORN, 2005).

Estudos de compressão com extratos secos vegetais são escassos, dando maior ênfase à avaliação de fármacos e adjuvantes de compressão direta. Em sua maioria, utilizam a equação de Heckel como ferramenta para a elucidação do mecanismo de densificação de adjuvantes comumente utilizados, tais como celulose microcristalina, fosfato dicálcico e lactose (ROBERTS; ROWE, 1985; ARMSTRONG; PALFREY, 1989; KONKEL; MIELCK, 1997; KIEKENS e col., 2004) e para a determinação da porosidade dos adjuvantes nas diferentes forças de compressão e velocidades da máquina (SCHMIDT; LEITRITZ, 1997).

O comportamento compressional do produto seco por aspensão (**PSA**) de *Phyllanthus niruri*, aliado também à influência de adjuvantes, foi avaliado por Souza e colaboradores (2006), indicando apresentar deformação predominantemente plástica, com pressão média de deformação ( $P_y$ ) de 111,60 MPa. Resultado semelhante foi observado por Soares (2002) para o **PSA** de *Maytenus ilicifolia*, obtendo  $P_y = 158$  MPa. Soares e colaboradores (2005) verificaram que granulados produzidos por via seca a partir do produto seco por aspensão de *M. ilicifolia* apresentaram pressão média de deformação superior ao do **PSA** de origem.

Para granulados de **PSA** de *P. niruri*, obtidos por via seca e por via úmida, Souza (2004) verificou comportamentos diferenciados. Enquanto que o granulado por via úmida apresenta comportamento predominantemente

plástico, o granulado por via seca mostrou, simultaneamente, deformações plástica e fragmentativa.

Há controvérsias quanto à aplicabilidade do método de Heckel para materiais porosos, tais como granulados, por não ser levada em consideração a porosidade intragranular (ALDEBORN, 2005). No entanto, Couto (2005), ao avaliar o comportamento compressional de granulados obtidos por via úmida, contendo misturas binárias de celulose microcristalina, com os desintegrantes croscarmelose sódica, amidoglicolato de sódio ou crospovidona, em proporções pré-fixadas, obteve resultados de pressão média de deformação para os granulados muito semelhantes ao encontrado na literatura para estes adjuvantes no estado de pó. Encontram-se também referências sobre a aplicação do modelo de Heckel a materiais tais como *pellets* de paracetamol (BRAUN, 2003) e granulados obtidos por via seca de carbonato de magnésio (FREITAG; KLEINEBUDE, 2003). Por outro lado, trabalhos relatando o comportamento de densificação de complexos farmacêuticos de misturas binárias de granulados, em especial obtidos a partir de dois processos de granulação, não foram encontrados.

A investigação das variáveis do processo de compressão, como o formato e diâmetro do punção e a altura da coluna de pó (KIEKENS e col., 2004), assim como a correta avaliação da densidade dos materiais em estudo (SONNERGAARD, 2000) são fatores importantes que apresentam influência sobre comportamento compressional quando avaliado pelo modelo de Heckel.

A determinação do índice de recuperação elástica (*Elastic Recovery Index – ERI*) foi proposta por Çelik (1992), que sugeriu que materiais com valores altos de ERI são passíveis de causar laminação e descabeçamento. A tendência à recuperação elástica de comprimidos de oito produtos farmacêuticos obtidos em máquina de comprimir rotativa indicou que é na fase de descompressão onde se pode identificar a tendência ao aparecimento destes defeitos, que fica mais prolongada caso o material possua elevada recuperação elástica. Materiais como o paracetamol e o amido são substâncias conhecidas por produzirem comprimidos com estas

características insatisfatórias, enquanto que o sorbitol e o fosfato dicálcico didratado apresentam fase de descompressão reduzida, demonstrando com isto, baixa recuperação elástica (VOGEL; SCHMIDT, 1993).

No entanto, apesar das vantagens apresentadas pelas máquinas de comprimir excêntricas, em especial no que diz respeito a sua aplicabilidade em estudos de pré-formulação e a possibilidade de instrumentação e calibração, elas não são capazes de reproduzir as condições de compressão das máquinas rotativas. Além disso, podem existir consideráveis diferenças na velocidade relativa de deslocamento do punção superior comparando a baixa velocidade de compressão das máquinas excêntricas às altas velocidades atingidas pelas rotativas. Uma vez que a formação do compacto é baseada também em propriedades plasto-elásticas tempo-dependentes, a velocidade do processo pode promover efeitos consideráveis na compactação do **CF** e nas tendências à laminação e ao descabeçamento (PALMIERI e col., 2005).

Com o auxílio de curvas da força em função do tempo (figura 3.3) é possível a investigação do mecanismo de compactação de complexos farmacêuticos em máquinas de comprimir. Neste caso, a avaliação das características de deformação dos materiais investigados é baseada no quociente das áreas sob a curva. Se o material possui comportamento plástico, a força aplicada pelo punção em seu ponto de penetração máximo no material durante o tempo de residência (A2 e A3, figura 3.3 I e II) apresentará uma pequena redução (figura 3.3 I), o que não ocorrerá caso o material possua comportamento fragmentativo/destrutivo (figura 3.3 II). As áreas A5 e A6, dentro do tempo de residência, são obtidas pelo desenho de uma linha paralela ao eixo da variável tempo no início e no final do tempo de residência. Dessa maneira, pela assimetria da curva força/tempo durante o tempo de residência, ou pelo quociente A6/A5 é possível quantificar a deformação plástica do material (VOGEL; SCHMIDT, 1993).

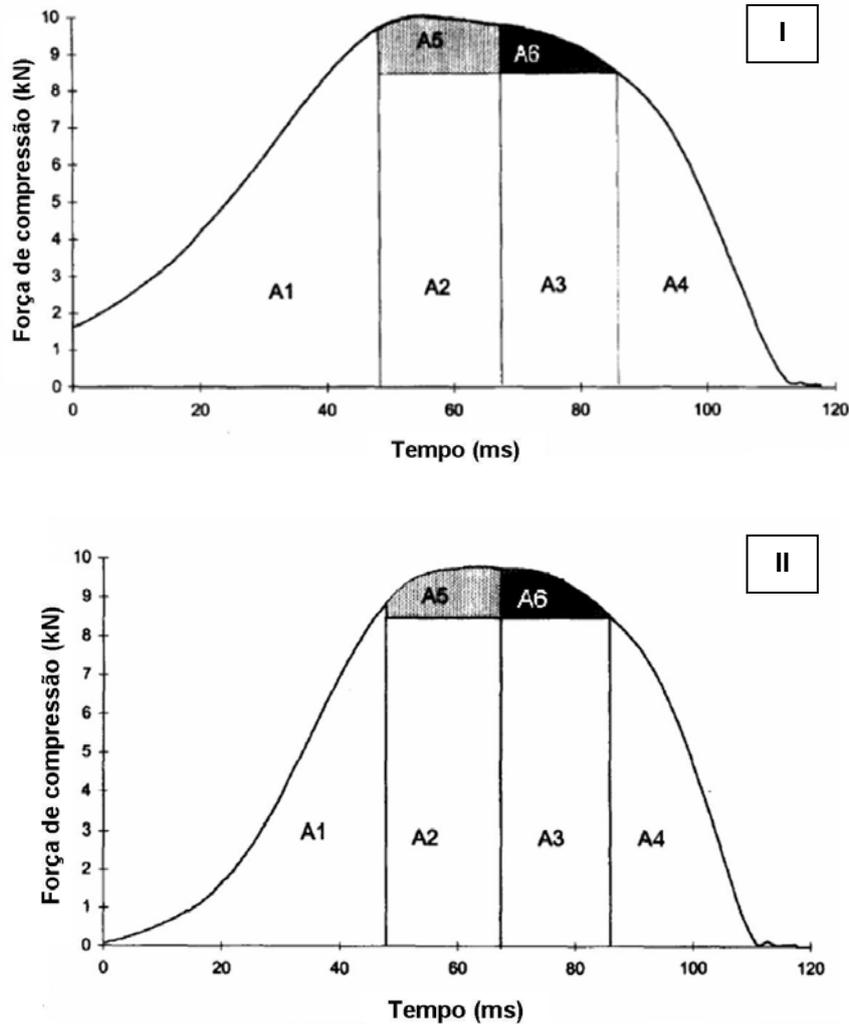


Figura 3.3: Curva força/tempo de (I) Avicel<sup>®</sup> PH 102 e (II) Emcompress<sup>®</sup> DH mostrando a fase de compressão (A1), tempo de residência (A2 + A3) e a fase de decompressão (A4), avaliado em máquina de comprimir rotativa (SCHMIDT; LEITRITZ, 1997)

Não são verificadas diferenças no mecanismo de densificação de adjuvantes farmacêuticos comumente empregados, como celulose microcristalina, lactose monoidratada e fosfato dicálcico didratado, quando comparados resultados obtidos em máquinas excêntricas e rotativas utilizando condições de compressão as mais semelhantes possíveis em ambas as máquinas de comprimir (PALMIERI e col., 2005), uma vez que o tipo de deformação não se mostra marcadamente dependente da velocidade da máquina (VOGEL; SCHMIDT, 1993). Porém, a presença do tempo de residência possui influência sobre a porosidade dos comprimidos,

principalmente se o material em questão possui deformação tempo-dependente, como é o caso da celulose microcristalina. O tempo de residência e a inclinação dos punções (*punch tilting*) parecem ser os parâmetros principais que determinam as diferenças dos comprimidos entre as duas máquinas (PALMIERI e col., 2005).

A significância da influência da velocidade da máquina de comprimir sobre o comportamento compressional de complexos farmacêuticos é, ainda, controversa. Vogel e Schmidt (1993) sugerem que o tipo de deformação não é afetado pela velocidade da máquina, enquanto que Konkel e Mielck (1997) verificaram que para alguns adjuvantes como estearato de magnésio, Cellactose<sup>®</sup>, Karion<sup>®</sup> Instant Pharma, Pharmcompress<sup>®</sup>, Tablettose<sup>®</sup> e Vivacel<sup>®</sup> 200, as maiores diferenças entre as duas máquinas, quanto ao perfil de redução de volume da coluna de pó na matriz, são devidas à velocidade da máquina e ao tempo que o material permanece sob alto estresse (tempo de contato dos punções com o pó). A análise das informações provenientes de cada processo de compactação foi feita pelas curvas de força/tempo obtidas das duas máquinas e curvas deslocamento/tempo da máquina excêntrica.

A elucidação do mecanismo de compactação é realizada através da avaliação dos eventos de compressão e descompressão e da caracterização dos comprimidos ejetados (ALDEBORN, 2005).

As características dos comprimidos que devem ser analisadas, segundo especificações da F. Bras IV (1988) são peso médio, uniformidade de conteúdo, dureza, friabilidade, tempo de desintegração e dissolução. Propriedades complementares como porosidade, densidade, resistência à tensão, análise de superfície e da estrutura interna através de microscopia eletrônica de varredura (MEV) são usualmente avaliadas durante a etapa de desenvolvimento mostrando serem úteis no estudo da dependência de variáveis de processo na estrutura de comprimidos. A utilização de técnicas de análise de imagens com auxílio de *software* específico vem ganhando ampla aplicabilidade na tecnologia de pós e comprimidos. A ferramenta vem sendo utilizada na avaliação de materiais particulados para caracterização do

tamanho e formato de partícula, bem como na avaliação da eficiência da mistura (REALPE; VELÁZQUEZ, 2003). Outra aplicação vem a ser na análise de superfície de comprimidos na investigação da distribuição de *pellets* coloridos na superfície de comprimidos produzidos em máquina rotativa (WAGNER e col., 1999).

Riipi e colaboradores (1998) examinaram o efeito da força de compressão (4 a 22 kN) nas propriedades mecânicas (dureza, friabilidade e tempo de desintegração) e nas características de superfície dos comprimidos de granulado de eritromicina produzidos em máquina de comprimir alternativa instrumentada. O complexo farmacêutico constituía-se de 82 % de eritromicina e 18 % de adjuvantes (Avicel<sup>®</sup>, Amberlite<sup>®</sup>, Ac-Di-Sol<sup>®</sup>, estearato de magnésio), granulado em rolos sulcados. A dureza dos comprimidos mostrou-se dependente da força de compressão, atingindo valores constantes a altas forças (18 e 22 kN). A mínima friabilidade foi observada nos comprimidos produzidos a 14 kN, enquanto que o tempo de desintegração apresentou aumento linear com o aumento da força. A microscopia eletrônica de varredura mostrou resultados dependentes da força de compressão, onde a superfície dos comprimidos produzidos apresentou-se menos rugosa com o aumento da força.

Características de tempo de desintegração e de resistência à tensão não estão baseadas somente na força e na velocidade de compressão, mas também em propriedades físicas, como porosidade, estrutura de poro e mudanças das características do material quando em contato com a água (ARMSTRONG; PALFREY, 1989; JUPPO; YLIRUUSI, 1993;).

A dureza dos comprimidos pode igualmente ser afetada pelo tempo de aplicação da força (ROBERTS; ROWE, 1985). Para granulados contendo alto teor de produto seco por aspersão (**PSA**) de *M. ilicifolia*, Soares (2002) pesquisou a influência da força e da velocidade de compressão sobre as características de comprimidos, tais como dureza, tempo de desintegração e friabilidade, através de desenho fatorial do tipo composto central. A força de compressão mostrou-se determinante nos resultados das variáveis estudadas. No entanto, a velocidade de compressão mostrou maior influência

sobre as variáveis de resposta relacionadas com a resistência mecânica dos comprimidos como friabilidade e dureza.

O produto em maior concentração na formulação normalmente é o principal responsável pelas características compressionais da mistura. Este fenômeno foi verificado por Martinez-Pacheco e colaboradores (1990), já que o aumento da concentração do fármaco (prednisona, fenobarbital, isoniazida) nas formulações proporcionou diminuição da dureza do comprimido, mostrando ser um reflexo da redução da compressibilidade do complexo farmacêutico e sua capacidade de formação de comprimidos. Schmidt e Leitritz (1997) verificaram que em misturas binárias de Avicel<sup>®</sup> PH 102 e Emcompress<sup>®</sup>, cuja concentração de Emcompress<sup>®</sup> era superior a 50 % (m/m) ou 30 % (v/v), mostraram comportamento compressional fragmentativo, predominantemente ocasionado pelo Emcompress<sup>®</sup>. Igualmente, Souza e colaboradores (2006) constataram essa característica durante a elucidação da influência de adjuvantes no comportamento compressional de produto seco por aspersão (**PSA**) de *P. niruri*, mostrando que a presença de Avicel<sup>®</sup> não modificou o comportamento original do **PSA**, enquanto que o Emcompress<sup>®</sup> aumentou significativamente a pressão média de deformação (Py) da formulação, evidenciando comportamento fragmentativo.





## 4 MATERIAIS E MÉTODOS

---





## 4.1 MATERIAIS

### 4.1.1 Material vegetal

O material vegetal que foi utilizado neste trabalho é constituído das partes aéreas de *Phyllanthus niruri* L. (F. Bras. IV, 2003), proveniente do Centro Pluridisciplinar de Pesquisas Químicas, Biológicas e Agrícolas da Universidade Estadual de Campinas (CPQBA/UNICAMP), onde foram coletadas e tratadas. O material vegetal foi oriundo dos quatro plantios empregados por COUTO (2005).

Exsicata do espécime vegetal está depositada sob o registro ICN 111765 no Herbário do Departamento de Botânica da UFRGS.

### 4.1.2 Adjuvantes

Foram empregados dióxido de silício coloidal (Aerosil<sup>®</sup> 200) (Degussa/SP), estearato de magnésio (doação FEPPS/SES-RS), amidoglicolato de sódio (Explosol<sup>®</sup>, Blanver/SP), celulose microcristalina (Microcel MC 101<sup>®</sup>, Blanver/SP), sendo os dados de identificação, pureza e de doseamento atestados em recentes trabalhos desenvolvidos neste Programa de Pós-Graduação, no Laboratório de Desenvolvimento Galênico (LDG) (ARMIJO, 2004; COSTA, 2005; COUTO, 2005).

### 4.1.3 Aparelhos e equipamentos e outros materiais

Aparelho de cromatografia líquida de alta eficiência Shimadzu, equipado com bomba LC-10 AD, injetor automático SIL – 10 A, controlador automático de gradiente FCV - 10 AL e detector UV/Vis SPD – 10 A, controlado por programa CLASS LC-10;

aparelho de desintegração acoplado ao motor J. Engelsman modelo JEL – 70, de acordo com a F. Bras. IV;

aparelho de Karl Fischer DL37 Mettler Toledo;

concentrador modelo Einsfeld, de capacidade nominal de 100 L/h (Sulinox);

coluna cromatográfica (Merck) RP 18 (250 x 4 mm, diâmetro interno) diâmetro de partícula de 5 µm;

dissolutor Pharma Test tipo PTW S III

espectrofotômetro de varredura Hewlett-Packard 8452A;

extrator composto por tanque em aço inoxidável (volume nominal= 200 L) Fabbe e resistência elétrica em aço inoxidável (potência 19 kW) Resistências do Sul;

filtro de velas dotado de tanque agitador com capacidade de 1200 L (Sulinox);

filtro-prensa em aço inoxidável com capacidade de 20 L (Ralf Winter);

friabilômetro Roche J. Engelsmann, de acordo com F. Bras. IV;

granulador a seco de rolos sulcados Erweka tipo TGIS acoplado a motor Erweka AR 400;

granulador oscilatório Erweka do tipo FG acoplado a motor Erweka AR 400;

máquina de comprimir Korsch EK0 com punções circulares planos facetados de 12 e 15 mm de diâmetro;

máquina de comprimir rotativa Lawes 2000 – 10/PSC com punções circulares planos facetados de 12 mm de diâmetro;

máquina universal de ensaios ATS, modelo 1105 com punções circulares planos facetados de 5 e 12 mm de diâmetro;

metalizador Shimadzu modelo Ion Coater IC-50;

micrômetro digital Mitutoyo 0 – 25 mm / 1”;

microscópio eletrônico de varredura Shimadzu SSX-550;

microscópio óptico Jena;

misturador em Y Erweka acoplado a motor Erweka AR 400;

misturador sigma (malaxador) Erweka LK 5, acoplado a motor Erweka AR 400;

moinho de facas Retsch SK1, com abertura de malha de saída de 1 mm;

picnômetro à gás modelo Accupyc 1330 (Micromeritics);

pré-coluna Shimadzu (10 x 4 mm, d.i.) empacotada com Bondapack C18 125 Å (Waters);

prensa hidráulica modelo Hafico com capacidade de 5 L;

torre de secagem por aspersão Production Minor (Niro);

volúmetro de compactação J. Engelsmann, segundo a Ph. Eur. (1997).

#### **4.1.4 Reagentes, soluções, substâncias-referências e outras matérias-primas**

Acetato de etila p.a. (Synth), ácido gálico (Merck), acetona R, (Nuclear), acetonitrila (CLAE), ácido acético glacial R (Nuclear), ácido clorídrico R (Nuclear), ácido fosfórico (Merck), cloreto de alumínio hexa-hidratado (Merck), metanol p.a. (Nuclear), metenamina p.a. (Merk).

## **4.2 MÉTODOS**

O fluxograma geral da parte experimental encontra-se apresentado nos anexos (figura A.1).

### **4.2.1 Preparo e caracterização da matéria-prima vegetal (*Phyllanthus niruri* L.).**

#### **4.2.1.1 Preparação da matéria-prima vegetal**

As folhas e os galhos do material vegetal foram separados e secos, separadamente, à temperatura de 45 °C, em estufa de ar circulante, até alcance de umidade residual de 8 % ± 2 %. A seguir foram moídos isoladamente e os pós misturados em proporção previamente determinada (COUTO e col., 2004).

#### **4.2.1.2 Caracterização da matéria-prima vegetal (MPV)**

##### **4.2.1.2.1 Determinação da perda por dessecação (F. Bras. IV, 1988)**

A determinação da perda por dessecação (PPD) da matéria-prima vegetal foi realizada por método gravimétrico com auxílio de estufa de secagem a 105 °C. Foram pesados cerca de 500 mg da **MPV**, transferidos para pesa-filtro previamente tarado, e dessecados durante 2 h. Em seguida, a amostra foi resfriada em

dessecador durante 20 min e seu peso determinado. A amostra foi novamente submetida à secagem por 1 h, resfriada e pesada, procedimento este que foi repetido até peso constante. O valor da perda por dessecação foi calculado pela média de três determinações.

#### **4.2.1.2.2 Determinação do teor de extrativos (BUNDESVEREINIGUNG, 1986a)**

Cerca de 1,0 g da **MPV**, exatamente pesado, foi submetido à extração com 100,0 ml de água, sob decocção, durante 10 min. Após resfriamento, e recomposição do volume perdido por ebulição com água, o produto foi filtrado, desprezando-se os primeiros 20 ml do filtrado. Em pesa-filtros previamente tarados, 20,0 g do filtrado foram evaporados à secura em banho de água, agitando-se ocasionalmente. Após evaporação, o pesa-filtro contendo o resíduo da amostra foi dessecado em estufa a 105 °C durante 2 h e transferidos para dessecador por 20 min, tempo estimado para resfriamento. O processo foi repetido até peso constante com intervalos de 1 h de secagem em estufa. Os resultados foram expressos pela média de três determinações, com quatro repetições, sendo o teor de extrativos (**TE**) calculado segundo a equação abaixo:

$$TE = \frac{g \cdot FD \cdot 100}{m - \left( m \cdot \frac{PPD}{100} \right)} \quad (\text{eq. 4.1})$$

onde, **TE** = teor de extrativos (%; m/m); **g** = massa (g) do resíduo seco; **FD** = fator de diluição (5); **m** = massa (g) da amostra e **PPD** = perda por dessecação da amostra (%; m/m)

#### **4.2.1.2.3 Determinação do percentual de flavonóides totais (BUNDESVEREINIGUNG, 1986b, modificado por SOARES, 1997)**

Cerca de 0,400 g da **MPV** foi exatamente pesada e transferida para balão de fundo redondo de 100 ml, adicionando-se 20,0 ml de acetona R, 2,0 ml de ácido clorídrico R, 1,0 ml de solução aquosa de metenamina 0,5 % (m/V), sendo submetidos a aquecimento sob refluxo em banho de água por 30 min. Após resfriamento, a solução foi filtrada através de algodão e transferida diretamente para balão volumétrico de 100 ml. O resíduo da droga vegetal e o algodão foram lavados com duas porções de 20 ml de acetona, aquecendo-se sob refluxo durante 10 min.

Após resfriamento à temperatura ambiente, as soluções foram filtradas, através de algodão, diretamente para o balão volumétrico, completando-se o volume com acetona (solução mãe **SM**). Foram transferidos 20,0 ml de **SM** para funil de separação, adicionados de 20,0 ml de água e extraídos com 15,0 ml de acetato de etila, repetindo-se o procedimento por mais três vezes com 10,0 ml do mesmo solvente. As fases de acetato de etila, após serem reunidas e lavadas em funil de separação com duas porções de 50 ml de água, foram transferidas para balão volumétrico de 50 ml, completando-se o volume com acetato de etila (solução estoque, **SE**). Alíquota de 10,0 ml da SE foi diluída a 25,0 ml com solução em metanol de ácido acético (95:5, V/V), obtendo-se a solução comparativa (**SC**). Em balão volumétrico de 25 ml foram adicionados 10,0 ml de **SE** e 2,0 ml de cloreto de alumínio 2 % (m/V), completando-se o volume com solução em metanol de ácido acético (95:5, V/V) (solução amostra, **SA**). Após 30 min, procedeu-se a leitura de **SA** em espectrofotômetro em 420 nm, contra **SC**. Os resultados foram expressos em percentual de flavonóides totais (**PFT**), calculados como quercetina, pela média de três determinações com três repetições, utilizando-se a equação 4.2:

$$PFT = \frac{Abs \cdot FD}{A_{1cm}^{1\%} \left[ m - \left( m \cdot \frac{PPD}{100} \right) \right]} \quad (\text{eq.4.2})$$

onde, **PFT**= percentual de flavonóides totais (m/m); **Abs** = absorvância lida (AUFS); **FD** = fator de diluição da amostra (625); **m** = massa da MPV (g); **PPD** = perda por dessecação da MPV (%; m/m);  $A_{1cm}^{1\%} = 500$ , absorção específica do complexo  $AlCl_3$  – quercetina.

#### 4.2.3 Preparação e caracterização da solução extrativa aquosa (SEA) e solução extrativa concentrada (SEC)

##### 4.2.3.1 Preparação da solução extrativa em escala semi-industrial

A solução extrativa aquosa (**SEA**) foi preparada seguindo protocolo estabelecido por Souza (2004) com modificações. A mistura de folhas e caules em

proporção otimizada (COUTO e col., 2004) foi decocta em tanque de aço inoxidável, com auxílio de resistência elétrica em aço inoxidável (tabela 4.1).

Tabela 4.1: Especificações da resistência elétrica (Fonte: Resistências Elétricas do Sul)

Característica	Especificação
Material de construção	Aço inoxidável (sem especificação)
Voltagem	220/380 V
Potência	19 kW
Diâmetro da borda	5,5 cm
Altura	1,2 m

A solução foi filtrada por filtro-prensa utilizando panos do tipo pelúcia como material filtrante, a fim de que as pequenas partículas do material vegetal ficassem retidas no filtro, evitando o entupimento das mantas do filtro de velas, utilizado na clarificação. A concentração foi realizada à pressão reduzida em concentrador à vácuo para redução de volume em cerca de oito vezes o volume inicial, conforme Souza (2004), resultando na solução extrativa concentrada (**SEC**). Todas as etapas de obtenção da **SEA** e **SEC** foram realizadas na CIBECOL Industrial Farmacêutica Ltda.

#### 4.2.3.2 Caracterização da solução extrativa (SEA)

##### 4.2.3.2.1 Determinação do pH (F. Bras. IV)

O pH foi medido em potenciômetro calibrado utilizando-se 10 ml de solução extrativa.

##### 4.2.3.2.2 Determinação do percentual de flavonóides totais (BUNDESVEREINIGUNG, 1986b e modificado por SOARES, 1997)

Exatamente, cerca de 15 g da solução extrativa foram pesados e transferidos para um balão de fundo redondo de 100 ml, continuando conforme item 4.2.1.2.3. Os resultados foram expressos em percentual de flavonóides totais calculados como quercetina pela média de três determinações com três repetições, utilizando-se a fórmula a seguir:

$$PFT = \frac{Abs \cdot FD}{A_{1cm}^{1\%} \cdot m} \quad (\text{eq. 4.3})$$

onde, **PFT** = percentual de flavonóides totais (m/m); **Abs** = absorvância (AUFS); **FD** = fator de diluição da amostra (312,5); **m** = massa de solução extrativa (g);  $A_{1cm}^{1\%}$  = 500, absorção específica do complexo  $AlCl_3$  – quercetina.

#### **4.2.3.2.3 Quantificação de polifenóis por cromatografia líquida de alta eficiência (SOUZA e col., 2002)**

A quantificação de polifenóis foi efetuada conforme metodologia desenvolvida e validada por Souza e colaboradores (2002). A avaliação foi realizada com intuito de verificar se o processamento tecnológico do material vegetal, durante todas as etapas do processo, interferiu no teor dos marcadores avaliados por esta metodologia, bem como se há manutenção do perfil cromatográfico destas substâncias.

##### *4.2.3.2.3.1 Obtenção da curva analítica de ácido gálico por cromatografia líquida de alta eficiência*

O ácido gálico foi dissolvido em acetonitrila : água (20:80, V/V) a fim de produzir soluções com as seguintes concentrações: 0,2; 0,8; 1,6; 2,4; 3,2 e 4,0  $\mu\text{g/ml}$ . Previamente à injeção, as amostras foram filtradas através de membrana hidrofílica de 0,45  $\mu\text{m}$ , sendo que cada concentração foi analisada três vezes. Com o auxílio do programa Excel® (Microsoft) os dados foram analisados obtendo-se a equação da reta e a os parâmetros da regressão linear. Esta equação da reta foi utilizada para avaliação do teor de polifenóis dos produtos provenientes da solução extrativa, como o produto seco por aspersão, o granulado e os comprimidos.

##### *4.2.3.2.3.2 Quantificação de polifenóis por cromatografia líquida de alta eficiência*

A partir de solução extrativa aquosa, obtida da matéria-prima vegetal, conforme descrito no item 4.2.3.1, foi retirada alíquota de 4,0 ml e transferida para balão volumétrico de 100 ml, completando-se o volume com água ultra-pura. Desta solução, 3,0 ml foram diluídos em balão de 25,0 ml com solução de acetonitrila : água (20:80, V/V), constituindo a solução amostra (**SA**) com concentração de 4,8

$\mu\text{g/ml}$ . Antes da análise por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE), a **SA** foi filtrada por membrana hidrofílica de  $0,45 \mu\text{m}$ . A análise foi realizada em triplicata, sendo cada amostra analisada três vezes.

O sistema gradiente de separação utilizado empregou ácido fosfórico 1 % (m/m) como fase móvel A, e mistura de acetonitrila : ácido fosfórico 1 % (m/m) na proporção volumétrica de 1:1 como fase móvel B.

As condições cromatográficas que foram empregadas estão descritas na tabela 4.2

Tabela 4.2: Condições cromatográficas para quantificação de polifenóis em cromatografia líquida de alta eficiência – sistema de gradiente (SOUZA e col., 2002)

Tempo de eluição (min)	Concentração do eluente B (% V/V)
7	22 – 24
10	24 – 40
8	40 – 100
15	100 – 22

Foi utilizado o fluxo de  $0,6 \text{ ml/min}$  com volume de injeção de  $20 \mu\text{l/ml}$  e detecção em comprimento de onda de  $275 \text{ nm}$ .

A concentração de ácido gálico na amostra ( $C_{am}$ ) foi calculada utilizando-se a equação da reta da curva analítica de ácido gálico. A concentração das duas outras substâncias quantificadas, porém não identificadas, foi expressa em relação à concentração de ácido gálico na amostra. Dessa forma, a partir da equação 4.4, pôde-se calcular o teor de ácido gálico e estimar os das outras substâncias na solução extrativa:

$$C = C_{am} \times FD \quad (\text{eq. 4.4})$$

onde:  $C$  = concentração da substância na **SE** ( $\mu\text{g/ml}$ );  $C_{am}$  = concentração da substância presente na amostra em estudo, calculada através da equação da reta obtida a partir da curva analítica da solução referência de ácido gálico ( $\mu\text{g/ml}$ );  $FD$  = fator de diluição da amostra (208,33).

#### 4.2.3.3 Caracterização da solução extrativa concentrada (**SEC**)

##### 4.2.3.3.1 Determinação do resíduo seco

Cada alíquota de 20,0 ml da solução extrativa concentrada foi exatamente pesada em pesa-filtro previamente tarado, sendo evaporada até a secura em banho de água, sob agitação ocasional (SOUZA, 2004). Após evaporação, o pesa-filtro contendo a amostra foi dessecado em estufa a 105 °C durante 2 h e transferidos para dessecador por 20 min, tempo estimado para resfriamento. O processo foi repetido até peso constante com intervalos de 1 h de secagem na estufa. Os resultados para o resíduo seco (**RS**) foram expressos pela média de três determinações.

#### 4.2.4 Produção e caracterização do produto seco por aspersão (**PSA**)

##### 4.2.4.1 Produção do produto seco por aspersão (SOUZA, 2004)

O **PSA** foi produzido a partir da solução extrativa concentrada (**SEC**) em torre de secagem com aspersor rotatório no Centro de Desenvolvimento Tecnológico Farmacêutico (CDTF) utilizando como adjuvante de secagem dióxido de silício coloidal (Aerosil<sup>®</sup> 200), em proporção ponderal determinada anteriormente e calculada sobre o resíduo seco da **SEC**. As condições de secagem são descritas a seguir (tabela 4.3):

Tabela 4.3: Condições da operação de secagem por aspersão da solução extrativa concentrada

Parâmetros	Valor
Temperatura de entrada (°C)	177,2 ± 1
Temperatura de saída (°C)	99,3 ± 1
Velocidade do aspersor (rpm)	10900
Bomba de alimentação (ml/min)	143
Diferença de pressão ( $\Delta p$ )	125

A **SEC** foi mantida sob agitação durante todo o procedimento de secagem, com o intuito de obter um produto com características homogêneas. O **PSA** foi acondicionado em frasco opaco, a fim de proteger o produto da luz, e hermético, protegendo o **PSA** da umidade.

#### 4.2.4.2 Caracterização do produto seco por aspersão

##### **4.2.4.2.1 Determinação do rendimento da operação de secagem**

O rendimento foi obtido através da diferença entre a massa teórica de sólidos presentes na **SEC** e a massa do produto seco obtido.

##### **4.2.4.2.2 Determinação da perda por dessecação (F. Bras. IV, 1988)**

O teor de umidade foi determinado por método gravimétrico, conforme descrito no item 4.2.1.2.1, utilizando-se 500,0 mg de **PSA**. O valor da perda por dessecação foi dado pela média de três determinações.

##### **4.2.4.2.3 Determinação de água (F. Bras. IV, 1988)**

A determinação de água pelo método volumétrico está baseada na reação quantitativa entre a água e uma solução anidra de iodo e dióxido de enxofre, dissolvidos em metanol e piridina, a qual, devida a sua alta toxicidade é substituída, atualmente, por 2-metóxi-etanol. A avaliação foi realizada em equipamento de Karl Fisher baseado em detecção coulométrica do ponto final. As análises foram realizadas em triplicata, em ambiente com umidade relativa controlada, já que esta pode interferir nos resultados obtidos.

##### **4.2.4.2.4 Determinação de pH (SOARES, 1997)**

Cerca de 500,0 mg de **PSA** foram pesados e dispersos em 15 ml de água destilada. O pH foi medido a 25 °C, com potenciômetro calibrado com soluções tampão de pH 7,0 e 4,0. O resultado corresponde à média de três determinações. Os resultados obtidos foram comparados com Souza (2004).

##### **4.2.4.2.5 Análise granulométrica (LANTZ, 1989; LIEBERMAN e col., 1989)**

A análise granulométrica foi realizada em microscópio óptico, considerando a medida do diâmetro de Ferret, através da contagem de, no mínimo, 500 partículas. A leitura foi realizada com ocular provida de nônio com 10 vezes de aumento e objetiva de 40 vezes, sendo o pó depositado sobre a lâmina. Os parâmetros de diâmetro médio e de distribuição granulométrica foram determinados através de

métodos gráfico e matemático. Os resultados obtidos foram comparados com Souza (2004).

#### **4.2.4.2.6 Determinação das densidades bruta e de compactação (GUYOT e col., 1995, modificado)**

Amostras, correspondentes a cerca de 10 g (Ma) de **PSA** foram exatamente pesadas e transferidas para proveta de 25 ml medindo-se o volume livremente ocupado pelo pó (volume bruto = **Vb**). Com o auxílio de volúmetro de compactação, o pó foi submetido a 10 (**V<sub>10</sub>**), 500 (**V<sub>500</sub>**) e 1250 (**V<sub>1250</sub>**) quedas seqüenciais anotando-se os respectivos volumes. O experimento é considerado terminado quando, em seqüências de 1250 quedas, a diferença entre duas leituras subseqüentes não ultrapassar 1 ml, obtendo-se assim o volume de compactação (**Vc**). As densidades bruta (**db**) e de compactação (**dc**) foram calculadas pelas equações 4.5 e 4.6, respectivamente, pela média de três determinações.

$$db = \frac{Ma}{Vb} \quad (\text{eq. 4.5})$$

$$dc = \frac{Ma}{Vc} \quad (\text{eq. 4.6})$$

#### **4.2.4.2.7 Determinação do fator de Hausner, do índice de compressibilidade (índice de Carr) e de densificação (CARR, 1965; HAUSNER, 1967; VOIGT, 2005)**

O Fator de Hausner (**FH**) foi obtido através do quociente da densidade de compactação e da densidade bruta (equação 4.7)

$$FH = \frac{dc}{db} \quad (\text{eq. 4.7})$$

O índice de compressibilidade (**IC**) foi obtido segundo a equação 4.8, utilizando-se valores de densidade bruta e de compactação

$$IC = \frac{dc - db}{dc} \cdot 100 \quad (\text{eq. 4.8})$$

O índice de densificação (**C**), conforme a equação 4.9, foi verificado pela diferença entre os volumes após 10 (**V<sub>10</sub>**) e 500 (**V<sub>500</sub>**) quedas.

$$C = V_{10} - V_{500} \quad (\text{eq. 4.9})$$

Os valores encontrados para as determinações representam a média de três determinações.

#### **4.2.4.2.8 Determinação do ângulo de repouso**

O método foi realizado empregando-se aparelho segundo Parthirana e Gupta (1976) modificado por Guterres (1990). O equipamento é dotado de um cilindro ajustado a uma base fixa, acoplado a um motor que, quando acionado, faz com que o cilindro adote movimento ascendente separando o cilindro da base. As sombras são obtidas após a elevação do cilindro da base e são registradas em papel milimetrado em uma superfície plana onde a sombra é projetada. O ângulo de repouso foi obtido através do cálculo de sua tangente, conforme as equações 4.10 e 4.11. Os resultados expressam a média de três determinações utilizando-se 30 ml de amostra.

$$\text{tg } \alpha = \frac{h}{r} \quad (\text{eq. 4.10})$$

$$\alpha = \text{arctg } \alpha \quad (\text{eq. 4.11})$$

Onde, **tg α** = cociente entre os catetos oposto (**h**) e adjacente (**r**); **α** = ângulo de repouso (°) e **arc tg α** = tangente inversa;

#### **4.2.4.2.9 Densidade real**

A densidade real (**ρ<sub>real</sub>**) (g/cm<sup>3</sup>) foi determinada com auxílio de picnômetro de comparação com gás (He), onde o método foi ajustado para 20 purgas e 10 corridas. Dessa forma, o valor de **ρ<sub>real</sub>** obtido é resultado da média de 10 determinações. Este experimento foi realizado na Faculdade de Engenharia Química da Universidade de Campinas.

#### **4.2.4.2.10 Análise em microscopia eletrônica de varredura**

A microscopia eletrônica de varredura (MEV) foi efetuada com o intuito de verificar a forma e estrutura das partículas após prévia metalização da amostra com

filme de ouro. Os aumentos escolhidos para a visualização foram de 300, 1400 e 3600 vezes. Esta determinação foi realizada em colaboração com o Centro Tecnológico de Mecânica de Precisão – SENAI – CETEMP.

#### **4.2.4.2.11 Análise quantitativa do percentual de flavonóides totais do produto seco por aspersão (PSA) (COUTO e col., 2001)**

A determinação do percentual de flavonóides totais foi realizada conforme descrito no item 4.2.1.2.3, pesando-se cerca de 500 mg de **PSA**. Os resultados foram expressos em percentual ponderal de flavonóides totais, calculados como quercetina, pela média de três determinações, com três repetições, através da equação 4.12

$$PFT = \frac{Abs \cdot FD}{A_{1cm}^{1\%} \left[ m - \left( m \cdot \frac{PPD}{100} \right) \right]} \quad (\text{eq. 4.12})$$

onde, **PFT** = percentual de flavonóides totais (m/m); **Abs** = absorvância (AUFS); **FD** = fator de diluição da amostra (312,5); **m** = massa do **PSA** (g); **PPD** = perda por dessecação do **PSA** (%; m/m);  $A_{1cm}^{1\%}$  = 500, absorção específica do complexo  $AlCl_3$  – quercetina.

#### **4.2.4.2.12 Quantificação de polifenóis no produto seco por aspersão por cromatografia líquida de alta eficiência**

A quantificação de polifenóis no **PSA** por CLAE foi realizada conforme técnica validada por Souza e colaboradores (2002).

##### **4.2.4.2.12.1 Curva analítica de ácido gálico**

A curva analítica de ácido gálico empregada na quantificação de polifenóis em **PSA** utilizou os parâmetros estatísticos produzidos pela curva analítica para a quantificação de polifenóis na solução extrativa.

##### **4.2.4.2.12.2 Quantificação de polifenóis**

A quantificação foi realizada conforme metodologia descrita no item 4.2.3.2.3.2. Foram pesados exatamente cerca de 73,8 mg de **PSA** dissolvidos em

100,0 ml de água destilada, sob agitação e proteção da luz por período de 2 h, obtendo-se assim a solução-mãe (**SM**). Dessa solução, foram retiradas três alíquotas de 2,0 ml e diluídas em balões de 25,0 ml com acetonitrila:água (20:80, V/V) resultando na concentração final teórica de 59,04 µg/ml de **PSA (SA)**.

#### **4.2.5 Produção e caracterização dos briquetes e do granulado por via seca**

##### **4.2.5.1 Produção e caracterização do complexo farmacêutico para briquetes**

O complexo farmacêutico para briquetes foi obtido pela mistura em proporções ponderais de 98 % de **PSA**, 1 % de estearato de magnésio e 1 % de dióxido de silício coloidal em misturador cúbico por 5 min a 36 rpm.

##### **4.2.5.1.1 Densidade real**

Realizado conforme descrito no item 4.2.4.2.9

##### **4.2.5.2 Produção dos briquetes (SOUZA, 2004)**

Os compactos foram obtidos através de compressão direta de 600 mg de complexo farmacêutico em máquina de comprimir alternativa dotada de alimentador e tendo, como ferramentas de compressão, punções simples, circulares, facetados de 15 mm de diâmetro e matriz correspondente. Todo o processo foi realizado em ambiente de umidade e temperatura controladas de  $50 \pm 2$  % e  $32 \pm 2$  °C, respectivamente. A compressão do complexo farmacêutico foi realizada por acionamento automático da máquina.

##### **4.2.5.3 Caracterização dos briquetes**

##### **4.2.5.3.1 Determinação da aparência e das dimensões (USP 27)**

Foram avaliados aspectos visuais, tais como textura da superfície, e homogeneidade de coloração da superfície. Com auxílio de paquímetro digital foram medidos a espessura e o diâmetro de 20 compactos 24 h após a compressão.

#### **4.2.5.3.2 Determinação do peso médio (F. Bras. IV, 1988)**

Foi realizada a pesagem individual, em balança analítica, de 20 compactos e análise de resultados avaliada através do cálculo da média, desvio padrão e do coeficiente percentual de variação do peso (CVP %).

#### **4.2.5.3.3 Determinação da dureza (F. Bras. IV, 1988)**

Foi medida através da resistência ao esmagamento radial de 20 compactos.

#### **4.2.5.3.4 Determinação da friabilidade (F. Bras. IV, 1988)**

Com o auxílio de friabilômetro tipo Roche, numa velocidade de 20 rpm, 20 compactos foram submetidos à queda e ao atrito durante 5 min, sendo a verificação da friabilidade determinada pelo cálculo do percentual de perda de material.

#### **4.2.5.4 Granulação dos briquetes**

A granulação foi realizada submetendo-se os briquetes uma vez ao granulador a seco de rolos sulcados com velocidade controlada e o material em seguida foi tamisado objetivando a seleção de granulados (**GPSA**) com distribuição granulométrica entre 0,85 mm e 0,25 mm. As frações maiores que 1,0 mm foram submetidos à cominuição em granulador oscilatório dotado de malha de 1,0 mm e, novamente, o material foi tamisado e selecionado dentro da faixa granulométrica de interesse. A etapa em granulador oscilatório foi repetida duas vezes, para que todo o granulado adquirisse granulometria inferior a 0,85 mm.

#### **4.2.5.4.1 Caracterização dos granulados de produto seco por aspersão (GPSA)**

##### **4.2.5.4.1.1 Análise granulométrica por tamisação (F. Bras. IV, 1988)**

Cerca de 100 g do granulado foram submetidos à passagem por tamises previamente tarados com aberturas de malha de 0,850; 0,710; 0,600; 0,500; 0,355; 0,250 e 0,125 mm. A tamisação foi realizada a 60 vibrações por segundo durante 15 min em aparelho de tamisação vibratório. As frações retidas nos tamises e no coletor foram pesadas e os dados avaliados pela construção de gráficos de distribuição granulométrica. A análise foi realizada em triplicata e o diâmetro médio e a amplitude

de distribuição foram calculados através de método aritmético (LANTZ, 1989; VOIGT, 2005).

#### *4.2.5.4.1.2 Determinação da perda por dessecação*

Procedido conforme item 4.2.1.2.1.

#### *4.2.5.4.1.3 Determinação de água (F. Bras. IV, 1988)*

A determinação de água nos granulados foi realizada através de método volumétrico pelo método de Karl Fischer (item 4.2.4.2.3) com detecção coulométrica do ponto final.

#### *4.2.5.4.1.4 Determinação da densidade bruta e de compactação*

Foram determinadas conforme item 4.2.4.2.6 utilizando-se exatamente cerca de 2,0 g de amostra e proveta de 10 ml.

#### *4.2.5.4.1.5 Determinação do fator de Hausner, índice de compressibilidade (índice de Carr) e de densificação*

Foram determinados conforme item 4.2.4.2.7 utilizando-se exatamente cerca de 2,0 g de amostra e proveta de 10 ml.

#### *4.2.5.4.1.6 Determinação da friabilidade (COUTO, 2005; PRISTA, 2003 modificado)*

O equivalente a 40 ml de granulado foi submetido à tamisação em tamis com malha de abertura de 0,250 mm durante 5 minutos, a 60 vibrações por minuto. Da fração retida no tamis foi retirada amostra correspondente a 30 ml, pesada em balança analítica e transferida cuidadosamente para proveta de 100 ml sendo fechada e acoplada a friabilômetro. O conjunto montado permaneceu sob rotação por 15 min quando, ao final, o granulado foi novamente tamisado para a eliminação dos finos.

A friabilidade representa o percentual de finos liberados em relação à massa inicial da amostra.

#### 4.2.5.4.1.7 Determinação do ângulo de repouso

Avaliado conforme item 4.2.4.2.8.

#### 4.2.5.4.1.8 Análise em microscopia eletrônica por varredura

Conforme descrito no item 4.2.4.2.10. Os aumentos escolhidos para a visualização foram de 48, 160 e 200 vezes.

#### 4.2.5.4.1.9 Análise quantitativa do percentual de flavonóides totais

Procedida conforme descrito no item 4.2.1.2.3 com amostras de 722,22 mg de **GPSA**, após triturado em gral e submetido à passagem por tamis com abertura de malha de 0,071 mm.

#### 4.2.5.4.1.10 Quantificação de polifenóis em granulado do produto seco por aspensão por cromatografia líquida de alta eficiência (SOUZA e col., 2002)

Foi realizado conforme método descrito e validado para doseamento de polifenóis presentes no produto seco por aspensão de *Phyllanthus niruri*. A solução-mãe (**SM**) foi obtida a partir de quantidade de granulado equivalente a 73,8 mg de **PSA**, sendo dissolvida a 100,0 ml com água destilada, sob agitação, por 2 h ao abrigo da luz. Três alíquotas de 2,0 ml da **SM** foram diluídas em acetonitrila:água (20:80, V/V) para 25,0 ml (**SA**), resultando em solução com concentração teórica de 59,04 µg/ml de **PSA**.

### 4.2.6 Produção e caracterização de granulados co-processados dos adjuvantes da fase externa dos comprimidos

A partir de estudo realizado por Couto (2005), que testou diferentes formulações de granulados co-processados (**GCP**) de celulose microcristalina modificando qualitativamente e quantitativamente os desintegrantes amidoglicolato de sódio, croscarmelose sódica e crospovidona, optou-se pela utilização do **GCP** para a constituição da fase externa dos comprimidos composto de 62,1 % de celulose microcristalina e 37,9 % do desintegrante amidoglicolato de sódio, sendo denominado de **GCP<sub>AGS</sub>**. Esta formulação foi adotada uma vez que os estudos

revelaram ser o granulado com maior rendimento na sua obtenção, ter apresentado características tecnológicas adequadas para compressão e, ao ser incorporado ao **GPSA**, proporcionar a produção de comprimidos com características mecânicas adequadas. A proporção de 37,9 % de amidoglicolato de sódio no **GCP<sub>AGS</sub>** e a proporção de 7,92 % deste granulado na formulação do complexo farmacêutico de comprimidos resultará na concentração final ponderal de 3 % de desintegrante em sua constituição.

#### 4.2.6.1 Granulação por via úmida por desagregação

A fase de produção do **GCP<sub>AGS</sub>** abrangeu cinco etapas: mistura dos adjuvantes, umedecimento, granulação da massa úmida, secagem e pré-calibração; segundo protocolo estabelecido por Couto (2005). Optou-se pela produção de dois lotes de granulados, cada um partindo de 150 g de matéria-prima. Ao final, foi calculado o rendimento da etapa de granulação em relação à quantidade inicial de matéria-prima.

##### *Mistura de adjuvantes*

Os adjuvantes foram misturados com auxílio de misturador em Y durante 10 min a 36 rpm.

##### *Umedecimento*

Adicionou-se água sobre a mistura de pós, cuja incorporação foi feita com auxílio de malaxador até que a massa úmida atingisse o ponto de massa. A água foi aspergida sobre o pó de forma gradativa, de forma a oferecer condições ao meio de incorporar rapidamente água, sem que houvesse saturação. Anotou-se o volume de água gasto. Manteve-se a mistura em malaxador por mais 30 min.

##### *Granulação da massa úmida*

Submeteu-se a massa úmida à passagem por tamis de 1,00 mm, empregando-se força manual com auxílio de espátula de plástico flexível, dispondo os granulados sobre papel absorvente.

## Secagem

Os granulados foram submetidos à secagem em estufa de ar circulante à temperatura de  $42 \pm 2$  °C, durante o período de 12 h.

### *Pré-calibração*

Baseou-se na eliminação de finos (partículas < 0,25 mm) e de aglomerados superiores a 1,00 mm.

#### **4.2.6.1.1 Caracterização do granulado co-processado ( $GCP_{AGS}$ )**

##### *4.2.6.1.1.1 Determinação da perda por dessecação*

A determinação da perda por dessecação foi realizada conforme descrito no item 4.2.1.2.1.

##### *4.2.6.1.1.2 Análise granulométrica por tamisação*

Realizada conforme descrito para o granulado do produto seco por aspersão (**GPSA**), item 4.2.5.4.1.1.

##### *4.2.6.1.1.3 Cálculo do rendimento da granulação*

O rendimento percentual foi calculado levando em consideração a quantidade inicial de adjuvantes e a quantidade final de granulados.

#### **4.2.6.2 Calibração do granulado co-processado**

Esta etapa visou padronizar a composição granulométrica do granulado produzido tornando-a semelhante à do **GPSA**, a fim de evitar a segregação dos componentes da formulação do complexo farmacêutico. Assim, o granulado produzido (**GCP<sub>AGS</sub>**) foi separado em faixas granulométricas com o auxílio de tamises de abertura de malha de 0,850; 0,710; 0,600; 0,500; 0,355; 0,250 mm de abertura de malha e coletor, em aparelho de tamisação por vibração durante 10 min. As frações referentes aos granulados retidos nos tamises de 0,850; 0,710; 0,600; 0,500 e 0,355 mm foram utilizadas para a constituição do granulado co-processado calibrado (**GADJ**), cuja proporção de composição de cada uma das faixas levou em consideração a distribuição granulométrica do granulado do produto seco por

aspersão (**GPSA**). Em seguida, as frações foram misturadas em misturador em Y dando origem ao **GADJ**.

#### **4.2.6.1.2 Caracterização do granulado co-processado calibrado (GADJ)**

##### *4.2.6.1.2.1 Determinação da perda por dessecação*

A determinação da perda por dessecação foi realizada conforme descrito no item 4.2.1.2.1.

##### *4.2.6.1.2.2 Determinação das densidades bruta e de compactação*

Realizado conforme técnica aplicada para o **PSA** e para o **GPSA** (item 4.2.4.2.6).

##### *4.2.6.1.2.3 Determinação do Fator de Hausner, índice de compressibilidade, e compactabilidade.*

Realizado conforme descrito no item 4.2.4.2.7.

##### *4.2.6.1.2.4 Determinação da friabilidade*

Descrito no item 4.2.5.4.1.6.

##### *4.2.6.1.2.5 Determinação do ângulo de repouso*

Avaliado conforme item 4.2.4.2.8.

##### *4.2.6.1.2.6 Densidade real calculada*

A densidade real calculada ( $\rho_{calc}$ ) ( $\text{g/cm}^3$ ) do **GADJ** foi obtida através da equação 4.13:

$$\rho_{calc} = \sum \rho_i \cdot c_i \quad (\text{eq. 4.13})$$

Onde  $\rho_i$  = densidade real de cada componente da formulação: celulose microcristalina ( $1,583 \text{ g/cm}^3$ ) e amidoglicolato de sódio ( $1,52 \text{ g/cm}^3$ ), segundo dados obtidos por Couto (2005); e  $c_i$  = proporção de cada componente na formulação.

#### 4.2.6.1.2.7 Microscopia eletrônica de varredura

Conforme descrito no item 4.2.4.2.10, valendo-se dos aumentos de 100 e 200 vezes.

### 4.2.7 Obtenção e caracterização do complexo farmacêutico

#### 4.2.7.1 Obtenção do complexo farmacêutico

O complexo farmacêutico (**CF**) para a obtenção dos comprimidos dos estudos subseqüentes foi produzido conforme Couto (2005), constituído de granulado de produto seco por aspersão (**GPSA**) e de granulado co-processado calibrado de celulose microcristalina e amidoglicolato de sódio (**GADJ**), na faixa granulométrica de 0,850 a 0,250 mm e 0,850 a 0,355 mm, respectivamente. A formulação proposta encontra-se descrita na tabela 4.4.

Tabela 4.4: Formulação do complexo farmacêutico para a produção de comprimidos

Componente da formulação	Concentração (%; m/m)
GPSA	92
GADJ	7,92
Estearato de magnésio	0,08

**GPSA**: granulado de produto seco por aspersão de *P. niruri*; **GADJ**: granulado co-processado calibrado de celulose microcristalina e amidoglicolato de sódio.

Na formulação proposta, o comprimido produzido contém em sua composição o equivalente a 3 % do desintegrante amidoglicolato de sódio.

A mistura de **GPSA** com **GADJ** foi realizada em misturador Y durante 20 min a 36 rpm, seguida da adição de estearato de magnésio com mais 5 min de mistura.

#### 4.2.7.2 Caracterização do complexo farmacêutico

##### 4.2.7.2.1 Determinação da perda por dessecação

A determinação da perda por dessecação foi realizada conforme descrito no item 4.2.1.2.1.

#### **4.2.7.2.2 Determinação das densidades bruta e de compactação**

Realizado conforme técnica aplicada para o **PSA** e para o **GPSA** (item 4.2.4.2.6).

#### **4.2.7.2.3 Determinação do Fator de Hausner, índice de compressibilidade, e compactabilidade.**

Realizada conforme descrito no item 4.2.4.2.7.

#### **4.2.7.2.4 Determinação do ângulo de repouso**

Avaliado conforme item 4.2.4.2.8

#### **4.2.7.2.5 Densidade real calculada**

A densidade real do complexo farmacêutico foi calculada conforme descrito em 4.2.6.1.2.6, considerando-se também a densidade do granulado do produto seco por aspersão.

### **4.2.8 Avaliação da influência da altura da coluna de complexo farmacêutico e do diâmetro dos punções sobre compactos produzidos em máquina universal de ensaios**

A máquina universal de ensaios (**MUE**) está localizada no Laboratório de Materiais Cerâmicos (LACER) da Engenharia de Materiais, UFRGS, sendo provida de célula de deformação em S com sistema transdutor de sinal, que transforma valores absolutos de leitura em valores de força aplicada (kgf) pela equação de calibração abaixo (equação 4.14<sup>2</sup>).

$$Y = -0,000003 \cdot X^2 + 0,214677 \cdot X + 0,065053 \quad (\text{eq. 4.14})$$

onde: **Y** = valor indicado pelo transdutor aferido e **X** = força aplicada (kgf).

Os valores de força aplicada, obtidos em kgf, foram convertidos em N (1 kgf = 10 N) ou kN.

---

<sup>2</sup> Relatório (nº 002/96-A) de aferição de células de carga (LACER – UFRGS)

#### 4.2.8.1 Utilização da matriz de 13 mm

As ferramentas de compressão (figura 4.1), constituídas de punções de 13 mm, planos, facetados e lisos; e matriz, apoiada em suporte de altura ajustável, com a função de permitir que a câmara de compressão, descrita como o espaço delimitado pela superfície da coroa do punção inferior e paredes da matriz, fosse ajustada de modo que fossem produzidos comprimidos com peso aproximado de 500 mg e 800 mg. Dessa maneira, ajustou-se o volume inicial da câmara de compressão ( $V_0$ ) em  $0,8358 \text{ cm}^3$  e  $1,3266 \text{ cm}^3$ , respectivamente, permitindo enchimento manual por nivelamento.

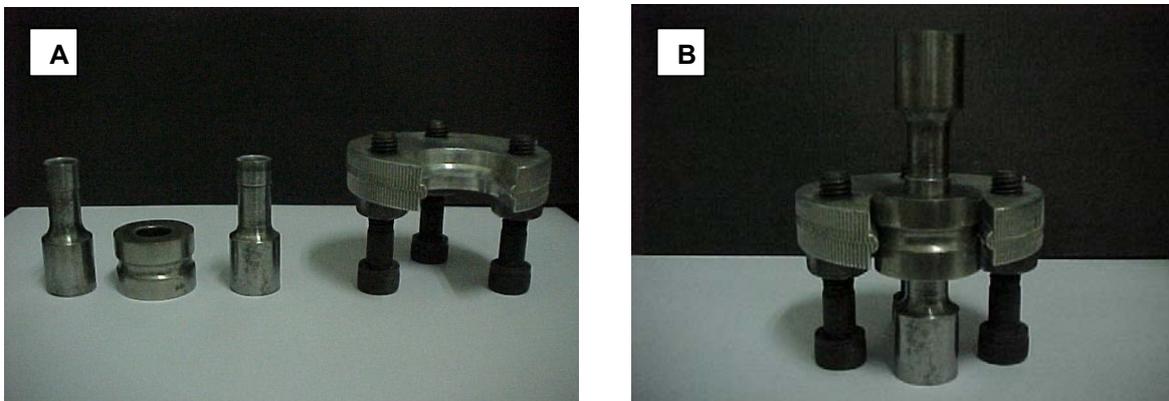


Figura 4.1: Conjunto de ferramentas de compressão e suporte com altura ajustável (A) e a disposição para a produção dos compactos (B)

As ferramentas de compressão foram lubrificadas com estearato de magnésio previamente à produção dos compactos e a cada mudança de aplicação da força.

A tabela 4.5 indica quais as forças de compressão aproximadas utilizadas para a produção dos comprimidos de 500 e 800 mg em matriz de 13 mm.

Tabela 4.5: Forças de compressão utilizadas para a produção dos compactos de 500 e 800 mg em máquina universal de ensaios

Forças de compressão (kN)	Peso do compacto	
	500 mg	800 mg
2,0	√	
5,0	√	√
7,0	√	
9,0	√	√
12,0	√	
14,0	√	√
16,0	√	

Foram produzidos 20 compactos em cada uma das forças mencionadas.

A partir dos resultados deste experimento, foi verificada a dependência da resistência à tensão em função da força de compressão utilizada na fabricação destes compactos, fazendo-se uso de análise estatística por regressão linear.

#### 4.2.8.2 Utilização da matriz de 5 mm

A produção dos compactos de 5 mm de diâmetro foi realizada em aparato previamente construído e aplicado em trabalhos anteriores (COUTO, 2005; LONGHINI, 2006) e possui volume inicial da câmara de compressão fixo (0,1935 cm<sup>3</sup>) levando a compactos de 115 mg, em média.

Procedeu-se a lubrificação das ferramentas com estearato de magnésio e o enchimento da câmara de compressão foi igualmente executado como relatado para a matriz de 13 mm.

A produção dos compactos foi realizada em diferentes forças de compressão: 1,0; 1,5; 2,0; 3,0; 4,0 e 4,5 kN; tendo sido produzidos, em cada uma delas, 10 compactos.

Nos anexos encontra-se representada figura (figura A.2) referente às condições em que foram produzidos os compactos em **MUE**.

#### 4.2.8.3 Caracterização dos compactos

##### 4.2.8.3.1 Determinação do peso médio

Realizado conforme item 4.2.5.3.2 para 10 compactos

##### 4.2.8.3.2 Determinação da aparência e das dimensões

Realizada conforme item 4.2.5.3.1 para 10 compactos.

##### 4.2.8.3.3 Determinação da dureza

Efetuada conforme método descrito no item 4.2.5.3.3. para 10 compactos.

##### 4.2.8.3.4 Determinação da resistência à tensão (MURAKAMI e col., 2001; ALDEBORN, 2005)

A resistência à tensão foi calculada através da equação (4.15), para 10 compactos:

$$RT = \frac{2 \cdot F}{\pi \cdot Di\hat{a} \cdot h} \quad (\text{eq. 4.15})$$

onde **RT** = resistência à tensão (kN/cm<sup>2</sup>), **F**= força necessária para a ruptura do comprimido (kN), **Diâ**= diâmetro do comprimido (cm) e **h**= espessura do comprimido (cm).

##### 4.2.8.3.5 Determinação da redução de volume após a compressão

Para o cálculo da redução de volume após a compressão (**RVc %**) para 10 compactos fez-se uso da equação 4.16

$$RVc\% = \left( \frac{V_{ic} - V_{fc}}{V_{ic}} \right) \cdot 100 \quad (\text{eq. 4.16})$$

onde, **V<sub>ic</sub>**= volume inicial do compacto previamente à compressão, equivalendo ao volume total da câmara de compressão (0,8358 cm<sup>3</sup> ou 1,3266 cm<sup>3</sup> ou 0,1935 cm<sup>3</sup>), **V<sub>fc</sub>** = volume final do compacto após a aplicação da força de compressão, sendo calculado a partir do volume final do compacto, segundo equação 4.17

$$V_{fc} = \pi \cdot r^2 \cdot h \quad (\text{eq. 4.17})$$

onde,  $r$  = raio da superfície (cm) e  $h$  = altura ou espessura do compacto (cm).

#### 4.2.8.3.6 Cálculo para determinação da pressão de compressão

A pressão de compressão ( $P$  MPa) para a fabricação de 10 compactos foi calculada conforme a equação 4.18:

$$P = \frac{F}{A} \quad (\text{eq. 4.18})$$

onde,  $F$ = força aplicada (N) e  $A$ = área do punção (mm<sup>2</sup>)

#### 4.2.8.3.7 Densidade aparente (RITSCHEL, BAUER-BRANDL, 2002)

A densidade aparente ( $\rho_{ap}$ ) (g/cm<sup>3</sup>) de 10 compactos foi calculada, utilizando-se a equações 4.19

$$\rho_{ap} = \frac{\text{massa}}{\pi \cdot r^2 \cdot h} \quad (\text{eq. 4.19})$$

onde,  $r$  = raio (cm) da superfície e  $h$  = altura (cm) ou espessura do compacto;

#### 4.2.8.3.8 Cálculo da expansão radial tardia (PICKER, 2001)

A expansão radial tardia ( $ER\%$ ) de 10 compactos foi calculada com auxílio da equação 4.20:

$$ER\% = \frac{Di\hat{a}_{24} - Di\hat{a}_0}{Di\hat{a}_0} \times 100 \quad (\text{eq. 4.20})$$

onde,  $Di\hat{a}_{24}$  = diâmetro do compacto 24 h após a compressão e  $Di\hat{a}_0$ = menor diâmetro do compacto, referente ao diâmetro da matriz.

#### 4.2.8.3.9 Determinação do índice de coesividade

O índice de coesividade ( $ICs$ ) foi avaliado especialmente para compactos produzidos em matriz de 13 mm, através da relação (eq. 4.21):

$$IC_s = \frac{RT}{P} \quad (\text{eq. 4.21})$$

onde, **RT** = resistência à tensão (MPa) e **P** = pressão de compressão (MPa)

#### 4.2.8.4 Avaliação do comportamento de densificação do complexo farmacêutico

A avaliação da compressibilidade do complexo farmacêutico (**CF**) produzido deu-se pela aplicação da equação de Heckel (eq. 3.1, pág. 26). Fez-se uso desta técnica para determinação do tipo de deformação do **CF**.

Foram produzidos compactos em matriz de 13 mm, cujas forças e conseqüentes pressões de compactação utilizadas estão sumarizadas na tabela abaixo (tabela 4.6).

Tabela 4.6: Forças e conseqüentes pressões de compactação para produção de compactos para análise do perfil de deformação do complexo farmacêutico para comprimidos

Força (kN) $\bar{x} \pm s$	Pressão (MPa) $\bar{x} \pm s$
1,76 ± 0,03	13,22 ± 0,23
2,02 ± 0,01	15,25 ± 0,09
2,26 ± 0,01	17,02 ± 0,09
4,00 ± 0,01	30,18 ± 0,11
7,03 ± 0,01	53,03 ± 0,11
9,03 ± 0,01	68,08 ± 0,13
10,99 ± 0,01	82,91 ± 0,11
12,05 ± 0,01	90,83 ± 0,09
14,81 ± 0,01	111,65 ± 0,09
16,04 ± 0,01	120,88 ± 0,09

### 4.2.9 Estudo comparativo das características entre comprimidos obtidos em máquinas de comprimir alternativa e rotativa

#### 4.2.9.1 Produção em máquina de comprimir alternativa

Foram obtidos comprimidos em máquina de comprimir alternativa (**MCA**) dotada de alimentador, punções simples, circulares, facetados e planos com 12 mm de diâmetro.

Para tal, através do ajuste da penetração do punção superior dentro da câmara de compressão foram produzidos 100 comprimidos para cada uma das diferentes durezas, em torno de 40, 60, 80 N e identificados como **MA40**, **MA60**, **MA80**, respectivamente.

Havendo relação linear entre a força aplicada e os valores de dureza, transformados em valores de resistência à tensão (**RT**), dos respectivos compactos no estudo em máquina universal de ensaios, aceita-se que, para os comprimidos obtidos nesta etapa do estudo e que possuam os mesmos valores de resistência à tensão que os compactos obtidos em máquina universal de ensaios, ambos tenham sido produzidos com a mesma força de compressão.

#### 4.2.9.2 Produção em máquina de comprimir rotativa

Utilizando máquina de comprimir rotativa (**MCR**) dotada de 10 estações de punções simples, circulares, facetados com 12 mm de diâmetro, avaliou-se o comportamento da máquina de comprimir em questão quando alimentada pelo complexo farmacêutico produzido, bem como as características tecnológicas dos comprimidos obtidos.

Segundo informações contidas no manual do equipamento (LAWES, 2002), a máquina apresenta três parâmetros ajustáveis identificados: velocidade de rotação (variação de 15 a 30 rpm); ajuste da dosagem/peso (pelo nível dos punções inferiores); bem como a força aplicada (de 0 a 4 t, respectivamente de 0 a 35 kN). Dentre eles, apenas o ajuste da velocidade é feito de forma automatizada, enquanto que os ajustes da dosagem e da força aplicada são feitos de forma manual.

Dessa forma, buscou-se o ajuste da máquina rotativa a fim de que fossem produzidos comprimidos com características semelhantes de peso e dureza àqueles produzidos em máquina alternativa. Para tal, manteve-se o ajuste de dosagem e da força aplicada variando-se a velocidade de produção. Dessa maneira, foram produzidos cerca de 100 comprimidos em três velocidades distintas: 15, 22,5 e 30 rotações por minuto, os quais foram denominados **MR15**, **MR22** e **MR30**, respectivamente.

O ajuste do peso foi realizado pelo acionamento manual e o equivalente a 500 mg de complexo farmacêutico foi manualmente posto na câmara de compressão e a rampa de dosagem foi levantada até que o **CF** aflorasse na superfície da matriz.

Em seguida, o funil de alimentação foi abastecido com **CF** e a distância entre a boca do funil e a mesa de alocação das matrizes foi tal que durante todo o processo fosse possível que houvesse excesso de **CF** na grade distribuidora sobre a platina. Acionou-se a função JOG para produção de comprimidos-teste para que fosse verificada a constância de peso e de dureza dos comprimidos.

4.2.9.3 Caracterização dos comprimidos obtidos nas máquinas de comprimir rotativa e alternativa

#### 4.2.9.3.1 Determinação da aparência e das dimensões

A aparência dos comprimidos foi avaliada conforme descrito no item 4.2.5.3.1.

#### 4.2.9.3.2 Determinação do volume de recuperação dos comprimidos (LIONÇO e col., 2002)

Este ensaio foi efetuado apenas para os comprimidos obtidos em máquina de comprimir alternativa. Com auxílio de paquímetro, realizou-se a medida da distância entre as superfícies das coroas de compressão dos punções, posicionados na fase de compressão, estando a máquina de comprimir desprovida de mesa e matriz. O volume de recuperação de 10 comprimidos de MA40, MA60 e MA80 foram calculados com auxílio das equações 4.22 e 4.23:

$$V_{cp} = \pi \times r_m^2 \times \Delta_p \quad (\text{eq. 4.22})$$

$$V_r = \frac{V_c - V_{cp}}{V_c} \times 100 \quad (\text{eq. 4.23})$$

Onde, **V<sub>cp</sub>** = volume da câmara de compressão (mm<sup>3</sup>) no momento da compressão; **r<sub>m</sub>** = raio da matriz (mm); **Δp** = distância medida entre as coroas dos punções no momento da compressão (mm); **V<sub>r</sub>** = volume de recuperação (%); **V<sub>c</sub>** = volume do comprimido (mm<sup>3</sup>) 24 h após a compressão.

#### 4.2.9.3.3 Cálculo da expansão radial tardia (PICKER, 2001)

Avaliada conforme descrito no item 4.2.8.3.8 para 20 comprimidos

#### **4.2.9.3.4 Determinação do peso médio**

Realizado conforme descrito em 4.2.5.3.2 para 20 comprimidos

#### **4.2.9.3.5 Determinação da dureza**

A técnica para a determinação da dureza está descrita no item 4.2.5.3.3.

#### **4.2.9.3.6 Determinação da resistência à tensão**

Calculado com auxílio da equação 4.15, no item 4.2.8.3.4.

#### **4.2.9.3.7 Densidade real calculada (COUTO, 2005)**

A densidade real ( $\rho_{calc}$ ) foi calculada conforme descrito no item 4.2.6.1.2.6, considerando-se densidade e o fator de concentração de cada componente da formulação.

#### **4.2.9.3.8 Densidade aparente e relativa (RITSCHER, BAUER-BRANDL, 2002)**

A densidade aparente ( $\rho_{ap}$ ) ( $\text{g/cm}^3$ ) (calculada conforme o item 4.2.8.3.7, eq. 4.19) e a densidade relativa ( $D$ ) de 20 comprimidos foram calculadas, utilizando-se a equação 4.24:

$$D = \frac{\rho_{ap}}{\rho_{calc}} \quad (\text{eq. 4.24})$$

onde,  $\rho_{calc}$  = densidade real calculada.

#### **4.2.9.3.9 Porosidade (MURAKAMI e col., 2001)**

A porosidade ( $\varepsilon$ ) de 20 comprimidos foi calculada a partir de valores de densidade aparente ( $\rho_{ap}$ ) e de densidade real calculada ( $\rho_{calc}$ ), conforme a equação (4.25)

$$\varepsilon = \left( 1 - \frac{\rho_{ap}}{\rho_{calc}} \right) \times 100 \quad (\text{eq. 4.25})$$

#### **4.2.9.3.10 Análise em microscopia eletrônica por varredura**

A avaliação das estruturas das superfícies superior (referente à face do comprimido em contato com o punção superior no momento da compressão) e inferior (face em contato com o punção inferior no momento da compressão) dos comprimidos foi executada conforme descrito no item 4.2.4.2.10, com aumentos de 120, 200 e 1000 vezes.

#### **4.2.9.3.11 Avaliação das imagens da superfície dos comprimidos com auxílio de programa de avaliação de imagens (WAGNER e col., 1999)**

Foi verificada a distribuição de granulados de adjuvantes (**GADJ**) em ambas as faces (superior e inferior) dos comprimidos com auxílio de *software* de análise de imagens ImageJ 1.37v (RASBAN, 2007). Foram feitas imagens fotográficas das faces superior e inferior dos 6 diferentes comprimidos produzidos (MA40, MA60, MA80, MR15, MR22, MR30), totalizando 12 imagens, que foram tratadas digitalmente para que tivessem cor preta e branca. Para cada superfície dos comprimidos foram desenhados círculos de tamanho idênticos a fim de delimitar o espaço de análise pelo programa. As características das faces avaliadas pelo *software* foram a contagem do número de partículas referentes ao granulado GADJ, área total que este granulado ocupa na face do comprimido, área média das partículas e porcentagem que ele representa na área determinada.

#### **4.2.9.3.12 Determinação da friabilidade**

A determinação da friabilidade dos comprimidos foi realizada conforme descrito no item 4.2.5.3.4.

#### **4.2.9.3.13 Determinação do tempo de desintegração (F.Bras. IV)**

O tempo de desintegração foi determinado em água a  $37 \pm 1$  °C e o resultado expresso pela média de seis determinações.

#### 4.2.9.3.14 Ensaio de cedência (F.Bras. IV; COUTO, 2000; SOUZA, 2004; COUTO, 2005)

##### *Construção da curva de calibração*

A curva de calibração foi construída para que, a partir da equação da reta, fosse possível o cálculo da concentração de **PSA**, visto, neste caso, como a substância marcadora da formulação, liberada em cada ponto de coleta do ensaio de cedência. Para tanto, foram obtidas soluções com concentrações conhecidas de **PSA** de 0,005; 0,01; 0,02; 0,03; 0,04; 0,05; 0,06 e 0,07 mg/ml. As absorvâncias foram determinadas em comprimento de onda de 275 nm.

O ensaio para avaliação da biodisponibilidade foi realizado em dissolutor com sistema de agitação do tipo pás, temperatura a  $37 \pm 1$  °C, velocidade de rotação de 100 rpm e água como meio de dissolução. A determinação da concentração de **PSA** foi realizada pela medição direta em espectrofotômetro em 275 nm, com tempos de amostragem a cada 5 min por 40 min, utilizando água como compensação. Cada amostra coletada foi diluída quantitativamente 10 vezes previamente à medição em espectrofotômetro, não tendo sido possível a utilização de sistema de amostragem e detecção espectrofotométrica multicélulas automatizado.

A análise do perfil de dissolução foi efetuada de forma comparativa entre os comprimidos obtidos de máquina alternativa e rotativa, conforme Souza e colaboradores (2001). Os parâmetros determinados a partir do perfil de dissolução foram a cinética de dissolução (4 pontos: 5, 10, 15 e 20 minutos), pela avaliação da inclinação da reta do percentual não dissolvido em função do tempo (cinética de ordem zero); o tempo de meia-vida da dissolução ( $t_{50\%}$ ) (equação 4.26), eficiência da dissolução (ED%) e fator de semelhança (f2),

$$t_{50\%} = \frac{100}{2 \times K_0} \quad (\text{eq. 4.26})$$

onde,  $t_{50\%}$  = tempo em que 50 % da substância está dissolvida (min);  $K_0$  = constante de dissolução de ordem zero (%/min).

A eficiência de dissolução (**ED%**) foi determinada através da razão da área sob a curva de dissolução dos comprimidos no intervalo de tempo compreendido

entre 0 e 40 min ( $ASC_{0-40}$ ) e a área total do retângulo ( $ASC_{TR}$ ) definido pela ordenada (100 % de dissolução) e pela abscissa (tempo total da dissolução: 40 min), conforme a equação 4.27.

$$ED\% = \frac{ASC_{0-40}}{ASC_{TR}} \quad (\text{eq. 4.27})$$

Para o cálculo do  $f_2$  (equação 4.28) levou-se em consideração os valores de dissolução de 4 coletas, respeitando o limite de no máximo uma medida após 85 % de dissolução (FDA, 1997; BRASIL, 2004b).

$$f_2 = 50 \times \log \left\{ \left[ 1 + \left( \frac{1}{n} \right) \sum_{i=1}^n (R - T)^2 \right]^{-0.5} \times 100 \right\} \quad (\text{eq. 4.28})$$

onde,  $n$  = número de coletas;  $R$  = porcentagem do referêcia dissolvido em cada coleta;  $T$  = porcentagem do teste dissolvido em cada coleta.

#### 4.2.9.3.15 Quantificação de polifenóis

A quantificação de polifenóis seguiu a técnica descrita no item 4.2.3.2.3.2.

A solução-mãe (**SM**) foi obtida a partir de quantidade de granulado equivalente a 73,8 mg de **PSA**, sendo dissolvida a 100,0 ml com água destilada, sob agitação, por 2 h ao abrigo da luz. Três alíquotas de 3,0 ml da **SM** foram diluídas com acetonitrila:água (20:80, V/V) para 25,0 ml (**SA**), resultando na concentração teórica de 88,56 µg/ml de **PSA**.

#### 4.2.10 Análise dos dados

Os achados obtidos nos experimentos foram interpretados com auxílio de ferramentas estatísticas aplicáveis em cada caso, tais como  $t$  de Student, ANOVA, teste de Tuckey, teste de Dunnett, regressão e correlação, com auxílio de software Microsoft Excel<sup>®</sup> e Statgraphics Plus 5.0 (MARTINEZ-PACHECO e col., 1990; MONTGOMERY, 2001).





## 5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

---





### 5.1 Avaliação do material vegetal

As partes aéreas de *Phyllanthus niruri* L em proporção previamente estabelecida (COUTO e col., 2004) foram avaliadas através da determinação da perda por dessecação (média  $\pm$  desvio padrão), indicando o valor de  $9,08 \pm 0,36$  (% m/m). Conforme verificado por Couto (2005), a matéria-prima vegetal de *P. niruri* com valores de perda por dessecação entre 8 e 10 % mostra-se menos suscetível a oscilações desta característica em função do tempo de armazenamento, indicando ser este o intervalo adequado de valores de perda por dessecação a fim de manter as condições do material vegetal estáveis. A monografia de *P. niruri* da F. Bras. (2003) estipula como sendo 10 % o valor máximo de água.

Os resultados da determinação do teor de extrativos (tabela 5.1) e do percentual de flavonóides totais (tabela 5.2) foram comparados com resultados de trabalhos anteriores (SOUZA, 2004; COUTO, 2005) que utilizaram a mesma proporção de folhas e caules na mistura da matéria-prima vegetal.

Tabela 5.1: Análise comparativa do teor de extrativos (TE)

Ensaio	Dados experimentais	Dados da literatura	
	$\bar{x} \pm s$ (CV %)	$\bar{x} \pm s$ (CV %)	
		SOUZA (2004)	COUTO* (2005)
TE (g %, m/m)	$33,15 \pm 1,565$ (4,72)	$31,29 \pm 0,89$ (2,84)	$32,18 \pm 0,621$ (1,93)

\* referente ao lote 1B (78,92 % folhas e 21,08 % de caules)

Aplicando-se o teste de diferenças entre médias para dados não pareados, realizado através da aplicação de teste de hipóteses ( $H_0 = \bar{x}_0 = \bar{x}_1$ ;  $H_1 = \bar{x}_0 \neq \bar{x}_1$ ) considerando variâncias equivalentes (confirmadas por teste  $F$ ,  $F_{2,2} = s_0^2/s_1^2 < F_{2,2} = 19$ ) verifica-se que a média encontrada para o teor de extrativos neste trabalho não difere estatisticamente, para  $\alpha = 0,05$ , das médias encontradas por Souza (2004) ( $t_{\text{calc}} = 1,79 < t_{0,05(2)} = 4,30$ ; valor-p =  $0,15 > \alpha = 0,05$ ) e Couto (2005) ( $t_{\text{calc}} = 0,99 < t_{0,05(2)} = 4,30$ ; valor-p =  $0,37 > \alpha = 0,05$ ).

Tabela 5.2: Análise comparativa do percentual de flavonóides totais (PFT) na matéria-prima vegetal

Ensaio	Dado experimental	Dados da literatura	
	$\bar{x} \pm s$ (CV %)	SOUZA (2004)	COUTO* (2005)
PFT (g %, m/m)	0,66 ± 0,005 (0,76)	0,97 ± 0,06 (5,90)	0,83 ± 0,02 (2,25)

\* referente ao lote 1B (78,92 % folhas e 21,08 % de caules)

A análise estatística indica que a concentração de PFT encontrada neste trabalho difere estatisticamente dos resultados encontrados anteriormente por Souza (2004) ( $t_{0,05(4)} = 2,78 < t_{\text{calc}} = 8,92$ ) e por Couto (2005) ( $t_{0,05(4)} = 2,78 < t_{\text{calc}} = 14,28$ ), em nível de 95 % de confiança, levando em consideração variâncias equivalentes. A matéria-prima vegetal, empregada por Souza (2004), era de origem diferente, podendo este ser um fator que influenciou na variação dos resultados. Quanto à diferença em relação aos dados encontrados por Couto (2005), apesar da matéria-prima ser proveniente do mesmo fornecedor, ela é oriunda de um dos cultivos (dito cultivo 1B), diferentemente do material vegetal utilizado naquele trabalho, que é proveniente de quatro plantios de *Phyllanthus niruri*.

## 5.2 Obtenção e caracterização da solução extrativa aquosa (SEA) e da solução extrativa concentrada (SEC)

A SEA foi preparada conforme metodologia anteriormente descrita (SOARES, 1997), com modificações, tendo-se partido de 14,3 kg de droga vegetal e 190 L de água como líquido extrator, a fim de perfazer uma solução extrativa com o equivalente a 7,5 % (m/v). Durante todo o processo de produção da solução extrativa (decoção, filtração em filtro-prensa e clarificação em filtro de velas) foram perdidos cerca de 30 L de solução extrativa. Esta perda deveu-se, em especial, à retenção da micela aquosa no marco resultante da operação de prensagem.

Durante operação de clarificação, uma amostra da SEA foi retirada para a sua caracterização, cujos dados estão resumidos na tabela 5.3.

Tabela 5.3: Caracterização da solução extrativa aquosa

Ensaio	Dados experimentais
	$\bar{x} \pm s$ (CV %)
Determinação do pH	4,44 $\pm$ 0,025 (0,56)
Determinação do resíduo seco (g %)	1,76 $\pm$ 0,061 (3,46)
Percentual de flavonóides totais (mg %)	6,37 $\pm$ 0,294 (4,61)

Os valores de pH mantiveram-se adequados e constantes tanto para soluções extrativas preparadas em bancada (SOARES, 1997; COUTO, 2000), quanto para aquela preparada em maior volume (SOUZA, 2004).

O PFT da SEA mostrou-se superior ao encontrado por Souza (2004) (5,28  $\pm$  0,22 mg %) para uma solução extrativa produzida em bancada, mantendo os demais procedimentos iguais, porém com material de partida proveniente de fornecedor distinto. Esta diferença pode estar relacionada com fatores ligados à matéria-prima vegetal ou ao processo. Como a droga empregada por Souza, em 2004, apresentava PFT mais elevados, a causa desta variação deve ser procurada no processamento. Um fator que pode ter sido responsável por esta diferença baseia-se na fonte de calor utilizada durante o processo de extração. Conforme verificado por Ruppenthal e colaboradores (2005), ao ser estudada a influência da forma de aquecimento das soluções extrativas sobre o percentual de flavonóides totais, foi constatado que o aquecimento, empregando resistência elétrica diretamente no meio extrativo, foi mais efetivo na extração dos constituintes flavonoídicos do que o emprego de aquecimento indireto em balão de fundo redondo acoplado a condensador, método de extração comumente utilizado para produção de solução extrativa de *P. niruri* em bancada.

A quantificação de polifenóis, realizada através de técnica previamente validada por Souza e colaboradores (2002), foi utilizada neste trabalho a fim de verificar se o processamento tecnológico interferiu na composição quantitativa destes produtos. O cromatograma por CLAE para a SEA está apresentado na figura 5.1.

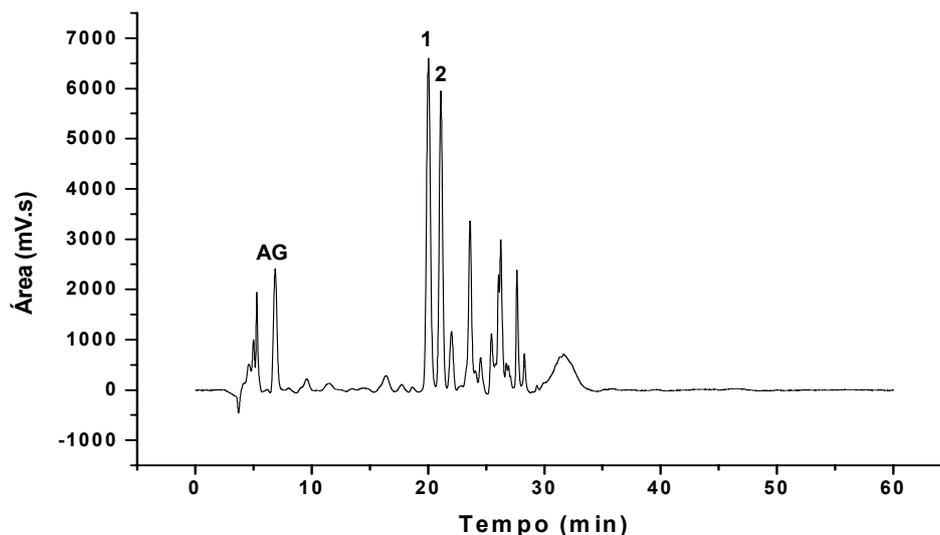


Figura 5.1: Perfil cromatográfico por CLAE da solução extrativa de *P. niruri*

Os dados da eficiência cromatográfica para o ácido gálico padrão estão apresentados na tabela 5.4.

Tabela 5.4: Parâmetro de eficiência da análise por cromatografia líquida de alta eficiência para o ácido gálico

Dados/Parâmetros	Polifenóis		
	AG	Pico1	Pico2
	$\bar{x} \pm s$ (CV %)	$\bar{x} \pm s$ (CV %)	$\bar{x} \pm s$ (CV %)
tr (min) $\bar{x} \pm s$ (CV %)	6,88 ± 0,03 (0,43)	20,26 ± 0,29 (1,43)	21,25 ± 0,19 (0,89)
A (mV·s) $\bar{x} \pm s$ (CV %)	53293,33 ± 645,58 (0,01)	154293 ± 450,15 (0,29)	128527,67 ± 209,94 (0,16)
N $\bar{x} \pm s$ (CV %)	1233,67 ± 29,84 (2,42)	5112,33 ± 76,05 (1,49)	5999,67 ± 68,88 (1,15)
k'	0,47	2,99	3,32

tr: tempo de retenção; A: área do pico; N: número de pratos teóricos; k': fator de capacidade; Pico1 e 2: picos majoritários na análise cromatográfica, identificados como flavona e derivado do ácido gálico, respectivamente (SOUZA e col; 2004).

Da análise da regressão linear da curva analítica do ácido gálico (figura 5.2) resultou na equação da reta  $A = - 3332,88 + 80616,54[AG]$ , onde A representa a área do pico (mV·s) e [AG] a concentração do ácido gálico nas amostras ( $\mu\text{g/mL}$ ), com coeficiente de determinação  $r^2 = 0,9998$ .

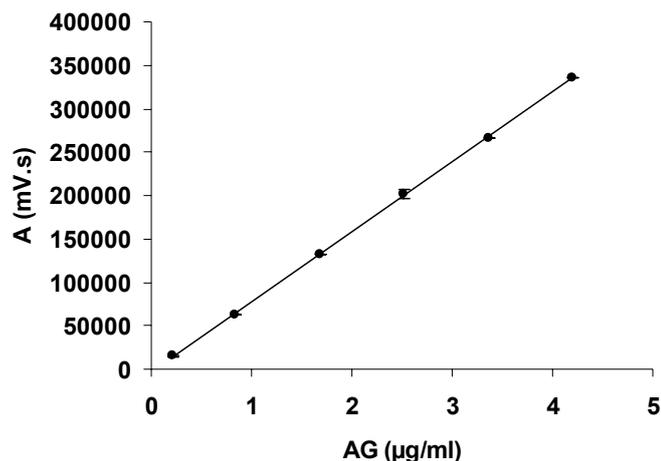


Figura 5.2: Curva analítica do ácido gálico (AG)

Os parâmetros da equação da reta serão utilizados na quantificação do ácido gálico e dos dois outros picos majoritários na solução extrativa, no produto seco por aspensão, no granulado do produto seco por aspensão e nos comprimidos. Os parâmetros da regressão linear estão apresentados na tabela 5.5.

Tabela 5.5: Resultados da análise de regressão linear da curva padrão de ácido gálico por cromatografia líquida de alta eficiência

Parâmetro	Coefficiente	LC inferior	LC superior	Valor-p	$t_{\text{calc}}$
Intersecção (a)	-3332,88	-6922,65	256,89	0,0147	-3,64
Inclinação (b)	80616,54	79205,84	82027,25	$9,5 \times 10^{-9}$	158

LC: limite de confiança;  $t_{\text{calc}} = t$  calculado;  $t_{0,05(4)} = 2,78$

A avaliação estatística dos parâmetros de intersecção e de inclinação da regressão linear indica que existe associação linear direta entre os dois parâmetros avaliados, sugerindo a adequabilidade do método para fins quantitativos. Tanto os valores de  $|t_{\text{calc}}|$  sendo superiores ao valor de  $t_{0,05(4)}$ , quanto os valores-p sendo inferiores a 0,05, confirmam, com 95 % de confiança, a associação entre a resposta (área do pico) e a variável (concentração de ácido gálico no analito).

A inclusão do valor zero no limite de confiança da intersecção ratifica a validade do método, indicando a inexistência de erro sistemático. A exclusão do valor zero no limite de confiança da inclinação reforça a conclusão de que a resposta (área do pico) é somente dependente da concentração do analito.

Sendo assim, a quantificação de polifenóis indicou valores apresentados na tabela 5.6.

Tabela 5.6: Quantificação de polifenóis por cromatografia líquida de alta eficiência na solução extrativa aquosa de *P. niruri*

Dado	Polifenóis		
	AG	Pico1	Pico2
	$\bar{x} \pm s$ (CV %)	$\bar{x} \pm s$ (CV %)	$\bar{x} \pm s$ (CV %)
Concentração na SEA (mg/mL)	0,15 ± 0,002 (1,33)	0,41 ± 0,001 (0,24)	0,34 ± 0,001 (0,29)
Concentração na SEA (mg/g de RS)	8,28 ± 0,10 (1,21)	23,17 ± 0,07 (0,30)	19,37 ± 0,02 (0,10)

**SEA:** solução extrativa aquosa; **RS:** resíduo seco da SEA; **AG:** ácido gálico; **Pico1 e 2:** picos majoritários na análise cromatográfica

Uma vez que a solução extrativa aquosa de *P. niruri* apresenta baixo teor de sólidos, tornou-se necessária a concentração da SEA, a fim de possuir teor de sólidos adequado para a realização da etapa de secagem por aspersão. Desta maneira, a SEA foi concentrada, em uma operação que durou cerca de 8 horas, até o volume final de 19 L, reduzindo 8,4 vezes o seu volume inicial. A solução extrativa concentrada (SEC) mostrou características organolépticas semelhantes às da SEA (cor marrom e cheiro adocicado), porém mais acentuadas e com consistência mais espessa.

A determinação do resíduo seco (RS) da SEC foi utilizada para definir a quantidade de adjuvante de secagem a ser adicionada à solução extrativa, bem como para o cálculo do rendimento da operação de secagem. A tabela 5.7 mostra os valores de RS observado e esperado, tendo este sido calculado a partir do valor de RS da SEA e da taxa de redução de volume da SEA para SEC.

Tabela 5.7: Determinação do resíduo seco (RS) teórico e experimental da solução extrativa concentrada (SEC) de *P. niruri*

Ensaio	RS teórico	RS experimental $\bar{x} \pm s$ (CV %)
RS da SEC (g %)	14,78	14,76 $\pm$ 0,55 (3,73)

Comparando-se os valores de RS teórico e experimental, observa-se que não há diferença estatisticamente significativa entre eles, quando analisados com auxílio de teste *t* de Student ( $t_{0,05(2)} = 4,303$ , onde  $P (|-0,99| < t_{0,05(2)} = 0,05)$ ).

### 5.3 Obtenção e caracterização do produto seco por aspersão (PSA)

O protocolo de obtenção do PSA preconiza a adição do adjuvante de secagem Aerosil® 200 na proporção ponderal de 30 %, calculada sobre o valor do resíduo seco da SEC. No entanto, após a adição do Aerosil®, a SEC apresentou teor de sólidos (21,08 %, m/V) muito superior àquele utilizado em trabalhos anteriores para a secagem por aspersão em equipamento dotado de aspensor rotatório (SOARES, 2002; SOUZA, 2004). Para o ajuste ao protocolo foram adicionados à dispersão 7 L de água, resultando em um teor de sólidos teórico de 15,40 % (m/V).

O rendimento da operação de secagem foi de 79,9 %, calculado sobre o total de sólidos na SEC, similar ao encontrado por Couto (2000) utilizando equipamento de secagem por aspersão, dotado de aspensor pneumático (82 %), mas inferior ao rendimento obtido na secagem em equipamento dotado de aspensor rotatório, como o empregado neste trabalho, de 94 % (SOUZA, 2004), para a mesma solução extrativa. Tal redução no rendimento pode estar relacionada com a necessidade de interromper a operação de secagem, intervenção não prevista inicialmente, que obrigou a manutenção do produto a secar (SEC + Aerosil®) em ambiente climatizado (~19 °C), sob controle de umidade ambiental (~53 %) e agitação durante 15 horas, e a retomada subsequente do procedimento de secagem resultou em perdas de material. Souza (2004) realizou a secagem em um ciclo único e contínuo.

A determinação da perda por dessecação, PPD, (tabela 5.8) apresentou resultado do teor de umidade residual muito próximo do limite máximo sugerido (7 %) para produtos com acondicionamento não-hermético, segundo List e Schmidt (1989). Realizou-se a determinação de água, através de análise volumétrica por Karl

Fischer, a fim de verificar o quanto desta umidade residual é equivalente apenas à água, não levando em consideração outros materiais voláteis que possam estar presentes no PSA.

Tabela 5.8: Aquametria do produto seco por aspersão de *P. niruri*

Ensaio	Dado experimental $\bar{x} \pm s$ (CV %)
PPD <sup>†</sup> (% , m/m)	7,62 ± 0,14 (1,84)
Karl Fischer <sup>†</sup> (% , m/m)	6,31 ± 0,25 (3,96)

PPD: perda por dessecação.

†: ANOVA *one way*:  $F_{\text{calc}} = 45,28 > F_{0,05(1,4)} = 7,70$ .

A análise de variância (ANOVA) *one way* indicou diferença significativa entre os valores de perda por dessecação e de presença de água entre os métodos gravimétricos e coulométrico, respectivamente. Isto leva a crer que existam outros componentes voláteis no PSA, que não somente a água. A literatura relata a presença de terpenos nas partes aéreas de *Phyllanthus niruri* (CALIXTO e col., 1998), os quais poderiam ter sido extraídos durante o processo de produção da solução extrativa e que não foram perdidos seja durante a fase de secagem em *spray dryer*, seja quando a amostra foi submetida às condições do experimento de determinação da perda por dessecação (PPD). Souza (2004) obteve PSA com valor de PPD de 4,01 % ± 0,07, sendo este significativamente menor do que o encontrado neste trabalho.

O PSA apresentou-se fino e solto indicando que a umidade presente não conduziu à formação de aglomerados. Teve-se cuidado para que a manipulação do PSA, durante as etapas tecnológicas seguintes, fosse realizada em ambientes de umidade controlada, devido à alta higroscopia deste tipo de produto, como já relatado em trabalhos anteriores para produtos secos por aspersão de extratos vegetais (CAMPOS, 1996; SOARES, 1997; HEBERLÉ, 2000).

O valor de pH (4,37 ± 0,015) do PSA reconstituído em água apresentou-se semelhante aos valores encontrados para os PSA de *P. niruri* produzidos em escala laboratorial (SOARES, 1997; COUTO, 2000).

O tamanho médio das partículas do PSA mostrou-se superior ao anteriormente encontrado por Souza (2004), como mostra a tabela 5.9. A curva de

distribuição granulométrica (figura A.3 e a tabela A.1 nos anexos) apresentam os dados para cálculo do tamanho médio de partícula e desvio padrão granulométrico pelos métodos gráfico e matemático, respectivamente.

Tabela 5.9: Avaliação do tamanho de partícula do produto seco por aspersão

Método	Parâmetro	Dados experimentais	SOUZA (2004)
gráfico	Tamanho médio de partícula ( $\mu\text{m}$ )	15,3	10,55
	Desvio padrão granulométrico	6,8	1,59
matemático	Tamanho médio de partícula ( $\mu\text{m}$ )	15,49	---
	Desvio padrão granulométrico	6,71	---

O histograma na figura 5.3 representa a curva de distribuição granulométrica do produto seco por aspersão.

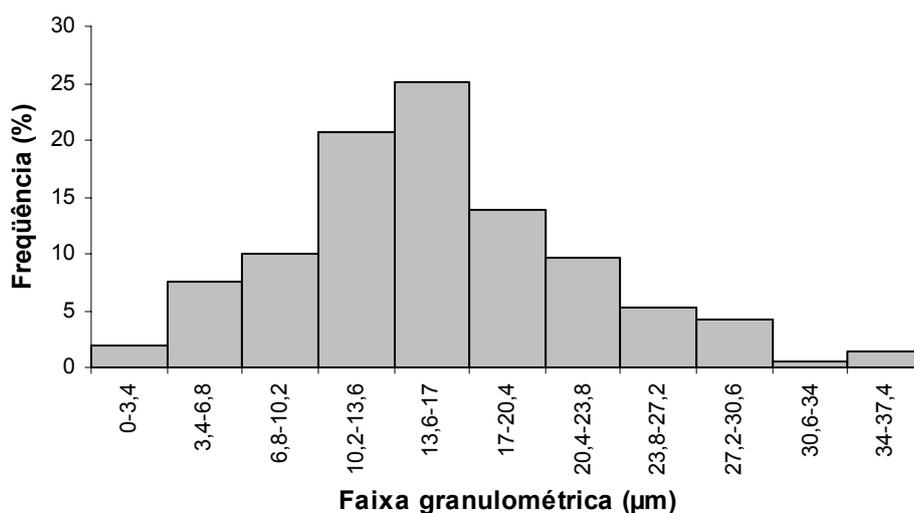


Figura 5.3: Histograma de distribuição granulométrica do produto seco por aspersão

As fotomicrografias em microscópio eletrônico de varredura (figura 5.4) mostraram partículas esféricas de superfície levemente rugosas (figura 5.4B e C), características condizentes ao processo e já relatadas em trabalhos anteriores (COUTO, 2000; SOUZA, 2004). Percebe-se também a aparente ampla distribuição granulométrica (figura 5.4A), o que vai ao encontro dos valores de desvio padrão granulométricos encontrados através dos métodos gráfico e matemático, conforme relatado anteriormente.

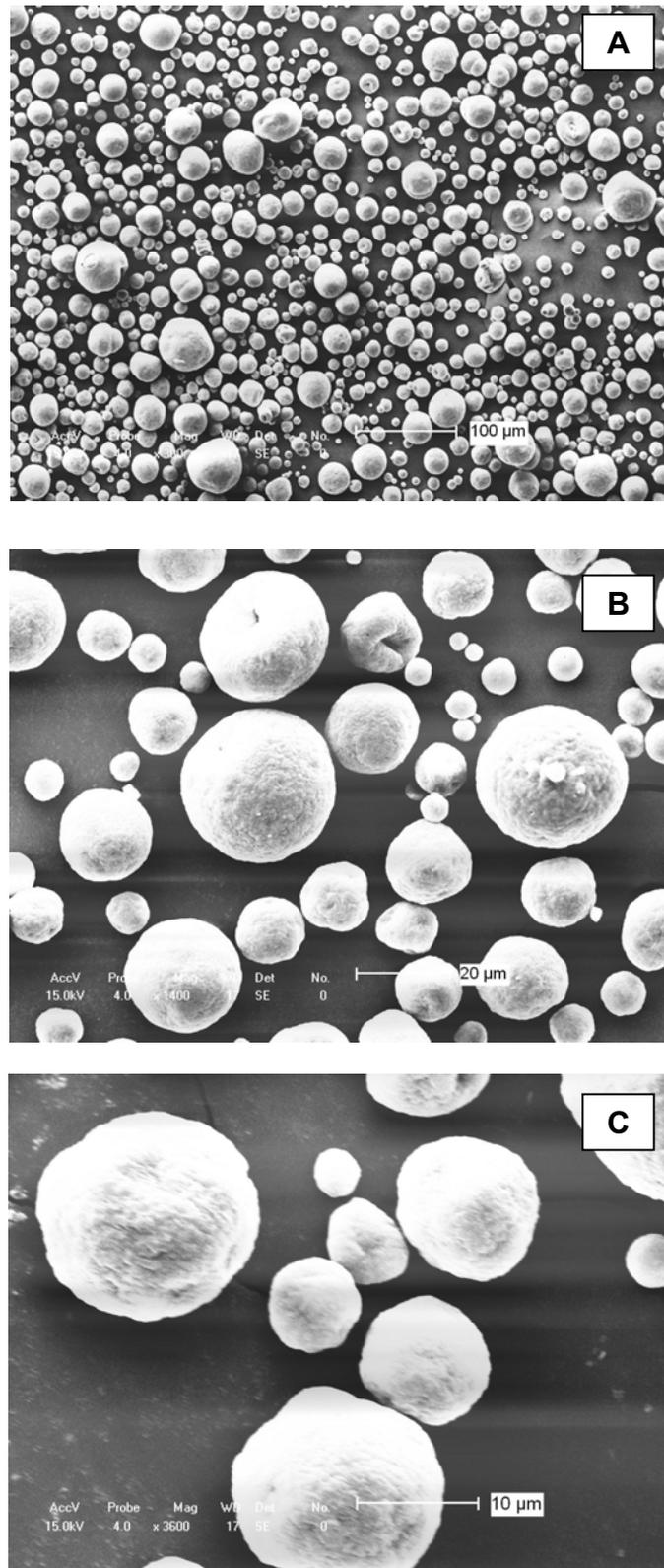


Figura 5.4: Fotomicrografias do produto seco por aspersão com aumentos de 300 (A), 1400 (B) e 3600 (C) vezes.

Acredita-se que o teor de umidade residual e o tamanho médio de partícula possam ter sido afetados por alguma modificação na dispersão de alimentação

(SEC + Aerosil<sup>®</sup> 200) devido à permanência sob agitação durante 15 horas. Não há relatos na literatura que indiquem a perda da capacidade secante do Aerosil<sup>®</sup> 200 após ter sido mantido em meio líquido por período prolongado, mostrando apenas que alterações físico-químicas (pH, p. ex.) poderiam alterar as funções do adjuvante de secagem (KIBBE, 2000). No entanto, sabe-se da capacidade espessante do Aerosil<sup>®</sup> 200 em meios líquidos, o que poderia ocasionar aumento do tamanho de partícula e até mesmo resultando em elevada amplitude granulométrica durante a operação de secagem por aspersão.

Os testes tecnológicos realizados para o PSA estão listados e apresentados na tabela 5.10.

Tabela 5.10: Comparação das características tecnológicas de produtos secos por aspersão de *P. niruri* em equipamento dotado de aspersion rotatório

Ensaio	Dados experimentais $\bar{x} \pm s$ (CV %)	SOUZA (2004) $\bar{x} \pm s$ (CV %)
Densidade real (g/cm <sup>3</sup> )	1,641 ± 0,0003 (0,02)	
Densidade bruta (g/ml)	0,8225 ± 0,004 (0,49)	0,7901 ± 0,004 (2,02)
Densidade compactada (g/ml)	0,9268 ± 0,015 (1,62)	0,9725 ± 0,008 (0,82)
Volume bruto (ml/g)	1,2158	1,2657
Volume compactado (ml/g)	1,0789	1,0283
Fator de Hausner	1,13 ± 0,023 (2,03)	1,23 ± 0,004 (0,32)
Índice de Carr (%)	12,29 ± 0,019 (0,15)	18,753 ± 0,293 (1,56)
Índice de densificação (ml)	3,9 ± 0,23 (5,89)	11,86 ± 0,13 (1,09)
Ângulo de repouso (°)	32,46 ± 1,61 (4,95)	

De forma geral, a umidade residual do PSA parece não ter sido suficientemente capaz de interferir de forma negativa nas características tecnológicas do produto, quando comparado com os resultados obtidos por Souza (2004).

O fator de Hausner (FH) e o índice de Carr (IC) refletem a extensão das condições de atrito, de coesividade por forças de atração de origem elétrica e de interação da umidade existentes na massa de pó, bem como são indicativos de estabilidade de empacotamento de um material particulado (VOIGT, 2005). A baixa densidade do produto, aliada à predominância de partículas de tamanho reduzido,

na faixa de 10 a 20  $\mu\text{m}$ , permitem deduzir que as forças de atração eletrostáticas primordialmente conduzem a uma dificuldade de modificação de empacotamento, traduzida pelos baixos valores de FH e IC observados (CARR, 1965; WELLS, 2005).

O índice de densificação (C) proporciona prognóstico do comportamento de materiais particulados em máquina de comprimir tanto na fase de alimentação quanto na fase de compactação (VOIGT, 2005). É desejável que as partículas sejam passíveis de alterações mais lentas de ocupação de volume quando submetidas a esta condição. Para tal, valores abaixo de 20 ml sugerem que este rearranjo acontece de forma mais lenta (GUYOT e col., 1995), como é o caso do PSA em análise.

O ângulo de repouso é um indicativo das propriedades de escoamento e de empilhamento de materiais particulados. Assim como nos ensaios acima relatados, vários fatores influenciam o resultado, cuja análise, portanto, deve ser cautelosa. A reduzida granulometria, a baixa densidade e as características de textura do PSA foram determinantes para o valor encontrado (RITSCHER; BAUER-BRANDL, 2002). A literatura indica que valores de ângulo de repouso superiores a 25 ° são indicativos de materiais com características de movimentação pobres e heterogêneas (CARR, 1965; STANIFORTH, 2005), como é o caso do produto seco por aspersão obtido neste trabalho.

O teste quantitativo para a verificação do percentual de flavonóides totais (tabela 5.11) indica valores de PFT coerentes com os valores encontrados anteriormente para PSA produzidos em equipamento com aspersor pneumático (COUTO, 2000; SOARES, 1997).

Tabela 5.11: Percentual de flavonóides totais (PFT) em produto seco por aspersão de *P. niruri*

Ensaio	Dados experimentais $\bar{x} \pm s$ (CV %)	Dados da literatura $\bar{x} \pm s$ (CV %)	
		SOARES, 1997	COUTO, 2000
PFT (g %, m/m)	0,2326 $\pm$ 0,0007 (0,30)	0,2624 $\pm$ 0,0090 (3,43)	0,2451 $\pm$ 0,0130 (5,22)

A análise de polifenóis por cromatografia líquida de alta eficiência, segundo metodologia já validada por Souza e colaboradores (2002), mostrou a manutenção

do perfil cromatográfico, conforme encontrado para a solução extrativa, sem aparecimento de novos picos (figura 5.5).

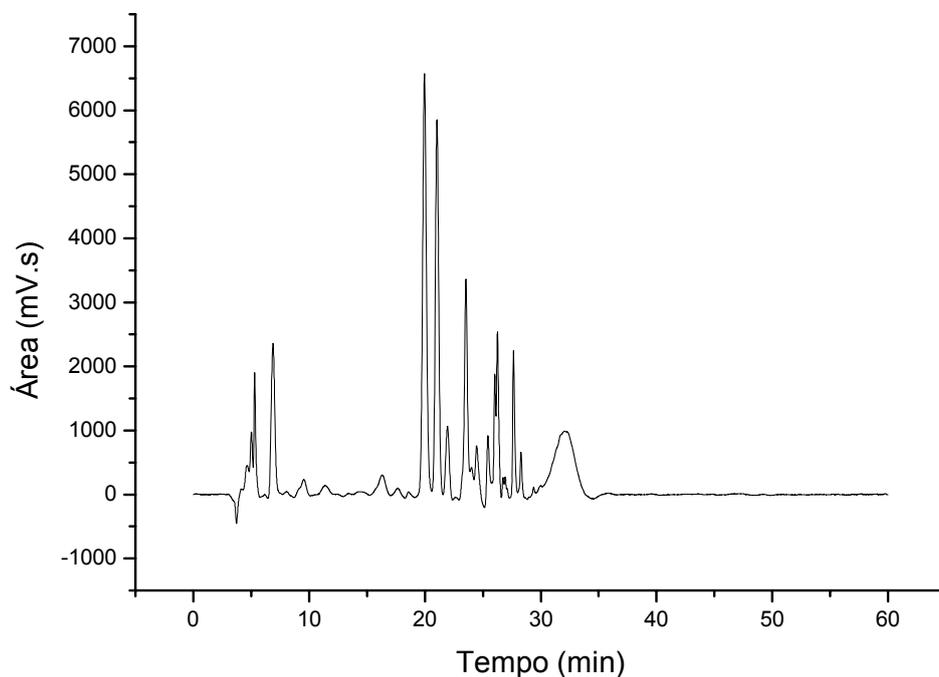


Figura 5.5: Perfil cromatográfico por CLAE do produto seco por aspersão de *P. niruri*

A quantificação do ácido gálico e dos dois picos majoritários no produto seco por aspersão mostrou valores superiores aos encontrados para a solução extrativa aquosa, comparando-se os valores de concentração dos polifenóis calculados levando em consideração o resíduo seco da solução extrativa aquosa, como mostra a tabela 5.12. Conforme foi verificado por Souza (2004), este aumento é causado pela exposição da solução extrativa aquosa a altas temperaturas (aproximadamente 70 °C) que levaria ao aumento da concentração do ácido gálico e dos picos majoritários sem que houvesse aparecimento de novos picos.

Tabela 5.12: Quantificação de polifenóis por cromatografia líquida de alta eficiência no produto seco por aspersão de *P. niruri*

Concentração (mg/g)	Polifenóis		
	AG	Pico1	Pico2
	$\bar{x} \pm s$ (CV %)	$\bar{x} \pm s$ (CV %)	$\bar{x} \pm s$ (CV %)
PSA	11,69 ± 0,18 (1,54)	32,53 ± 0,33 (1,01)	26,91 ± 0,76 (2,82)
I	15,20 ± 0,24 (1,58)	42,29 ± 0,43 (1,02)	34,99 ± 0,89 (2,54)
II	12,06 ± 0,19 (1,57)	33,53 ± 0,33 (0,98)	27,76 ± 0,79 (2,84)

I: Descontando Aerosil®; II: Considerando o resíduo seco da solução extrativa aquosa; **AG**: ácido gálico; **Pico1 e 2**: picos majoritários na análise cromatográfica

Já que o PSA obtido destina-se à produção de comprimidos, a fluxibilidade de um pó se torna um fator importante na escolha da próxima etapa tecnológica a ser cumprida para a produção do produto final desejado: se por compressão direta ou com granulação prévia. Pós com dificuldades de movimentação, como é o caso deste PSA, indicam a necessidade de granulação. Optou-se, neste trabalho, pelo método da granulação por via seca por desagregação (COUTO e col., 2000) uma vez que o mesmo apresenta características de melhoria das propriedades de fluxo de materiais pulveréos, além de eliminar o contato do produto com a umidade e com o calor (RITSCHHEL; BAUER-BRANDL, 2002), já que extratos vegetais secos são comumente higroscópicos e podem ser sensíveis à temperatura.

## 5.4 Granulação por via seca

### 5.4.1 Obtenção dos briquetes

Os briquetes contendo alto teor de **PSA** (98 %) foram produzidos em ambiente sob umidade controlada de 50 % ± 2 e temperatura de 30 °C ± 2.

Foram preparados seis lotes de complexo farmacêutico (CF), totalizando cerca de 2 kg, que foram posteriormente misturados e considerados como lote único.

Foi realizada a medida da densidade real do complexo farmacêutico para briquetes a fim de que se pudesse comparar com o resultado obtido para o produto seco por aspersão (PSA). O valor encontrado foi de 1,634 g/cm<sup>3</sup> ± 0,0007,

estatisticamente diferente da densidade real do PSA ( $t_{\text{calc}} = 31,02 > t_{0,05(18)} = 2,10$ ), para variâncias equivalentes ( $F_{\text{calc}} = 0,1504 < F_{0,05(9,9)} = 3,18$ ).

Quanto à etapa de compressão, apesar da umidade relativamente alta do PSA quando comparada aos outros PSA de *P. niruri* produzidos, não foi verificada aderência do CF aos punções da máquina de comprimir, nem qualquer sinal visível de laminação.

A produção de briquetes foi interrompida quando o nível do CF no alimentador determinou a produção de briquetes com valores inferiores de peso médio e dureza aos desejados, em torno de 600 mg e 60 N, respectivamente. Ao levar isto em consideração, bem como a quantidade de pó utilizada para os ajustes da máquina de comprimir e para a amostragem de briquetes para controle de qualidade dos mesmos, o rendimento de produção dos briquetes foi de 89 %. Produziu-se um total de 1,7 kg de briquetes (figura 5.6).



Figura 5.6: Aspectos dos briquetes de produto seco por aspersão de *P. niruri*

Apesar de ser sugerido na literatura que briquetes devam apresentar espessura em torno de 3 a 4 mm (PRISTA, 2003), optou-se pela produção de briquetes na espessura de 2,5 mm. Ruppenthal e colaboradores (2006) compararam o rendimento da operação de granulação de briquetes, contendo o CF produzido neste trabalho, com espessuras de 2,5 e 3,5 mm. Os resultados indicaram que briquetes de menor espessura são capazes de produzir menos finos durante a etapa de moagem, proporcionando assim maior rendimento de granulados na faixa granulométrica de interesse estipulada, entre 0,250 e 0,850 mm.

Algumas características dos briquetes produzidos encontram-se sumarizadas na tabela abaixo (tabela 5.13)

Tabela 5.13: Características dos briquetes produzidos

Característica	Dados experimentais $\bar{x} \pm s$ (CV %)
Altura <sup>1</sup> (mm)	2,53 ± 0,007 (0,28)
Diâmetro <sup>1</sup> (mm)	15,24 ± 0,016 (0,10)
Dureza <sup>2</sup> (N)	60,3 ± 3,96 (6,57)
Peso médio <sup>2</sup> (mg)	592,7 ± 7,49 (1,26)

<sup>1</sup>Avaliação feita 24 horas após a compressão. <sup>2</sup>Avaliação feita imediatamente após a compressão

Apesar de a F. Bras. IV não trazer especificações para produtos intermediários na produção de granulados, dois parâmetros foram avaliados a fim de verificar as características do complexo farmacêutico escolhido para os briquetes. Os limites máximos e mínimos do peso dos briquetes foram 622,3 mg e 563,1 mg, respectivamente, estando, portanto, de acordo com a especificação farmacopéica, que permite variação de até 5 % do peso médio para comprimidos com peso superior a 250 mg.

Os briquetes apresentaram friabilidade alta (40 %). A F. Bras. IV e outros códigos oficiais não especificam um limite de perda máxima para estes produtos intermediários de produção de comprimidos. Apesar disso, a elevada friabilidade não foi fator limitante para o uso desta formulação para a produção de granulados já que existe a possibilidade de reaproveitamento da fração resultante deste fenômeno no ciclo de produção dos granulados e comprimidos (COUTO e col., 2000; COUTO, 2000). No entanto, a reciclagem dos finos, vista como a múltipla compressão do material, pode acarretar em efeito negativo na consolidação do produto final (KLEINEBUDDE, 2004).

Os briquetes produzidos não apresentaram problemas de laminação ou *capping*, o que foi um fator decisivo na escolha desta formulação para a continuidade do trabalho. Outro fator positivo para a manutenção desta formulação baseou-se no fato de possuir o mínimo de adjuvantes em sua composição, possibilitando a produção de granulados com alta carga de produto seco por aspersão. Além disto, corroborou na decisão de eleição desta formulação, a

existência de dados quanto ao adequado comportamento compressional, avaliado pelo perfil de densificação, através do modelo de Heckel, cujos resultados serão apresentados adiante.

#### 5.4.2 Granulação dos briquetes e caracterização dos granulados

A fase de granulação dos briquetes foi realizada em ambiente com umidade e temperaturas controladas a fim de prevenir um possível aumento da umidade residual dos produtos durante o processamento. Teve-se o cuidado especial para que todas as partidas dos briquetes seguissem rigorosamente o mesmo protocolo de obtenção. Neste trabalho, optou-se pela não re-compressão da fração de finos provenientes do processo de granulação.

O rendimento do processo de granulação, levando em consideração apenas a faixa de interesse deste trabalho (0,250 a 0,850 mm) foi de aproximadamente 75 %, produzindo um total de 1,3 kg de granulados do produto seco por aspersão, **GPSA**. O rendimento obtido foi superior ao encontrado anteriormente por Souza (2004), de 62,4 %, utilizando o mesmo ciclo de produção de granulados, que pode estar ligado à espessura dos briquetes de origem, a qual, naquele trabalho, era de  $3,93 \pm 0,01$  mm.

A aquimetria do GPSA, granulado do produto seco por aspersão, (tabela 5.14), realizada através das técnicas de perda por dessecação (PPD) e de determinação de água por Karl Fischer, mostrou novamente que o valor observado pelo último método foi menor do que o do método gravimétrico. A diferença entre os valores foi estatisticamente significativa (ANOVA *one way*) e indica que o granulado, assim como o PSA de origem, possui outras substâncias voláteis a 105 °C, além da água. Destaca-se o fato de o GPSA possuir valor de perda por dessecação inferior ao encontrado para o PSA (conforme mostrado na tabela 5.8). Acredita-se que esta característica tenha sido influenciada por fatores de armazenamento do PSA desde a sua produção até o uso na fabricação dos briquetes, além das condições ambientais da área de produção dos briquetes e dos granulados, que se mantiveram constantes durante todo o procedimento com umidade relativa de  $50 \pm 2$  %.

Tabela 5.14: Aquametria do granulado de produto seco por aspersão de *P. niruri* obtido por granulação por via seca por desagregação

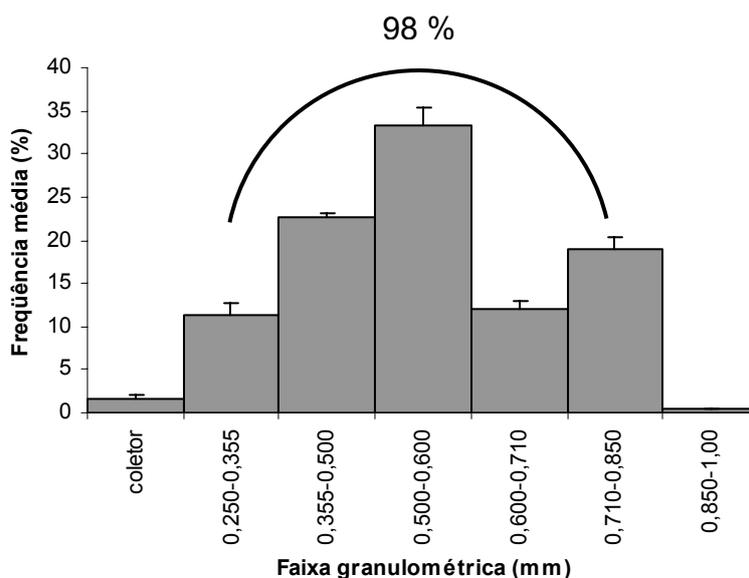
Ensaio	Dados experimentais $\bar{x} \pm s$ (CV %)
PPD <sup>†</sup> (% m/m)	5,27 ± 0,20 (3,79)
Karl Fischer <sup>†</sup> (%)	4,89 ± 0,04 (0,82)

PPD: perda por dessecação

†: ANOVA *one way*:  $F_{\text{calc}} = 10,03 > F_{0,05(1,4)} = 7,71$ 

A avaliação granulométrica (figura 5.7) demonstrou que os granulados produzidos possuem granulometria concentrada (98 %) na faixa granulométrica intermediária, de 0,355 a 0,850 mm. Da aplicação do método matemático para determinação do tamanho de partícula e desvio padrão resultaram, respectivamente, os valores de 0,537 mm e 0,111 mm. A quantidade de finos (< 0,250 mm), inferior a 2,0 % (m/m), concede uma informação inicial da estabilidade mecânica dos granulados, já que no procedimento de análise foram expostos à vibração, a choques e ao atrito. O valor encontrado permite inferir da sua elevada resistência estrutural.

A friabilidade do granulado do produto seco por aspersão foi de 2,07 % ± 0,03, ratificando a observação anterior e confirmando a adequação da escolha dos parâmetros de obtenção do mesmo.

Figura 5.7: Histograma de distribuição granulométrica do granulado do produto seco por aspersão de *P. niruri*.

As fotomicrografias (figura 5.8) mostram a diversidade de tamanho dos granulados. Apesar de não serem esféricos, os granulados possuem formas irregulares com arestas (figura 5.8A), fruto do método de sua obtenção, que utilizou, em duas etapas, a operação de redução mecânica, em granulador oscilatório (moinho de pressão) após a passagem pelo moinho de rolos (VOLPATO e col., 2006).

Além disso, pode-se perceber que as partículas do PSA mantêm, no seio dos granulados, o seu formato esférico original, mesmo nas regiões da fratura decorrente do processo de granulação (figuras 5.8B e 5.8C) indicando que possuem resistência adequada e que os demais componentes da formulação não exercem influência deletéria neste aspecto. No entanto, nas faces correspondentes às superfícies externas do briquete, pode-se verificar o achatamento destas partículas esféricas (figura 5.8B), devido à ação direta das forças de compressão.

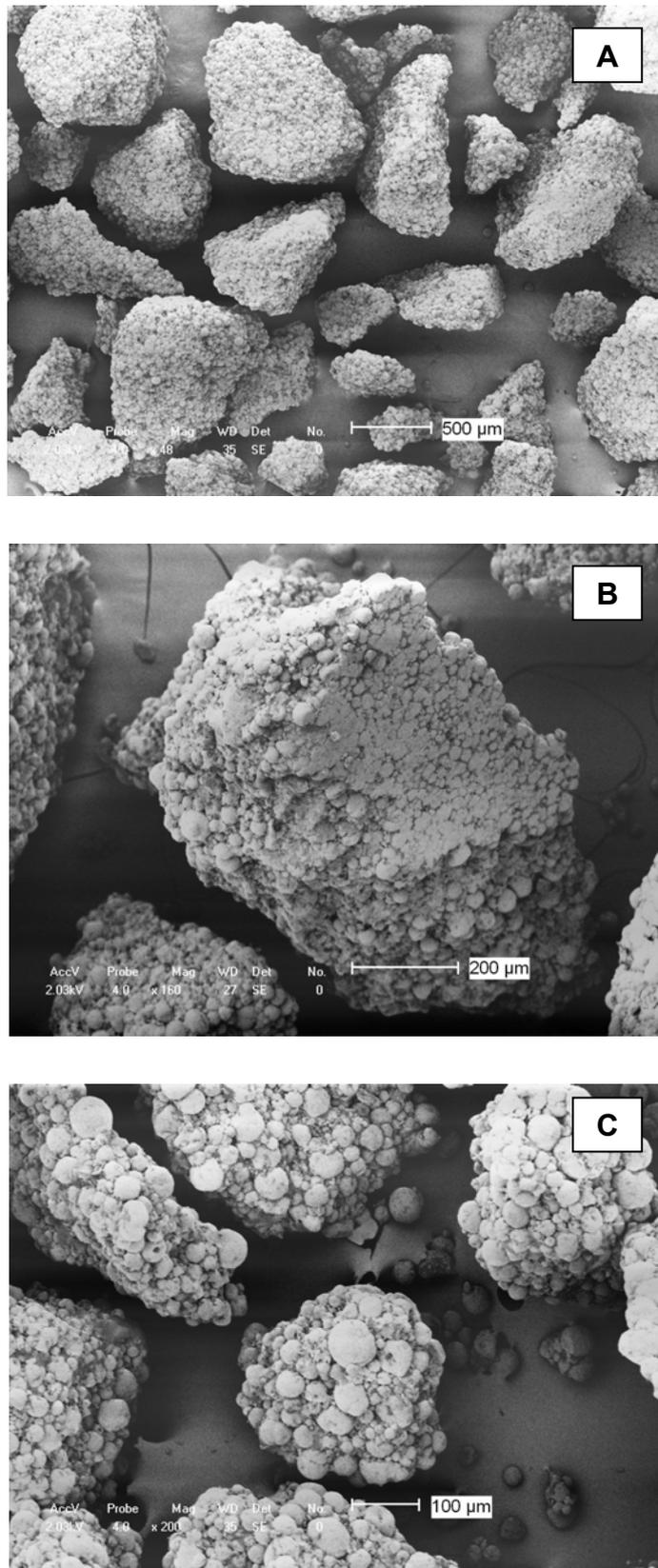


Figura 5.8: Fotomicrografias do granulado do produto seco por aspersão com aumentos de 48 (A), 160 (B) e 200 (C) vezes

De acordo com os resultados apresentados na tabela 5.15, é possível verificar a proximidade com os dados de trabalho anterior (SOUZA, 2004).

Tabela 5.15: Comparação das características tecnológicas do granulado de produto seco por aspersão de *P. niruri*

Característica	Dados experimentais	SOUZA (2004)
	$\bar{x} \pm s$ (CV %)	$\bar{x} \pm s$ (CV %)
Densidade real (g/cm <sup>3</sup> )	1,634 ± 0,0007 (0,04)	--
Densidade bruta (g/ml)	0,6853 ± 0,008 (1,16)	0,589 ± 0,008 (1,36)
Densidade compactada (g/ml)	0,6963 ± 0,007 (1,00)	0,639 ± 0,004 (0,62)
Volume bruto (ml/g)	1,4592	1,6978
Volume compactado (ml/g)	1,4362	1,5649
Índice de Carr (%)	2,04 ± 0,04 (1,96)	7,67 ± 1,55 (20,21)
Fator de Hausner	1,02 ± 0,009 (0,88)	--
Índice de densificação (ml)	0,45 ± 0,07 (15,55)	--
Ângulo de repouso (°)	21,82 ± 0,87 (3,99)	--

Ao serem comparadas as características tecnológicas do PSA e do GPSA verifica-se a diminuição da diferença entre a densidade bruta e a densidade compactada, que se reflete na redução do valor do fator de Hausner e do índice de Carr, indicando que o atrito entre as partículas do GRN é menor e apontando para melhor qualidade de empacotamento. Estes resultados são importantes, pois este produto se constituirá na matéria-prima de emprego direto na produção de comprimidos. Os dados apontam que o mesmo não deverá sofrer, de forma significativa, os efeitos do movimento vibratório decorrente do acionamento destas máquinas.

Comparativamente, os valores do percentual de flavonóides totais (PFT) do PSA (tabela 5.11) e do GPSA (0,223 g% ± 0,008) levam a constatação que o processamento tecnológico do PSA não influenciou significativamente sobre os teores destes marcadores, evidenciado estatisticamente pelo teste *t* de Student ( $t_{\text{calc}} = 1,85 < t_{0,05(2)} = 4,30$ ;  $t_{0,01(2)} = 9,92$ ) para variâncias equivalentes. Além disto, o reduzido coeficiente de variação (3,58 %) pode ser interpretado como indicativo de alta homogeneidade de distribuição do PSA no granulado.

A quantificação de polifenóis no granulado do produto seco por aspersão originou os valores apresentados na tabela 5.16.

Tabela 5.16: Quantificação de polifenóis por cromatografia líquida de alta eficiência no granulado do produto seco por aspersão (GPSA) de *P. niruri*

Base do cálculo	Polifenóis (mg/g)		
	AG $\bar{x} \pm s$ (CV %)	Pico1 $\bar{x} \pm s$ (CV %)	Pico2 $\bar{x} \pm s$ (CV %)
Teor medido no GPSA	11,57 ± 0,07 (0,60)	30,93 ± 0,14 (0,45)	26,91 ± 0,11 (0,41)
Teor esperado em relação ao conteúdo teórico de PSA no GPSA	11,81 ± 0,07 (0,59)	31,56 ± 0,14 (0,44)	27,46 ± 0,11 (0,40)
I	15,36 ± 0,09 (0,58)	41,04 ± 0,19 (0,46)	35,69 ± 0,15 (0,42)
II	12,18 ± 0,07 (0,57)	32,57 ± 0,15 (0,46)	28,33 ± 0,12 (0,42)

I: descontando o estearato de Magnésio e Aerosil<sup>®</sup>, este tanto da formulação do GPSA quanto do produto seco por aspersão; II: Considerando o resíduo seco da solução extrativa aquosa; **AG**: ácido gálico; **Pico1 e 2**: picos majoritários na análise cromatográfica

Verificou-se que o processamento tecnológico de granulação não influenciou no teor de polifenóis do granulado. O cromatograma mostrou-se coerente com o esperado, sem apresentação de novos picos ou modificação do perfil cromatográfico (figura 5.9).

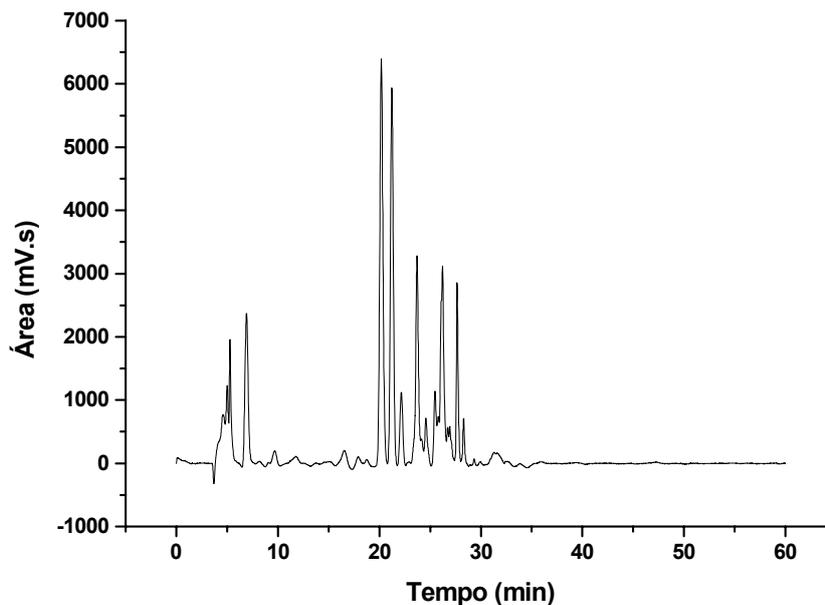


Figura 5.9: Perfil cromatográfico por CLAE do granulado do produto seco por aspersão de *P. niruri*

Uma vez que se objetiva a produção de comprimidos de liberação imediata e com alto teor de produto seco por aspersão de *P. niruri* contido na forma de granulado, faz-se necessária a adição de adjuvantes à formulação que sejam capazes de promover o alcance deste objetivo. No entanto, a adição destes componentes, na forma de pó, como fase externa aos granulados pode promover a segregação dos componentes da formulação e vir a prejudicar o produto final.

Neste sentido, optou-se pela granulação dos adjuvantes da fase externa, fazendo-se uso da técnica de granulação por via úmida por desagregação, cujos critérios foram estudados e avaliados por Couto em 2005.

### 5.5 Granulação por via úmida

A partir de estudo realizado por Couto (2005), que visou o desenvolvimento e a caracterização de misturas de adjuvantes e sua granulação em conjunto, modificando a sua composição qualitativamente e quantitativamente, optou-se pela formulação de granulados contendo, em proporções ponderais, celulose microcristalina (62,1 %) e amidoglicolato de sódio (37,9 %). A escolha foi feita devido às características adequadas do granulado produzido no trabalho referenciado, tanto

aquelas relacionadas aos aspectos de rendimento da operação de granulação, quanto às características tecnológicas do produto final.

Optou-se pela produção de dois lotes de granulados de celulose microcristalina e amidoglicolato de sódio (**GCP<sub>AGS</sub>**), que passaram a ser denominados **GCP1** e **GCP2**, caracterizados separadamente quanto ao rendimento, à perda por dessecação (tabela 5.17) e à distribuição granulométrica.

Tabela 5.17: Avaliações de rendimento e perda por dessecação dos dois lotes dos granulados de adjuvantes (GCP1 e GCP2)

Determinações	Dados experimentais	
	$\bar{x} \pm s$ (CV %)	
	GCP1	GCP2
Rendimento (%)	91,72	91,05
Perda por dessecação (%)	6,07 ± 0,03 (0,49)	6,05 ± 0,15 (2,47)

Os valores de perda por dessecação são estatisticamente iguais ( $t_{\text{calc}} = 0,19 < t_{0,05(4)} = 2,78$ ), avaliados levando em consideração variâncias equivalentes entre os experimentos ( $F_{\text{calc}} = 0,07 < F_{0,05(2,2)} = 19$ ).

A distribuição do GCP1 e GCP2 nas diferentes faixas granulométricas não atende uma distribuição normal (figura 5.10), como é o caso do GPSA. No entanto, o perfil granulométrico está de acordo com o encontrado por Couto (2005), onde as faixas extremas são as mais abundantes. As diferenças quanto às faixas granulométricas, provavelmente estão relacionadas à etapa de granulação propriamente dita, quando é empregada a força manual para a passagem da massa úmida pelo tamis de 1,00 mm. Buscou-se manter as mesmas condições de produção, no entanto, por ser uma técnica não automatizada, está sujeita a variações não controláveis.

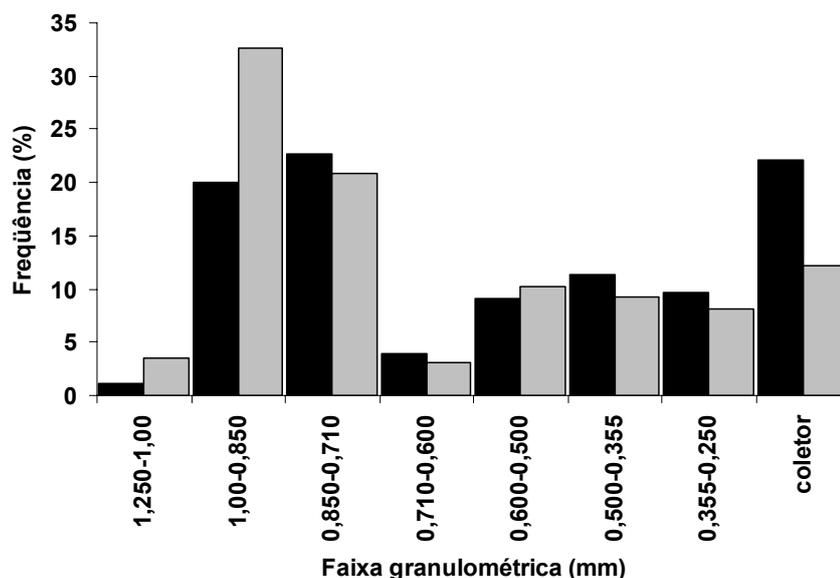


Figura 5.10: Histograma de distribuição granulométrica dos lotes dos granulados GCP1 (■) e GCP2 (■)

Como os granulados produzidos por via úmida possuem, em ambos os lotes, distribuição granulométrica claramente diferente do GPSA, optou-se pela separação das faixas granulométricas para que, em um segundo momento, fosse produzido um granulado com composição granulométrica semelhante à do GPSA (tabela 5.18). O produto resultante passou a ser denominado granulado co-processado calibrado GADJ.

Tabela 5.18: Composição granulométrica ponderal do granulado co-processado calibrado (GADJ) a partir das informações granulométricas do granulado de produto seco por aspersão (GPSA)

Granulometria (mm)	Frequência de granulados em cada faixa granulométrica (%)	
	GPSA	GADJ
0,355	11,27	11,44
0,500	22,66	23,02
0,600	33,47	34,01
0,710	12,08	12,28
0,850	18,94	19,25
Total	98,42	100

Produziu-se em torno de 110 g de GADJ. Provavelmente devido à manipulação do granulado durante a etapa de calibração, o GADJ absorveu

umidade, passando a  $7,70 \% \pm 0,44$ , avaliado pelo método gravimétrico de perda por dessecação, diferente estatisticamente dos valores encontrados para os GRN (ANOVA *one way*:  $F_{\text{calc}} = 35,53 > F_{0,05(2,6)} = 5,14$ ). Pelo método de Karl Fischer, o resultado indicou o valor de  $9,10 \% \pm 0,22$ .

A diferença de resultados entre os métodos gravimétrico e volumétrico para a determinação de materiais voláteis e água, respectivamente, baseia-se no fato de que os adjuvantes da formulação do GADJ possuem água adsorvida no interior de sua estrutura, de forma que a sua eliminação por evaporação é mais difícil (AULTON, 2005). A análise dos adjuvantes celulose microcristalina e amidoglicolato de sódio por termogravimetria, realizada por Longhini (2005), mostraram que esta técnica também produz resultados de perda de massa (referente à água de adsorção) maiores do que os valores obtidos pelo método gravimétrico de perda por dessecação.

A caracterização tecnológica do granulado co-processado calibrado de adjuvantes encontra-se listada na tabela 5.19.

Tabela 5.19: Avaliação das características tecnológicas do granulado co-processado calibrado de adjuvantes

Característica	Dados experimentais
	$\bar{x} \pm s$ (CV %)
Densidade real calculada (g/cm <sup>3</sup> )	1,560
Densidade bruta (g/ml)	0,1841 $\pm$ 0,004 (2,17)
Densidade compactada (g/ml)	0,2009 $\pm$ 0,007 (3,48)
Volume bruto (ml/g)	5,4318
Volume compactado (ml/g)	4,9776
Índice de Carr (%)	8,29 $\pm$ 1,324 (15,97)
Fator de Hausner	1,09 $\pm$ 0,016 (1,47)
Índice de densificação (ml)	2,5 $\pm$ 0,1 (4,00)
Ângulo de repouso (°)	27,14 $\pm$ 1,00 (3,68)

Ao serem comparadas as densidades bruta e compactada dos dois granulados produzidos, GPSA e GADJ, percebe-se que o primeiro apresenta-se mais denso, particularidade originada pelo método de granulação empregado. O impacto desta diferença nos comprimidos produzidos será discutido mais adiante.

As fotomicrografias apresentam a homogeneidade de forma dos granulados formados (figura 5.11A), além de ser visível a alta porosidade deste produto (figura 5.11B), especialmente decorrente do seu método de obtenção, quando comparado ao granulado do produto seco por aspersão.

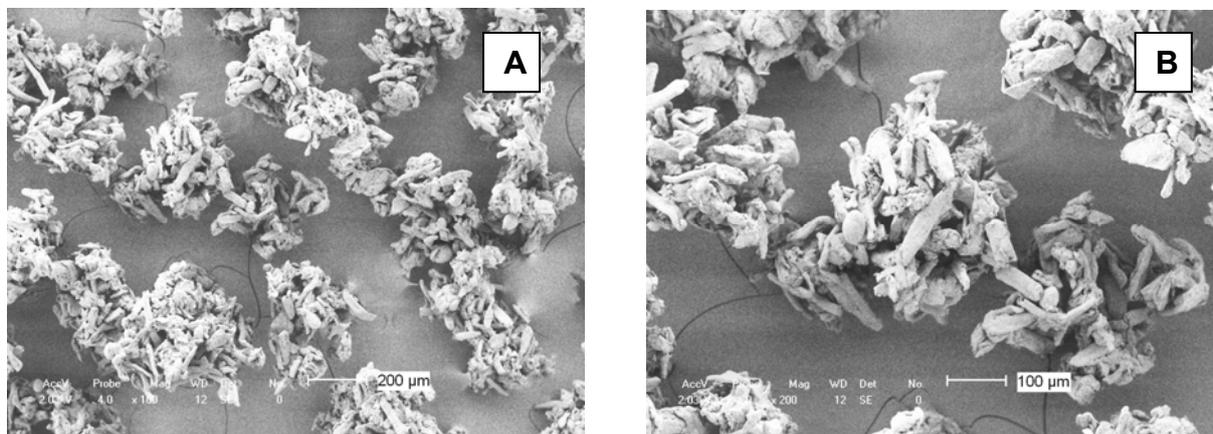


Figura 5.11: Fotomicrografias de varredura eletrônica do granulado co-processado calibrado de adjuvantes (GADJ) com aumentos de 100 (A) e 200 (B) vezes

## 5.6 Preparação do complexo farmacêutico (CF) para comprimidos

Produziu-se cerca de 1200 g de CF para comprimidos, constituídos ponderalmente de 92 % de granulado de produto seco por aspersão (GPSA), 7,92 % de granulado co-processado calibrado de celulose microcristalina e amidoglicolato de sódio (GADJ) e 0,08 % de estearato de magnésio, que foram utilizados em todos os estudos subseqüentes nas diferentes máquinas.

O valor para a perda por dessecação do CF foi de  $9,35 \% \pm 0,45$  (4,81 %).

Os resultados da avaliação tecnológica estão descritos na tabela 5.20. Desta percebe-se que, mesmo estando presente no CF em menor quantidade, o GADJ foi responsável por modificações nos parâmetros avaliados quando comparado ao GPSA, pois levou à diminuição das densidades bruta e compactada. Os valores do fator de Hausner e do índice de Carr sofreram aumento, mas que não afetam a qualidade de empacotamento do material analisado.

Tabela 5.20: Avaliação das características tecnológicas do complexo farmacêutico para a produção dos comprimidos.

Características	Dados experimentais
	$\bar{x} \pm s$ (CV %)
Densidade bruta (g/ml)	0,6076 $\pm$ 0,016 (2,63)
Densidade compactada (g/ml)	0,6468 $\pm$ 0,019 (2,94)
Volume bruto (ml/g)	1,6458
Volume compactado (ml/g)	1,5461
Índice de Carr (%)	6,06 $\pm$ 0,184 (3,03)
Fator de Hausner	1,06 $\pm$ 0,021 (1,98)
Índice de densificação (ml)	1,5 $\pm$ 0,06 (4,00)
Ângulo de repouso $\alpha$ (°)	22,55 $\pm$ 0,57 (2,53)

### 5.7 Experimento em máquina universal de ensaios

O experimento realizado em máquina universal de ensaios (MUE) foi conduzido no Laboratório de Materiais Cerâmicos (LACER) da Escola de Engenharia, sob responsabilidade do Prof. Dr. Carlos Bergmann<sup>3</sup>. Além da aplicação de diferentes forças de compressão, foi analisada a influência da coluna de complexo farmacêutico na câmara de compressão, pela alteração da sua altura (diferentes volumes de enchimento iniciais ( $V_0$ )) e superfície de aplicação da força (diferentes diâmetros da matriz).

#### 5.7.1 Compactos em matriz de 13 mm

Ajustou-se a altura da câmara de compressão em 0,63 cm, resultando num volume inicial da câmara de compressão ( $V_0$ ) de 0,836 cm<sup>3</sup>. Desta forma, considerando o volume livre do complexo farmacêutico (CF) (tabela 5.20), os compactos tiveram peso calculado teórico de 507 mg. Tendo-se verificado constância no enchimento da câmara, após a realização de compressões-teste, não houve a necessidade da pesagem individual do CF.

A escolha pela obtenção de compactos e, posteriormente, de comprimidos com este peso, levou em consideração características tanto do complexo farmacêutico quanto das ferramentas de compressão, quais sejam a faixa

<sup>3</sup> A autora agradece ao Bolsista de Iniciação Científica Sr. Mário Ballvé Prates pela solicitude e auxílio na execução desta etapa do trabalho.

granulométrica e o diâmetro dos punções utilizados, respectivamente (RITSCHHEL; BAUER-BRANDL, 2002; PETROVICK, P.R., 2006).

Ao iniciar o experimento, para cada força, os punções e a matriz foram lubrificados com estearato de magnésio não havendo necessidade de lubrificação posterior, visto que não houve aderência do material aos punções. Foram produzidos 20 compactos em cada uma das forças de compressão utilizadas, os quais foram armazenados individualmente e identificados.

A tabela 5.21 apresenta os valores de peso médio, altura e diâmetros dos compactos obtidos nas respectivas forças de compressão.

Tabela 5.21: Força de compressão (F), peso médio, altura e diâmetro de compactos produzidos em máquina universal de ensaios com matriz de 13 mm ( $V_0=0,836 \text{ cm}^3$ )

F (kN) $\bar{x} \pm s$ (CV %)	Peso médio (mg) $\bar{x} \pm s$ (CV %)	Altura (mm) $\bar{x} \pm s$ (CV %)	Diâmetro (mm) $\bar{x} \pm s$ (CV %)
2,26 ± 0,01 (0,54)	510,6 ± 18,95 (3,71)	3,59 ± 0,02 (3,04)	13,39 ± 0,05 (0,39)
4,99 ± 0,01 (0,3)	512,4 ± 9,93 (1,94)	3,32 ± 0,05 (1,50)	13,30 ± 0,02 (0,12)
7,03 ± 0,01 (0,21)	503,6 ± 10,41 (2,07)	3,11 ± 0,05 (1,69)	13,26 ± 0,01 (0,07)
9,03 ± 0,01 (0,19)	501,9 ± 10,19 (2,03)	3,03 ± 0,07 (2,24)	13,26 ± 0,01 (0,07)
12,05 ± 0,01 (0,10)	476,3 ± 16,49 (3,46)	2,83 ± 0,08 (2,81)	13,20 ± 0,01 (0,10)
14,81 ± 0,01 (0,08)	492,4 ± 14,66 (2,98)	2,81 ± 0,06 (2,31)	13,24 ± 0,01 (0,08)
16,04 ± 0,01 (0,08)	490,3 ± 11,06 (2,26)	2,79 ± 0,04 (1,36)	13,24 ± 0,01 (0,08)
Médias gerais	498,21 ± 12,74 (2,56)	3,07 ± 0,29 (9,44)	13,27 ± 0,06 (0,46)

$V_0$ : volume inicial da câmara de compressão

O enchimento manual da matriz por nivelamento refletiu-se de forma positiva nos resultados de peso médio, pois os valores das médias para cada uma das forças aplicadas ficaram abaixo da variação máxima permitida de 5 % (F.Bras. IV, 1988), que corresponde a valores entre 473,3 e 523,1 mg. O alto coeficiente de variação do valor médio de altura dos compactos (9,44 %) demonstra a sensibilidade do complexo farmacêutico frente às diferentes forças de compressão, situação não verificada pelo coeficiente de variação do valor médio de diâmetro dos compactos (0,46 %).

A expansão radial tardia ou recuperação elástica radial (ER%) dos compactos mostrou valores que variaram de  $1,32 \% \pm 0,06$  a  $3,00 \% \pm 0,31$ , sendo as maiores ER% verificadas quando foram aplicadas as menores forças de compressão. A altura dos comprimidos apresentou tendência inversamente proporcional ao aumento da força de compressão, o que de certa forma é esperado. Para comprimidos de celulose microcristalina, Picker (2001) verificou fenômenos de expansão e de contração volumétrica, atribuindo o primeiro à reorganização das partículas com o passar do tempo, devido à estrutura fibrosa da substância, e o segundo em função da resposta ao processo de compressão, tendo em vista o comportamento plástico deste produto.

A produção de compactos na máquina universal de ensaios visou à obtenção de parâmetros que pudessem ser aplicados diretamente a comprimidos produzidos em máquina de comprimir alternativa.

Para que se pudesse inferir que os comprimidos da máquina alternativa de mesma dureza dos compactos da máquina universal de ensaios tivessem sido produzidos com a mesma força de compressão, foi necessária a normatização dos valores de resistência à fratura do comprimido, levando em consideração características espaciais do mesmo (altura e diâmetro) através do cálculo da resistência à tensão. Sonnergaard (2006) sugere que, caso seja feita relação direta entre a dureza e a força de compressão, é necessário indicar as dimensões do comprimido.

A equivalência de valores de dureza e de resistência à tensão é aplicada em casos nos quais comprimidos, planos e facetados, ao romperem no teste de dureza, dão origem a duas partes iguais (RITSCHHEL; BAUER-BRANDL, 2002), característica verificada neste trabalho.

A tabela 5.22 mostra os valores de resistência à tensão, calculados a partir da dureza e das dimensões dos compactos, bem como a densidade aparente resultante.

Tabela 5.22: Força de compressão (F), dureza, resistência à tensão (RT) e densidade aparente ( $\rho_{ap}$ ) dos compactos obtidos em máquina universal de ensaios com punções de 13 mm ( $V_0 = 0,836 \text{ cm}^3$ ).

F (kN) $\bar{x} \pm s$	Dureza (N) $\bar{x} \pm s$	RT (kN/cm <sup>2</sup> ) $\bar{x} \pm s$	$\rho_{ap}$ (g/cm <sup>3</sup> ) $\bar{x} \pm s$
2,26 ± 0,01	23,14 ± 3,02	3,06 ± 0,42	1,01 ± 0,02
4,99 ± 0,01	35,75 ± 1,67	5,16 ± 0,25	1,11 ± 0,01
7,03 ± 0,01	44,50 ± 3,60	6,91 ± 0,61	1,18 ± 0,01
9,03 ± 0,01	57,75 ± 5,10	9,16 ± 0,86	1,20 ± 0,01
12,05 ± 0,01	59,00 ± 3,16	10,09 ± 0,58	1,23 ± 0,01
14,81 ± 0,01	77,20 ± 4,18	12,73 ± 1,09	1,27 ± 0,01
16,04 ± 0,01	70,67 ± 4,47	12,82 ± 2,01	1,29 ± 0,02

$V_0$ : volume inicial da câmara de compressão

A análise estatística demonstrou que existe forte correlação ( $r = 0,95$ ) entre a dureza e a altura dos comprimidos produzidos. Esta correlação é linear e negativa, onde a diminuição da altura dos comprimidos leva ao aumento da dureza, na ordem de 0,95 N/mm, sugerindo que o CF apresenta comportamento homogêneo de sua estrutura interna durante e após o processo de densificação. A tabela 5.23 apresenta os parâmetros estatísticos da correlação.

Tabela 5.23: Coeficiente de correlação e parâmetros do teste de significância entre a espessura e a dureza dos comprimidos obtidos em máquina universal de ensaios com diâmetro de 13 mm ( $V_0=0,836 \text{ cm}^3$ )

x	y	r	t	N	$t_{\alpha=0,05} (GL=5)$
Altura (mm)	Dureza (N)	0,9535	7,06	7	2,57

$V_0$ : volume inicial da câmara de compressão

Igualmente, foi possível comprovar a existência de correlação estatística entre a resistência à tensão e a densidade aparente dos compactos produzidos. Esta correlação é positiva, onde o aumento da densidade aparente dos comprimidos ocasiona também o aumento da resistência à tensão, na ordem de 0,9751 kN.cm<sup>-2</sup>/g.cm<sup>-3</sup>. A tabela 5.24 apresenta os parâmetros da correlação indicando a significância estatística do parâmetro de correlação ( $t_{calc} > t_{0,05(5)}$ ).

Tabela 5.24: Coeficiente de correlação e parâmetros do teste de significância entre a densidade aparente e a resistência à tensão dos comprimidos obtidos em máquina universal de ensaios, com diâmetro de 13 mm ( $V_0=0,836 \text{ cm}^3$ )

x	y	r	t	N	$t_{\alpha=0,05} (GL=5)$
$\rho_{ap} \text{ (g/cm}^3\text{)}$	RT (kN/cm <sup>2</sup> )	0,9751	9,83	7	2,57

$V_0$ : volume inicial da câmara de compressão;  $\rho_{ap}$ : densidade aparente; RT: resistência à tensão

A redução de volume após a compressão (RVc %) é uma medida direta da compressibilidade do material. Aparentemente, verificou-se que com o aumento da força de compressão, a porcentagem de redução de volume aumenta de forma mais sutil nas três maiores forças de compressão (tabela 5.25). No entanto, ainda assim, esta redução é significativa, indicando estatisticamente que há diferença entre os valores de RVc% nas três maiores forças de compressão (ANOVA *one way*  $F_{calc}=4,53 > F_{0,05(2,27)}=3,35$ ; valor-p= 0,02 < p= 0,05).

Tabela 5.25: Forças (F) e pressões (P) de compressão, e redução de volume após a compressão (RVc%) dos compactos obtidos em máquina universal de ensaios com punções de 13 mm ( $V_0 = 0,836 \text{ cm}^3$ )

F (kN) $\bar{x} \pm s$	P (N/mm <sup>2</sup> ) $\bar{x} \pm s$	RVc (%) $\bar{x} \pm s$
2,26 ± 0,01	17,02 ± 0,09	39,52 ± 2,18
4,99 ± 0,01	37,63 ± 0,11	44,91 ± 0,86
7,03 ± 0,01	53,03 ± 0,11	48,79 ± 0,86
9,03 ± 0,01	68,08 ± 0,13	49,96 ± 1,14
12,05 ± 0,01	90,83 ± 0,09	53,24 ± 1,25
14,81 ± 0,01	111,65 ± 0,09	53,67 ± 0,90
16,04 ± 0,01	120,88 ± 0,09	54,47 ± 0,61

$V_0$ : volume inicial da câmara de compressão

No experimento, a última força aplicada foi de 16,04 kN (~1604 kgf). Por limitações da máquina universal de ensaios, cujo limite máximo da célula de carga era de 2000 kgf (~20 kN), achou-se prudente que não fossem produzidos compactos com forças maiores, pois a integridade da célula de carga poderia ser afetada.

Ao ser confeccionado o gráfico contendo os dados de resistência à tensão (RT) em função da força de compressão (F) utilizada (figura 5.12) percebe-se, aparentemente, que a última força de compressão levaria a uma leve tendência da RT de permanecer semelhante, caso fossem aplicadas maiores forças de compressão. Esta tendência é mais visível no gráfico que apresenta os dados de

dureza em função da força de compressão, conforme figura A.4 (nos anexos). Esta hipótese não pode ser confirmada neste experimento, pois não há dados em maiores forças de compressão, conforme limitação do equipamento mencionada anteriormente. Além disso, o modelo apresenta linearidade, conforme é discutido a seguir.

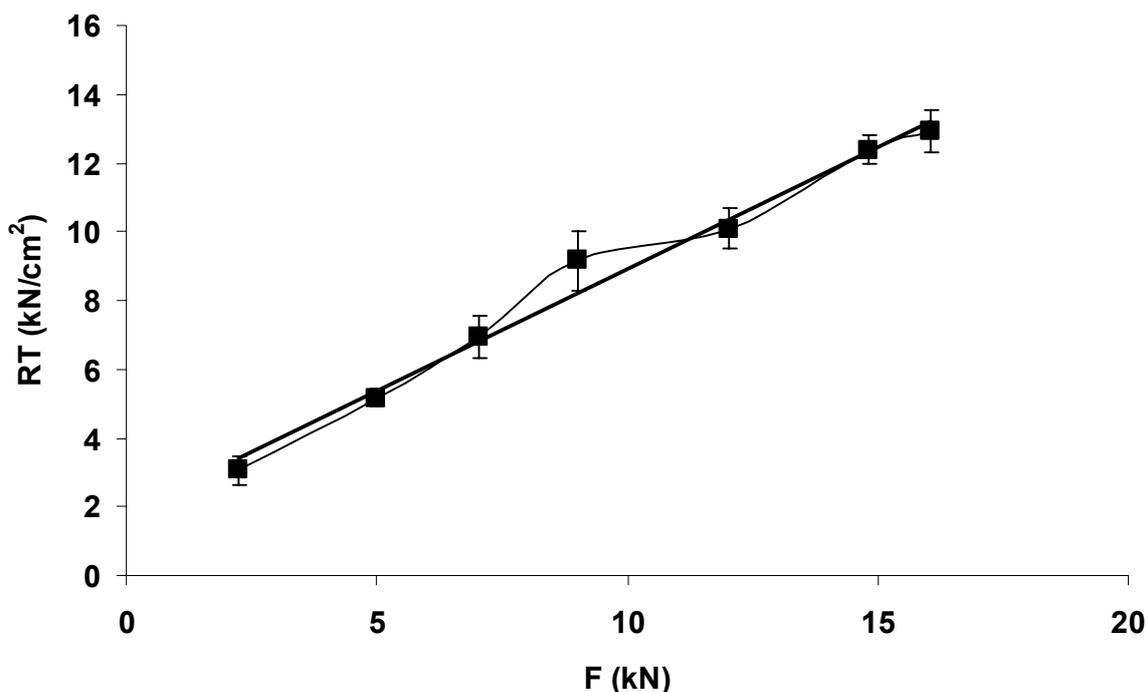


Figura 5.12: Perfil de compactabilidade dos compactos obtidos na máquina universal de ensaios com matriz de 13 mm e volume inicial da câmara de compressão de 0,836 cm<sup>3</sup>. (RT: resistência à tensão; F: força de compressão) (■: valores experimentais; —: reta calculada)

A análise de regressão linear indica que a curva possui comportamento retilíneo com  $r^2 = 0,985$ , indicando que 98,5 % da variação da resistência à tensão é explicada pela regressão linear da resistência à tensão ( $RT$ ) em função da força de compressão ( $F$ ), cuja equação da reta pode ser representada por  $RT = 1,7803 + 0,7136F$  com erro padrão da estimativa igual a 0,4918. Os limites de confiança (LC) para a intersecção (a) foram [0,7116; 2,8459] e para a inclinação (b) [0,6125; 0,8146]. A falta de inclusão/ausência do valor zero no LC do parâmetro de inclinação indica que existe regressão linear entre os dois fatores, enquanto que o mesmo fato, para a intersecção, informa sobre fenômenos de resistência intrínseca do complexo farmacêutico. Com a finalidade de aumentar a confiabilidade destas interpretações,

optou-se pela avaliação estatística (teste  $t$  de Student) da intersecção e da inclinação.

Para a intersecção (a) verificou-se que  $t_{\text{calc}} = 4,28 > t_{0,05(5)} = 2,57$  e valor- $p = 0,0078 < p = 0,05$ ; e para a inclinação (b)  $t_{\text{calc}} = 18,15 > t_{0,05(5)} = 2,57$  e valor de  $p = 0,0000093 < p = 0,05$ . Os resultados confirmam a existência de associação entre a força de compressão e a resistência à tensão. Adicionalmente, a análise de variância da regressão linear ( $F_{\text{crit}} = 329,44 > F_{0,05(6,12)} = 3,00$ ) corrobora com a afirmação de associação entre RT e F.

A partir da equação da reta obtida anteriormente, foi calculado o valor estimado da resistência à tensão (RTest) (tabela 5.26), somando-se e subtraindo-se uma vez o valor do erro padrão da estimativa do valor de RTest, têm-se, respectivamente, os valores estimados dos limites superior e inferior.

Tabela 5.26: Valores de resistência à tensão experimentais (RT), resistência à tensão estimados (RTest), limites inferior (Linf) e superior (Lsup) dos compactos obtidos na máquina universal de ensaios com matriz de 13 mm e volume inicial da câmara de compressão de  $0,836 \text{ cm}^3$

RT ( $\text{kN/cm}^2$ )	RTest ( $\text{kN/cm}^2$ )	Linf	Lsup
3,06	3,39	2,90	3,88
5,16	5,34	4,85	5,83
6,91	6,79	6,30	7,29
9,16	8,22	7,73	8,71
10,09	10,38	9,89	10,87
12,73	12,35	11,86	12,84
12,82	13,22	12,73	13,72

Os limites superior e inferior foram calculados e representados graficamente (figura 5.13) a fim de que se pudesse utilizar, em experimentos futuros, como padrão de aceitação dos valores de RT e estimativa da força de compressão aplicada. Deste modo, para compactos que apresentam RT dentro destes limites, tem-se 95 % de confiabilidade que a força de compressão estimada seja a realmente aplicada (SONNERGAARD, 2006).

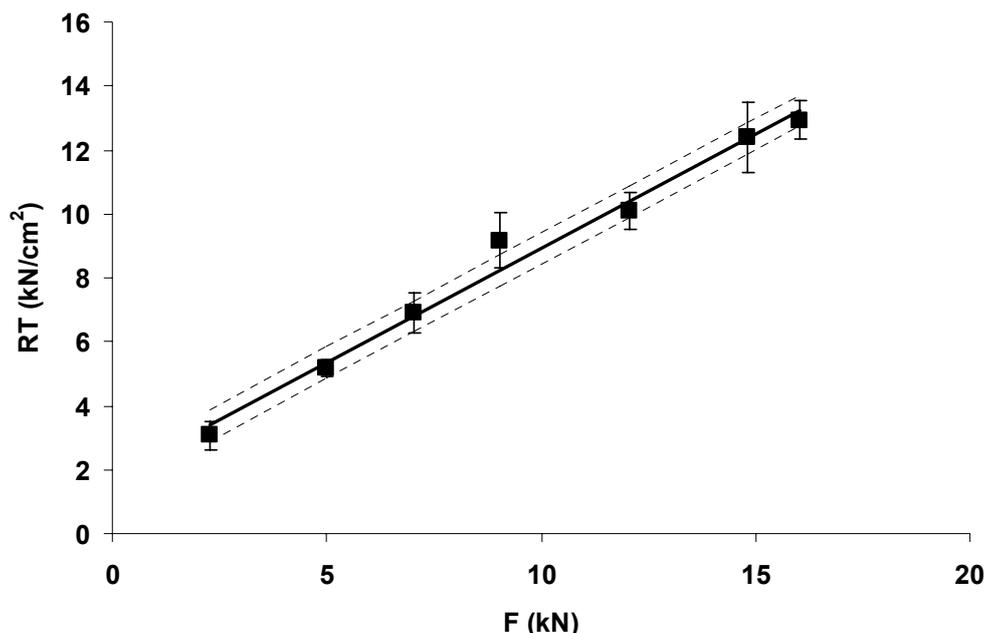


Figura 5.13: Correlação entre a resistência à tensão (RT) e a força de compressão (F) para os compactos obtidos na máquina universal de ensaios com matriz de 13 mm e volume inicial da câmara de compressão de 0,836 cm<sup>3</sup>. As linhas tracejadas delimitam os limites de confiança superior e inferior, calculados a partir do erro padrão da estimativa.

Calculou-se o valor de índice de coesividade (ICs) que fornece indicação da relação entre a resistência à tensão e a pressão de compressão utilizada (tabela 5.27). A interpretação dos dados de ICs está baseada em que quanto maior o seu valor, maior a coesividade do material compactado (DELACOURTE e col., 1993).

Tabela 5.27: Pressões de compressão (P) resistência à tensão (RT) e índice de coesividade (ICs) dos compactos obtidos em máquina universal de ensaios com punções de 13 mm e volume inicial da câmara de compressão de 0,836 cm<sup>3</sup>

Pressão (N/mm <sup>2</sup> ) $\bar{x} \pm s$	RT (MPa) $\bar{x} \pm s$	ICs
17,02 ± 0,09	0,306 ± 0,042	0,018
37,63 ± 0,11	0,516 ± 0,025	0,014
53,03 ± 0,11	0,691 ± 0,061	0,013
68,08 ± 0,13	0,916 ± 0,086	0,013
90,83 ± 0,09	1,009 ± 0,058	0,011
111,65 ± 0,09	1,273 ± 0,109	0,011
120,88 ± 0,09	1,282 ± 0,201	0,010

Percebe-se que nas quatro primeiras avaliações existe maior coesividade do material e que o aumento da força de compressão não conduz ao acréscimo do valor desta característica. Assim, caso esta tendência se mantivesse, em decorrência de maiores pressões de compressão (superiores a  $120,88 \text{ N/mm}^2$ ), estas não seriam capazes de aumentar a resistência à tensão e não somariam à coesividade dos compactos produzidos, acarretando em baixos valores de ICs. Por isso, para este complexo farmacêutico, comprimidos com baixa resistência à tensão não são sinônimos de comprimidos necessariamente frágeis.

Esta etapa do trabalho objetivou o estudo da relação entre a força de compressão e a resistência à tensão, que fornece informações sobre o comportamento do CF empregado, especialmente quanto à existência de problemas estruturais dos mesmos quando submetidos a diferentes situações de densificação. A interpretação dos dados permite deduzir que o CF é sensível à compressão e possui um comportamento compressional adequado. Estes resultados serão retomados adiante na avaliação dos comprimidos produzidos em máquina de comprimir alternativa.

Avaliou-se também a influência da altura da coluna de **CF** (ou nível de enchimento da câmara de compressão) sobre os valores de dureza e de resistência à tensão em matriz de 13 mm. Para tal, modificou-se a altura da câmara de compressão, passando de 0,63 cm para 1,00 cm, cujo volume, capaz de acomodar cerca de 800 mg do complexo farmacêutico, foi de  $1,326 \text{ cm}^3$ . Tanto a altura e o volume da câmara de compressão quanto o peso dos compactos tiveram aumento de, aproximadamente, 59 %.

Realizou-se o mesmo pré-tratamento com o lubrificante estearato de magnésio nas superfícies dos punções e na matriz como executado anteriormente. Os valores de peso médio, altura e diâmetro destes compactos são encontrados na tabela 5.28.

Tabela 5.28: Força de compressão (F), peso médio, altura e diâmetro dos compactos produzidos em máquina universal de ensaios, com matriz de 13 mm e volume inicial da câmara de compressão de 1,3266 cm<sup>3</sup>

F (kN) $\bar{x} \pm s$ (CV %)	Peso médio (mg) $\bar{x} \pm s$ (CV %)	Altura (mm) $\bar{x} \pm s$ (CV %)	Diâmetro (mm) $\bar{x} \pm s$ (CV %)
5,05 ± 0,17 (3,37)	787,9 ± 12,8 (1,62)	5,06 ± 0,07 (1,38)	13,25 ± 0,03 (0,23)
9,03 ± 0,03 (0,33)	795,9 ± 10,5 (1,32)	4,72 ± 0,08 (1,69)	13,23 ± 0,01 (0,07)
14,81 ± 0,22 (1,48)	805,4 ± 0,3 (0,03)	4,70 ± 0,10 (2,12)	13,30 ± 0,02 (0,15)
Médias gerais	796,5 ± 8,7 (1,09)	4,83 ± 0,19 (3,93)	13,26 ± 0,03 (0,23)

Foram escolhidas três das forças de compressão na faixa das anteriormente utilizadas para a mesma matriz (tabela 4.5, pág 60). Assim, para as forças de compressão de cerca de 5, 9 e 15 kN, as pressões respectivas correspondem a 38,10 ± 1,28; 68,07 ± 0,23 e 111,71 ± 0,16 N/mm<sup>2</sup>.

A tabela 5.29 apresenta comparativamente as características de compactos produzidos na mesma força de compressão, porém com volumes iniciais da câmara de compressão distintos. Os gráficos referentes aos dados da tabela são apresentados em anexo (figura A.5).

Tabela 5.29: Comparação dos valores de expansão radial tardia, dureza, resistência à tensão, redução de volume após a compressão e densidade aparente de compactos produzidos na mesma força de compressão, com valores diferentes de volumes iniciais da câmara de compressão.

Característica	V <sub>0</sub> (cm <sup>3</sup> )	Força de compressão (kN)		
		$\bar{x} \pm s$		
		5,05* ± 0,17	9,03 ± 0,03	14,81 ± 0,22
ER% (%)	0,836	2,27 ± 0,13	1,99 ± 0,10	1,85 ± 0,08
$\bar{x} \pm s$	1,326	1,92 ± 0,21	1,79 ± 0,20	2,32 ± 0,15
Dureza (N)	0,836	35,75 ± 1,67	57,75 ± 5,10	77,20 ± 4,18
$\bar{x} \pm s$	1,326	45,54 ± 3,95	100,14 ± 8,09	36,70 ± 2,50
RT (kN/cm <sup>2</sup> )	0,836	5,16 ± 0,25	9,16 ± 0,86	12,73 ± 1,09
$\bar{x} \pm s$	1,326	4,33 ± 0,36	9,41 ± 0,22	3,39 ± 0,25
RVc% (%)	0,836	44,91 ± 0,86	49,96 ± 1,14	53,67 ± 0,90
$\bar{x} \pm s$	1,326	47,44 ± 0,70	51,11 ± 0,84	50,19 ± 0,90
$\rho_{ap}$ (g/cm <sup>3</sup> )	0,836	1,11 ± 0,01	1,20 ± 0,01	1,27 ± 0,01
$\bar{x} \pm s$	1,326	1,13 ± 0,01	1,23 ± 0,01	1,22 ± 0,01

V<sub>0</sub>: volume inicial da câmara de compressão; ER%: expansão radial tardia; RT: resistência à tensão; RVc%: redução de volume após a compressão;  $\rho_{ap}$ : densidade aparente; \*: para V<sub>0</sub>=0,836, os valores das características referem-se à força de compressão mais próxima a 5,05 kN, que foi de 4,99 kN

A expansão radial tardia (ER%) dos compactos produzidos em câmara de compressão com  $V_0 = 1,326 \text{ cm}^3$  não demonstrou a mesma tendência apresentada pelos compactos produzidos em  $V_0 = 0,836 \text{ cm}^3$ , tanto no aspecto qualitativo quanto no aspecto quantitativo. Nas mesmas forças de compressão os ER% foram distintos, havendo diminuição da expansão radial com o aumento de  $V_0$ , que foi de 15 e 10 % para 5,05 e 9,03 kN, respectivamente, com exceção da força 14,81 kN, que elevou em 25 % a expansão radial.

Com exceção da dureza, nenhum dos fenômenos avaliados seguiu a tendência de aumento ou diminuição de seu valor em proporção próxima aos aumentos da altura e do volume iniciais da câmara de compressão, que foi de 59 %. O aumento de  $V_0$  ocasionou acréscimos de 56 e 73 % da dureza dos compactos obtidos em força de compressão 5,05 e 9,03 kN, respectivamente. Na maior força, no entanto, a queda da dureza foi de 47 %. Já os valores de resistência à tensão não seguiram a mesma tendência, por levarem em consideração para o seu cálculo valores dimensionais dos compactos.

Assim, para a força de compressão 9,03 kN e diferentes valores de  $V_0$ , os compactos obtidos tiveram valores de RT estatisticamente iguais ( $|t_{\text{calc}}| = 0,89 < t_{0,05(9)} = 2,26$ ), fato não observado para as outras forças de compressão. Para comprimidos de celulose microcristalina, Kiekens e colaboradores (2004) verificaram que além de ser dependente da pressão de compressão, a resistência à tensão é também dependente do diâmetro do punção e do nível de enchimento da câmara de compressão ( $V_0$ ). Para diferentes  $V_0$  e mantendo-se o mesmo diâmetro do punção, a maior resistência à tensão (RT) para uma mesma pressão foi atingida quando o nível de enchimento foi o menor, igualmente ao encontrado neste trabalho para as forças 5,05 e 14,81 kN. Os menores valores de RT foram atribuídos a comprimidos produzidos no maior diâmetro das ferramentas de compressão (12 mm) e no maior nível de enchimento da câmara de compressão (10,5 mm), para pressões semelhantes, demonstrando que o aumento das dimensões das ferramentas de compressão e, conseqüentemente, dos compactos produzidos leva à diminuição da RT.

Esperava-se que a correlação entre a densidade aparente e a resistência à tensão de compactos fosse mantida, independentemente da altura da coluna de

complexo farmacêutico na câmara de compressão, mas neste experimento verificou-se que o aumento de  $V_0$  originou produtos com resistência à tensão (RT) e densidade aparente diferentes do encontrado para compactos com  $V_0 = 0,836 \text{ cm}^3$ , para as mesmas forças de compressão. Esta afirmação é confirmada, em especial, para a maior força compressional aplicada, da qual resultaram os compactos menos densos e menos resistentes à fratura radial.

São complementares os valores de densidade aparente ( $\rho_{ap}$ ) e de redução de volume após a compressão (RVC%), pois aos maiores valores de  $\rho_{ap}$  são atribuídos aos maiores valores de RVC%. No entanto, estes valores são crescentes conforme o aumento da força de compressão somente quando  $V_0 = 0,836 \text{ cm}^3$ , e para  $V_0 = 1,326 \text{ cm}^3$ , a maior força de compressão gerou valores intermediários de RVC% e  $\rho_{ap}$ .

Ao serem comparados os valores de RVC% e  $\rho_{ap}$  entre si, na maior força de compressão (figuras A.5D E A.5E – em anexo), estes parecem independem de  $V_0$ . Isto indica que, apesar de o compacto ter apresentado características dimensionais (RVC% e  $\rho_{ap}$ ) semelhantes, seus comportamentos mecânicos (dureza e RT) e elástico (ER%) foram desiguais ao que se esperava, que era de aumentar a dureza e diminuir ER%.

De forma geral, a modificação de  $V_0$  possibilitou a formação de compactos com características próprias, mas lançaram indícios de que não é possível prever o comportamento deste complexo farmacêutico quando modificada a  $V_0$  em diferentes forças de compressão, com exceção da dureza, que parece ter sido o parâmetro que modificou de forma análoga às modificações experimentais. Mesmo assim, a maior força de compressão utilizada aliada ao maior nível de enchimento apresentou dados experimentais que não são passíveis de qualquer estimativa prévia possível do que poderia ocorrer, já que teve valores sempre abaixo (dureza, RT, RVC% e  $\rho_{ap}$ ) ou acima (ER%) do proporcional esperado.

Deste modo, o comportamento compressional de um mesmo CF resiste a uma generalização, pois é dependente do volume de enchimento da câmara de compressão. Fatores como o atrito interparticular e a capacidade de movimentação do CF durante as fases de compactação devem conduzir a diferentes condutas das partículas, com desvio da energia aplicada para vencer as dificuldades impostas

pelo aumento das superfícies do leito a comprimir. Estes fenômenos poderiam ser observados através da análise comparativa das curvas do desenvolvimento de forças (perfil força-deslocamento) durante o ciclo de compressão, método indisponível a este trabalho.

### 5.7.2 Compactos em matriz de 5 mm

O gráfico do perfil de compactabilidade do CF (figura 5.12 e figura A.4 - anexos) obtido para os compactos com matriz de 13 mm ( $V_0 = 0,836 \text{ cm}^3$ ) mostra que nas maiores forças de compressão houve uma leve tendência de estabilização da resistência à tensão. Com o propósito de verificar a veracidade da tendência ao *capping* apresentada pelo gráfico do perfil de compactabilidade do CF em questão, optou-se pela produção de compactos em matriz com dimensões menores (5 mm de diâmetro), já que seria possível atingir maiores valores de pressão, uma vez que esta é inversamente proporcional à área na qual a força é aplicada. A altura da câmara de compressão foi fixada em 1 cm, resultando em volume inicial da câmara de compressão ( $V_0$ ) de  $0,1935 \text{ cm}^3$ .

O enchimento da câmara de compressão foi feito de forma manual, tendo sido produzidos 10 compactos em seis forças diferentes, sendo cada compacto armazenado individualmente e identificado. Já foi feito uso deste equipamento para a produção de compactos em trabalhos anteriores (COUTO, 2005; LONGHINI, 2006), cujos resultados indicam que o material de construção do mesmo suporta, no máximo, 5 kN de força aplicada.

A tabela 5.30 traz os valores de força aplicada, peso médio e características dimensionais dos compactos produzidos e a tabela 5.31 apresenta características de resistência e de densificação dos compactos.

Tabela 5.30: Força de compressão, peso médio, altura e diâmetro de compactos produzidos em máquina universal de ensaios com matriz de 5 mm

Força (kN) $\bar{x} \pm s$ (CV %)	Peso médio (mg) $\bar{x} \pm s$ (CV %)	Altura (mm) $\bar{x} \pm s$ (CV %)	Diâmetro (mm) $\bar{x} \pm s$ (CV %)
1,02 ± 0,02 (1,96)	121,8 ± 3,38 (2,77)	5,05 ± 0,15 (3,04)	5,099 ± 0,01 (0,23)
1,56 ± 0,04 (2,56)	117,2 ± 2,97 (2,53)	4,67 ± 0,15 (3,15)	5,079 ± 0,01 (0,15)
2,04 ± 0,03 (1,47)	124,3 ± 2,71 (2,18)	4,59 ± 0,12 (2,53)	5,101 ± 0,01 (0,26)
3,03 ± 0,05 (1,65)	119,2 ± 5,34 (4,48)	4,17 ± 0,17 (4,14)	5,085 ± 0,01 (0,21)
4,04 ± 0,04 (1,00)	122,4 ± 3,80 (3,10)	4,17 ± 0,13 (3,17)	5,088 ± 0,02 (0,50)
4,52 ± 0,02 (0,44)	115,7 ± 2,91 (2,52)	3,94 ± 0,08 (2,08)	5,063 ± 0,01 (0,26)
Médias gerais	120,10 ± 3,30 (2,75)	4,43 ± 0,41 (9,25)	5,085 ± 0,01 (0,26)

Verifica-se que o enchimento por nivelamento não influenciou nos valores de peso médio dos compactos, já que os valores de média em cada uma das forças ficaram abaixo do limite de 7,5 % (de 111,1 a 129,1 mg) para comprimidos com peso entre 80 e 250 mg (F. Bras. IV, 1988) em relação ao peso médio calculado.

Tabela 5.31: Forças (F) e pressões (P) de compactação, dureza, resistência à tensão (RT) e densidade aparente ( $\rho_{ap}$ ) dos compactos obtidos em máquina universal de ensaios com punções de 5 mm

F (kN) $\bar{x} \pm s$	P (N/mm <sup>2</sup> ) $\bar{x} \pm s$	Dureza (N) $\bar{x} \pm s$	RT (kN/cm <sup>2</sup> )* $\bar{x} \pm s$	$\rho_{ap}$ (g/cm <sup>3</sup> )* $\bar{x} \pm s$
1,02 ± 0,02	51,04 ± 0,99	23,83 ± 2,32	5,81 <sup>e</sup> ± 0,62	1,18 <sup>e</sup> ± 0,03
1,56 ± 0,04	79,40 ± 2,03	34,83 ± 0,98	9,75 <sup>d</sup> ± 0,28	1,26 <sup>d</sup> ± 0,01
2,04 ± 0,03	103,89 ± 1,40	5,60 ± 3,81	14,86 <sup>c</sup> ± 1,25	1,31 <sup>c</sup> ± 0,01
3,03 ± 0,05	154,34 ± 2,3	8,42 ± 3,77	25,14 <sup>b</sup> ± 1,14	1,41 <sup>b</sup> ± 0,03
4,04 ± 0,04	205,82 ± 2,23	8,57 ± 2,42	25,68 <sup>ab</sup> ± 1,40	1,44 <sup>a</sup> ± 0,02
4,52 ± 0,02	230,39 ± 0,90	8,63 ± 6,38	27,35 <sup>a</sup> ± 1,84	1,45 <sup>a</sup> ± 0,02

\*: médias seguidas de mesma letra nas colunas não diferem entre si, ao nível de probabilidade de 5 %, pelo teste de Tukey.

A literatura relata que, quando a resistência à tensão dos comprimidos se mantém constante com o aumento da força (neste caso as duas últimas RT são iguais estatisticamente, figura 5.14), há apenas a tendência ao aparecimento de *capping* nos comprimidos, mas que esta é evidente e certa quando a RT diminui com o aumento da força de compressão (RITSCHHEL; BAUER-BRANDL, 2002). Então, acredita-se que, para este complexo farmacêutico, outros fatores poderão ou não contribuir para o capeamento, que não a força de compressão.

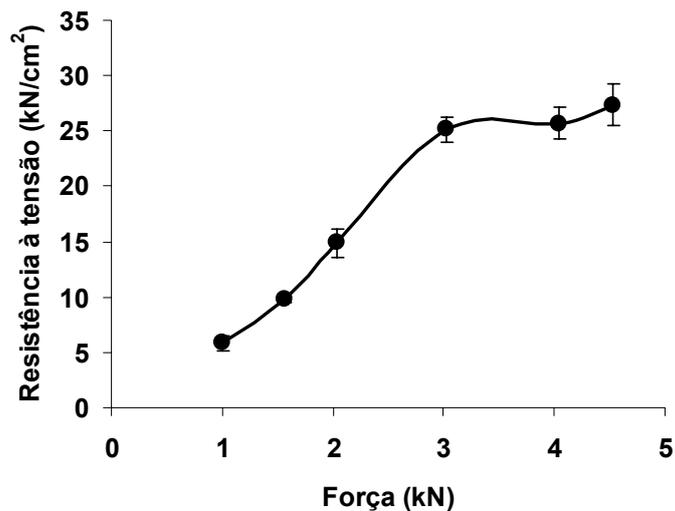


Figura 5.14: Correlações da resistência à tensão com a força de compressão dos compactos obtidos na máquina universal de ensaios com matriz de 5 mm

Ao ser verificada a relação entre a força de compressão e a dureza dos compactos (figura 5.15) percebe-se, mais claramente, a tendência ao capeamento.

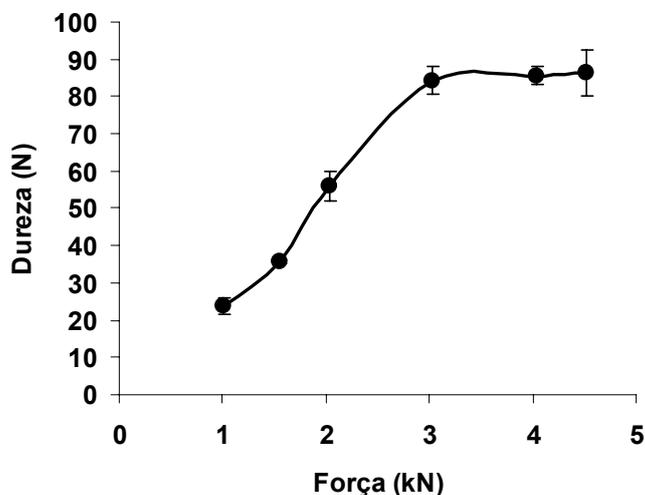


Figura 5.15: Correlações da dureza com a força de compressão dos compactos obtidos na máquina universal de ensaios com matriz de 5 mm

Apesar de graficamente apresentar esta tendência, nem na inspeção visual dos comprimidos nem durante a realização do teste de dureza foi identificada a existência da característica de *capping*. Em pressões e forças não atingidas neste trabalho, no entanto, Soares e colaboradores (2005b) verificaram, na obtenção de comprimidos produzidos a partir de granulados de produto seco por aspersão de

*Maytenus ilicifolia*, que a dureza dos comprimidos atingiu valor máximo quando produzidos com 25 kN de força de compressão (pressão em torno de 310 N/mm<sup>2</sup>) e que, em forças superiores os comprimidos apresentaram tendência ao *capping*, semelhante às observadas no presente trabalho.

Para o julgamento em conjunto de compactos produzidos em distintos conjuntos de compressão optou-se pela avaliação dos parâmetros em função da pressão de compressão (e não da força de compressão) e da resistência à tensão a fim de minimizar as diferenças dimensionais entre os dois conjuntos de compressão e entre os compactos, respectivamente.

A figura 5.16 apresenta os dados de pressão e resistência à tensão de compactos que não possuem nenhuma semelhança no seu processo de obtenção: nem relacionada às ferramentas de compressão, nem à altura da câmara de compressão.

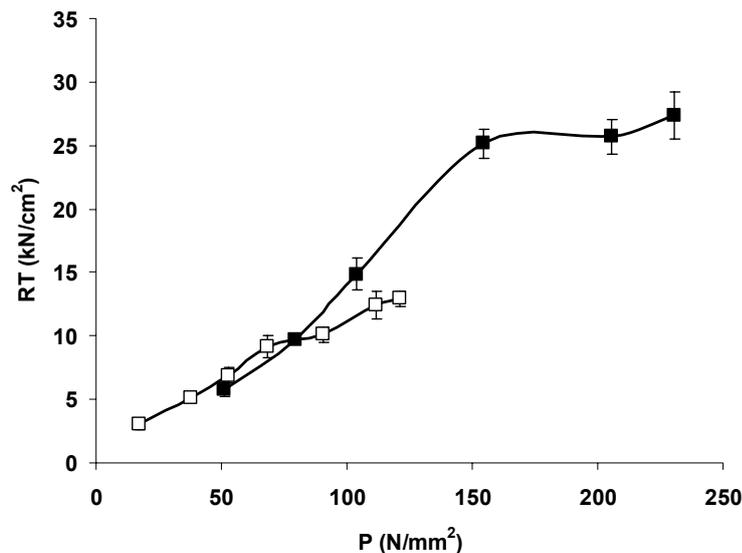


Figura 5.16: Correlações da resistência à tensão (RT) com a pressão de compressão (P) dos compactos obtidos na máquina universal de ensaios com matriz de 5 mm com  $V_0 = 0,1935 \text{ cm}^3$  (■) e de 13 mm com  $V_0 = 0,823 \text{ cm}^3$  (□).

Verifica-se que em pressões inferiores a aproximadamente 60 MPa os valores de RT são semelhantes e parecem independe das condições experimentais empregadas. Percebe-se que os valores de RT a baixas pressões de compressão parecem equivaler e independe dos parâmetros experimentais às quais o CF foi

submetido. Porém, não se pode confirmar que o comportamento deste complexo farmacêutico, quando submetido a pressões de compressão em torno de 150 MPa em matriz de 13 mm, venha a apresentar a mesma tendência verificada em matriz de 5 mm.

No entanto, na tentativa de comparar compactos obtidos de conjuntos de compressão (5 e 13 mm) e  $V_0$  (0,1935 e 1,326 cm<sup>3</sup>) distintos, porém com mesma altura de enchimento (1 cm) da câmara de compressão, não foi verificada a mesma tendência da RT (figura 5.17A) apresentada no gráfico anterior, devido à queda da RT na maior pressão de compressão em matriz de 13 mm. Esta queda no valor da RT com o aumento de pressão poderia ser esperada, como foi sutilmente verificado para  $V_0 = 0,823$  cm<sup>3</sup> (figura 5.12), no entanto, o aumento de  $V_0$  passou a evidenciar e antecipar o aparecimento desta característica.

As demais peculiaridades avaliadas (expansão radial tardia, redução de volume após a compressão e densidade aparente; figuras 5.17B, 5.17C e 5.17D, respectivamente) estão demonstradas em função da pressão de compressão, já que os compactos não foram obtidos nas mesmas forças e pressões de compressão, devido às distintas dimensões dos conjuntos de compressão. Assim, foi possível verificar se a mesma altura da câmara (porém matrizes de diâmetros distintos) poderia levar a obtenção de compactos de características semelhantes.

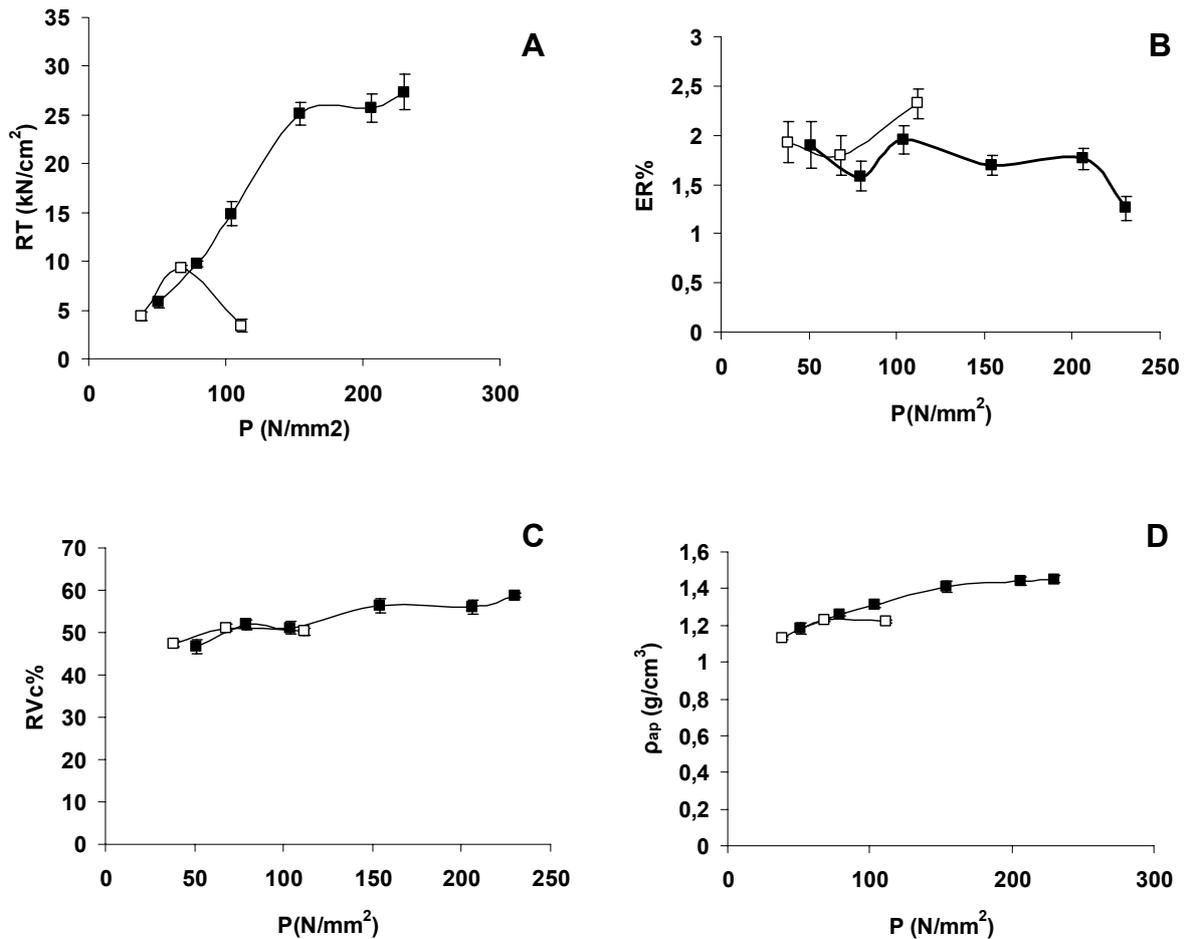


Figura 5.17: Correlações da resistência à tensão (RT) (A), expansão radial tardia (ER%) (B), redução de volume após a compressão (RVc%) (C) e densidade aparente ( $\rho_{ap}$ ) (D) com a pressão de compressão (P) dos compactos obtidos na máquina universal de ensaios com matriz de 5 mm (■) e de 13 mm (□) para  $V_0 = 1,326 \text{ cm}^3$ , ambas com altura de 1 cm na câmara de compressão.

A modificação das dimensões dos conjuntos de compressão (diâmetro de 13 para 5 mm) parece não ter afetado do mesmo modo os parâmetros avaliados dos compactos como a altura da câmara de compressão ( $V_0$  de 0,823 para 1,326 cm<sup>3</sup>) o fez para um mesmo conjunto de compressão (diâmetro de 13 mm). Características dimensionais e mecânicas dos compactos produzidos nas duas forças iniciais em matriz de 13 mm, indicaram que estes seguem tendência semelhante à observada para compactos obtidos em matriz de 5 mm. A exceção a esta observação, como no experimento comparativo de diferentes  $V_0$  em matriz de 13 mm, foram os valores dos parâmetros de compactos obtidos na maior pressão de compressão (111,71 N/mm<sup>2</sup>) na matriz de 13 mm.

De qualquer maneira, dificilmente é possível prever o comportamento deste complexo farmacêutico mesmo mantendo-se parâmetros experimentais. Isto foi comprovado ao serem comparadas as RT em função da pressão de compressão (figura 5.16) de compactos que não tiveram nenhuma semelhança quanto ao seu processo de obtenção: nem na altura da câmara de compressão, nem no diâmetro da matriz, e que foram capazes de ter resistências semelhantes à ruptura.

### 5.7.3 Análise de Heckel

A avaliação quanto ao tipo de deformação do complexo farmacêutico utilizado neste trabalho e a sua relação entre a pressão e a porosidade de compactos ejetados foram realizadas fazendo-se uso da equação de Heckel (eq. 3.1; pág. 26), gerando o gráfico abaixo (Figura 5.18), originado a partir de dados apresentados na tabela A.2 (anexos).

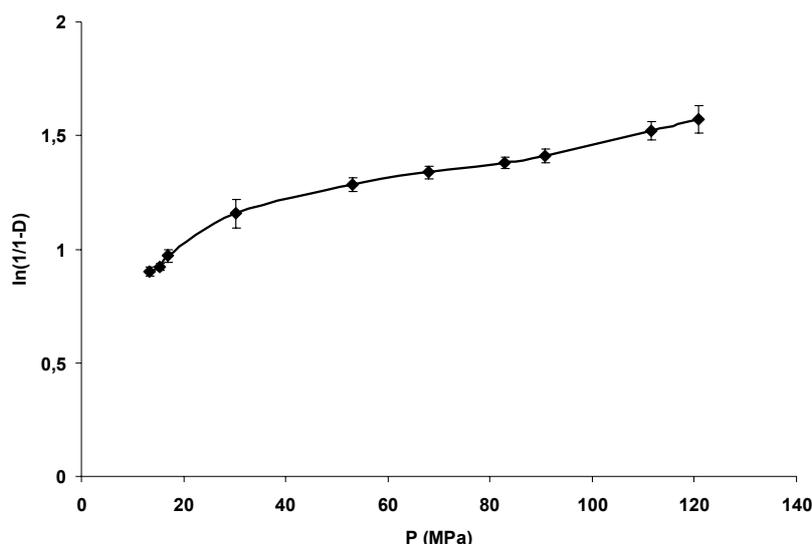


Figura 5.18: Gráfico de Heckel do complexo farmacêutico para comprimidos obtidos em máquina universal de ensaios em matriz de 13 mm

Para cada uma das forças foram avaliados 20 compactos ejetados. Forças inferiores a 1,76 kN (13,22 MPa) não foram capazes de produzir compactos possíveis de serem manuseados, por se apresentarem excessivamente frágeis. Neste sentido, os dados dos estágios iniciais do rearranjo e da fragmentação das partículas não foram possíveis de ser obtidos. Sonnergaard (2000) constatou que para o ácido ascórbico, mesmo em baixas pressões de compactação, não foi

possível a determinação da parte inicial da densificação referente ao rearranjo das partículas, para o mesmo experimento de avaliação dos comprimidos após a compressão.

Kiekens e colaboradores (2004), ao verificarem a influência da curvatura de punções sobre a pressão média de deformação ( $P_y$ ) da celulose microcristalina, concluíram que esta é mais influenciada por parâmetros como diâmetro do punção, pressão de compressão e nível de enchimento da matriz quando os punções são côncavos. No entanto, fazendo-se uso de punções planos facetados para a análise de Heckel, as condições acima citadas não são relevantes para a correta determinação de  $P_y$ , exceto a própria pressão de compactação. Sendo assim, fez-se uso de punções planos facetados, com 13 mm de diâmetro e volume inicial da câmara de compressão igual a  $0,823 \text{ cm}^3$  (altura da câmara de compressão = 0,63 cm).

O formato da curva no gráfico de Heckel fornece indicativos do tipo de deformação que surge com o aumento da pressão de compressão (ILKKA; PARONEN; 1993). Em pressões baixas, quando ocorrem a densificação e o rearranjo das partículas, a curva apresenta comportamento não linear evidenciando a prevalência do processo fragmentativo das partículas. Estas perdem seu formato inicial e adquirem novas formas havendo necessidade de aumento de pressão para que estas novas partículas passem a deformar de forma diferenciada, passando de um processo fragmentativo para um processo de deformação plástica (KRUMME e col.; 2000), o qual ocorre a partir de 30,18 MPa, quando a curva mostra comportamento linear ( $r^2 = 0,9897$ ).

A tabela 5.32 traz os resultados dos parâmetros provenientes da equação de Heckel, cuja parte linear do gráfico, identificada a partir de 30,18 MPa, mostrou possuir linearidade adequada, conforme mencionado anteriormente. Para o cálculo de  $D_0$  utilizou-se o valor da densidade bruta ao invés do parâmetro  $A_0$ , que não foi possível de ser extraído da curva de Heckel. Assim,  $D_0$  passa a ser denominada densidade relativa inicial modificada ( $D_0^*$ ).

Tabela 5.32: Parâmetros do modelo de Heckel

A	K	Py (Mpa)	D <sub>0</sub> *	D <sub>A</sub>	D <sub>B</sub>
1,03344	0,00437	229,01	0,4553	0,6442	0,1889

**A:** rearranjo e a fragmentação das partículas; **K:** deformação das partículas durante a compressão; **Py:** pressão média de deformação; **D<sub>0</sub>\***: densidade relativa inicial modificada para pressão de compactação igual a zero; **D<sub>A</sub>:** densidade relativa extrapolada do intercepto (A); **D<sub>B</sub>** densidade relativa de fragmentação

O valor de Py encontrado foi de 229,01 MPa, o que indica tendência de deformação tanto por fragmentação quanto plástica. Os pesquisadores Roberts e Rowe (1985) constataram que altos valores de Py são atribuídos a materiais cujo mecanismo de densificação é do tipo fragmentativo e que este comportamento seria típico de partículas que possuem dureza inerente, o que levaria à oposição de um comportamento plástico.

De um modo geral, produtos que passam por processos de granulação por via seca perdem grande parte de sua capacidade de densificação plástica, o que poderia acarretar em defeitos nos produtos futuros, originados a partir destas partículas (MALKOWSKA; KHAN, 1983).

Provavelmente, grande parte da deformação plástica tenha acontecido durante a produção dos briquetes, na primeira compactação das partículas. No entanto, a deformação plástica ainda é evidente pela porção linear do gráfico em maiores pressões de compressão.

D<sub>B</sub> representa a modificação na densidade relativa devido ao deslizamento e ao rearranjo das partículas. Este valor é dependente do tamanho e da forma das partículas do leito de granulado, de sua porosidade e da presença de lubrificante na formulação. De um modo geral, quanto menor este valor, menor é a capacidade de rearranjo que as partículas possuem (RITSCHHEL; BAUER-BRANDL, 2002). Neste sentido, estes fatores irão contribuir para a D<sub>B</sub> do CF estudado, pois se trata de um material constituído de dois materiais granulados de diferentes porosidades e formas, mas que apresentam granulometria semelhante e ampla (0,250 a 850 µm). Katikaneni e colaboradores (1995) verificaram que o aumento da granulometria da etilcelulose (etolose) levou à diminuição da D<sub>B</sub>, o que, por conseqüência, conduziu ao aumento da porosidade dos compactos formados. Assim, acredita-se que o CF estudado seja capaz de sofrer rearranjo de suas partículas, mas não de forma que

possa preencher efetivamente grande parte dos espaços vazios do leito, levando a obtenção de compactos altamente porosos.

Souza e colaboradores (2006) verificaram que, para o granulado do produto seco por aspersão de formulação igual à empregada neste trabalho (contendo 98 % de PSA, 1 % de estearato de magnésio e 1 % de dióxido de silício coloidal), o parâmetro  $P_y$  foi de 168,5 MPa, superior ao dos granulados produzidos por via úmida, que se apresentaram mais plásticos. Já o comportamento do PSA isolado, sem adição de adjuvantes foi de 111,6 MPa. A autora interpretou que o PSA deforma-se de forma plástica, enquanto que o granulado do produto seco por aspersão, obtido por via seca, apresenta, adicionalmente, comportamento de densificação por fragmentação.

Couto (2005) observou que o granulado co-processado de amidoglicolato de sódio, igual ao produzido neste trabalho, possui  $P_y$  igual a 80 MPa, indicando ser um material plástico, assim como o material pulveréneo de origem.

Para comprimidos de uma mistura de *pellets* de paracetamol e celulose microcristalina pulverénea, Braun (2003) constatou que a presença da celulose microcristalina na formulação, um adjuvante com deformação do tipo plástica, foi importante para contribuir na conservação da característica morfológica circular dos *pellets* no interior dos comprimidos, havendo deformação apenas na superfície. Esta situação foi comprovada através de análise por microscopia eletrônica de varredura. Adicionalmente, a formulação apresentou alto valor de pressão média de deformação ( $P_y \sim 240$  MPa) quando comparado à celulose microcristalina isolada ( $P_y = 96,2$ ), levando a crer que a celulose microcristalina pudesse estar fragmentando, protegendo os *pellets* de romperem.

Ilkka e Paronen (1993) realizaram a avaliação do tipo de densificação de misturas binárias de pós, verificando que não há como prever o grau de influência de cada um dos componentes da mistura no comportamento de densificação quando esta mistura é composta por um material de deformação fragmentativa e por um material de deformação plástica, independentemente da proporção. Souza (2004) verificou, na compressão de PSA de *P. niruri*, que a adição de adjuvante com deformação por fragmentação leva ao aumento de  $P_y$ , situação que não ocorre

quando é adicionado um adjuvante com deformação plástica. Portanto, não seria possível, neste caso, prever o tipo de deformação do complexo farmacêutico avaliado por ser composto por produtos, cuja deformação é tanto plástica quanto fragmentativa.

Neste sentido, acredita-se que o processamento tecnológico, tanto relacionado com a escolha da granulação por via seca, quanto dos parâmetros adotados para a produção dos briquetes (dureza, espessura dos briquetes), possam ter contribuído para que complexo farmacêutico granulado produzido apresente maiores características de deformação por fragmentação, pelo fato das partículas primárias (produto seco por aspersão) já terem sofrido deformação plástica durante a produção dos briquetes. Como já foi discutido anteriormente, o formato das partículas primárias de PSA no granulado não tiveram suas características morfológicas afetadas, mantendo o formato esférico, o que indica que o PSA não sofreu fragmentação.

### **5.8 Experimentos em máquina de comprimir alternativa**

Inicialmente, foi realizado o ajuste do volume da câmara de compressão, através do posicionamento do punção inferior (PI), levando em consideração o volume livre ocupado pelo complexo farmacêutico (CF) (tabela 5.20,  $V_b = 0,6076$  g/ml), a fim de que fossem produzidos comprimidos de 500 mg. Dessa forma, a altura da câmara de compressão foi ajustada para aproximadamente 0,73 cm, resultando em volume da câmara de compressão em torno de  $0,825 \text{ cm}^3$ , valor menor, porém semelhante, ao volume da câmara de compressão do conjunto de ferramentas utilizado para produção de compactos de 13 mm em máquina universal de ensaios.

A alimentação do complexo farmacêutico (CF) para o interior da matriz foi realizada com auxílio do alimentador. Foram produzidos três tipos de comprimidos, diferenciados entre si somente pela dureza dos mesmos. Buscou-se produzir comprimidos com dureza em torno de 40, 60 e 80 N, que foram denominados MA40, MA60 e MA80, respectivamente, e serão assim mencionados nas citações seguintes.

A figura 5.19 apresenta o aspecto visual dos comprimidos produzidos na máquina alternativa.



Figura 5.19: Aspectos da face superior (FS) e face inferior (FI) de comprimidos MA40, MA60 e MA80 produzidos em máquina alternativa

As imagens mostram disparidade de distribuição dos dois granulados entre as faces superior (FS) e inferior (FI), indicando a ocorrência de distúrbios de movimentação e de posicionamento dos mesmos na fase de densificação do ciclo de compressão. Por se tratar de um complexo farmacêutico constituído de granulados provenientes de métodos distintos de obtenção, têm-se produtos de forma e densidade diferentes. A distribuição anômala de pós e granulados é motivada por estas diferenças, além do fato de se tratar de um complexo farmacêutico com tamanhos de partícula pertencente a uma faixa ampla. A face superior apresenta as partículas de GADJ com granulometria superior àquelas visualizadas na face inferior.

A amplitude granulométrica, por se tratar de um complexo farmacêutico com faixa granulométrica que vai de 0,250 a 0,850 mm, pode ter sido a principal causa para a presença significativa de partículas menores na face inferior. O fenômeno chamado segregação por percolação é caracterizado pelo deslocamento de partículas menores por entre as maiores, tendendo a se depositarem ao fundo do leito de granulados e ocorre, por exemplo, quando o material é submetido a um distúrbio que leve ao rearranjo de suas partículas (VENABLES; WELLS, 2001; TWICHELL, 2005).

Caso a diferença de densidade dos dois granulados tivesse sido o fator preponderante sobre a segregação, esperar-se-ia que a face inferior apresentasse maior presença de GPSA e menor presença de granulados de adjuvantes. Isto porque os granulados mais densos tenderiam a se deslocar para baixo e o comprimido apresentaria coloração marrom mais acentuada na face inferior.

A estimativa da diferença entre as faces dos comprimidos foi realizada com auxílio de *software* de análise de imagens. Assim, a figura 5.20 apresenta as imagens obtidas pelo tratamento digital evidenciando os contornos dos granulados GADJ.

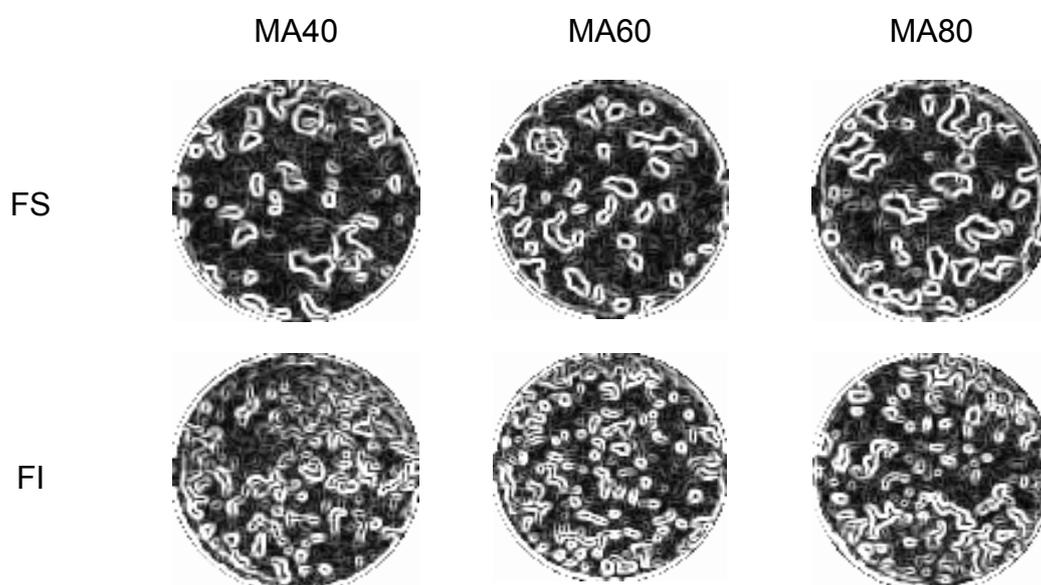


Figura 5.20: Tratamento de imagens evidenciando os contornos dos granulados GADJ da face superior (FS) e face inferior (FI) de comprimidos produzidos em máquina de comprimir alternativa com dureza estimada de 40 (MA40), 60 (MA60) e 80 (MA80) N.

A fração da área total é correspondente à porcentagem referente à ocupação do granulado GADJ na área total da face do comprimido avaliada, que é de 100,6 mm<sup>2</sup>. Como esta área da face avaliada é a mesma para as seis diferentes amostras, pôde-se comparar diretamente estes valores, bem como a área total e a área média ocupadas pelas partículas do GADJ em relação à área total da face do comprimido.

Tabela 5.33: Avaliações da presença de granulados de adjuvantes após tratamento de imagens nas faces superior e inferior de comprimidos produzidos em máquina de comprimir alternativa

Face	Dado	MA40	MA60	MA80
Superior	Número de partículas	47	45	42
	Área total das partículas (mm <sup>2</sup> )	35,39	36,76	40,63
	Área média das partículas (mm <sup>2</sup> )	0,75	0,82	0,97
	Fração da área total (%)	35,18	36,54	40,39
Inferior	Número de partículas	88	91	77
	Área total das partículas (mm <sup>2</sup> )	45,33	41,08	41,10
	Área média das partículas (mm <sup>2</sup> )	0,51	0,45	0,53
	Fração da área total (%)	45,06	40,83	40,85

\*: partículas referem-se ao granulado GADJ

A fração da área total ocupada pelos granulados GADJ variou em torno de 5 pontos percentuais, seja avaliando-se somente as FS ou as FI entre si. Esta diferença percentual passa a ser maior quando se compara as faces superior e inferior de um mesmo comprimido: 9,88 para MA40; 4,29 para MA60 e 0,46 para MA80. Assim, os granulados de menor área média estão na FI, enquanto que os maiores encontram-se na FS. Neste sentido, as médias da fração da área total da face superior e da face inferior não são diferentes estatisticamente (teste *t* de Student, presumindo variâncias equivalentes:  $|t_{\text{calc}}| = 2,32 < t_{0,05(4)} = 2,78$ ; valor- $p = 0,04 < \alpha = 0,05$ ).

As áreas totais ocupadas pelas partículas do GADJ são muito semelhantes tanto para as FS e FI entre os comprimidos de diferentes durezas. Os resultados demonstram, porém, que as áreas das partículas do GADJ na FI são sempre menores. Esta ocorrência, em especial, reforça a hipótese de que a percolação seja o mecanismo pela qual ocorre a segregação neste complexo farmacêutico, conforme discutido anteriormente.

Com a finalidade de avaliar parâmetros compressionais foi medida a distância mínima entre as faces dos punções superior e inferior na fase de compressão máxima pela retirada da mesa e da matriz (tabela 5.34). Avaliando a distância mínima entre os punções ( $d_{mp}$ ) em função das durezas médias dos comprimidos MA40, MA60 e MA80, através de análise de regressão linear, verificou-se que a

correlação é linear e negativa, com valores de  $r^2=0,9973$  e equação da reta  $D=217,39 - 146,67d_{mp}$ .

Tabela 5.34: Dados dimensionais dos comprimidos obtidos em máquina de comprimir alternativa

Comprimido	$d_{mp}$ (cm)	$Vd_{mp}$ ( $cm^3$ )	$V_i$ ( $cm^3$ ) $\bar{x} \pm s$	$V_t$ ( $cm^3$ ) $\bar{x} \pm s$	Diâmetro* (mm) $\bar{x} \pm s$	Altura* (mm) $\bar{x} \pm s$
MA40	0,12	0,14	$3,94 \pm 0,80$	$3,97 \pm 1,12$	$12,15^a \pm 0,003$	$3,42^a \pm 0,01$
MA60	0,11	0,12	$3,86 \pm 1,06$	$3,88 \pm 0,80$	$12,14^b \pm 0,004$	$3,36^b \pm 0,01$
MA80	0,10	0,11	$3,69 \pm 1,33$	$3,72 \pm 1,02$	$12,12^c \pm 0,009$	$3,22^c \pm 0,01$
Média			$3,83 \pm 0,13$	$3,86 \pm 0,13$	$12,14 \pm 0,015$	$3,32 \pm 0,10$

$d_{mp}$ : distância mínima entre os punções;  $Vd_{mp}$ : volume para  $d_{mp}$ ;  $V_i$ : volume dos comprimidos logo após ejeção da máquina;  $V_t$ : volume dos comprimidos 24 h após produção; \*: médias seguidas de mesma letra nas colunas não diferem entre si, ao nível de probabilidade de 5 %, pelo teste de Tukey.

As avaliações dimensionais (tabela 5.35) dos comprimidos foram feitas através da determinação de diâmetro e altura dos mesmos, bem como do volume de recuperação tardia ( $Vr\%$ ), que leva em consideração o volume da câmara de compressão no momento de aproximação máxima das coroas dos punções superior e inferior ( $Vd_{mp}$ ) e o volume do comprimido, medido 24 h após ejeção da máquina ( $V_t$ ), dados apresentados na tabela anterior (tabela 5.34).

Tabela 5.35: Avaliações dimensionais de comprimidos produzidos em máquina de comprimir alternativa 24 h após a produção

Comprimido	Peso médio* (mg) $\bar{x} \pm s$	CVP (%)	ER%* (%) $\bar{x} \pm s$	$Vr^*$ (%) $\bar{x} \pm s$
MA40	$501,1^b \pm 3,91$	0,78	$1,27^a \pm 0,03$	$65,81^c \pm 0,09$
MA60	$506,3^a \pm 6,54$	1,29	$1,14^b \pm 0,03$	$67,97^b \pm 0,07$
MA80	$496,5^c \pm 4,00$	0,80	$1,03^c \pm 0,05$	$69,62^a \pm 0,08$
Média	$501,3 \pm 0,004$	0,001	$1,14 \pm 0,12$	$67,80 \pm 1,91$

**CVP**: coeficiente de variação de peso; **ER**: expansão radial tardia; **Vr**: volume de recuperação tardia; \*: médias seguidas de mesma letra nas colunas não diferem entre si, ao nível de probabilidade de 5 %, pelo teste de Tukey.

O peso médio dos comprimidos cumpriu as especificações farmacopéicas de limite máximo de variação de 5 % do valor dos pesos médios calculados, os quais não se diferenciaram estatisticamente do peso planejado (500 mg) pelo teste de Dunnett ( $d'_{5\%}=0,0071$ ), além de terem atingido valores de CVP (%) bastante baixos. Cabe ressaltar que para o total de amostras avaliadas, nos 3 diferentes

comprimidos (60 comprimidos), para o peso médio a maior variação em torno da média foi de 2,5 % para comprimidos MA60, que enfatiza condições adequadas na fase de alimentação, permitidas pelo sistema de alimentação da máquina e flexibilidade do complexo farmacêutico, esta anteriormente atestada por indicadores de comportamento de empacotamento e fluxo do complexo farmacêutico como o fator de Hausner e o ângulo de repouso.

Apesar do diâmetro dos comprimidos ter apresentado valores muito próximos (tabela 5.34), os mesmos mostraram-se diferentes entre si, quando avaliados estatisticamente, indicando que o aumento da penetração do punção superior em direção ao leito de granulados leva à diminuição da expansão radial dos comprimidos. A expansão radial tardia percentual (ER%) de MA40, MA60 e MA80 (tabela 5.35) vai de encontro ao observado para os compactos de 13 mm obtidos em máquina universal de ensaios, na qual a ER% decresce com o aumento da força de compressão aplicada. Para os comprimidos da MCA, no entanto, os valores de ER% foram inferiores aos dos compactos da máquina universal de ensaios. Picker (2001) realizou estudo sobre a expansão de comprimidos após a sua ejeção (expansão imediata) e a dependência do tempo sobre esta situação concluindo que a recuperação elástica dos comprimidos é um processo complexo na quais inúmeros fatores estão envolvidos, não sendo possível prever seu comportamento elástico, pois envolve características particulares de cada material relacionado também com a disposição que as partículas adquirem na microestrutura formada no interior do comprimido.

A diferença entre as alturas dos comprimidos (tabela 5.34) era esperada, já que o ajuste da dureza é realizado pelo grau de penetração do punção superior. De uma forma geral, comprimidos derivados de uma mesma formulação que são produzidos em dureza crescente apresentam altura decrescente. Caso o peso médio tivesse sido mais determinante na altura dos comprimidos do que a dureza, provavelmente os comprimidos com maior peso médio (MA60) apresentariam também maior espessura.

A fim de quantificar o comportamento elástico do comprimido relativo ao volume que possui no momento e 24 h após a compressão, foi avaliado o volume de recuperação ( $V_r$ ) dos comprimidos (tabela 5.35). Os valores de  $V_r$  foram muito

próximos e tiveram diferença máxima de 3,81 %, no entanto, apresentaram-se diferentes estatisticamente, para  $\alpha = 0,05$ . Para comprimidos mais densos produzidos com maior força de compressão, o  $V_r$  foi maior, indicando certa tendência do complexo farmacêutico em apresentar comportamento elástico crescente com o aumento da densificação.

Para que valores de caracterização dos comprimidos obtidos na máquina de comprimir alternativa pudessem ser comparados aos valores dos compactos provenientes da máquina universal, optou-se pela transformação de valores de dureza em valores de resistência à tensão ( $RT$ ), visto que as dimensões dos comprimidos de ambas as máquinas são distintas. Além disso, através da equação da reta  $RT = 1,7803 + 0,7136F$ , obtida no experimento em máquina universal de ensaios com matriz de 13 mm, foi possível o cálculo da provável força de compressão ( $F$ ) utilizada para a produção dos comprimidos na máquina alternativa (tabela 5.36).

Tabela 5.36: Força de compressão estimada, dureza e resistência à tensão para comprimidos obtidos em máquina de comprimir alternativa.

Comprimido	$F_{est}$ (kN) $\bar{x} \pm s$	D (N) $\bar{x} \pm s$	RT (kN/cm <sup>2</sup> ) $\bar{x} \pm s$
MA40	6,13 ± 0,54	40,9 ± 3,54	6,15 ± 0,38
MA60	11,29 ± 0,68	63,0 ± 1,83	9,84 ± 0,89
MA80	15,55 ± 0,66	81,0 ± 2,74	13,22 ± 0,42

**Fest:** força de compressão estimada; **D:** dureza; **RT:** resistência à tensão

Para o cálculo da força estimada, respeitaram-se os limites de confiança mínimo e máximo estabelecidos anteriormente nos experimentos em máquina universal de ensaios (tabela 5.26, pág. 106). Assim, qualquer valor de resistência à tensão abaixo de 2,90 kN/cm<sup>2</sup> e acima de 13,72 kN/cm<sup>2</sup> não fizeram parte do cálculo para estimativa de força de compressão. Todos os comprimidos de MA40 e MA60 apresentaram valor de RT dentro dos limites. Já para MA80, apenas 3 amostras apresentaram dureza superior ao limite máximo. Ao tomar esta decisão, pode-se afirmar com 95 % de confiança, que a força estimada ( $F_{est}$ ) é a força aplicada para a produção destes comprimidos.

A figura 5.21 apresenta a fotomicrografia referente à fratura do comprimido MA60 originada do teste de determinação de dureza.

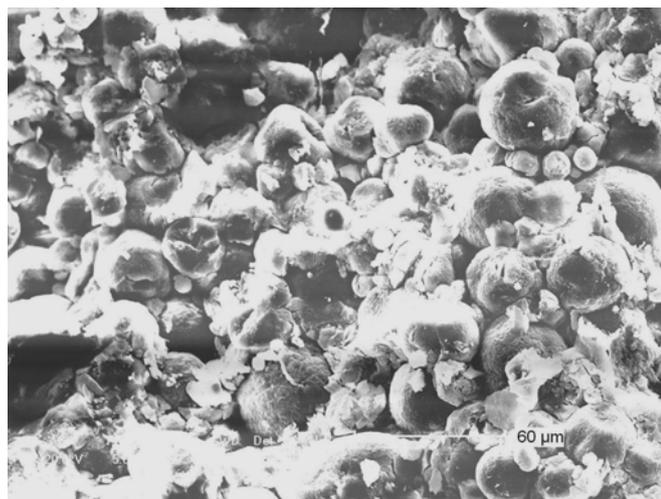


Figura 5.21: Fotomicrografia da fratura ocasionada pelo teste de dureza de comprimido de máquina de comprimir alternativa (MA60) com aumento de 1000x.

Percebe-se que as partículas esféricas primárias, referentes ao PSA, não perdem a sua forma inicial, a fratura ocorre de tal forma que não acarreta em rompimento das partículas do PSA. Esta condição pôde igualmente ser visualizada nas fotomicrografias do granulado do PSA (figura 5.8, pág. 92) que mostraram que o processo de moagem dos briquetes para a produção do granulado em questão não ocasionou a perda da característica esférica do material de origem. Assim, não há como definir se a fratura do comprimido ocorre de forma inter ou intragranular. A condição de manutenção da estrutura original das partículas de PSA foi também visualizada por Couto (2005) ao ser avaliada a fratura de comprimidos semelhantes ao produzido neste trabalho.

A densidade real calculada para os comprimidos foi de  $1,6267 \text{ g/cm}^3$ , dado necessário para a obtenção de valores das densidades aparente e relativa, que levam à determinação da porosidade dos comprimidos (tabela 5.37).

Tabela 5.37: Densidade aparente ( $\rho_{ap}$ ), densidade relativa (D) e porosidade ( $\epsilon$ ) dos comprimidos obtidos em máquina de comprimir alternativa

Comprimido	$\rho_{ap}$ (g/cm <sup>3</sup> ) $\bar{x} \pm s$	D* $\bar{x} \pm s$	$\epsilon^*$ (%) $\bar{x} \pm s$
MA40	1,27 ± 0,01	0,7787 <sup>c</sup> ± 0,01	22,13 <sup>a</sup> ± 0,65
MA60	1,31 ± 0,02	0,8069 <sup>b</sup> ± 0,01	19,30 <sup>b</sup> ± 1,04
MA80	1,34 ± 0,01	0,8247 <sup>a</sup> ± 0,01	17,53 <sup>c</sup> ± 0,73

\*: médias seguidas de mesma letra nas colunas não diferem entre si, ao nível de probabilidade de 5 %, pelo teste de Tukey.

A elevação da força de compressão ocasionou o aumento da densidade relativa e, conseqüentemente, a diminuição da porosidade dos comprimidos. A análise da regressão linear da relação entre a porosidade ( $\epsilon$ , %) e a força de compressão estimada (**Fest**, kN) resultou na equação da reta  $\epsilon = -0,49044 + 25,0461\mathbf{Fest}$ , com coeficiente de determinação  $r^2 = 0,9939$ , cuja análise de variância apresentou valor- $p = 0,01133 < p = 0,05$  indicando que há relação estatística significativa entre a porosidade e a força de compressão estimada.

A figura 5.22 apresenta as micrografias dos comprimidos obtidos na máquina de comprimir alternativa.

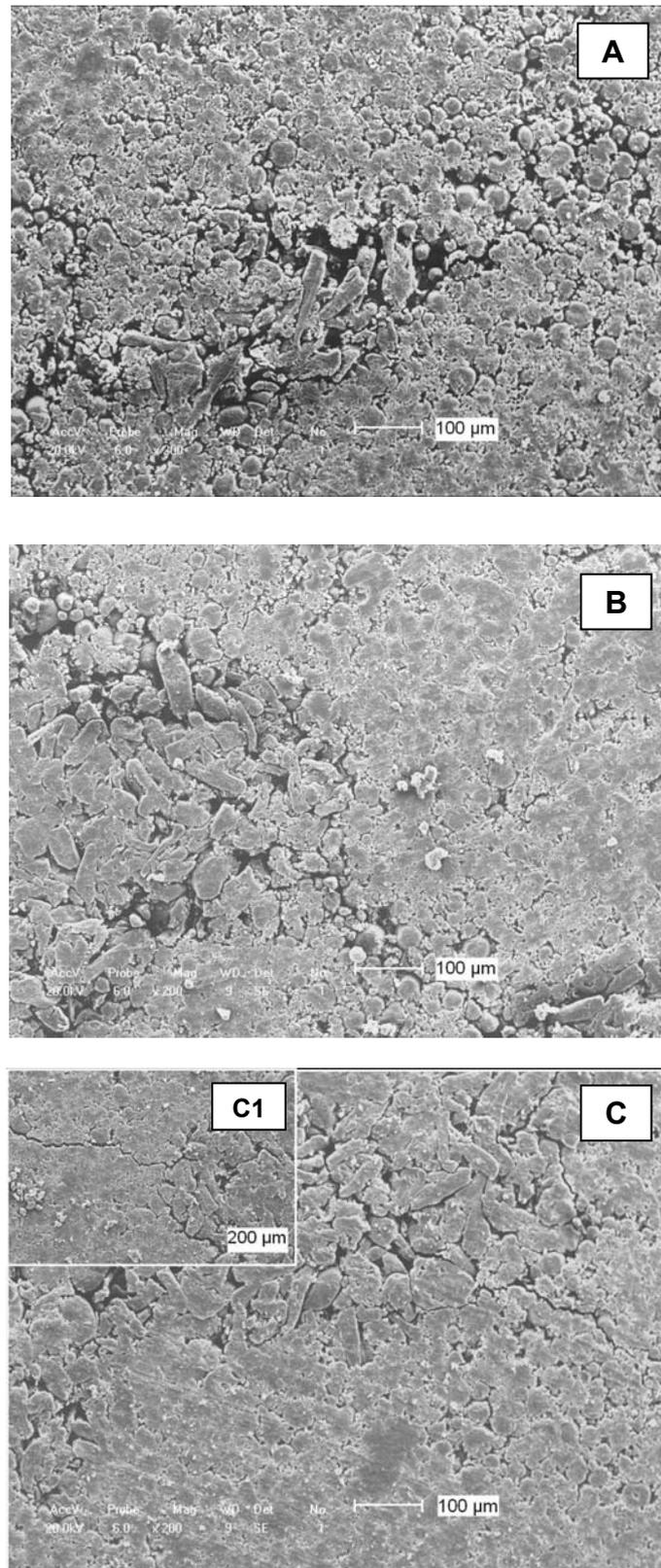


Figura 5.22: Fotomicrografias da face superior dos comprimidos obtidos em máquina de comprimir alternativa (A: MA40; B: MA60; C: MA80) com aumento de 200x, e no detalhe fissuras apresentadas no comprimido de maior dureza (C1: MA80) com aumento de 120x

Analisando as imagens obtidas, percebe-se que o aumento da dureza fez com que a superfície dos comprimidos se tornasse menos rugosa e porosa, corroborando com os resultados verificados no cálculo da porosidade. Estas diferenças são mais facilmente visíveis comparando-se as superfícies dos comprimidos MA40 (figura 5.22A) e MA80 (figura 5.22C).

Nas três fotomicrografias com aumento de 200x, os pontos mais porosos da superfície são os locais em que há contato entre granulados adjacentes, especialmente entre granulados de adjuvantes (GADJ) e do PSA. Na ligação é possível notar a manutenção da morfologia das partículas primárias do PSA, bem como das partículas de celulose microcristalina, constituintes do GADJ. Apenas no comprimido MA80 (figura 5.22C1) verifica-se que na zona de contato dos granulados aparecem fissuras, que passam a ser indicativos do possível efeito deletério do aumento da força de compressão sobre a capacidade de formação de ligação entre os granulados.

Horisawa e colaboradores (2000) verificaram que as superfícies de comprimidos contendo celulose microcristalina na forma de granulados, obtidos tanto por via úmida quanto por via seca, apresentavam-se ásperas, tendo como justificativa a diminuição da área de contato entre as partículas intergranulares.

Pela avaliação das fotomicrografias obtidas em aumentos maiores foi possível diferenciar aspectos estruturais entre as faces superior e inferior dos comprimidos, independentemente da dureza dos mesmos. A face superior apresenta as partículas primárias do granulado de PSA mais próximas uma das outras do que na face inferior. A figura 5.23 exemplifica esta situação no comprimido MA80.

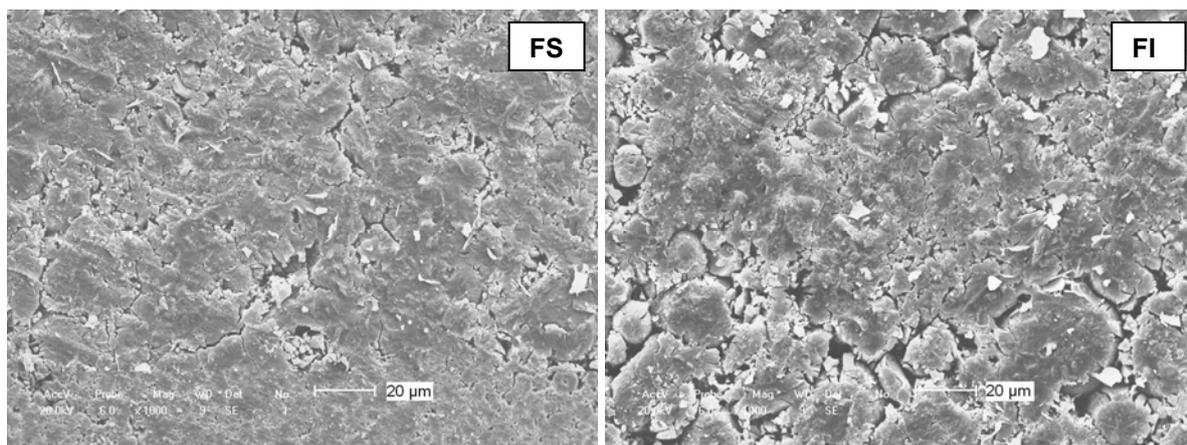


Figura 5.23: Fotomicrografias da face superior (FS) e face inferior (FI) de comprimido obtido em máquina de comprimir MA80 com aumento de 1000x

A avaliação pelo modelo de Heckel demonstrou que as partículas apresentaram deformação tanto plástica quanto fragmentativa. Esta tendência foi constatada pela morfologia que as partículas de PSA passaram a apresentar após a compressão (figura 5.23): algumas delas se mantiveram esféricas, com pequenas rachaduras com tendência de propagarem para o centro, enquanto que outras ficaram destituídas deste formato, tornando a superfície do comprimido mais lisa.

A tabela 5.38 apresenta as características tecnológicas dos comprimidos MA40, MA60 e MA80.

Tabela 5.38: Friabilidade e tempo de desintegração de comprimidos obtidos em máquina de comprimir alternativa

Comprimido	Friabilidade (%)	Tempo de desintegração (min)*
		$\bar{x} \pm s$
MA40	0,83	14,51 <sup>b</sup> ± 1,08
MA60	0,37	16,49 <sup>a</sup> ± 0,52
MA80	0,31	16,56 <sup>a</sup> ± 1,14
Média ± s		15,85 ± 1,16

\*: médias seguidas de mesma letra nas colunas não diferem entre si, ao nível de probabilidade de 5 %, pelo teste de Tukey.

A friabilidade dos comprimidos mostrou-se menor para aqueles com maior dureza (MA80). Todos, no entanto, apresentaram valores aceitáveis, bem inferiores ao limite máximo de friabilidade contido nas especificações farmacopeicas de 1,5 %.

A porosidade dos comprimidos favoreceu a desintegração, pois os locais mais porosos da superfície dos comprimidos são também referentes ao granulado de adjuvantes, que possui em sua formulação o amidoglicolato de sódio, um desintegrante que apresenta alta capacidade de intumescer e de promover rapidamente o desmonte do comprimido (KIBBE, 2000). Pela avaliação das fotomicrografias não foi facilmente visível a diferente porosidade entre MA60 e MA80, o que se refletiu também em tempos de desintegração estatisticamente iguais (tabela 5.37). Assim, todos os comprimidos apresentaram desintegração rápida.

A avaliação da biodisponibilidade dos comprimidos está apresentada na figura 5.24 e os dados numéricos nos anexos (tabela A.3).

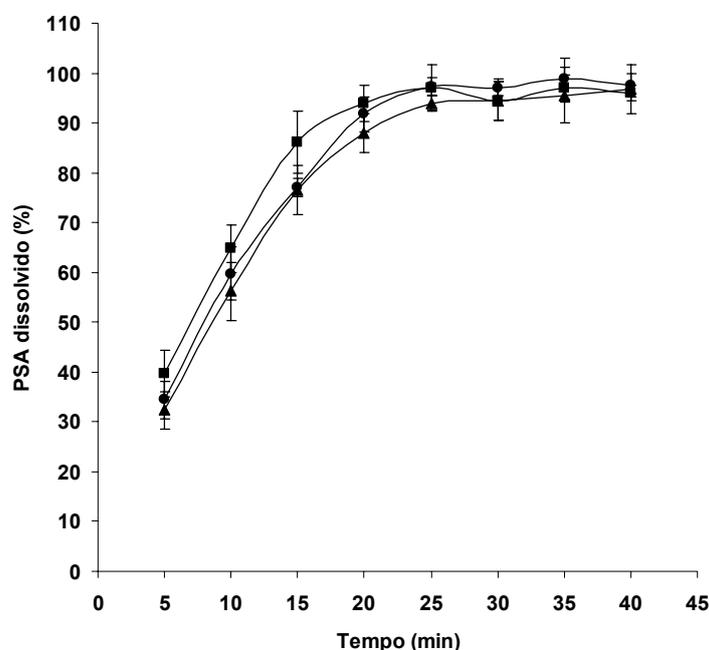


Figura 5.24: Perfil de dissolução do produto seco por aspensão (PSA) contido em comprimidos obtidos em máquina de comprimir alternativa (comprimidos MA40 (■); MA60 (●) e MA80 (▲))

Em torno dos 15 min, MA40 apresenta liberação de quase 85 % do PSA, o que o classificaria como sendo um comprimido de liberação imediata (BRASIL, 2004b). A máxima disponibilidade de PSA foi atingida em torno de 25 min para os três grupos de comprimidos, sendo que o percentual máximo dissolvido foi de 96,98 %  $\pm$  2,72; 98,77 %  $\pm$  4,10 e 96,77 %  $\pm$  4,83 para MA40, MA60 e MA80, respectivamente, considerados iguais estatisticamente pelo teste de variância (ANOVA *one way*:  $F_{\text{calc}} = 0,84 < F_{0,05(5,15)} = 3,68$ ). Além disso, a fim de verificar se os

valores encontrados são estatisticamente iguais a 100 % de dissolução, fez-se uso do teste de Dunnett ( $d'_{5\%} = 4,19$ ), que atestou que não há diferença estatisticamente significativa dos valores encontrados de 100 % de cedência do PSA (tabela A.3 – anexos).

Para a avaliação da cinética de liberação foi necessária a construção do gráfico da porcentagem não-dissolvida do PSA em cada tempo de coleta (figura 5.25). Foram avaliados quatro tempos de coleta iniciais, pois aos 25 min já se evidenciava a presença de platô (figura 5.24), atestando o término da cedência.

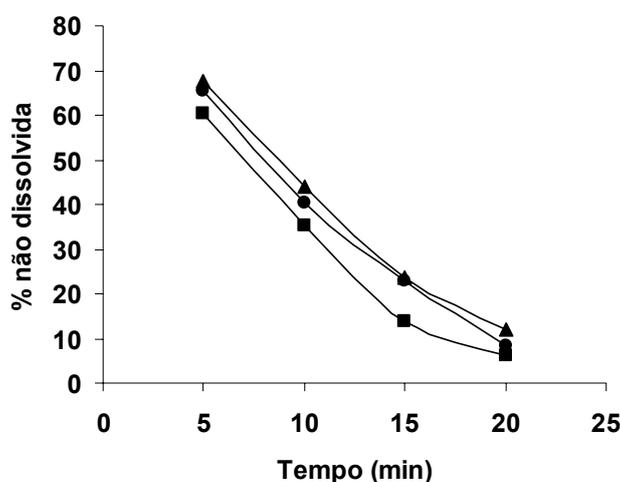


Figura 5.25: Perfil de porcentagem não-dissolvida de produto seco por aspensão em comprimidos obtidos em máquina de comprimir alternativa (comprimidos MA40 (■); MA60 (●) e MA80 (▲))

A tabela 5.39 apresenta parâmetros avaliados no experimento, calculados a partir da regressão linear dos dados obtidos do perfil de porcentagem não-dissolvida em função do tempo.

Tabela 5.39: Coeficiente de determinação, ordem da cinética de dissolução, constante de dissolução e tempo médio de dissolução dos comprimidos obtidos em máquina de comprimir alternativa

Comprimido	$r^2$	Cd	kd (%/min)	$t_{50\%}$ (min)	ED%* (%) $\bar{x} \pm s$
MA40	0,9554	Zero	3,68	13,57	75,14 <sup>a</sup> $\pm$ 2,05
MA60	0,9834	Zero	3,78	13,23	73,45 <sup>ab</sup> $\pm$ 1,97
MA80	0,9777	Zero	3,74	13,37	71,12 <sup>b</sup> $\pm$ 2,53
Média $\pm$ s				13,39 $\pm$ 0,17	73,24 $\pm$ 2,01

$r^2$ : coeficiente de determinação da regressão linear de cada perfil de porcentagem não-dissolvida em função do tempo; **Cd**: ordem da cinética de dissolução; **kd**: constante de dissolução;  $t_{50\%}$ : tempo médio de dissolução; **ED%**: eficiência de dissolução; \*: médias seguidas de mesma letra na coluna não diferem entre si, ao nível de probabilidade de 5 %, pelo teste de Tukey.

A cinética de dissolução foi de ordem zero, demonstrando que a liberação do PSA durante a dissolução foi constante. Isto vai ao encontro do resultado encontrado por Couto (2005) que verificou esta mesma situação para comprimidos contendo amidoglicolato de sódio na formulação, porém na proporção de 5 %, não 3 %, como neste trabalho. O tempo médio de dissolução encontrado foi superior ao observado pela mesma autora ( $t_{50\%}$  = 10,48 min), possivelmente devido à menor proporção de super-desintegrante na formulação.

A determinação de ED% mostrou maior eficiência de dissolução para comprimidos com menor tempo de desintegração e mais porosos, o que reforça a hipótese da importância da porosidade frente a esta característica dos comprimidos, bem como frente ao tempo de desintegração. Apesar da ED% ser diferente para os comprimidos avaliados, especialmente entre MA40 e MA80, verifica-se que o coeficiente de variação desta avaliação foi baixo (2,73 %; 2,68 %; 3,56 % para MA40, MA60 e MA80, respectivamente) indicando que há homogeneidade na eficiência da dissolução de comprimidos de mesma dureza.

Considerando que os valores de ED% apresentam comportamentos não homogêneos estatisticamente, especialmente para os comprimidos MA40 e MA80, e a fim de verificar se estas divergências eram consistentes, calculou-se o fator de semelhança (f2). O critério para que ambos os perfis de dissolução sejam aceitos como semelhantes para fins de atendimento à legislação é de que f2 tenha valor entre 50 e 100 (BRASIL, 2004b; FDA, 1997). Todos os comprimidos apresentaram

semelhança entre si, sendo MA60 e MA80 os mais análogos por terem apresentado valor mais próximo de 100 (tabela 5.40).

Tabela 5.40: Valores de fator de semelhança resultantes das comparações de comprimidos produzidos em máquina de comprimir alternativa

Comprimido	Fator de semelhança	
	MA60	MA80
MA40	61,1	54,6
MA60	--	76,1

A quantificação de polifenóis por cromatografia líquida de alta eficiência comprovou a manutenção dos perfis cromatográficos (figura 5.26) apresentados pelo PSA (figura 5.5) e pelo GPSA (figura 5.9), sem aparição de novos picos, sugerindo que nem a presença de adjuvantes na formulação e nem o processo de compressão interferiram sobre a composição qualitativa do PSA. A figura 5.26 apresenta o perfil cromatográfico para MA40, enquanto que os cromatogramas de MA60 e MA80 encontram-se em anexo (figura A.6 e figura A.7, respectivamente).

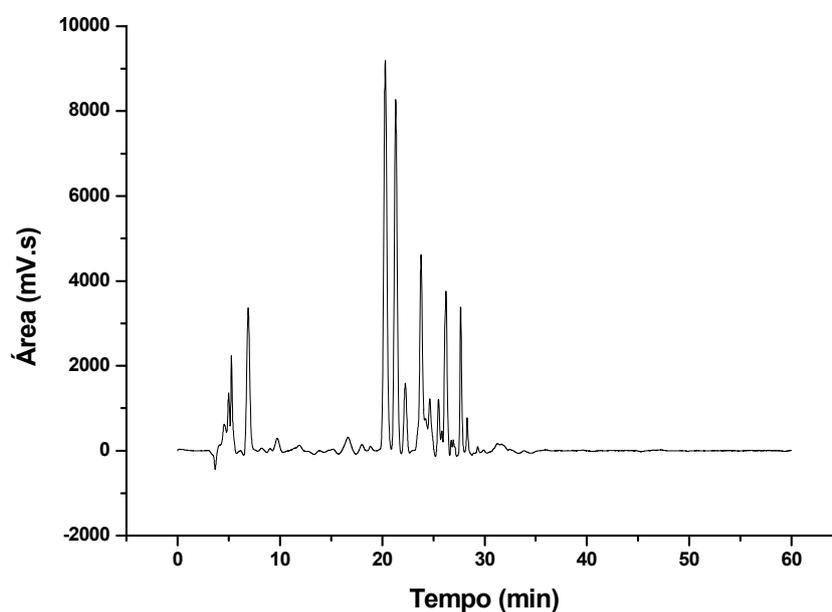


Figura 5.26: Perfil cromatográfico por CLAE dos comprimidos MA40 produzidos em máquina de comprimir alternativa

A tabela 5.41 mostra os valores de concentração de polifenóis nas amostras de MA40, MA60 e MA80.

Tabela 5.41: Quantificação de polifenóis por cromatografia líquida de alta eficiência de comprimidos produzidos em máquina de comprimir alternativa

Base do cálculo	Comprimido	Polifenóis		
		AG <sup>†</sup>	Pico1*	Pico2*
Teor medido (mg/g) ( $\bar{x} \pm s$ (CV %))	MA40	14,73 ± 0,08 (0,54)	38,24 <sup>b</sup> ± 0,09 (0,23)	32,58 <sup>b</sup> ± 0,07 (0,21)
	MA60	14,92 ± 0,11 (0,74)	38,85 <sup>a</sup> ± 0,23 (0,60)	33,76 <sup>a</sup> ± 0,12 (0,36)
	MA80	15,02 ± 0,12 (0,74)	39,11 <sup>a</sup> ± 0,25 (0,60)	33,98 <sup>a</sup> ± 0,11 (0,36)
Média ± s (CV%)		14,90 ± 0,16 (1,08)	38,73 ± 0,45 (1,15)	33,44 ± 0,75 (2,25)
Teor esperado em relação ao conteúdo teórico de GPSA nos comprimidos (mg/g)	MA40	16,01	41,57	35,42
	MA60	16,21	42,22	36,68
	MA80	16,32	42,50	36,93
Diferenças entre os teores <sup>††</sup> mg/g (%)	MA40	1,28 (8,00)	3,33 (8,01)	2,84 (8,02)
	MA60	1,29 (7,96)	3,37 (7,98)	2,92 (7,96)
	MA80	1,30 (7,97)	3,39 (7,98)	2,95 (7,99)

**AG:** ácido gálico; **Pico1 e 2:** picos majoritários na análise cromatográfica; <sup>†</sup>: ANOVA *one way*.  $F_{\text{calc}} = 0,54 < F_{0,05(2,6)} = 5,14$ ; \*: médias seguidas de mesma letra nas colunas (referente a base de cálculo comprimido) não diferem entre si, ao nível de probabilidade de 5 %, pelo teste de Tukey; <sup>††</sup>: ANOVA *one way*.  $F_{\text{calc}} = 0,003 < F_{0,05(2,6)} = 5,14$ .

Não existe diferença estatisticamente significativa na concentração de ácido gálico dos diferentes comprimidos, constatada por ANOVA *one way*. No entanto, para os picos 1 e 2, que apresentaram diferenças no teste de variância, ao aplicar o teste de Tukey, constatou-se que o comprimido que se diferencia dos demais é aquele produzido com menor força de compressão estimada e menor dureza, MA40. Apesar disso, as variações do teor medido para P1 e P2 entre os comprimidos não foi grande, ficando em 1,15 % e 2,25 %, respectivamente.

As diferenças entre os teores dos diferentes polifenóis avaliados foram bastante semelhantes nos diferentes comprimidos, situação comprovada estatisticamente (ANOVA *one way*). A diferença percentual entre o teor medido e o esperado ficou em torno de 8 %, indicando que esta situação ocorre exclusivamente devido ao fato

que os comprimidos possuem 92 % de GPSA em sua formulação e não devido a condições experimentais ou do processamento tecnológico.

### **5.9 Experimento em máquina de comprimir rotativa**

Dados provenientes da utilização de máquina de comprimir rotativa (MCR) na produção de comprimidos, cujo principal componente é um granulado derivado de produto vegetal, são escassos (ROCKSLOH e col., 1999).

A produção dos comprimidos em MCR foi precedida pelo ajuste da mesma, para que fossem produzidos comprimidos com peso aproximado de 500 mg com dureza entre 30 e 70 N.

O peso e a dureza foram ajustados por tentativa, empregando a função denominada JOG, na qual a rotação da máquina situa-se em torno de 4 rpm, conforme preconizado pelo fabricante e a fim de minimizar a perda de complexo farmacêutico (LAWES, 2002).

O peso médio dos comprimidos produzidos, nesta fase de ajustes, foi 2,30 % menor do que o planejado, com variação inferior a 1,50 % e dureza em torno de 20 N. Embora a variação de peso estivesse adequada, a resistência mecânica situava-se muito aquém do planejado, tornando necessária a aproximação dos rodetes de compressão. Esta intervenção, no entanto, conduziu a problemas que só puderam ser solucionados com o aumento da velocidade da máquina, obtendo-se então dureza máxima em torno de 60 N.

Como não era conhecido o comportamento do CF nas diferentes velocidades da MCR, optou-se pela velocidade intermediária de funcionamento (22,5 rpm) para o ajuste da dureza em torno de 60 N. Com isto, iniciou-se a produção de comprimidos em velocidade de 22,5 rpm, passando para 30 rpm e em seguida para 15 rpm.

O aumento da velocidade de produção proporcionou o aparecimento de eventos distintos, tanto no que diz respeito ao funcionamento da máquina de comprimir rotativa quanto às características dos comprimidos.

Percebeu-se que na maior velocidade de produção, a máquina apresentava estrondos e trepidação, situação não verificada durante o funcionamento a 15 rpm.

Estes comportamentos normalmente estão relacionados à formulação do complexo farmacêutico e/ou ao posicionamento inadequado das ferramentas de compressão. Durante a fase de montagem dos punções, todos os cuidados foram tomados para que os punções ficassem alinhados às matrizes e que não houvesse atrito entre as ferramentas. Além disso, a máquina foi lubrificada em todas as partes recomendadas pelo fabricante.

O aumento da velocidade de produção acarretou em aumento na temperatura dos comprimidos, constatada de forma empírica pela sensação tátil após a expulsão do produto.

Este processo exotérmico é causado principalmente pela fricção das partículas entre si e com as paredes da matriz, mas também por deformações plásticas e elásticas, as quais desprendem calor durante o processo de compressão. A literatura mostra que existe um mecanismo de formação de comprimidos chamado sinterização (ou fusão parcial), no qual ocorre aumento da temperatura por consequência do aumento da força de compressão (RITSCHER; BAUER-BRANDL, 2002, SUMMERS; AULTON, 2005). Este fenômeno poderia conduzir à parcial fusão de componentes da formulação e à posterior cristalização e união das partículas com a retirada da pressão. Acredita-se que este mecanismo não tenha ocorrido, já que, como visto anteriormente por microscopia eletrônica de varredura (figura 5.8), as partículas primárias do granulado, que estão no interior do comprimido, não perdem a forma esférica com a compressão. Com isto, podem ser estabelecidas como hipóteses das causas responsáveis pelo aumento da temperatura dos comprimidos, as características deformacionais e friccionais da formulação, e, neste caso, em especial, a concentração de lubrificante.

Ketolainen e colaboradores (1993) verificaram que a falta de lubrificante na formulação, composta apenas de adjuvantes (celulose microcristalina e fosfato dicálcico diidratado), foi responsável pelo aumento na temperatura dos comprimidos obtidos, avaliado pelo uso de dispositivo dotado de sensores de infravermelho. Os autores sugerem que a formação de um filme lubrificante nas ferramentas de compressão retarda, porém não evita o aparecimento de comprimidos ejetados com temperatura elevada.

Hanus e King (1968) avaliaram a influência da velocidade de compressão em máquina de comprimir alternativa sobre o aumento da temperatura dos comprimidos ejetados. Os pesquisadores constataram que esta relação é linear em velocidades mais baixas e que, com o aumento da cadência, essa relação é constante. Para ambos os produtos avaliados (carbonato de cálcio e granulados de cloreto de sódio) o aumento da velocidade não alterou a dureza dos comprimidos. Os pesquisadores enfatizaram que o atrito do comprimido nas ferramentas de compressão foi decisivo para o aumento da temperatura.

A figura 5.27 apresenta a fotografia de comprimidos produzidos em máquina rotativa nas diferentes velocidades avaliadas.



Figura 5.27: Face superior (FS) e face inferior (FI) de comprimidos produzidos em máquina de comprimir rotativa nas velocidades de 15 (MR15), 22,5 (MR22) e 30 (MR30) rpm

Para os comprimidos MR15, MR22 e MR30 as faces superior e inferior se mostraram semelhantes entre si, diferentemente do observado nos comprimidos obtidos nas diferentes condições em máquina de comprimir alternativa (MCA) (figura 5.19). Nota-se, porém, diferenças na distribuição do granulado de adjuvantes (GADJ), identificáveis através das áreas brancas nos comprimidos, que ocorre com maior frequência na FS do que na FI.

Esta situação foi constatada pela avaliação das imagens dos comprimidos com auxílio de programa computacional de análise de imagens. A figura 5.28 apresenta as imagens obtidas pelo tratamento digital evidenciando os contornos dos granulados GADJ.

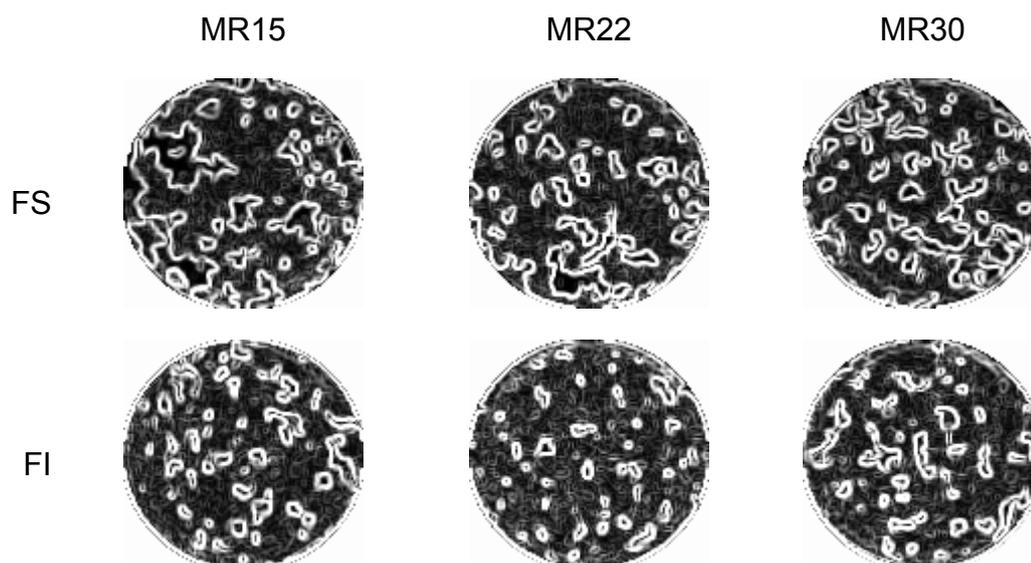


Figura 5.28: Tratamento de imagens evidenciando os contornos dos granulados de adjuvantes (GADJ) da face superior (FS) e face inferior (FI) de comprimidos produzidos em máquina de comprimir rotativa nas velocidades de 15 (MR15), 22,5 (MR22) e 30 (MR30) rpm

A tabela 5.42 apresenta os dados obtidos pelo tratamento das imagens.

Tabela 5.42: Avaliações da presença de granulados de adjuvantes (GADJ) após tratamento de imagens nas faces superior e inferior de comprimidos produzidos em máquina de comprimir rotativa

Face	Dado	MR15	MR22	MR30
Superior	Número de partículas*	33	39	41
	Área total das partículas (mm <sup>2</sup> )	44,66	38,54	41,74
	Área média das partículas (mm <sup>2</sup> )	1,35	0,99	1,02
	Fração da área total (%)	44,39	38,31	41,49
Inferior	Número de partículas	57	73	50
	Área total das partículas (mm <sup>2</sup> )	34,13	31,41	35,12
	Área média das partículas (mm <sup>2</sup> )	0,60	0,43	0,70
	Fração da área total (%)	33,92	31,22	34,91

\*: referem-se ao granulado GADJ

Ao serem analisados os dados das faces superior e inferior em separado é possível perceber que os valores não se distinguem entre si. Independentemente da velocidade de produção empregada, os parâmetros avaliados são bastante semelhantes, indicando que a mudança na velocidade de produção não é fator significativo sobre a distribuição de granulados GADJ nas distintas faces.

A frequência de partículas na FI dos comprimidos é maior que na FS. No entanto, a fração da área total ocupada por granulados GADJ é maior na FS, isto ocorre devido à maior área média das partículas apresentada nesta mesma face.

Wagner e colaboradores (1999) verificaram a influência da velocidade de produção sobre a distribuição de *pellets* na superfície de comprimidos com auxílio de *software* NIH-Image 1.60, semelhante ao utilizado neste trabalho. Foi atestada a ocorrência de segregação do complexo farmacêutico estudado pelo aumento da concentração de *pellets* na face superior dos comprimidos que passou a ser mais evidente com o aumento da velocidade de produção. Os autores correlacionaram este acontecimento à presença de adjuvante pulveréneo, portanto à diferença granulométrica, na mistura a ser comprimida, confirmando mecanismo de segregação por percolação.

O padrão encontrado para as faces dos produtos obtidos na MCA (figura 5.19, 5.20 e tabela 5.33) e na MCR foi semelhante, já que a FI apresentou maior frequência de partículas, porém com menor fração representativa da área total avaliada por apresentarem área média diminuta frente às verificadas na FS. Por outro lado, se comparados os valores observados para as características avaliadas, verifica-se que há diferença entre comprimidos oriundos de máquinas de comprimir distintas. As partículas da FS de comprimidos da MCR possuem área média maior, apesar de serem menos frequentes do que na FS dos comprimidos da MCA. Esta situação é igualmente verificada ao serem comparadas as FI dos comprimidos obtidos pelos diferentes equipamentos.

Assume-se que, independentemente da máquina de comprimir utilizada para a produção de comprimidos, o complexo farmacêutico possui a tendência de sofrer segregação pelo mecanismo de percolação.

A tabela 5.43 apresenta características dimensionais dos comprimidos em avaliação.

Tabela 5.43: Avaliações dimensionais de comprimidos produzidos em diferentes velocidades em máquina de comprimir rotativa 24 h após a produção

Velocidade (rpm)	Peso médio <sup>†</sup> (mg) $\bar{x} \pm s$	CVP (%)	Diâmetro* (mm) $\bar{x} \pm s$	Altura* (mm) $\bar{x} \pm s$	ER%* (%) $\bar{x} \pm s$
15	485,8 ± 3,11	0,64	12,10 <sup>b</sup> ± 0,01	3,14 <sup>b</sup> ± 0,01	0,85 <sup>b</sup> ± 0,08
22,5	487,2 ± 6,07	1,24	12,14 <sup>a</sup> ± 0,01	3,20 <sup>a</sup> ± 0,01	1,14 <sup>a</sup> ± 0,04
30	486,3 ± 5,03	1,03	12,09 <sup>b</sup> ± 0,01	3,19 <sup>a</sup> ± 0,01	0,80 <sup>b</sup> ± 0,07
Médias	486,4 ± 0,76	0,97 ± 0,3	12,11 ± 0,02	3,18 ± 0,03	0,93 ± 0,18

**CVP**: coeficiente de variação de peso; **ER%**: expansão radial tardia; <sup>†</sup>: ANOVA *one way*.  $F_{\text{calc}} = 0,42 < F_{0,05(19,57)} = 3,16$ ; \*: médias seguidas de mesma letra nas colunas não diferem entre si, em nível de probabilidade de 5 %, pelo teste de Tukey.

A manutenção do peso médio, associado a sua pequena variação, cujo maior coeficiente de variação foi apresentado por MR22 (1,24 %), destacam as boas características de fluxo do complexo farmacêutico. Como hipótese de trabalho havia-se considerado a possibilidade de que o peso médio dos comprimidos pudesse ser afetado pela mudança de velocidade de produção. No entanto, percebe-se que a velocidade de rotação não foi fator influente na variação de peso, já que não houve diferença entre os comprimidos, comprovada estatisticamente (ANOVA *one way*, tabela 5.43).

Sinka e colaboradores (2004) relatam que o processo de enchimento da matriz em máquina rotativa é um fenômeno complexo que leva em consideração a gravidade, a possível força de sucção causada pela movimentação do punção inferior durante a alimentação, a força centrífuga, as dimensões dos punções e características de desenho e funcionamento do alimentador, além da vibração da máquina. De certa maneira, a velocidade de rotação altera alguns destes fatores, como a força centrífuga e o nível de vibração da máquina, os quais para este CF não exerceram influência sobre a variação de peso dos comprimidos obtidos.

Neste sentido, aliado à fluxibilidade adequada do CF, é provável que o fato de o punção inferior possuir movimentação descendente enquanto passa pela zona de alimentação delimitada pelo distribuidor permite a uniformidade de peso sendo insensível à variação de velocidade de produção (JACKSON e col., 2007).

No entanto, o baixo coeficiente de variação de peso foi igualmente atestado para comprimidos produzidos em MCA (tabela 5.35), e não apresentou diferença estatisticamente significativa do CVP de comprimidos produzidos em MCR (teste  $t$  de Student, presumindo variâncias equivalentes:  $|t_{\text{calc}}| = 0,055 < t_{0,05(4)} = 2,78$ ; valor- $p = 0,48 < \alpha = 0,05$ ). Isto indica que as diferenças no sistema de alimentação das duas máquinas não influenciaram na variação de peso dos comprimidos produzidos. Portanto, é possível afirmar que o desempenho desta variável foi influenciado exclusivamente pelas propriedades do complexo farmacêutico.

Os valores de expansão radial tardia (ER%) dos comprimidos apresentaram-se estatisticamente similares (teste de Tukey, 5 % de probabilidade) nas velocidades de 15 e 30 rpm, enquanto que aqueles obtidos a 22,5 rpm mostraram características de expansão nitidamente superiores (tabela 5.42). Assim, os comprimidos MCR não tiveram comportamento de dilatação que pudesse ser relacionado à velocidade de produção.

Para comprimidos da MCA, a ER% seguiu tendência de correlação inversa com a penetração do punção superior (levando em consideração a maior força de compressão estimada e por conseqüência o aumento da dureza dos comprimidos) (tabela 5.35, pág. 126). Partindo-se da predição de que o CF possui comportamento de recuperação elástica radial dependente da força de compressão, e que os valores de ER% para os comprimidos MR15 e MR30 foram semelhantes estatisticamente, pode-se inferir que a mudança na velocidade de produção não leva a variação de força de compressão na MCR. Quanto ao valor discrepante para MR22, como discutido anteriormente, a predição de valores de ER% se torna dificultosa, pois envolve fatores ligados à disposição que as partículas apresentam na estrutura interna do comprimido formado (PICKER, 2001).

A tabela 5.44 apresenta dados de resistência ao esmagamento radial dos comprimidos MR15, 22 e 30.

Tabela 5.44: Dureza e resistência à tensão estimada para comprimidos obtidos em diferentes velocidades da máquina de comprimir rotativa

Velocidade (rpm)	Dureza (N) $\bar{x} \pm s$	RT* (kN/cm <sup>2</sup> ) $\bar{x} \pm s$
15	69,14 <sup>a</sup> ± 6,14	11,55 <sup>a</sup> ± 1,09
22,5	67,57 <sup>ab</sup> ± 3,25	11,10 <sup>ab</sup> ± 0,54
30	62,14 <sup>b</sup> ± 4,18	10,21 <sup>b</sup> ± 0,65
Média	66,28 ± 3,67	10,95 ± 0,68

RT: resistência à tensão; \*: médias seguidas de mesma letra nas colunas não diferem entre si, ao nível de probabilidade de 5 %, pelo teste de Tukey

O aumento da velocidade de produção levou à diminuição da resistência à tensão dos comprimidos. Esta diferença se apresenta estatisticamente significativa, em especial quando comparadas as RT nas velocidades extremas de produção, 15 e 30 rpm, atestadas pelo teste de Tukey com 95 % de precisão. É verificada a associação entre as variáveis RT e velocidade de produção ( $r = 0,98$ ) na qual o aumento da velocidade acarreta em diminuição da RT na ordem de 0,9821 kN.cm<sup>-2</sup>/rpm (figura 5.29).

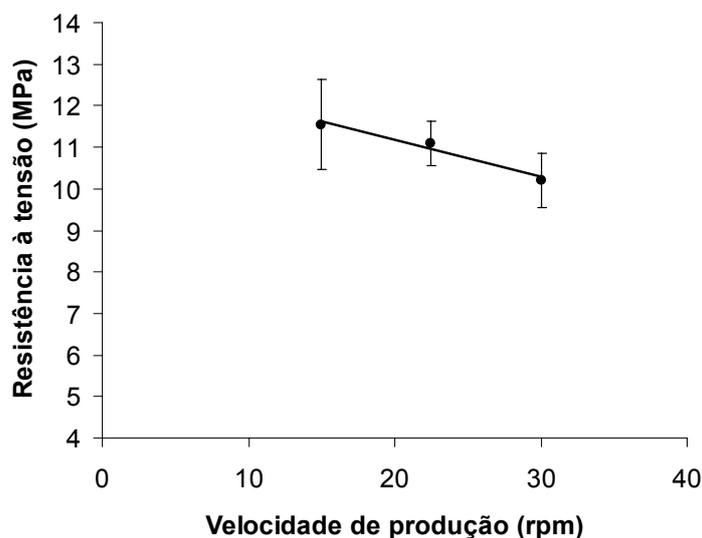


Figura 5.29: Correlação entre a velocidade de produção de comprimidos em máquina de comprimir rotativa e a resistência à tensão, (●) valores experimentais e (—) reta calculada.

A diminuição da velocidade de compressão, proporcionando o aumento do tempo de residência (*dwell time*), favorece deformações dependentes da força máxima aplicada e do tempo, conduzindo a comprimidos mais duros, enquanto que para materiais fragmentativos esta relação não é verdadeira, por serem materiais que se deformam independentemente do tempo de aplicação da força (WRAY, 1992; KATIKANENI e col., 1995, ALDEBORN, 2005). Diante da correlação existente entre RT e velocidade de produção, confirma-se o resultado encontrado pela aplicação do modelo de Heckel (pág. 118), de que o complexo farmacêutico possui deformação do tipo plástica, além de fragmentativa, a qual, por ser dependente do tempo, pode ser caracterizada como deformação do tipo viscosa (ou visco-plástica).

Em máquina rotativa, mesmo os comprimidos tendo RT diferentes, especialmente nas velocidades de produção mais baixa e mais alta, a porosidade calculada (tabela 5.45) não seguiu esta tendência, já que, estatisticamente, as porosidades médias dos comprimidos não diferiram entre si, para  $\alpha=0,05$ . Palmieri e colaboradores (2005) constataram que as porosidades de comprimidos de Emcompress<sup>®</sup> (fosfato dicálcico didratado) produzidos em máquinas rotativa e alternativa eram idênticas até determinada pressão de compactação. Ao ser ultrapassado esta pressão, os comprimidos passaram a apresentar menor porosidade. Os pesquisadores atribuíram o fato ao *dwell time*, evento característico neste tipo de máquina de comprimir, condição que influencia sobre a porosidade de materiais deformáveis. Mesmo para o fosfato dicálcico didratado, o qual apresenta deformação por fragmentação, isto é, não dependente do tempo de aplicação da força, esta situação foi verificada.

Tabela 5.45: Densidade aparente ( $\rho_{ap}$ ), densidade relativa (D) e porosidade ( $\epsilon$ ) dos comprimidos obtidos em máquina de comprimir rotativa

Velocidade (rpm)	$\rho_{ap}$ (g/cm <sup>3</sup> ) $\bar{x} \pm s$	D <sup>†</sup> $\bar{x} \pm s$	$\epsilon^{\dagger\dagger}$ (%) $\bar{x} \pm s$
15	1,34 ± 0,01	0,8260 ± 0,01	17,40 ± 0,73
22,5	1,34 ± 0,02	0,8238 ± 0,01	17,62 ± 1,04
30	1,34 ± 0,01	0,8248 ± 0,01	17,51 ± 0,59

†: ANOVA *one way*:  $F_{calc} = 0,78 < F_{0,05(19,57)} = 3,16$

††: ANOVA *one way*:  $F_{calc} = 0,79 < F_{0,05(19,57)} = 3,16$

Comparativamente, as porosidades dos comprimidos obtidos em MCR foram estatisticamente iguais ao MA80 (tabela 5.37, pág. 130), isto é, àqueles produzidos sob a maior pressão na MCA, avaliadas pela análise de variância *one way* ( $F_{\text{calc}} = 0,63 < F_{0,05(19,76)} = 2,72$ ).

Os comprimidos produzidos em máquina de comprimir alternativa que mais se assemelham às características dimensionais (altura, diâmetro) e de densidade relativa dos comprimidos produzidos na MCR foram os MA80. Devido a essas semelhanças, apresentam também porosidade similar. No entanto, a dureza e a resistência à tensão dos comprimidos MA80 são superiores às apresentadas pelos comprimidos provenientes das MCR.

Em especial, os comprimidos MR30 (tabela 5.44) e MA60 (tabela 5.36, pág. 128) são semelhantes quanto à resistência à tensão (RT), comprovado estatisticamente pelo teste de hipóteses ( $H_0 = \bar{x}_0 = \bar{x}_1$ ;  $H_1 = \bar{x}_0 \neq \bar{x}_1$ ), levando em consideração variâncias equivalentes. Assim, para  $\alpha = 0,05$ , as médias das RT dos comprimidos MA60 e MR30 não diferem estatisticamente entre si ( $t_{\text{calc}} = 0,82 < t_{0,05(19)} = 2,09$ ; valor-p =  $0,43 > \alpha = 0,05$ ).

As fotomicrografias dos comprimidos produzidos na MCR (figura 5.30) mostraram características de superfície diferentes das encontradas para os comprimidos provenientes da MCA (figura 5.22).

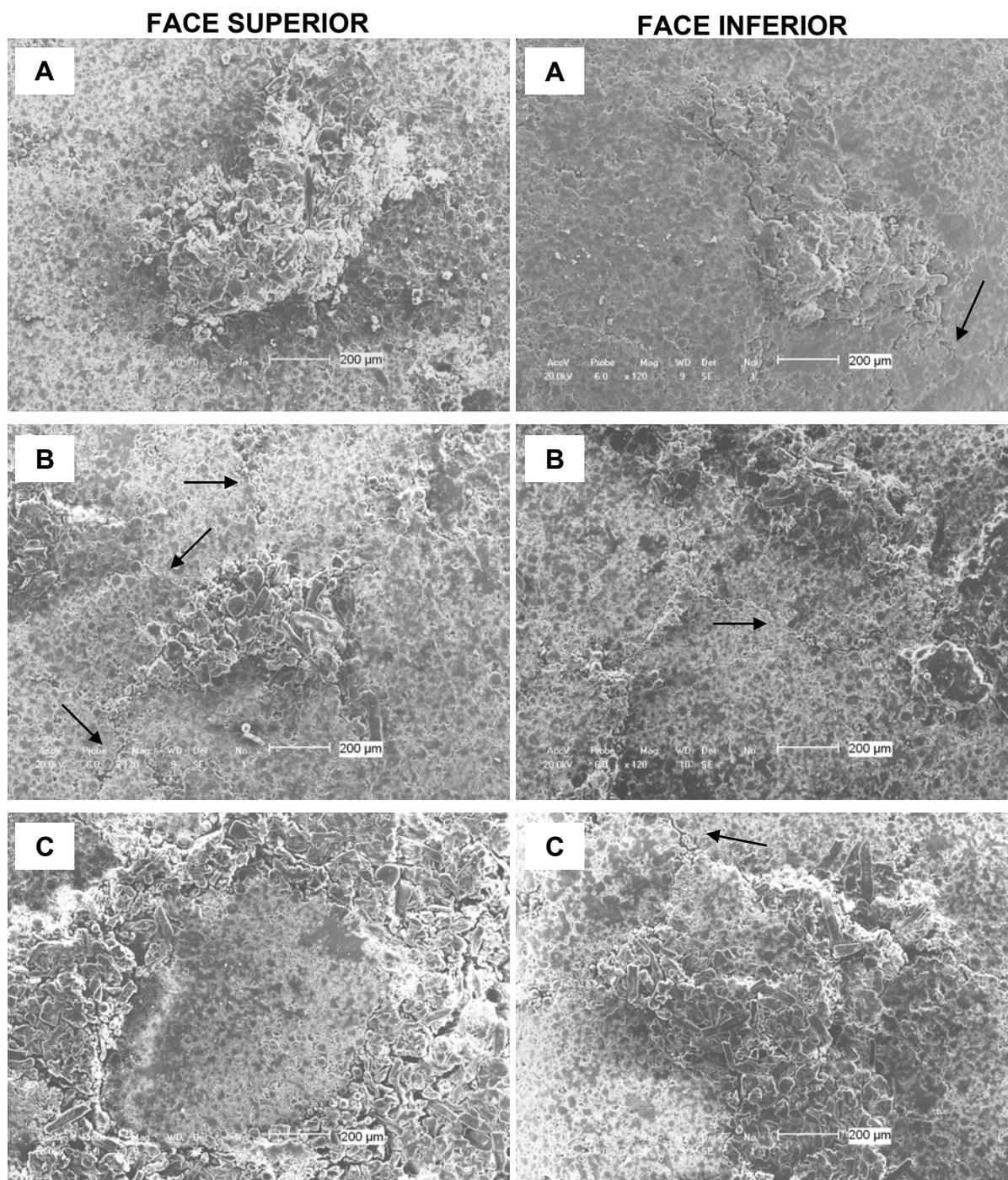


Figura 5.30: Fotomicrografias das faces superior e inferior de comprimidos MR15 (A), MR22 (B) e MR30 (C) produzidos em máquina de comprimir rotativa

Pela avaliação das imagens apresentadas, verifica-se grande semelhança entre as faces superior e inferior dos comprimidos, não havendo distinção perceptível entre elas.

A presença de partículas esféricas que denotam a junção entre granulados GPSA e GADJ não fica tão evidente nestes comprimidos. Pressupõe-se que as

fissuras em determinados locais da superfície, indicadas na figura 5.30, sejam os possíveis sítios de junção entre os GPSA. Na face superior da figura 5.30 C observa-se nitidamente a distinção entre o GPSA intacto e os GADJ desmontados, já que as estruturas de ambos são diferentes, como, por exemplo, a presença dos componentes fibrosos dos GADJ.

Conforme anteriormente discutido, justificou-se a influência da velocidade de produção sobre a resistência à tensão dos comprimidos pela ocorrência de deformações tempo-dependentes. A maior plasticidade intrínseca dos granulados GADJ em relação ao GPSA pode ser visualizada na superfície dos comprimidos avaliados, pois os granulados GADJ apresentam-se como se estivessem posicionados acima do plano estimado pela superfície dos granulados GPSA (figura 5.30 - faces superiores A e B). Isto evidencia o favorecimento de deformações plásticas tempo-dependentes (viscosas) do granulado obtido por via úmida. Na face superior dos comprimidos, ilustrada na figura 5.30- C, visualiza-se facilmente a situação exposta, na qual um granulado GPSA está envolto por granulados GADJ e apresenta-se em um plano inferior aos granulados de adjuvantes.

De um modo geral, independentemente da velocidade de produção empregada, as superfícies dos comprimidos obtidos na MCR mostram-se mais rugosas que a dos oriundos da MCA. Esta característica ficou condicionada às diferentes reações que os granulados GPSA e GADJ apresentaram frente ao evento de *dwell time*, levando aos desníveis no plano das superfícies dos comprimidos.

A friabilidade (tabela 5.46) dos comprimidos MR encontra-se bem abaixo do máximo preconizado pela F. Bras IV (1988), que é de 1,5 %. Poder-se-ia presumir que o maior tempo de aplicação da força de compressão, mais especificamente maior *dwell time*, seria importante para a formação de comprimidos menos friáveis. No entanto, o comportamento dos valores da friabilidade contrariou esta hipótese, já que os comprimidos MR15 apresentaram friabilidade superior a dos MR30, produzidos em velocidades em que há maior e menor *dwell time*, respectivamente.

Tabela 5.46: Características tecnológicas dos comprimidos obtidos em máquina de comprimir rotativa

Velocidade (rpm)	Friabilidade (%)	Tempo de desintegração (min) <sup>†</sup> $\bar{x} \pm s$
15	0,87	14,27 ± 0,93
22,5	0,57	14,48 ± 1,00
30	0,09	14,03 ± 0,58
Média ± s		14,26 ± 0,22

†: ANOVA *one way*:  $F_{\text{calc}} = 0,35 < F_{0,05(4,12)} = 6,93$

O aumento da velocidade de produção conduz ao alcance mais rápido da força máxima de compressão, o que poderia se traduzir num espaço de tempo menor para efetuar as ligações na fase de compactação, reduzindo sua eficácia e, por conseqüência, influenciando negativamente a RT dos comprimidos. Por outro lado, o rápido aumento da força permitiu ligações mais efetivas entre as partículas periféricas, reduzindo a friabilidade. Este fenômeno, porém, não foi suficiente para causar alterações na porosidade e no tempo de desintegração dos mesmos.

Comparativamente, de um modo geral, a friabilidade dos comprimidos obtidos na MCR foi inferior àquela na MCA (tabela 5.38).

Diferentemente da resistência à tensão, o tempo de desintegração e a porosidade (tabela 5.45) foram iguais entre os comprimidos produzidos nas diversas velocidades em máquina rotativa, com 95 % de confiança. Este fato sugere fortemente que a pressão, mantida constante na fase de compressão máxima, é o parâmetro que influencia decisivamente nestas características deste complexo farmacêutico.

Dessa maneira, comparando-se o comportamento dos comprimidos obtidos na MCA e na MCR, pode-se conjecturar que nem a dureza dos comprimidos nem a velocidade de produção sejam fatores influentes sobre o tempo necessário para haver o desmonte do comprimido em meio líquido, mas sim a porosidade que eles apresentam. Deve-se, contudo, considerar que esta é uma afirmativa relacionada com as condições de produção empregadas nestes ensaios com a MCR. Caso tivessem sido realizados testes com variação na força de compressão, tendo em vista a sensibilidade à pressão demonstrada pelo CF, isto certamente conduziria a alterações nos valores de resistência à tensão, o que, provavelmente, acarretaria em

alterações no TD, como verificado para comprimidos produzidos em máquina alternativa.

A avaliação da biodisponibilidade dos comprimidos está representada na figura 5.31 e os dados numéricos em tabela anexa (tabela A.3).

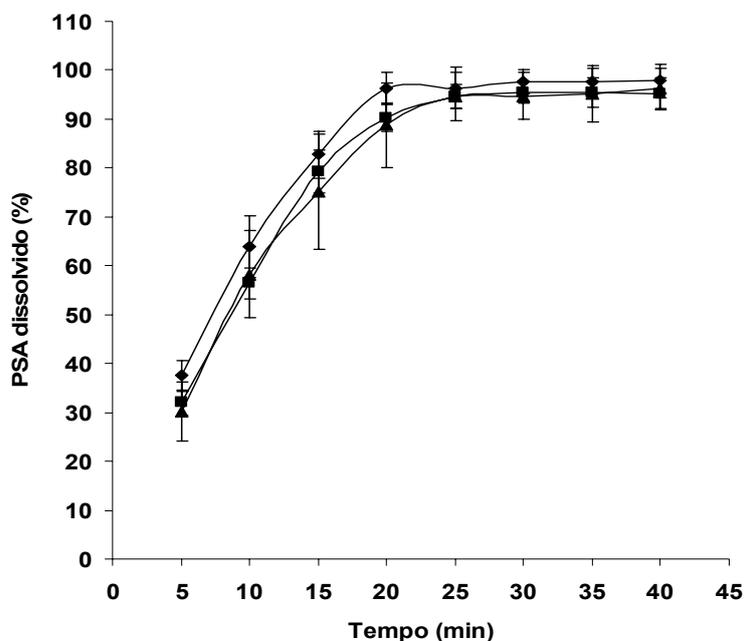


Figura 5.31: Perfil de dissolução do produto seco por aspersão (PSA) contido em comprimidos obtidos em máquina de comprimir rotativa em função da velocidade de rotação (15 rpm (▲); 22,5 rpm (◆); 30 rpm (■))

O comportamento da cedência dos comprimidos obtidos em MCR permite classificá-los como formas farmacêuticas sólidas de liberação imediata (BRASIL, 2003a). As porcentagens máximas de PSA dissolvido para MR15, MR22 e MR30 foram 96,73 %  $\pm$  4,06; 95,51 %  $\pm$  2,22 e 97,82 %  $\pm$  3,50, respectivamente. A análise de variância indicou que os valores são estatisticamente iguais (ANOVA *one way*:  $F_{\text{calc}} = 1,14 < F_{0,05(5,15)} = 3,68$ ), com 95 % de confiança e o teste de Dunnett ( $d'_{5\%} = 4,21$ ) apresenta que os valores para MR15 e MR30 não se diferenciam de 100 % de dissolução (tabela A.4 – anexos).

Com base nestes dados é possível sugerir que os padrões de biodisponibilidade dos comprimidos obtidos na máquina rotativa assemelham-se bastante aos perfis apresentados pelos comprimidos oriundos da máquina alternativa, informando sobre a influência do produto seco por aspersão contido

nestes comprimidos, como já anteriormente verificado (SOUZA e col., 2005; COUTO, 2005).

Para a avaliação da cinética de dissolução (figura 5.32) foram utilizados valores correspondentes a quatro tempos de coleta de 5, 10, 15 e 20 minutos, já que aos 25 minutos de experimento nota-se um platô indicando o término da dissolução.

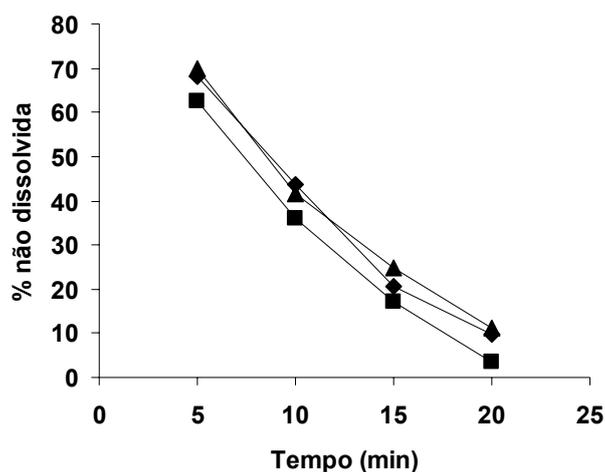


Figura 5.32: Perfil de porcentagem não-dissolvida de produto seco por aspersão contido em comprimidos obtidos em máquina de comprimir rotativa (15 rpm (▲); 22,5 rpm (◆); 30 rpm (■))

A cedência obedece à cinética de dissolução de ordem zero (tabela 5.47), demonstrando que a liberação do PSA durante a dissolução foi gradual, igualmente ao verificado para os comprimidos obtidos em MCA (figura 5.25).

Tabela 5.47: Coeficiente de determinação, ordem da cinética de dissolução, constante de dissolução, tempo médio e eficiência de dissolução dos comprimidos obtidos em máquina de comprimir rotativa

Velocidade (rpm)	$r^2$	Cd	Kd (%/min)	$t_{50\%}$ (min)	ED% <sup>†</sup> (%) $\bar{x} \pm s$
15	0,9711	Zero	3,85	12,98	68,47 ± 7,98
22,5	0,9791	Zero	3,92	12,78	74,28 ± 5,09
30	0,9748	Zero	3,94	12,68	71,87 ± 1,89
Média ± s				12,81 ± 0,15	71,54 ± 2,92

$r^2$ : coeficiente de determinação da regressão linear de cada perfil de porcentagem não dissolvida em função do tempo; Cd: ordem da cinética de dissolução; kd: constante de dissolução;  $t_{50\%}$ : tempo médio de dissolução; ED%: eficiência de dissolução; <sup>†</sup>: ANOVA one way.  $F_{\text{calc}} = 1,65 < F_{0,05(2,15)} = 3,68$

Por terem apresentado o menor tempo médio de dissolução ( $t_{50\%}$ ), os comprimidos MR30 foram aqueles que cederam mais rapidamente o PSA, seguido

do MR22, sendo a máxima cedência de PSA atingida em torno dos 25 min. Apesar disto, a eficiência de dissolução (ED%) apresentada pelos comprimidos da MCR não apresentam diferença estatisticamente significativa, com 95 % de confiabilidade. Com isto, é possível que a variação da velocidade de produção em máquina de comprimir rotativa não seja interferente no perfil de dissolução destes comprimidos.

A constatação de que ED% independe da velocidade de produção é confirmada pelos valores de  $f_2$  calculados (tabela 5.48), pois estes ratificam a similitude da porcentagem de PSA dissolvido nos perfis avaliados. Os perfis de dissolução mais semelhantes entre si foram os dos comprimidos produzidos nas velocidades de 15 e 30 rpm, pelo fato de  $f_2$  possuir valor mais próximo de 100.

Tabela 5.48: Valores de fator de semelhança resultantes das comparações de comprimidos produzidos em máquina de comprimir rotativa

Comprimido	Fator de semelhança	
	MR22	MR30
MR15	57,2	78,0
MR22	--	61,5

O tempo médio de dissolução ( $t_{50\%}$ ) encontrado para o conjunto dos comprimidos da MCR difere estatisticamente do  $t_{50\%}$  dos comprimidos obtidos em MCA (tabela 5.32) (teste  $t$  de Student, presumindo variâncias equivalentes:  $|t_{\text{calc}}| = 4,32 > t_{0,05(4)} = 2,78$ ; valor- $p = 0,01 < \alpha = 0,05$ ). Esta diferença foi possivelmente motivada pela diferença nos tempos de desintegração encontrados para os comprimidos de ambas as máquinas.

No entanto, os valores globais da eficiência de dissolução (ED%) dos comprimidos da MCR (tabela 5.47) e da MCA (tabela 5.39) foram estatisticamente iguais (ANOVA *one way*:  $F_{\text{calc}} = 1,97 < F_{0,05(5,30)} = 2,53$ ).

A igualdade estatística da ED% de comprimidos da MCA e da MCR foi comprovada pelo fator de semelhança ( $f_2$ ), já que todos os valores apresentaram-se superiores a 50 (tabela 5.49).

Tabela 5.49: Valores de fator de semelhança resultantes das comparações de comprimidos produzidos em máquina de comprimir rotativa e máquina de comprimir alternativa

Comprimido	Fator de semelhança		
	MA40	MA60	MA80
MR15	53,7	75,9	85,1
MR22	79,1	66,8	57,4
MR30	57,9	78,8	84,8

A quantificação de polifenóis por cromatografia líquida de alta eficiência confirmou a manutenção do perfil cromatográfico nos comprimidos obtidos em MCR, até então encontrado para produtos intermediários (PSA e GPSA) e comprimidos oriundos da MCA, exemplificado na figura 5.33 para MR15 e em anexo para MR22 e MR30 nas figuras A.8 e A.9, respectivamente.

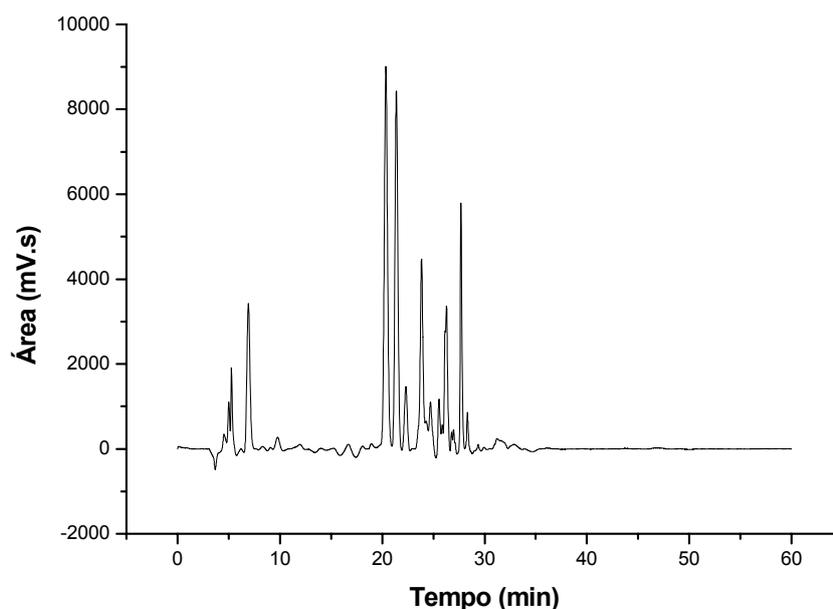


Figura 5.33: Perfil cromatográfico por CLAE de comprimido MR15 produzido em máquina de comprimir rotativa

A quantificação de polifenóis está apresentada na tabela 5.50.

Tabela 5.50: Quantificação de polifenóis por cromatografia líquida de alta eficiência de comprimidos produzidos em máquina de comprimir rotativa

Base do cálculo	Comprimido	Polifenóis		
		AG*	Pico1 <sup>†</sup>	Pico2*
Valor medido (mg/g) $\bar{x} \pm s$ (CV %)	MR15	16,27 <sup>c</sup> ± 0,18 (1,10)	36,80 ± 0,10 (0,27)	33,84 <sup>a</sup> ± 0,10 (0,29)
	MR22	17,09 <sup>a</sup> ± 0,11 (0,64)	37,33 ± 0,40 (1,07)	32,40 <sup>ab</sup> ± 0,44 (1,35)
	MR30	16,53 <sup>b</sup> ± 0,07 (0,42)	36,63 ± 0,22 (0,60)	31,92 <sup>b</sup> ± 0,16 (0,50)
Média ± s (CV%)		16,63 ± 0,42 (2,52)	36,92 ± 0,36 (0,99)	32,72 ± 0,99 (3,05)
Teor esperado em relação ao conteúdo teórico de GPSA (mg/g)	MR15	17,68	40	36,77
	MR22	18,57	40,57	35,21
	MR30	17,96	39,88	35,68
Diferenças entre os teores <sup>††</sup> mg/g (%)	MR15	1,41 (7,98)	3,20 (8,00)	2,93 (7,97)
	MR22	1,48 (7,97)	3,24 (7,99)	2,81 (7,98)
	MR30	1,43 (7,96)	3,25 (8,15)	3,76 (10,54)

**AG:** ácido gálico; **Pico1 e 2:** picos majoritários na análise cromatográfica; \*: médias seguidas de mesma letra nas colunas (referente a base de cálculo comprimido) não diferem entre si, ao nível de probabilidade de 5 %, pelo teste de Tukey; <sup>†</sup>: ANOVA *one way*:  $F_{\text{calc}} = 4,42 < F_{0,05(2,6)} = 5,14$ ; <sup>††</sup>: ANOVA *one way*:  $F_{\text{calc}} = 0,08 < F_{0,05(2,6)} = 5,14$

A concentração de ácido gálico entre os comprimidos teve variação de 2,52 % em torno da média e mostrou-se diferente estatisticamente (avaliada por teste de Tukey) nos comprimidos da MCR, enquanto que a avaliação estatística indicou semelhança da concentração do Pico1 nas diferentes amostras. A quantificação do Pico2 foi a que apresentou maior variação (3,05 %).

Igualmente ao apresentado para comprimidos da MCA, diferenças entre os teores dos diferentes polifenóis avaliados foram bastante semelhantes nos diferentes comprimidos, situação estatisticamente comprovada (ANOVA *one way*). A maior diferença percentual foi apresentada para o Pico2 de MR30, mas que não foi significativa.

Avaliando-se em conjunto os dados de quantificação de polifenóis em comprimidos proveniente de ambas as máquinas percebe-se maior variação de

valores para os comprimidos da MCR. Esta diferença pode ser decorrência da possível diferença na porcentagem de granulados do produto seco por aspensão na constituição dos comprimidos avaliados, que é de 92 %, teoricamente. Para que esta hipótese seja uma afirmativa, seria necessária a execução da uniformidade de conteúdo destes comprimidos, cuja uniformidade de dose foi parcialmente atestada pelos baixos coeficientes de variação de peso apresentados (tabelas 5.35 e 5.43).



## 6 CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

---



## 6.1 CONCLUSÕES

- A matéria-prima vegetal de *Phyllanthus niruri* empregada neste trabalho apresentou resultados de perda por dessecação, teor de extrativos e teor de flavonóides próximos ao encontrado em outros estudos com a mesma planta, sendo as diferenças atribuídas, especialmente, às variações sazonais e época de colheita.
- A produção de produto seco por aspersão (**PSA**) de *P. niruri* mostrou-se viável perante as modificações de processo enfrentadas, tanto no que diz respeito à produção da solução extrativa quanto à interrupção indesejada enfrentada na etapa de secagem. Por consequência desta última, o rendimento do processo ficou reduzido, mas o **PSA** mostrou características tecnológicas semelhantes às apresentadas nos trabalhos anteriores.
- A produção de briquetes com espessura inferior à utilizada em trabalhos anteriores possibilitou a produção de granulados de produto seco por aspersão (**GPSA**) com menor proporção de finos e de granulometria considerável na faixa de interesse (0,250 a 0,850 mm). A granulação cumpriu o propósito de melhoria das características tecnológicas frente ao **PSA** de origem.
- O complexo farmacêutico (**CF**) estudado apresentou comportamento compressional dependente das condições experimentais utilizadas na produção de compactos de 13 e 5 mm em máquina universal de ensaios. Assim, a previsão da resistência à tensão, recuperação elástica radial, densidade aparente e redução de volume após a compressão se mostra dificilmente viável, pois estes parâmetros apresentaram dependência frente às dimensões das ferramentas de compressão e volume de enchimento da câmara de compressão.
- A aplicação do modelo de Heckel *out die* para a análise do tipo de densificação do **CF** mostrou-se adequado, apresentando deformação do tipo plástica e fragmentativa, com pressão média de deformação ( $P_y$ ) igual a 229,01 MPa. Este valor foi superior ao apresentado para o **PSA** e granulados do **PSA** obtidos por via úmida e via seca, avaliados previamente por outro autor. As condições de processamento (granulação por via seca e espessura do briquete) podem ter sido importantes para o aumento de  $P_y$ .

- Compactos produzidos em máquina universal de ensaios em forças de compressão crescentes demonstraram aumento linear da resistência à tensão frente à variável independente força.
- Devido à linearidade apresentada pela resistência à tensão em função da força de compressão aplicada atestada para compactos produzidos em máquina universal de ensaios, aos comprimidos produzidos em máquina de comprimir alternativa (**MCA**) foram atribuídas a força de compressão estimada para sua obtenção, calculada a partir de dados da relação entre a força de compressão e resistência à tensão obtidos da produção em máquina universal de ensaios.
- Comprimidos produzidos nos dois modelos de máquinas de comprimir alternativa e rotativa apresentaram diferenças entre si.
- O tratamento das imagens das faces superior e inferior dos comprimidos com auxílio de *software* ImageJ permitiu a elucidação da frequência, da área total e da área média das partículas referentes ao granulado de adjuvantes celulose microcristalina e amidoglicolato de sódio, atestando quantitativamente as diferenças encontradas, indicando a ocorrência de fenômeno de percolação.
- A análise por microscopia eletrônica de varredura foi útil para mostrar as diferenças entre as faces superior e inferior dos comprimidos produzidos neste trabalho e confirmaram de forma qualitativa a porosidade calculada.
- A produção de comprimidos em diferentes velocidades de compressão em máquina de comprimir rotativa (**MCR**) evidenciou o comportamento plástico da formulação e a influência do tempo de aplicação de força máxima, por dar origem a comprimidos com diferentes valores de resistência à tensão.
- Comprimidos da **MCR** demonstram maior coesão na sua superfície (atestada pela baixa friabilidade), mas que não se refletiu em maior rigidez na estrutura interna do comprimido, pois a menor friabilidade não estava necessariamente ligada ao maior tempo de desintegração ou maior resistência à tensão. A relação alta resistência à tensão, baixa friabilidade e porosidade, e maior tempo de desintegração foi apresentada pelos comprimidos produzidos em máquina alternativa.

- A cedência de **PSA**, demonstrada pela dissolução dos comprimidos, foi independente da dureza dos comprimidos (**MA**) e da velocidade de compressão (**MR**), que foi atestada por apresentarem a mesma cinética de dissolução (ordem zero) e eficiências de dissolução estatisticamente iguais. Mesmo o fator de semelhança não tendo poder fortemente discriminativo, este apresentou valores superiores a 50, reforçando a similaridade entre as curvas de dissolução.
- Pela avaliação quantitativa da concentração de polifenóis, o processamento tecnológico não alterou o perfil cromatográfico dos mesmos. A concentração de ácido gálico foi estatisticamente igual para comprimidos **MA** e estatisticamente diferente para comprimidos **MR**.
- De um modo geral, o **CF** apresentou comportamento adequado frente às máquinas de comprimir às quais foi submetido. Na máquina alternativa, manteve a condição de aumento da resistência à tensão com o aumento da penetração do punção superior. Na máquina rotativa, não foi evidenciada a presença de defeitos de qualidade, como a laminação, por exemplo.
- A comparação direta entre comprimidos de igual resistência à tensão advindos de máquinas de comprimir distintas deve ser feita de forma cautelosa, pois provavelmente apresentarão distinções quanto aos demais parâmetros de qualidade avaliados atribuídos a comprimidos, mostrando que diferenças na construção e no funcionamento das máquinas de comprimir são atuantes sobre o produto final.

## 6.2 PERSPECTIVAS

- avaliação do complexo farmacêutico em máquina de comprimir rotativa instrumentalizada;
- avaliação da densificação dos finos provenientes da granulação por via seca pelo estudo do comportamento do material frente a sucessivas compressões;
- verificar a dependência do aumento de temperatura de comprimidos ejetados em função da concentração de lubrificante na formulação e da velocidade de produção da máquina de comprimir;

- estudo de escolha alimentador, relacionando suas dimensões (diâmetro de saída de pó, p.ex.) e formato com características de qualidade dos comprimidos, como peso médio, além da altura mínima da coluna de CF para trabalho, entre outras;

## 7 REFERÊNCIAS

---



ALDERBORN, G. Comprimidos e compressão. In: AULTON, M.E. (Ed.). **Delineamento de formas farmacêuticas**. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2005. Cap 27, p. 402 – 443.

ARMIJO, C.J.V. **Aplicação de métodos termo-analíticos e espectroscópicos na avaliação do comportamento do fármaco isoniazida frente a adjuvantes tecnológicos**. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) -: Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, UFRGS, Porto Alegre, 2004.

ARMSTRONG, N.A.; PALFREY, L.P. The effect of machine speed on the consolidation of four directly compressible tablet diluents. **J. Pharm. Pharmacol.**, v. 41, p. 149-151, 1989.

AULTON, M.E. Secagem. In: AULTON, M.E. (Ed.). **Delineamento de formas farmacêuticas**. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2005. Cap 26, p. 384-401.

BASSANI, V. L.; ORTEGA, G. G.; PETROVICK, P. R. Desenvolvimento tecnológico de produtos fitoterápicos. **Fitos**, v. 1, n. 1, p. 14-17, 2005.

BELTRÁN, S.F.; MACIAN, R.S. Estúdio comparativo del diseño de máquinas de comprimir rotativas. **Ind. Farmac.**, Nov/Dez, p. 83-89, 1999.

BHATTACHARJEE, R.; SIL, P.C. Protein isolate from the herb *Phyllanthus niruri* L. (Euphorbiaceae) plays hepatoprotective role against carbon tetrachloride induced liver damage via its antioxidant properties. **Food Chem Toxicol.** v. 45, p. 817-826, 2007.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Portaria nº 3916 de 30 de outubro de 1998. Aprova a política Nacional de Medicamentos. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**, 10.11.1998. Disponível em <<http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=751&word=>>. Acesso em 10.08.2005.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução Específica nº 901 de 29 de maio de 2003. Dispõe sobre a publicação do "Guia para ensaios de dissolução para formas farmacêuticas sólidas orais de liberação imediata (FFSOLI)" anexo. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**, 3.06.2003a. Disponível em <<http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=1830&word=>>. Acesso em 22.04.2007.

BRASIL. Ministério do Desenvolvimento, Indústria e Comércio Exterior. **Diretrizes da política industrial, tecnológica e de comércio exterior**, 2003b. Disponível em: <<http://www.inpa.gov.br/pub/documentos/pe/dpitce.pdf>>. Acesso em: 15.9.2006.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada nº 48 de 16 de março de 2004. Dispõe sobre registro de medicamentos fitoterápicos. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**, 18.03.2004a. Disponível em <<http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=10230&word=fitoter%C3%A1pico>>. Acesso em 10.08.2005.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução Específica nº 310 de 1º de setembro de 2004. Dispõe sobre a publicação do "Guia para realização do estudo e elaboração do relatório de equivalência farmacêutica e perfil de dissolução" anexo. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**, 3.09.2004b. Disponível em <<http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=15466&word=>>>. Acesso em 22.04.2007.

BRASIL. Ministério de Ciência e Tecnologia, Ministério do Desenvolvimento, Indústria e Comércio exterior e Ministério da Educação. Decreto nº 5.563, 11 de outubro de 2005, regulamenta a Lei nº 10.973, de 2 de dezembro de 2004, que dispõe sobre incentivos à inovação e à pesquisa científica e tecnológica no ambiente produtivo. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**, 13.10.2005 Disponível em <<http://www.mct.gov.br/index.php/content/view/3676.html>>. Acesso em 10.06.2007.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica. Decreto nº 5.813, 22 de junho de 2006. Aprova a política nacional de plantas medicinais e fitoterápicos. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**, 23.06.2006. Disponível em <<http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=22681&word=>>>. Acesso em 10.06.2007.

BRAUN, M. **Einflussfaktoren bei der Tablettierung magensaftresistens überzogener Pellets auf Exzenter- und Rundlauftablettenpresse**. Tese – Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät, Rheinischen-Wilhelms-Universität-Bonn, Bonn, 2003. Disponível em <[http://deposit.ddb.de/cgi-bin/dokserv?idn=96728211x&dok\\_var=d1&dok\\_ext=pdf&filename=96728211x.pdf](http://deposit.ddb.de/cgi-bin/dokserv?idn=96728211x&dok_var=d1&dok_ext=pdf&filename=96728211x.pdf)>. Acesso em 21.01.2007.

BUNDESVEREINIGUNG Deutscher Apothekerverbände (Hrsg). **Deutscher Arzneimittel – Codex. 1986**. Frankfurt: Govi; Stuttgart: Deutscher Apotheker, 1986a. v. 1, Codex - Probe, p. 4, 9.

BUNDESVEREINIGUNG Deutscher Apothekerverbände (Hrsg). **Deutscher Arzneimittel – Codex. 1986**. Frankfurt: Govi; Stuttgart: Deutscher Apotheker, 1986b. v.2, Holunderblüten, p 1-3

CALIXTO, J.B. Twenty-five years of research on medicinal plants in Latin America: a personal view. **J. Ethnopharmacol**, v. 100, n. 1-2, p. 131-134, 2005.

CALIXTO, J.B.; SANTOS, A.R.S.; CECHINEL – FILHO, V.; YUNES, R.A. A review of the plants of genus *Phyllanthus*: their chemistry, pharmacological and therapeutic potential. **Med. Res. Rev.**, v. 18, n. 14, p. 225-258, 1998.

CAMPOS, A.M. **Desenvolvimento de extratos secos nebulizados de *Ilex paraguariensis* St Hil. Aquifoliaceae (erva-mate)**. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) -: Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, UFRGS, Porto Alegre, 1996.

CARR Jr, R.L.; Evaluating Flow Properties of Solids. **Chemical Engineering**, v. 72, n. 2, 163-168, 1965

CARVALHO, E.L.S. **Desenvolvimento de extrato seco nebulizado de *Maytenus ilicifolia* Martius ex Reiss. (espinheira santa)**. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) -: Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, UFRGS, Porto Alegre, 1997.

COSTA, I.M. **Estudo de pré-formulação com o composto polifenólico quercetina**. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) -: Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, UFRGS, Porto Alegre, 2005.

COUTO, A.G. **Desenvolvimento e avaliação tecnológica de granulados contendo produto seco nebulizado de *Phyllanthus niruri* L. – Euphorbiaceae (quebra-pedra)**. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) -: Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, UFRGS, Porto Alegre, 2000.

COUTO, A.G. **Desenvolvimento tecnológico de comprimidos a partir de granulados do produto seco por aspersão de *Phyllanthus niruri* e controle de qualidade da matéria-prima vegetal a partir do seu cultivo**. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas) -: Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, UFRGS, Porto Alegre, 2005.

COUTO, A.G., BASSANI, V.L., GONZÁLEZ ORTEGA, G.; PETROVICK, P.R. Caracterização tecnológica do produto seco por aspersão de *Phyllanthus niruri* L. (Euphorbiaceae). **Acta Farm. Bonaer.**, v. 20, n. 3, p.1 89-196, 2001.

COUTO, A.G.; GONZÁLEZ ORTEGA, G.; PETROVICK, P.R. Granulação. **Cad. Farm.**, v. 16, n. 1, p. 13-20, 2000.

COUTO, A.G.; SPANIOL, B.; PETROVICK; P.R. Influência da proporção dos componentes anatômicos na quantificação e perfil cromatográfico dos marcadores químicos nas partes aéreas de *Phyllanthus niruri*. In: SIMPÓSIO DE PLANTAS MEDICINAIS DO BRASIL, 18, 2004, Manaus, p. 427 **Livro de Resumos...** IMPA: Manaus, 2004. p. 427.

CRIPPA, F. Problems of pharmaceutical techniques with plant extracts. **Fitoterapia**, v. 6, p. 257-263, 1978.

ÇELIK, M. Overview of compaction data analysis techniques. **Drug Dev. Ind. Pharm**, v. 18, n. 6 e 7, p. 767-810, 1992.

DALACOURTE, A.; PREDELLA, P.; LETERME, P.; PROVASI, D.; COLOMBO, P.; CONTE, U.; CASTELLANI, P.L.; GUYOT, J.C.; A method for quantitative evaluation of the effectiveness of the lubricants used in tablets. **Drug Dev. Ind. Phar.**, v. 19, n. 9, p. 1047-1060, 1993.

DE SOUZA, K.C.B. **Desenvolvimento de metodologias analíticas e tecnológicas na obtenção de extratos secos nebulizados de *Passiflora edulis* forma flavicarpa**. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) -: Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, UFRGS, Porto Alegre, 1997.

EUROPEAN PHARMACOPOEIA, 3.rd. ed. Stuttgart: Deutscher Apoteker, 1997.

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

FARMACOPÉIA BRASILEIRA. 4. Ed., São Paulo: Atheneu, 2003. Pt. 2 Fasc. 5.

FDA Food and Drug Administration: **Guidance for industry: dissolution testing of immediate release oral dosage forms**. Disponível em <<http://www.fda.gov/cder/guidance/1713bp1.pdf>>. Rockville: FDA, 1997. Acesso em 25.06.2007.

FICHTER, F.; RASMUSON, A.; ALDEBORN, G. Particle size distribution and evolution in tablet structure during and after compaction. **Int. J. Pharm.**, v. 292, p. 211-235, 2005.

FREITAG, F.; KLEINEBUDDE, P. How do roll compaction/ dry granulation affect the tableting behaviour os inorganic materials? Comparison of four magnesium carbonates. **Eur. J. Pharm. Sci.**, v. 19, p. 281-289, 2003.

GILBERT, B.; FERREIRA, J.L.P.; ALVES, L.F. **Monografias de Plantas Mediciniais Brasileiras e Aclimatadas**. Curitiba: ABIFITO, 2005.

GUTERRES, S.S. **Influência de adjuvantes sobre características farmacêuticas de cápsulas de gelatina dura contendo hidroclortiazida**. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) -: Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, UFRGS, Porto Alegre, 1990.

GUYOT, J.C.; ARNAUD, P.; BECOURT, P.; CASSIERE, J.P.; CHULIA, D.; DUCHÊNE, D.; FERRAND, D.; GOUAIHARDOU, J.; LANGLOIS, C.; LEQUIEN, C.; MALFROID, F.; POURCELOT, Y.; RENOUX, R.; SERGOT, S. e TOURE, P.. Commentaires relatifs aux méthodes générales d'analyse des formes orales solides récemment introduites dans les pharmacopées française et européenne. rapport d'une commission SFSTP. **S.T.P. Pharma Pratiques**, v. 5, n. 6, p. 482-494, 1995.

HANUS, E.J.; KING, L.D. Thermodynamic effects in the compression of solids. **J. Pharm. Sci.**, v. 57, n. 4, p. 677-684, 1968.

HAUSNER, H.H. Friction conditions in a mass of metal powder. **Int. J. Metall.**, v. 3, p. 7-13, 1967.

HEBERLÉ, G. **Desenvolvimento do produto seco por aspersão de *Cecropia glazioui* Sneth (Cecropiaceae)**. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) -: Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, UFRGS, Porto Alegre, 2000.

HORISAWA, E.; DANJO, K.; SUNADA, H. Influence of granulating method on physical and mechanical properties, compression behavior, and compactibility of lactose and microcrystalline cellulose granules. **Drug Dev. Ind. Pharm.**, v. 26, n. 6, p. 583-593, 2000.

ILKA, J.; PARONEN, P. Prediction of the compression behaviour of powder mixtures by the Heckel equation. **Int. J. Pharm.**, v. 94, p. 181-187, 1993.

IVENSON, S.M.; LITSTER, J.D.; HAPGOOD, K.; ENNIS, B.J. Nucleation, growth and breakage phenomena in agitated wet granulation processes: a review. **Powder Technol.**, v. 117, p. 3-39, 2001.

JACKSON, S.; SINKA, I.C.; COCKS, A.C.F. The effect of suction during die fill on a rotary tablet press. **Eur. J. Pharm. Biopharm.**, v. 65, n. 2, p. 253-256, 2007.

JUPPO, A.M.; YLIRUUSI, J. The effect of compression pressure and compression speed on disintegration time and tensile strength of lactose, glucose and mannitol tablets. In: WELLS, J.I; RUBINSTEIN, M.H. (Ed.) **Pharmaceutical Technology Tableting Technology (Compression)**. 1993. V. 2, Cap. 12, p. 129-134.

KATIKANENI, P.R.; UPADRASHTA, S.M.; ROWLINGS, C.E.; NEAU, S.H.; HILEMAN, G.A. Consolidation of ethylcellulose: effect of particle size, press speed and lubricants. **Int. J. Pharm.**, v. 117, p. 13-21, 1995.

KETOLAINEN, J; ILKKA, J; PARONEN, P. Temperature changes during tableting measured using infrared termoviewer. **Int. J. Pharm.**, v. 92, p. 157-166, 1993.

KIBBE, A.H. **Handbook of Pharmaceutical Excipients**. 3th ed. Washington, DC: American Pharmaceutical Association; London: UK Pharmaceutical Press, 2000.

KIEKENS, F.; BEBUNNE, A.; VERVAET, C.; BAERT, L.; VANHOUTTE, F.; VAN ASSCHE, I.; MENARD, F.; REMON, J.P. Influence of the punch diameter and curvature on the yield pressure of MCC-compacts during Heckel analysis. **Eur. J. Pharm. Sci.**, v. 22, n. 2-3, p. 117-126, 2004.

KLEINEBUDDE, P. Roll compaction/dry granulation: pharmaceutical applications. **Eur. J. Pharm. Biopharm.**, v. 58, p. 317-326, 2004.

KONKEL, P.; MIELCK, J.B. Association of parameters characterizing the time course of the tableting process on a reciprocating and on a rotary tableting machine for high speed production. **Eur. J. Pharm. Biopharm.**, v. 44, p. 289-301, 1997.

KRUMME, M.; SCHWABE, L.; FRÖMMING, K.H. Development of computerised procedures for the characterization of the tableting properties with eccentric machines: extended Heckel analysis. **Eur. J. Pharm. Biopharm**, v. 49, p. 275-286, 2000.

LANTZ Jr, R.J. Size Reduction In: LIEBERMAN, H.A.; LACHMAN, I.; SCHWARTZ, J.B. (Ed.) **Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets**. 2.ed., New York: Marcel Dekker, 1989. V. 2, cap. 3, p. 77-152.

LAWES Máquinas e Equipamentos Ltda. **Manual de Instruções e Operação**. 1. ed. São Paulo: Lawes Máquinas e Equipamentos Ltda, 2002. 50 p.

LE HIR, A. **Abrége de Pharmacie Galénique – Formes Pharmaceutiques**. 5<sup>eme</sup>. ed. Paris: Masson, 1997.

LIEBERMAN, H.A.; LACHMAN, I.; SCHWARTZ, J.B. **Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets**. 2. ed., New York: Marcel Dekker, 1989. 3V

LINDEN, R.; GONZÁLEZ ORTEGA, G.; PETROVICK, P.R.; BASSANI, V.L. Response surface analysis applied to the preparation of tablets containing a high concentration of vegetable spray-dried extract. **Drug Dev. Ind. Phar.**, v. 26, n. 4, p. 441-446, 2000.

- LIONÇO, M.I.; COUTO, A.G.; PETROVICK, P.R. Efeito de desintegrante na recuperação axial de comprimidos. In: SALÃO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA, 13 e FEIRA, 10, Porto Alegre. **Programa e Resumos...** Porto Alegre: UFRGS, 2002. p. 390. Res. 103.
- LIST, P.H.; SCHMIDT, P.C. **Phytopharmaceutical Technology**. Boca Raton: CRC, 1989.
- LONGHINI, R. **Avaliação do comportamento do ácido gálico frente a adjuvantes empregados em formas farmacêuticas sólidas**. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) -: Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, UFRGS, Porto Alegre, 1997.
- MALKOWSKA, S.; KHAN, K.A. Effect of the re-compression on the properties of tablets prepared by dry granulation. **Drug Dev. Ind. Phar.**, v. 9, n. 3, p. 331-347, 1983.
- MATZ, C.; BAUER-BRANDL, A.; RIGASSI, T.; SCHUBERT, R.; BECKER, D. On the accuracy of a new displacement instrumentation for rotary tablet presses. **Drug Dev. Ind. Phar.**, v. 25, n. 2, p. 117-130, 1999.
- MARQUES, L.C.; PETROVICK, P.R. Normatização da produção e comercialização de fitoterápicos no Brasil. In: SIMÕES, C.M.O.; SCHENKEL, E.P.; GOSMANN, G.; MELLO, J.C.P.; MENTZ, L.A.; PETROVICK, P.R. (Org.) **Farmacognosia: da planta ao medicamento**, 5. ed., ver. ampl., Porto Alegre: UFRGS, Florianópolis: UFSC, 2003. Cap. 14, p. 327-369.
- MARTINEZ-PACHECO, R.; VILA-JATO, J.L.; SOUTO, C.; GÓMEZ-AMOZA, J.L. Prediction of tablet properties by compression force-time profile parameters. **Drug Dev. Ind. Phar.**, v. 16, n. 2, p. 231-241, 1990
- MELLINGER, C.G; CARBONERO, E.R.; CIPRIANI, T.R; GORIN, P.A.; IACOMINI, M. Xylans from the medicinal herb *Phyllanthus niruri*. **J. Nat. Prod**, v. 68, n. 1, p. 129-132, 2005.
- MILLER, R.W. Roller Compaction Technology. In: PARIKH, D.M. (Ed.). **Handbook of Granulation Technology**. New York: Marcel Dekker, 1997. Cap 6, p. 99 – 150.
- MONTGOMERY, D.C. **Design and Analysis of Experiments**. 5. ed. John Wiley: New York, 2001.
- MURAKAMI, H.; YONEYAMA, T.; NAKAJIMA, K.; KOBAYASHI, M. Correlation between loose density and compactibility of granules prepared by various granulation methods. **Int. J. Pharm.**, v. 216, p. 159-164, 2001.
- NEWTON, J.M.; HARIRIAN, I.; PODCZECK, F. The influence of punch curvature on the mechanical properties of compacted powders. **Powder Technol.**, v. 107, p. 79-83, 2000.
- NISHIURA, J.L.; CAMPOS, A.H.; BOIM, M.A.; HEILBERG, I.P.; SCHOR, N. *Phyllanthus niruri* normalizes elevated urinary calcium levels in calcium stone forming (CSF) patients. **Urol. Res.**, v. 32, p. 362-366, 2004.

ONUNKWO, G.C.; EGEONU, H.C.; ADIKWU, M.U.; OJILE, J.E.; OLOWOSULU, A.K. Some physical properties of tableted seed of *Garcinia cola* (HECKEL). **Chem. Pharm. Bull.**, v. 52, n. 6, p. 649-653, 2004.

PALMIERI, G.F; JOIRIS, E.; BONACUCINA, G.; CESPI, M.; MERCURI, A. Differences between eccentric and rotary tablet machines in the evaluation of powder densification behaviour. **Int. J. Pharm.** v. 298, p. 164-175, 2005.

PARTHIRANA, W.K.; GUPTA, B.K. Determination of angle of repose by shadow tracing method. **Can. J. Pharm. Sci.**, v. 11, n. 1, p. 30-32, 1976.

PETROVICK, G.F. **Desenvolvimento e avaliação tecnológica de granulado revestido contendo produto seco por spray drying de *Achyrocline satureioides* (Lam.) D.C. Asteraceae (marcela)**. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) -: Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, UFRGS, Porto Alegre, 2006.

PETROVICK, P.R. **Tecnologia Farmacêutica**. Polígrafo de acompanhamento. Disciplina de Tecnologia Farmacêutica IF, Faculdade de Farmácia: UFRGS, dezembro, 2006.

PIANOWSKI, L.F. Indústria nacional de medicamentos fitoterápicos. IN: SIMPÓSIO PAULISTA DE FARMACOGNOSIA, 1. Araraquara. **Anais**, Araraquara: SAEPE, 2007. [CD].

PICKER, K.M. Time dependence of elastic recovery for characterization of tableting materials. **Pharm. Dev. Technol.** v. 6, n. 1, p. 61-70, 2001.

PRISTA, L.N. **Tecnologia Farmacêutica**. 6. ed. Lisboa: Calouste Gulbenkian, 2003.

RASBAND, W.S. **ImageJ**. U.S. National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, USA. Disponível em <<http://rsb.info.nih.gov/ij/>>, 1997-2007. Acesso em 22.06.2007.

REALPE, A.; VELÁZQUEZ, C. Image processing and analysis for determination of concentrations of powder mixtures. **Powder Technol.**, v. 134, p. 193-200, 2003.

RIIPI, M.; ANTIKAINEN, O.; NISKANEN, T.; YLIRUUSI, J. The effect of compression force on surface structure, crushing strength, friability and disintegration time of erythromycin acistrate tablets. **Eur. J. Pharm. Biopharm**, v. 46, p. 339-345, 1998.

RITSCHEL, W.A.; BAUER – BRANDL, A. **Die Tablette: Handbuch der Entwicklung, Herstellung und Qualitätssicherung**. 2. Aufl. Aulendorf: ECV, 2002.

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

ROCKSLOH, K.; RAPP, F.R.; ABU ABED, S.; MÜLLER, W.; REHER, M.; GAUGLITZ, G.; SCHMIDT, P.C. Optimization of Crushing Strength and Disintegration Time of a High-Dose Plant Extract Tablet by Neural Networks. **Drug Dev. Ind. Pharm.**, v. 25, n. 9, p. 1015-1025, 1999.

RUPPENTHAL, L. R.; SPANIOL, B.; PETROVICK, P. R. Influência da forma de aquecimento sobre o teor de flavonóides totais em soluções extrativas de *Phyllanthus niruri*. In: SALÃO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA, 17, Porto Alegre, 2005. **Programa e Resumos...**, Porto Alegre: UFRGS, 2005. p.565. Res.176.

RUPPENTHAL, L.R.; SPANIOL, B.; PETROVICK, P.R. Avaliação da influência da espessura dos briquetes sobre o rendimento na produção de granulados. In: SALÃO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA, 18, Porto Alegre, 2006. **Programa e Resumos...**, Porto Alegre: UFRGS, 2006. p.608. Res. 332.

SCHMIDT, P.C.; LEITRITZ, M. Compression force/time – profiles of microcrystalline cellulose, dicalcium phosphate dihydrate and their binary mixtures – a critical consideration of experimental parameters. **Eur. J. Pharm. Biopharm**, v. 44, p. 303-313, 1997.

SENNA, E.M.T. **Desenvolvimento de extratos secos nebulizados de *Achyrocline satureioides* (Lam.) DC. Compositae (marcela)**. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) -: Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, UFRGS, Porto Alegre, 1993.

SILVA, W.B. **Desenvolvimento e validação de metodologias analíticas para a matéria-prima vegetal e solução extrativa de *Phyllanthus niruri* L. (Euphorbiaceae)**. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) -: Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, UFRGS, Porto Alegre, 1999.

SIMÕES, C.M.O.; MENTZ, L.A.; SCHENKEL, E.P.; IRGANG, B.E.; STEHMANN, J.R. (Org.) **Plantas da Medicina Popular do Rio Grande do Sul**. 4. ed. Porto Alegre: EDUFRGS, 1995.

SINKA, I.C.; SCHNEIDER, L.C.R.; COCKS, A.C.F. Measurement of the flow properties of powders with special reference to die fill. **Int. J. Pharm.**, v. 280, p. 27-38, 2004.

SOARES, L. A. L. **Padronização de extrato aquoso e desenvolvimento de produto seco por aspersão de *Phyllanthus niruri* L. – Euphorbiaceae (Quebra-Pedra)**. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) -: Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, UFRGS, Porto Alegre, 1997.

SOARES, L.A.L. **Obtenção de comprimidos contendo alto teor de produto seco por aspersão de *Maytenus ilicifolia* Mart. ex Reissek - Celastraceae: desenvolvimento tecnológico de produtos intermediários e final**. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas) -: Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, UFRGS, Porto Alegre, 2002.

SOARES, L.A.L.; GONZÁLEZ ORTEGA, G.; PETROVICK, P.R.; SCHMIDT, P.C. Dry granulation and compression of spray-dried plant extract. **AAPS PharmSciTech.**, v. 6, n. 3, p. E359-66, 2005a.

SOARES, L.A.L.; GONZÁLEZ ORTEGA, G.; PETROVICK, P.R.; SCHMIDT, P.C. Optimization of tablets containing a high dose of spray-dried plant extract: a technical note. **AAPS PharmSciTech.**, v. 6, n. 3, p. E367-71, 2005b.

SOARES, L.A.L.; PETROVICK, P.R. Física da compressão. **Cad. Farm**, v. 15, n. 2, p. 65-79, 1999.

SOARES, L.A.L.; SCHMIDT, P.C.; GONZÁLEZ ORTEGA, G.; PETROVICK, P.R. Efeito da força e da velocidade de compressão sobre as propriedades de comprimidos contendo alta concentração de extrato seco vegetal. **Acta Farm. Bonaer.**, v. 22, n. 2, p. 147-54, 2003.

SONNERGAARD, J.M. Impact of particle density and initial volume on mathematical compression models. **Eur. J. Pharm. Sci.**, v. 11, p. 307-315, 2000.

SONNERGAARD, J.M. Quantification of the compactibility of pharmaceutical powders. **Eur. J. Pharm. Biopharm.**, v. 63, p. 270-277, 2006.

SOUZA, T. P. **Desenvolvimento tecnológico e otimização de formas farmacêuticas sólidas contendo alto teor de produto seco por aspersão de *Phyllanthus niruri* L. (Euphorbiaceae)**. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas) -: Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, UFRGS, Porto Alegre, 2004.

SOUZA, T.P.; BASSANI, V.L.; GONZALEZ ORTEGA, G.; DALLA COSTA, T.C.; PETROVICK, P.R. Influence of adjuvants on the dissolution profile of tablets containing high doses of spray-dried extract of *Maytenus ilicifolia*. **Pharmazie.**, v. 56, n. 9, p. 730-733, 2001.

SOUZA, T.P.; HOLZSCHUH, M.H.; LIONÇO, M. I.; ORTEGA, G.G.; PETROVICK, P.R. Validation of a LC Method for the analysis of the phenolic compounds from aqueous extract of *Phyllanthus niruri* aerial parts. **J. Pharm. Biomed. Anal.**, v. 30, p. 351-356, 2002.

SOUZA, T.P.; GÓMEZ-AMOZA, J.L.; MARTÍNEZ-PACHECO, R.; PETROVICK, P.R. Compression behaviour of formulations from *Phyllanthus niruri* spray dried extract. **Pharmazie.**, v. 61, n. 3, p. 213-217, 2006.

SOUZA, T.P.; MARTÍNEZ-PACHECO, R.; GÓMEZ-AMOZA, J.L.; PETROVICK, P.R. Eudragit E as excipient for production of granules and tablets from *Phyllanthus niruri* L. spray-dried extract. **AAPS PharmSciTech.**, v. 8, n. 2, p. E1-7, 2007.

SOUZA, T.P.; SPANIOL, B.; PETROVICK, P.R. Avaliação de comprimidos revestidos por película contendo alta concentração de produto seco por aspersão de *Phyllanthus niruri*. **Acta Farm. Bonaer.**, v. 24, n. 1, p. 61-67, 2005.

SUBEKI, S.; MATSUURA, H.; TAKAHASHI, K.; YAMASAKI, M.; YAMATO, O.; MAEDE, Y.; KATAKURA, K.; KOBAYASHI, S.; TRIMURNINGSIH, T.; CHAIRUL, C.; YOSHIHARA, T. Anti-babesial and anti-plasmodial compounds from *Phyllanthus niruri*. **J. Nat. Prod.**, v. 68, n. 4, p. 537 – 539, 2005.

STANIFORTH, J. Fluxo de pós. In: AULTON, M.E. (Ed.). **Delineamento de formas farmacêuticas**. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2005. Cap 14, p. 208 – 221.

SUMMERS, N.; AULTON, M.E. Granulação. In: AULTON, M.E. (Ed.). **Delineamento de formas farmacêuticas**. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2005. Cap 26, p. 384 - 401.

THE UNITED States Pharmacopoeia. 27. rev. ed. Rockville: Unites States Pharmacopeial Convention, Easton: Mack, 2004.

TUNÓN, A.S.; ALDEBORN, G. Granule deformation and densification during compression of binary mixtures of granules. **Int. J. Pharm.**, v. 222, p. 65-76, 2001.

TWICHELL, A. Mistura. In: AULTON, M.E (Ed.). **Delineamento de formas farmacêuticas**. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2005. Cap 13, p. 192 - 207.

VENABLES, H.J; WELLS, J.I. Powder Mixing. **Drug Dev. Ind. Phar.** v. 27, n. 7, p. 599-612, 2001.

VOGEL, P.J.; SCHMIDT, P.C. Force-time curves of a modern rotary tablet machine II. Influence of compression force and tableting speed on the deformation mechanism of pharmaceutical substances. **Drug Dev. Ind. Phar.**, v. 19, n. 15, p. 1917-1930, 1993.

VOIGT, R. **Pharmazeutische Technologie für Studium und Beruf**, 10., vollst. überab. Aufl., Stuttgart: Deutscher Apotheker Verlag, 2005.

VOLPATO, M. R.; RUPPENTHAL, L. R.; SPANIOL, B.; PETROVICK, P. R. Influência de alterações no ciclo de granulação por via seca na produção de granulados de produto seco por aspersão de *Phyllanthus niruri* L. In: SALÃO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA, 18, Porto Alegre, 2006. **Programa e Resumos...**, Porto Alegre: UFRGS, 2006. p.611. Res. 339.

WAGNER, K.G.; KRUMME, M.; SCHMIDT, P.C. Investigation of the pellet-distribution in single tablets via image analysis. **Eur. J. Pharm. Biopharm.**, v. 47, p. 79-85, 1999.

WELLS, J. Pré-formulação farmacêutica. In: AULTON, M.E. (Ed.). **Delineamento de formas farmacêuticas**. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2005. Cap 8, p. 124 – 148.

WILDER, R. Protection of Traditional Medicines. **CMH Working Paper Series**, WG 4:4, 2001. Disponível em <[http://www.cmhealth.org/docs/wg4\\_paper4.pdf](http://www.cmhealth.org/docs/wg4_paper4.pdf)>. Acesso em 22.05.2007.

WORLD Health Organization. WHO **Traditional Medicine Strategy 2002-2005**. Geneva, 2002. Disponível em <[http://whqlibdoc.who.int/hq/2002/WHO\\_EDM\\_TRM\\_2002.1.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/2002/WHO_EDM_TRM_2002.1.pdf)>. Acesso em 22.05.2007.

WRAY, P. E. The Physics of Tablet Compactation Revisited. **Drug Dev. Ind. Pharm.**, v. 18, p. 627-658, 1992

ZANG, X. **Regulatory Situation of Herbal Medicines. A Worldwide Review**. Geneva, 1998. Disponível em <[http://whqlibdoc.who.int/hq/1998/WHO\\_TRM\\_98.1.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/1998/WHO_TRM_98.1.pdf)>. Acesso em 20.06.2007.





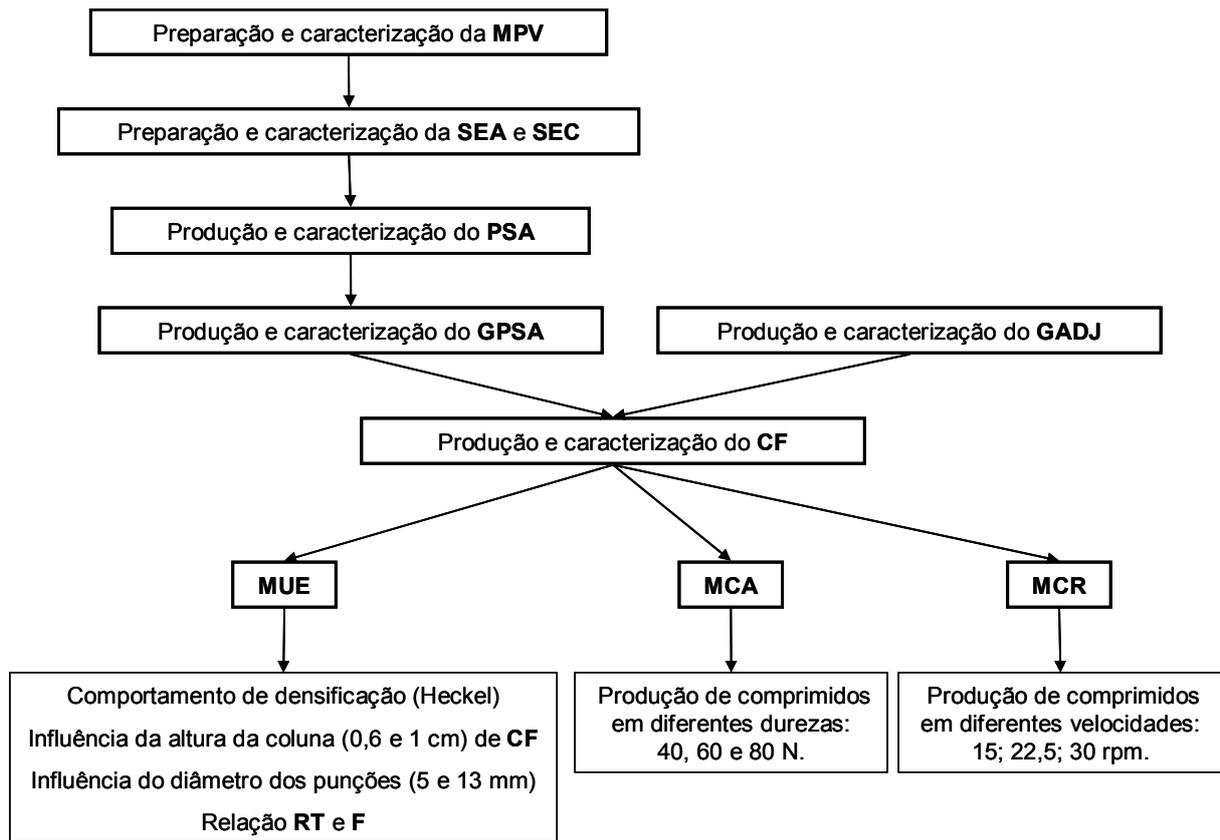


Figura A.1: Fluxograma geral da parte experimental

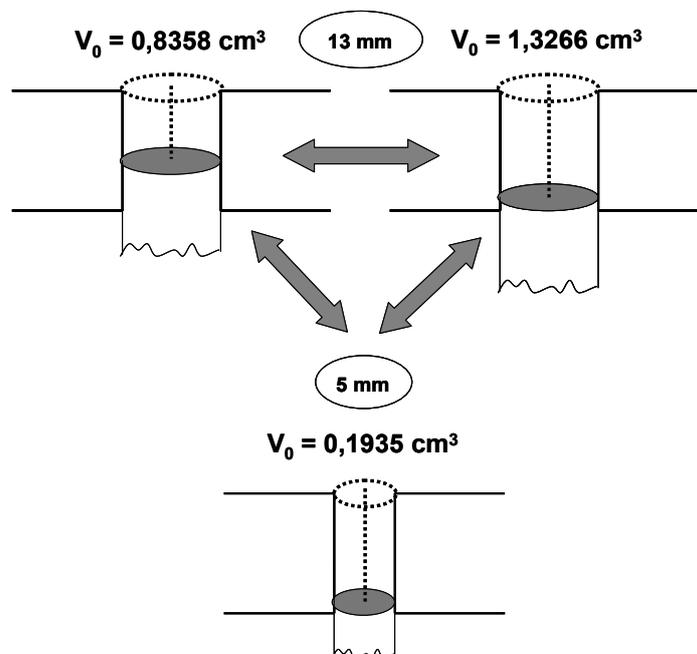


Figura A.2: Modificações nos experimentos em máquina universal de ensaios (MUE) com matrizes de 5 e 13 mm

Tabela A.1: Dados para o cálculo de tamanho médio e desvio padrão de partícula através de cálculo matemático

Intervalo	$\bar{x}_i$	$(\bar{x}_i)^2$	Freq	Porcentagem (%)	Porcentagem cumulativa (%)	Freq $\times$ $\bar{x}_i$	Freq $\times$ $(\bar{x}_i)^2$
0 – 3,4	1,7	2,89	10	1,93		17	28,9
3,4 – 6,8	5,1	26,01	39	7,51	1,93	198,9	1014,39
6,8 – 10,2	8,5	72,25	52	10,02	9,44	442	37,57
10,2 – 13,6	11,9	141,62	107	20,62	19,46	1273,3	15152,27
13,6 – 17	15,3	234,09	130	25,05	40,08	1989	30432,7
17 – 20,4	18,7	349,69	72	13,87	65,12	1346,4	25177,68
20,4 – 23,8	22,1	488,41	50	9,63	79	1105	24420,5
23,8 – 27,2	25,5	650,25	27	5,20	88,63	688,5	17556,75
27,2 – 30,6	28,9	835,21	22	4,24	93,83	635,8	18374,62
30,6 – 34	32,3	1043,29	3	0,58	98,07	96,9	3129,87
34 – 37,4	35,7	1274,49	7	1,35	98,65	249,9	8921,43
<b>Total</b>	<b>205,7</b>	<b>5118,2</b>	<b>519</b>	<b>100</b>	<b>100</b>	<b>8042,7</b>	<b>147965,1</b>

$\bar{x}_i$  = média do intervalo; **Freq** = frequência de partículas;

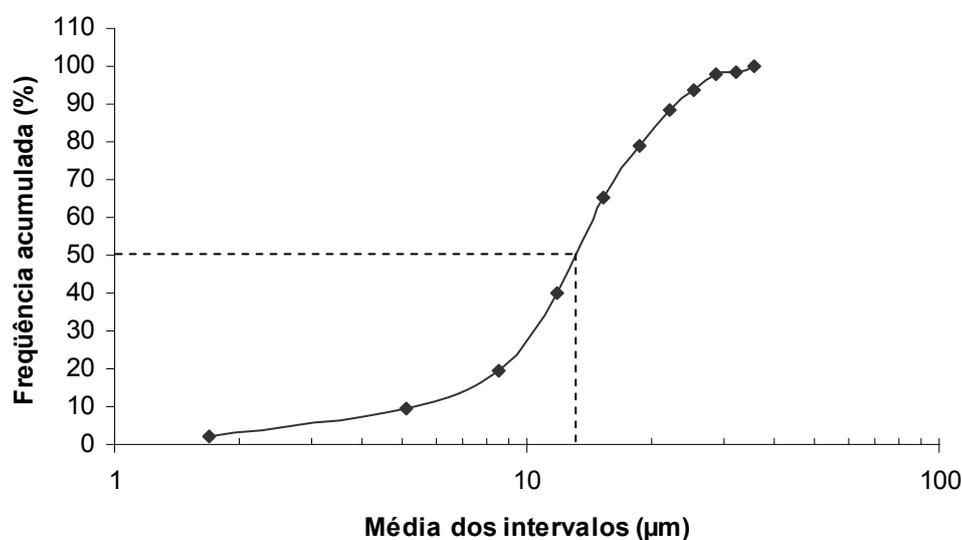


Figura A.3: Curva da distribuição granulométrica do produto seco por aspersão. A linha tracejada mostra a determinação da granulometria geométrica média.

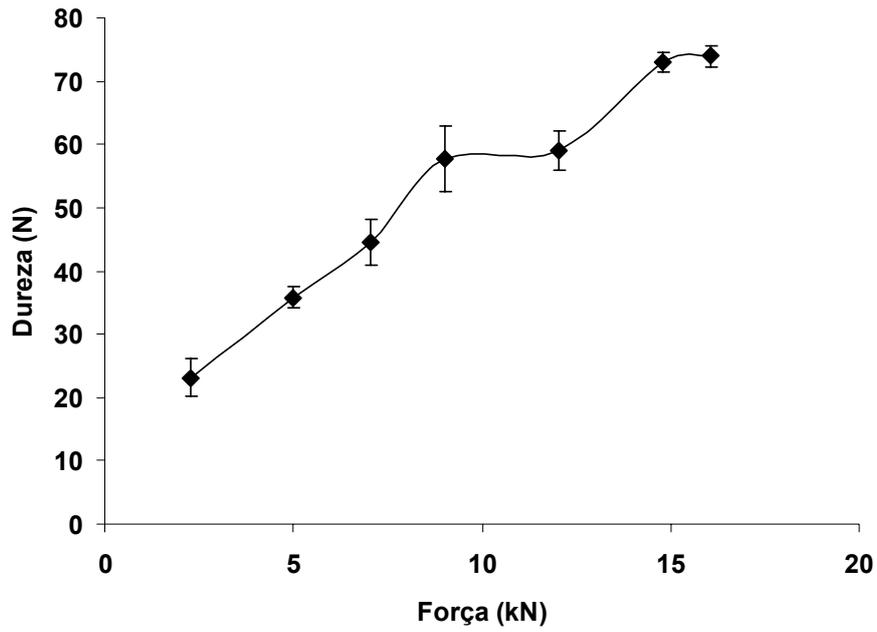


Figura A.4: Perfil de compactabilidade dos compactos obtidos na máquina universal de ensaio com matriz de 13 mm e volume inicial da câmara de compressão de 0,836 cm<sup>3</sup>.

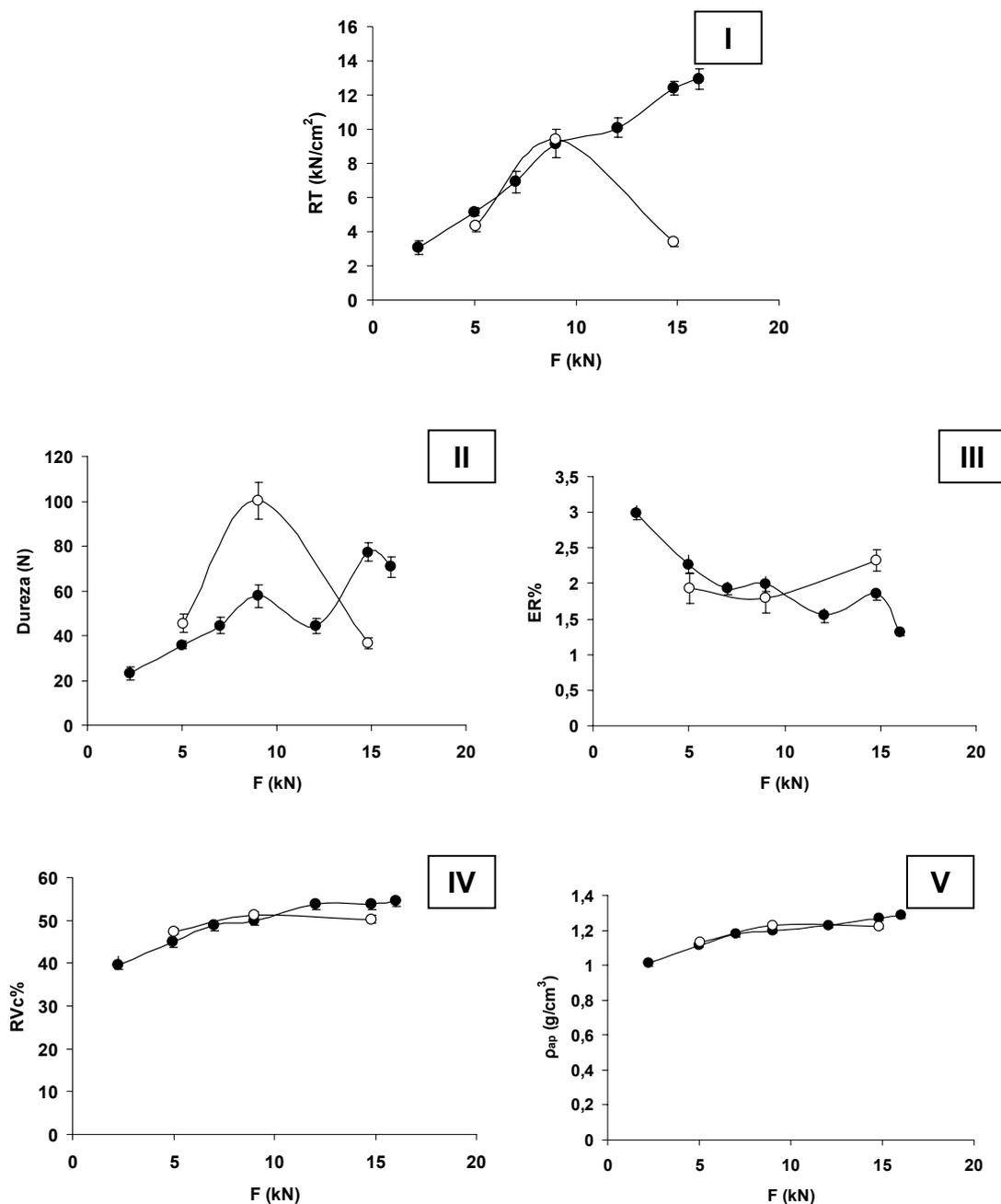


Figura A.5: Correlações da resistência à tensão (RT) (I), dureza (II), expansão radial tardia (ER%) (III), redução de volume após a compressão (Rvc%) (IV) e densidade aparente ( $\rho_{ap}$ ) (V) com a pressão de compressão (P) dos compactos obtidos na máquina universal de ensaio com matriz de 13 mm para volumes de câmara de compressão ( $V_0$ ) de 0,836 cm<sup>3</sup> (●) e 1,326 cm<sup>3</sup> (○).

Tabela A.2: Dados da análise de Heckel

Força (kN)	Pressão (N/mm <sup>2</sup> )	ln(1/1-D)
$\bar{x} \pm s$	$\bar{x} \pm s$	$\bar{x} \pm s$
1,76 ± 0,03	13,24 ± 0,24	0,900 ± 0,02
2,00 ± 0,01	15,25 ± 0,09	0,923 ± 0,02
2,26 ± 0,01	17,02 ± 0,09	0,970 ± 0,03
4,99 ± 0,01	30,19 ± 0,11	1,157 ± 0,06
7,03 ± 0,01	53,03 ± 0,11	1,285 ± 0,03
9,03 ± 0,01	68,08 ± 0,13	1,339 ± 0,03
10,99 ± 0,02	82,91 ± 0,12	1,381 ± 0,03
12,05 ± 0,01	90,83 ± 0,09	1,411 ± 0,03
14,81 ± 0,01	111,65 ± 0,09	1,523 ± 0,04
16,04 ± 0,01	120,88 ± 0,09	1,572 ± 0,06

Tabela A.3: Dados da dissolução de comprimidos obtidos em máquina de comprimir alternativa

Intervalo de amostragem (min)	PSA dissolvido (%)		
	MA40	MA60	MA80
5	39,69 ± 4,55	34,38 ± 3,86	32,33 ± 3,73
10	64,75 ± 4,80	59,79 ± 5,26	56,18 ± 5,92
15	86,09 ± 6,26	77,00 ± 1,85	76,45 ± 4,89
20	93,92 ± 3,62	91,72 ± 3,39	87,89 ± 3,91
25	97,15 ± 4,61	97,27 ± 1,73	93,92 ± 1,47
30	94,39 ± 3,84	97,12 ± 1,67	94,43 ± 3,79
35	96,98 ± 2,72	97,51 ± 2,42	95,52 ± 5,58
40 <sup>†</sup>	95,93 <sup>a</sup> ± 1,51	98,77 <sup>a</sup> ± 4,10	96,77 <sup>a</sup> ± 4,83

**MA40, MA60 e MA80:** comprimidos obtidos em máquina de comprimir alternativa com dureza próxima a 40 N, 60 N e 80 N, respectivamente. <sup>†</sup>: ANOVA *one way*:  $F_{\text{calc}} = 0,84 < F_{0,05(5,15)} = 3,68$  e médias seguidas de mesma letra na linha não diferem entre si, ao nível de probabilidade de 5 %, pelo teste de Dunnett, cujo valor de referência é 100.

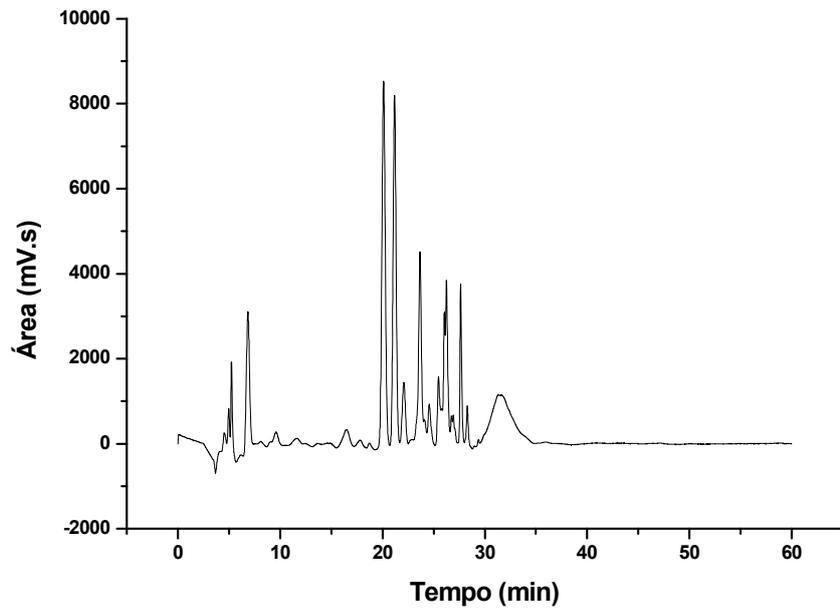


Figura A.6: Perfil cromatográfico por CLAE de comprimido MA60 produzido em máquina de comprimir alternativa. Condições vide item 4.2.3.2.3.2.

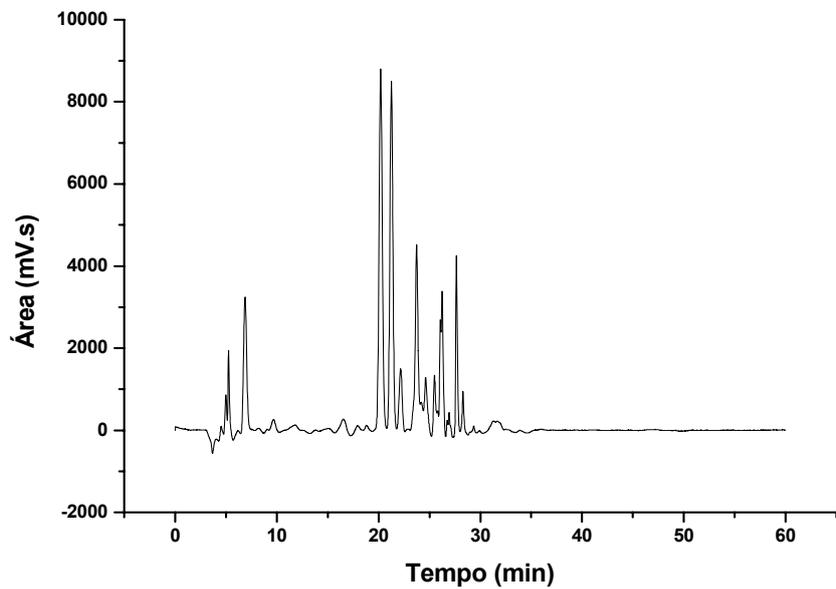


Figura A.7: Perfil cromatográfico por CLAE de comprimido MA80 produzido em máquina de comprimir alternativa. Condições vide item 4.2.3.2.3.2.

Tabela A.4: Dados da dissolução de comprimidos obtidos em máquina de comprimir rotativa

Intervalo de amostragem (min)	PSA dissolvido (%)		
	MR15	MR22	MR30
5	30,16 ± 6,03	32,04 ± 2,57	37,47 ± 3,08
10	58,27 ± 8,95	56,41 ± 3,15	63,88 ± 6,25
15	75,05 ± 11,77	79,23 ± 4,32	82,70 ± 4,81
20	88,75 ± 8,67	90,17 ± 2,72	96,39 ± 3,22
25	94,64 ± 4,91	94,64 ± 2,37	96,29 ± 4,25
30	94,75 ± 4,89	95,13 ± 2,21	97,69 ± 2,38
35	95,12 ± 5,73	95,43 ± 3,07	97,78 ± 2,65
40 <sup>†</sup>	96,37 <sup>a</sup> ± 4,06	95,51 <sup>b</sup> ± 3,23	97,82 <sup>a</sup> ± 3,49

**MR15, MR22 e MR30:** comprimidos obtidos em máquina de comprimir rotativa com velocidade de produção de 15, 22,5 e 30 rotações por minuto. <sup>†</sup>: ANOVA *one way*:  $F_{\text{calc}} = 1,14 < F_{0,05(5,15)} = 3,68$  e médias seguidas de mesma letra na linha não diferem entre si, ao nível de probabilidade de 5 %, pelo teste de Dunnett, cujo valor de referência é 100.

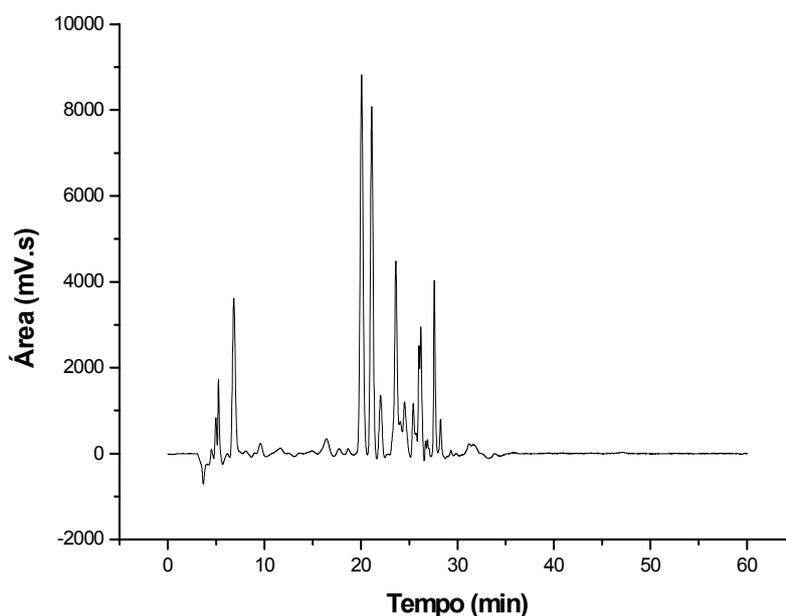


Figura A.8: Perfil cromatográfico por CLAE de comprimido MR22 produzido em máquina de comprimir rotativa. Condições vide item 4.2.3.2.3.2.

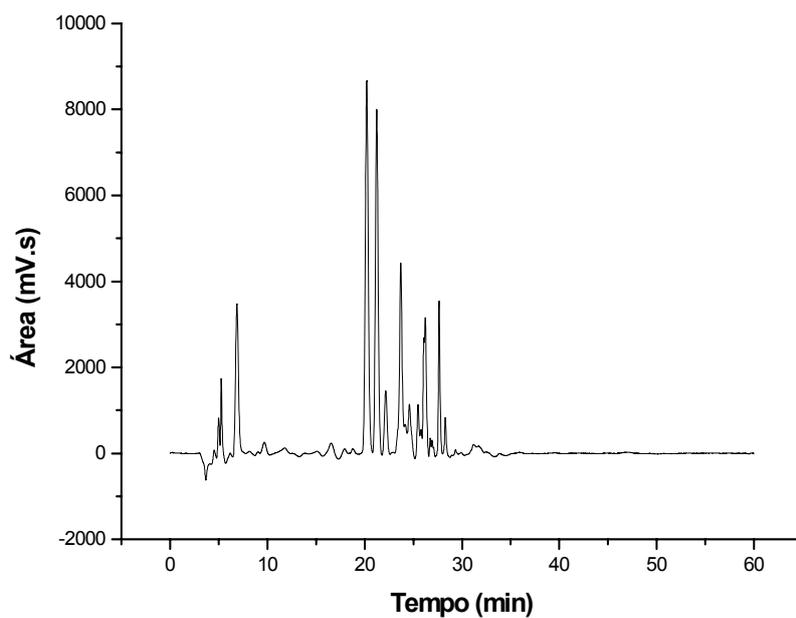


Figura A.9: Perfil cromatográfico por CLAE de comprimido MR30 produzido em máquina de comprimir rotativa. Condições vide item 4.2.3.2.3.2.