

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

**DETERMINAÇÃO DAS CARACTERÍSTICAS DE
INTUMESCIMENTO DE ADJUVANTES**

Dissertação apresentada por
SEVERINO ANTÔNIO DE LIMA NETO
para obtenção do grau acadêmico
de mestre em Ciências Farmacêuticas

Orientador: Prof. Dr. PEDRO ROS PETROVICK

Porto Alegre, 1996

Dissertação apresentada e aprovada em 29 de março
de 1996, perante a comissão examinadora constituída por:

Prof. Dr. JOSÉ APARÍCIO BRITTES FUNCK

Universidade Federal de Santa Maria

Prof. Dr. GEORGE GONZÁLES ORTEGA

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Prof. Dra. Valquiria Oliveira Linck

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

L732d Lima Neto, Severino Antônio de
Determinação das características de
intumescimento de adjuvantes. /Severino Antônio
de Lima Neto. - Porto Alegre : UFRGS, 1996. -
119p.; 77 tab., 32 fig.

Dissertação (mestrado). UFRGS. Faculdade de
Farmácia

1. Adjuvantes. 2. Desintegrantes intumescedores.
3. Pós : Intumescimento. 4. Celuloses
microcristalinas. I. Petrovick, Pedro Ros. II. Título.
CDU : 615.453

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Pedro Ros Petrovick pela orientação, apoio e exemplo profissional.

Aos professores do Curso de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas pela colaboração.

À Prof^a. Dr. Elza de Mundstock pelo auxílio na estatística.

Aos colegas do Curso de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas Mara Rúbia, Clarisse, Lorena, Margarete, Marlise, Norberto, Valeska, Neila, Tércio, Paulo, José Mário, Jaqueline, Elenara, Keyla e Lucimar pela amizade e colaboração.

Aos colegas de laboratórios Ediane, Liziane, Miriam, Airton, Edson, Ana, Estefani pelo estímulo e convívio.

Às bibliotecárias Ivone, Margarida e Eloísa pela orientação na elaboração das referências bibliográficas e ainda às funcionárias Norma e Regina pela amizade e apoio.

Aos colegas e funcionários do Curso de Farmácia pela amizade e empenho de colaboração.

A todos aqueles que, direta ou indiretamente, contribuíram para realização deste trabalho.

Em especial aos meus pais Antônio Américo e Natilde Pereira, tias Elizethe e Maria das Neves pelo apoio total, pois sem estes, minha permanência em Porto Alegre não seria possível.

À minha mulher

MARA RÚBIA

e meus filhos

TAÍNA RANA E ÓRION DARSHAN

RESUMO

O intumescimento é um dos fatores decisivos que influenciam o comportamento de desintegração de formas farmacêuticas compactadas e, conseqüentemente, o perfil biofarmacêutico de substâncias ativas. Entre os diversos adjuvantes empregados para promover a desagregação daquelas formas farmacêuticas nas suas partículas primárias originais, são utilizadas várias substâncias, abrangidas pelo conceito de desintegrantes intumescedores. A escolha do adjuvante mais adequado nestes casos pode ser vista como uma atividade que exige o gasto considerável de tempo e de custos elevados. Além disto deve ser levada em consideração a existência de vários produtos similares no mercado. A questão da equivalência representa portanto um desafio importante na fase de formulação. Com o objetivo de aumentar os conhecimentos nesta área, foi desenvolvido equipamento para a avaliação dinâmica do intumescimento de pós. Inicialmente foram considerados fatores de construção do aparelho, tais como a porosidade, espessura e área do filtro de vidro sinterizado. Foram também avaliadas variações metodológicas, entre as quais a temperatura de realização do teste e o meio líquido empregado. Croscarmelose, um superdesintegrante, foi utilizada como adjuvante-modelo no teste do equipamento. A alteração do meio líquido de ensaio foi o fator que causou a maior influência sobre os resultados, embora a espessura dos filtros de vidro sinterizado tenha causado alguma alteração quer no tempo como no volume final de intumescimento. Já a mudança de temperatura não provocou diferenças significativas nas observações. Numa segunda fase foi investigada a influência deste desintegrante sobre as características de intumescimento de quatro celulosas microcristalinas (CMCr) isoladas ou adicionadas com um lubrificante.

Para tanto elaborou-se um planejamento fatorial 4 X 2 X 2. A presença do desintegrante, como esperado, provocou aumento do volume final de intumescimento das CMCr, que apresentaram, no entanto, comportamentos diferenciados frente ao adjuvante. Já a presença do lubrificante conduziu a resultados totalmente dependentes do tipo de CMCr testada. A análise comparativa entre estes produtos demonstrou que somente num caso houve similaridade de comportamento.

PALAVRAS-CHAVES: Intumescimento, croscarmelose sódica, celulose microcristalina, dióxido de silício coloidal, microcel e avicel.

ABSTRACT

Swelling is one of the decisive factors influencing the disintegrant behavior of compacted pharmaceutical dosage forms and consequently the biopharmaceutical profile of drug substances. Among the various excipients used to promote the disintegration of such dosage forms in its originally primary particles, several substances, classified as swelling disintegrants, are employed. The choice of the most appropriate excipient in this case can be a time and cost consuming enterprise. Additionally it must be considered that the same substance can be delivered in the market by different producers. The question of equivalence represents also an important challenge in the formulation phase. In order to provide more knowledge in this area an apparatus to analyze the dynamic swelling of powder admixtures was developed. Construction factors such as filter porosity, thickness and area were considered. Methodological variants including essay temperature and liquid medium were also evaluated. Croscarmellose, a superdisintegrant, was used as model excipient to test the self built equipment. The change of the test fluid was the determinant factor on the results, although the thickness of the sintered glass filter showed some influence on both swelling volume and swelling time of this adjuvant. As a second step, the influence of this disintegrant on the swelling behavior of four microcrystalline celluloses (MCC) alone or added with a lubricant were investigated by using a 4 X 2 X 2 factorial design. The presence of the disintegrant was able to increase the swelling volume. Both final swelling volume and time were dependent of the MCC type. The lubricant showed different influences on the four tested MCC. A comparative study

demonstrated that only in one case these products presented similarly swelling behavior.

KEYWORDS: swelling, croscarmellose sodium, microcrystalline cellulose, colloidal silicon dioxide, avicel, microcel.

SUMÁRIO

RESUMO	v
ABSTRACT	vii
LISTA DE TABELAS	xiii
LISTA DE FIGURAS	xix
LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS	xxii
1 INTRODUÇÃO	1
1.1 RELEVÂNCIA DO TEMA E OBJETIVOS	2
1.2 REVISÃO DE LITERATURA	5
2 PARTE EXPERIMENTAL	16
2.1 MATERIAIS	17
2.1.1 APARELHOS E EQUIPAMENTOS	17
2.1.2 MATÉRIAS-PRIMAS	17
2.1.3 REAGENTES	17
2.2 METODOLOGIA	18
2.2.1 CARACTERIZAÇÃO DAS MATÉRIAS-PRIMAS	18
2.2.1.1 CROSCARMELOSE SÓDICA	18
2.2.1.1.1 Identificação	18
2.2.1.1.2 Determinação do pH	18
2.2.1.1.3 Determinação da perda por dessecação	19
2.2.1.1.4 Determinação do volume de sedimentação	19
2.2.1.1.5 Determinação do material solúvel em água	19

2.2.1.1.6	Análise granulométrica	19
2.2.1.1.7	Determinação do ângulo de repouso	19
2.2.1.1.8	Determinação das densidades bruta e de compactação	21
2.2.1.1.9	Cálculo do Índice de Compressibilidade (Ic)	22
2.2.1.2	CELULOSE MICROCRISTALINA (PH 101, PH 102, MC 101 E MC 102)	22
2.2.1.2.1	Identificação	22
2.2.1.2.2	Determinação do pH	22
2.2.1.2.3	Determinação da perda por dessecação	22
2.2.1.2.4	Determinação do material solúvel em água	23
2.2.1.2.5	Determinação das densidades bruta e de compactação	23
2.2.1.3	DIÓXIDO DE SILÍCIO COLOIDAL	23
2.2.1.3.1	Identificação	23
2.2.1.3.2	Determinação do pH	23
2.2.1.3.3	Determinação da perda por dessecação	23
2.2.1.3.4	Determinação do ângulo de repouso	24
2.2.1.3.5	Determinação da densidade bruta e de compactação	24
2.2.2	AVALIAÇÃO DO APARELHO DE INTUMESCIMENTO	24
2.2.3	AVALIAÇÃO DO PODER DE INTUMESCIMENTO DA CROSCARMELOSE SÓDICA	26
2.2.4	AVALIAÇÃO DO EFEITO DA CROSCARMELOSE SÓDICA E DIÓXIDO DE SILÍCIO COLOIDAL SOBRE AS CELULOSES MICROCRISTALINAS PH 101, PH 102, MC 101 E MC 102	27
2.2.5	ANÁLISE FATORIAL	28
2.2.5.1	EFEITO DOS FATORES DE CONSTRUÇÃO E DE CARACTERÍSTICAS DO MEIO	28

2.2.5.2 EFEITOS DOS ADJUVANTES SOBRE O PODER DE INTUMESCIMENTO DAS CELULOSES MICROCRISTALINAS	29
2.2.6 AVALIAÇÃO DA CINÉTICA DE INTUMESCIMENTO	31
3 RESULTADOS	32
3.1 CROSCARMELOSE SÓDICA	33
3.1.1 CARACTERÍSTICAS FÍSICO-QUÍMICAS	33
3.1.2 CARACTERÍSTICAS TECNOLÓGICAS	33
3.1.2.1 Determinações tecnológicas	33
3.2 CELULOSE MICROCRISTALINA PH 101	34
3.2.1 CARACTERÍSTICAS FÍSICO-QUÍMICAS	34
3.2.2 CARACTERÍSTICAS TECNOLÓGICAS	35
3.2.2.1 Determinações tecnológicas	35
3.3 CELULOSE MICROCRISTALINA PH 102	36
3.3.1 CARACTERÍSTICAS FÍSICO-QUÍMICAS	36
3.3.2 CARACTERÍSTICAS TECNOLÓGICAS	36
3.3.2.1 Determinações tecnológicas	36
3.4 CELULOSE MICROCRISTALINA MC 101	37
3.4.1 CARACTERÍSTICAS FÍSICO-QUÍMICAS	37
3.4.2 CARACTERÍSTICAS TECNOLÓGICAS	38
3.4.2.1 Determinações tecnológicas	38
3.5 CELULOSE MICROCRISTALINA MC 102	39
3.5.1 CARACTERÍSTICAS FÍSICO-QUÍMICAS	39
3.5.2 CARACTERÍSTICAS TECNOLÓGICAS	39
3.5.2.1 Determinações tecnológicas	39
3.6 DIÓXIDO DE SILÍCIO COLOIDAL	40
3.6.1 CARACTERÍSTICAS FÍSICO-QUÍMICAS	40

3.6.2 CARACTERÍSTICAS TECNOLÓGICAS	41
3.6.2.1 Determinações tecnológicas	41
3.7 CARACTERÍSTICAS TECNOLÓGICAS DAS COMBINAÇÕES	41
3.8 AVALIAÇÃO DA CROSCARMELOSE SÓDICA NOS TUBOS DE MEDIÇÃO DE 1 A 4 EM ÁGUA E HCl 0,1 N, NAS TEMPERATURAS DE 37 E 25 °C .	45
3.9 ANÁLISE FATORIAL	49
3.10 AVALIAÇÃO DO INTUMESCIMENTO DAS CELULOSES MICROCRISTALINAS.	50
3.11 AVALIAÇÃO DO INTUMESCIMENTO DAS COMBINAÇÕES DAS CELULOSES MICROCRISTALINAS COM CROSCARMELOSE SÓDICA.	54
3.12 AVALIAÇÃO DO INTUMESCIMENTO DAS COMBINAÇÕES DAS CELULOSES MICROCRISTALINAS COM DIÓXIDO DE SILÍCIO COLOIDAL.	58
3.13 AVALIAÇÃO DO INTUMESCIMENTO DAS COMBINAÇÕES DAS CELULOSES MICROCRISTALINAS COM CROSCARMELOSE SÓDICA E DIÓXIDO DE SILÍCIO COLOIDAL.	62
3.14 AJUSTE DE PONTOS REALIZADOS PELO PROGRAMA ANALISADOR DE PONTOS AP2 - V.2.5.	66
4 DISCUSSÃO	74
5 CONCLUSÕES	112
6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	114

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - Classificação dos desintegrantes	6
TABELA 2 - Modelos para avaliação de desintegrantes	9
TABELA 3 - Principais usos da celulose e seus derivados	13
TABELA 4 - Composição das misturas de croscarmelose sódica e dióxido de silício coloidal com celuloses microcristalinas utilizadas na avaliação do volume de intumescimento	27
TABELA 5 - Fatores e níveis empregados na análise fatorial 2^3	29
TABELA 6 - Tratamento geral para avaliação de análise fatorial	30
TABELA 7 - Características físico-químicas da croscarmelose sódica	33
TABELA 8 - Características tecnológicas da croscarmelose sódica	33
TABELA 9 - Avaliação granulométrica da croscarmelose sódica	34
TABELA 10 - Características físico-químicas da celulose microcristalina PH 101	
TABELA 11 - Características tecnológicas da celulose microcristalina PH 101	35
TABELA 12 - Avaliação granulométrica da PH 101	35
TABELA 13 - Características físico-químicas da celulose microcristalina PH 102	36
TABELA 14 - Características tecnológicas da celulose microcristalina PH 102	36
TABELA 15 - Avaliação granulométrica da PH 102	37
TABELA 16 - Características físico-químicas da celulose microcristalina MC 101	37
TABELA 17 - Características tecnológicas da celulose microcristalina MC 101	38
TABELA 18 - Avaliação granulométrica da MC 101	38

TABELA 19 - Características físico-químicas da celulose microcristalina MC 102	39
TABELA 20 - Características tecnológicas da celulose microcristalina MC 102	39
TABELA 21 - Avaliação granulométrica da MC 102	40
TABELA 22 - Características físico-químicas do dióxido de silício coloidal	40
TABELA 23 - Características tecnológicas do dióxido de silício coloidal	41
TABELA 24 - Características tecnológicas da combinação da celulose microcristalina PH 101 com croscarmelose sódica	41
TABELA 25 - Características tecnológica da combinação da celulose microcristalina PH 102 com croscarmelose sódica	41
TABELA 26 - Características tecnológicas da combinação da celulose microscristalina MC 101 com croscarmelose sódica	42
TABELA 27 - Características tecnológicas da combinação da celulose microcristalina MC 102 e croscarmelose sódica	42
TABELA 28 - Características tecnológicas da combinação da celulose microcristalina PH 101 com dióxido de silício coloidal	42
TABELA 29 - Características tecnológicas da combinação da celulose microcristalina PH 102 com dióxido de silício coloidal	42
TABELA 30 - Características tecnológicas da combinação da celulose microcristalina MC 101 com dióxido de silício coloidal	43
TABELA 31 - Características tecnológicas da combinação de celulose microscristalina MC 102 com dióxido de silício coloidal	43
TABELA 32 - Características tecnológicas da combinação contendo celulose microcristalina PH 101, croscarmelose sódica e dióxido de silício coloidal	43
TABELA 33 - Características tecnológicas da combinação contendo celulose microcristalina PH 102, croscarmelose sódica e dióxido de silício coloidal	43
TABELA 34 - Características tecnológicas da combinação contendo celulose microcristalina MC 101, croscarmelose sódica e dióxido de silício coloidal	44

TABELA 35 - Características tecnológicas da combinação da celulose microcristalina MC 102 com croscarmelose sódica e dióxido de silício coloidal	44
TABELA 36 - Volume do intumescimento da croscarmelose sódica, em função do tempo (t), determinado nos AP1 a AP4, em água, a temperatura de 37 °C	45
TABELA 37 - Volume do intumescimento da croscarmelose sódica, em função do tempo, determinado nos AP1 a AP4, em água, a temperatura de 25 °C	46
TABELA 38 - Volume do intumescimento da croscarmelose sódica, em função do tempo , determinado nos AP1 a AP4, em HCl 0,1 N, a temperatura de 37 °C	47
TABELA 39 - Volume do intumescimento da croscarmelose sódica, em função do tempo , determinado nos AP1 a AP4, em HCl 0,1 N, a temperatura de 25 °C	48
TABELA 40 - Análise da variância dos tratamentos	49
TABELA 41 - Análise da variância dos efeitos	49
TABELA 42 - Análise da variância dos contrastes	49
TABELA 43 - Volume do intumescimento da celulose microcristalina PH 101 , em função do tempo , determinado nos AP1 e AP2, em água e HCl 0,1 N, a temperatura de 37 °C	50
TABELA 44 - Volume do intumescimento da celulose microcristalina PH 102, em função do tempo, determinado nos AP1 e AP2, em água e HCl 0,1 N, a temperatura de 37 °C	51
TABELA 45 - Volume do intumescimento da celulose microcristalina MC 101, em função do tempo, determinado nos AP1 e AP2, em água e HCl 0,1 N, a temperatura de 37 °C	52
TABELA 46 - Volume do intumescimento da celulose microcristalina MC 102, em função do tempo, determinado nos AP1 e AP2, em água e HCl 0,1 N, a temperatura de 37 °C	53
TABELA 47 - Volume do intumescimento da celulose microcristalina PH 101 e croscarmelose sódica, em função do tempo, determinado nos AP1 e AP2, em água e HCl 0,1 N, a temperatura de 37 °C	54

TABELA 48 - Volume do intumescimento da combinação de celulose microcristalina PH 102 e croscarmelose sódica, em função do tempo, determinado nos AP1 e AP2, em água e HCl 0,1 N, a temperatura de 37 °C	55
TABELA 49 - Volume do intumescimento da combinação da celulose microcristalina MC 101 e croscarmelose sódica, em função do tempo ,determinado nos AP1 e AP2, em água e HCl 0,1 N, a temperatura de 37 °C	56
TABELA 50 - Volume do intumescimento da combinação da celulose microcristalina MC 102 e croscarmelose sódica, em função do tempo, determinado nos AP1 e AP2, em água e HCl 0,1 N, a temperatura de 37 °C	57
TABELA 51 - Volume do intumescimento da combinação celulose microcristalina PH 101 e dióxido de silício coloidal, em função do tempo,determinado nos AP1 e AP2, em água e HCl 0,1 N, a temperatura de 37 °C	58
TABELA 52 - Volume do intumescimento da combinação da celulose microcristalina PH 102 e dióxido de silício coloidal, em função do tempo, determinado nos AP1 e AP2, em água e HCl 0,1 N, a temperatura de 37 °C	59
TABELA 53 - Volume do intumescimento da combinação da celulose microcristalina MC 101 e dióxido de silício coloidal, em função do tempo, determinado nos AP1 e AP2, em água e HCl 0,1 N, a temperatura de 37 °C	60
TABELA 54 - Volume do intumescimento da combinação da celulose microcristalina MC 102 e dióxido de silício coloidal, em função do tempo, determinado nos AP1 e AP2, em água e HCl 0,1 N, a temperatura de 37 °C	61
TABELA 55 - Volume do intumescimento da combinação da celulose microcristalina PH 101, croscarmelose sódica e dióxido de silício coloidal, em função do tempo, determinado nos AP1 e AP2, em água e HCl 0,1 N, a temperatura de 37 °C	62
TABELA 56 - Volume do intumescimento da combinação da celulose microcristalina PH 102, croscarmelose sódica e dióxido de silício coloidal, em função do tempo, determinado nos AP1 e AP2, em água e HCl 0,1 N, a temperatura de 37 °C	63

TABELA 57 - Volume do intumescimento da combinação da celulose microcristalina MC 101, croscarmelose sódica e dióxido de silício coloidal, em função do tempo, determinado nos AP1 e AP2, em água e HCl 0,1 N, a temperatura de 37 °C	64
TABELA 58 - Volume do intumescimento da combinação da celulose microcristalina MC 102, croscarmelose sódica e dióxido de silício coloidal, em função do tempo, determinado nos AP1 e AP2, em água e HCl 0,1 N, a temperatura de 37 °C	65
TABELA 59- Coeficientes da equação cúbica para avaliação do intumescimento	67
TABELA 60 - Coeficientes das equações exponenciais quadráticas para avaliação do intumescimento com r^2 superior a 0,99	69
TABELA 61 - Coeficiente das equações quadráticas para avaliação do intumescimento com r^2 superior a 0,99	70
TABELA 62 - Análise dos efeitos principais brutos (Ex) e interações (Ix) com relação ao volume final de intumescimento	70
TABELA 63 - Análise da variância para o experimento fatorial 2^3 com níveis do fator A (celulose microcristalina) MC 101 (+) e PH 101 (-) (grupo I)	70
TABELA 64 - Análise da variância para o experimento fatorial 2^3 com níveis do fator A (celulose microcristalina) MC 102 (+) e PH 102 (-) (grupo II)	71
TABELA 65 - Análise da variância para o experimento fatorial 2^3 com níveis do fator A (celulose microcristalina) PH 101 (+) e PH 102 (-) (grupo III)	71
TABELA 66 - Análise da variância para o experimento fatorial 2^3 com níveis do fator A (celulose microcristalina) MC 101 (+) e MC 102 (-) (grupo IV)	72
TABELA 67 - Análise da variância dos efeitos para o experimento $4 \times 2 \times 2$ para as celulosas microcristalinas (PH 101, PH 102, MC 101 e MC 102) na presença ou ausência de croscarmelose sódica e de dióxido de silício coloidal	72

TABELA 68 - Análise dos contrastes para o experimento 4x2x2 para as celulosas microcristalinas (microcristalinas (PH 101, PH 102, MC 101 e MC 102) na presença ou ausência de croscarmelose sódica e dióxido de silício coloidal	73
TABELA 69 - Comparações que não diferem significativamente entre si ($\alpha \leq 0,05$) na análise dos contrastes entre os fatores A (celulose), B (croscarmelose sódica) e C (dióxido de silício coloidal)	73
TABELA 70 - Diferenças percentuais dos volumes finais de intumescimento da croscarmelose sódica em dependência das condições de ensaio	80
TABELA 71 - Regressão polinomial de $V_{int} = f(V_{abs})$, segundo o modelo $y = A_0 + A_1x + A_2x^2 + A_3x^3$ para a croscarmelose sódica, a 37 °C, no AP1	83
TABELA 72 - Variações percentuais dos volumes finais de intumescimento das celulosas microcristalinas em água e em HCl 0,1 N a 37 °C no aparelho AP1, causadas pela croscarmelose sódica	97
TABELA 73 - Tempo para alcance do volume máximo de intumescimento das misturas das celulosas microcristalinas com croscarmelose sódica	99
TABELA 74 - Variação da densidade bruta, da densidade de compactação e do índice de compressibilidade das celulosas microcristalinas causada pelo acréscimo de dióxido de silício coloidal	100
TABELA 75 - Alteração percentual da densidade bruta e de compactação e do índice de compressibilidade das celulosas microcristalinas causada pela adição de croscarmelose sódica, de dióxido de silício coloidal, isoladamente e concomitantemente, assim como entre as misturas com croscarmelose sódica e dióxido de silício coloidal	104
TABELA 76 - Montagem dos experimentos para a análise fatorial dos efeitos principais brutos	108
TABELA 77 - Efeitos principais brutos sobre o volume final de intumescimento na análise fatorial	109

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 - Aparelho para determinação do ângulo de repouso	20
FIGURA 2 - Volúmetro de compactação	21
FIGURA 3 - Esquema do aparelho de determinação do poder de intumescimento	25
FIGURA 4 - Distribuição granulométrica da croscarmelose sódica	77
FIGURA 5 - Volume de intumescimento da croscarmelose sódica em água, a 37 °C, nos tubos de medição AP1, AP2, AP3 e AP4	77
FIGURA 6 - Volume de intumescimento da croscarmelose sódica em água, a 37 °C, nos tubos de medição AP1, AP2, AP3 e AP4	78
FIGURA 7 - Volume de intumescimento da croscarmelose sódica em HCl 0,1 N, a 37 °C, nos tubos de medição AP1, AP2, AP3 e AP4	78
FIGURA 8 - Volume de intumescimento da croscarmelose sódica em HCl 0,1 N, a 37 °C, nos tubos de medição AP1, AP2, AP3 e AP4	79
FIGURA 9 - Volume de intumescimento e volume de absorção de água da croscarmelose sódica em função do tempo, a 37 °C, no tubo de medição AP1	82
FIGURA 10 - Relação entre o volume de intumescimento e o volume de absorção de água para a croscarmelose sódica, a 37 °C, no tubo de medição AP1	82
FIGURA 11 - Distribuição granulométrica da CMCr PH 101	84

FIGURA 12 - Distribuição granulométrica da CMCr MC 101	85
FIGURA 13 - Alteração do volume de intumescimento da celulose microcristalina PH 101 em água e em HCl 0,1 N a 37 °C	86
FIGURA 14 - Alteração do volume de intumescimento da celulose microcristalina PH 102 em água e em HCl 0,1 N a 37 °C	87
FIGURA 15 - Alteração do volume de intumescimento da celulose microcristalina MC 101 em água e em HCl 0,1 N a 37 °C	87
FIGURA 16 - Alteração do volume de intumescimento da celulose microcristalina MC 102 em água e em HCl 0,1 N a 37 °C	88
FIGURA 17 - Alteração do volume de intumescimento das celulosas microcristalinas PH 101, PH 102, MC 101 e MC 102 em água a 37 °C, no tubo de medição AP1	88
FIGURA 18 - Alteração do volume de intumescimento das celulosas microcristalinas PH 101, PH 102, MC 101 e MC 102 em HCl 0,1 N, a 37 °C, no tubo de medição AP1	90
FIGURA 19 - Distribuição granulométrica da celulose microcristalina PH 102	91
FIGURA 20 - Distribuição granulométrica da celulose microcristalina MC 102	92
FIGURA 21 - Alteração do volume de intumescimento da combinação da celulose microcristalina PH 101 com croscarmelose sódica, a 37 °C, em água e em HCl 0,1 N	95
FIGURA 22 - Alteração do volume de intumescimento da combinação da celulose microcristalina PH 102 com croscarmelose sódica, a 37 °C, em água e em HCl 0,1 N	96
FIGURA 23 - Alteração do volume de intumescimento da combinação da celulose microcristalina MC 101 com croscarmelose sódica, a 37 °C, em água e em HCl 0,1 N	96
FIGURA 24 - Alteração do volume de intumescimento da combinação da celulose microcristalina MC 102 com croscarmelose sódica, a 37 °C, em água e em HCl 0,1 N	97
FIGURA 25 - Alteração do volume de intumescimento da combinação da celulose microcristalina PH 101 com dióxido de silício coloidal a 37 °C, em água e em HCl 0,1 N	102

- FIGURA 26 - Alteração do volume de intumescimento da combinação da celulose microcristalina PH 101 com dióxido de silício coloidal a 37 °C, em água e em HCl 0,1 N 102
- FIGURA 27 - Alteração do volume de intumescimento da combinação da celulose microcristalina PH 101 com dióxido de silício coloidal a 37 °C, em água e em HCl 0,1 N 103
- FIGURA 28 - Alteração do volume de intumescimento da combinação da celulose microcristalina PH 101 com dióxido de silício coloidal a 37 °C, em água e em HCl 0,1 N 103
- FIGURA 29 - Alteração do volume de intumescimento da combinação da celulose microcristalina PH 101, com croscarmelose e dióxido de silício coloidal a 37 °C em água e em HCl 0,1 N 105
- FIGURA 30 - Alteração do volume de intumescimento da combinação da celulose microcristalina PH 102 com croscarmelose e dióxido de silício coloidal a 37 °C em água e em HCl 0,1 N 106
- FIGURA 31 - Alteração do volume de intumescimento da combinação da celulose microcristalina MC 101, com croscarmelose e dióxido de silício coloidal, a 37 °C em água e em HCl 01 N 106
- FIGURA 32 - Alteração do volume de intumescimento da combinação da celulose microcristalina MC 102, com croscarmelose e dióxido de silício coloidal, a 37 °C em água e em HCl 0,1N 107

ABREVIATURAS

APi	Tubo de medição i. (i = 1, 2, 3 e 4)
CCS	Croscarmelose sódica (Explosol [®])
CMCr	Celulose microcristalina
db	Densidade bruta (g/ml)
dc	Densidade de compactação (g/ml)
DSC	Dióxido de silício coloidal (Aerosil 200 [®])
MC 101	Celulose microcristalina (Microcel MC 101 [®])
MC 102	Celulose microcristalina (Microcel MC 102 [®])
PH 101	Celulose microcristalina (Avicel PH 101 [®])
PH 102	Celulose microcristalina (Avicel PH 102 [®])
lc	Índice de compressibilidade
ΔT	Diferença de temperatura
ΔM	Diferença de meio
$\Delta\%$	Diferença percentual do volume final de intumescimento
Δdb	Alteração percentual da densidade bruta
Δdc	Alteração percentual da densidade de compactação
Δlc	Alteração percentual do índice de compressibilidade

1 INTRODUÇÃO

1.1 RELEVÂNCIA DO TEMA E OBJETIVOS

A maioria das formas farmacêuticas sólidas aglomeradas, tais como granulados e comprimidos, necessita de sua desintegração nas partículas primárias para que ocorra a liberação da substância ativa (GOULD e TAN, 1985). A biodisponibilidade destes produtos é dependente do tempo de desintegração, que, por sua vez, está relacionado com as características dos adjuvantes empregados para este fim (GANDER *et al.*, 1985).

Apesar das várias teorias existentes sobre o fenômeno de intumescimento, tais como a ação capilar, o calor de intumescimento e a repulsão particular, o mecanismo de desintegração não é ainda completamente entendido e, pelas contradições dos resultados apresentados, nenhuma conclusão geral pode ser inferida. Não existe, porém, nenhuma dúvida que a absorção de líquidos deve ser o primeiro passo na desintegração. Conseqüentemente a velocidade de desintegração do aglomerado pode ser limitada pela velocidade e pela quantidade de líquido absorvido pelo sistema (KAMP *et al.*, 1986).

Os desintegrantes mais comumente empregados são macromoléculas que agem por absorção de líquidos e por conseqüente aumento de volume (WAN e PRASAD, 1990a). A quantidade de líquido requerida pode depender do espaço interparticular, isto é, da saturação dos espaços capilares entre as partículas e também do poder de hidratação das moléculas do adjuvante, o qual é característico para cada substância. Este fenômeno ocorre através do rompimento das pontes de hidrogênio existentes entre os grupamentos funcionais das macromoléculas do desintegrante e as moléculas do líquido, resultando no aumento das distâncias entre as cadeias poliméricas do adjuvante, com decorrente acréscimo do volume (SOLTYS *et al.*, 1990; WAN e PRASAD, 1990c). Às vezes quantidades maiores de solvente podem ser imobilizadas por retenção mecânica

dentro dos agregados de partículas. As longas moléculas filamentosas dos desintegrantes podem, quando na presença de líquidos, interligar-se entre si por forças físicas ou ainda emaranhar-se mecanicamente, a tal ponto de formar uma estrutura reticular tridimensional contínua. Se o solvente for imobilizado dentro deste retículo, o sistema, como um todo, adquire o aspecto de um gel.

Esta classe de adjuvantes é constituída por um número elevado de representantes, o que pode conduzir a gastos de esforços na seleção do mais indicado para uma determinada formulação (BAUER *et al.*, 1989)

A fase de pré-formulação é uma fase morosa, traduzindo-se no dispêndio de tempo e, muitas vezes, em custos elevados. Para a avaliação de desintegrantes em comprimidos, por exemplo, há necessidade, para cada formulação, da produção da forma farmacêutica, o que ocorre em várias etapas, e da determinação do respectivo tempo de desintegração.

A tentativa de determinar parâmetros extraforma farmacêutica para auxiliar na escolha de adjuvantes, ou na avaliação da equivalência entre produtos, tem esbarrado em métodos de acesso nem sempre fácil. No caso da seleção de desintegrantes, a classificação dos mesmos tem sido objeto de estudos, sem, no entanto, verificar se estes resultados são transponíveis para sistemas com outros adjuvantes. Deve ser considerado especialmente o desempenho dos desintegrantes quando na presença de adjuvantes que se encontram em proporção elevada numa formulação, tais como os diluentes. Entre estes, as celuloses microcristalinas encontram larga aplicação tanto na compressão por via seca como por via úmida (VISAVARUNGROJ e REMON, 1990; DOELKER *et al.*, 1987).

Com o objetivo de estabelecer metodologia para avaliar o poder de intumescimento de misturas que constituem o complexo farmacêutico

de formas farmacêuticas aglomeradas, foi desenvolvido aparelho para a determinação da cinética de alteração do volume daqueles complexos.

Partindo deste ponto foram lançadas as seguintes hipóteses:

. As características de construção do aparelho influenciam na determinação do poder de intumescimento;

. As condições de ensaio influenciam a determinação do poder de intumescimento;

.Os tipos de celulose microcristalina equivalentes se diferenciam no teste de intumescimento;

.Outros adjuvantes influenciam o poder de intumescimento das celulosas microcristalinas;

.A amplitude da influência destes adjuvantes é dependente do tipo da celulose microcristalina.

1.2 REVISÃO DA LITERATURA

O termo desintegrante é usado para se referir aos adjuvantes primários tecnológicos, adicionados à formulação de formas farmacêuticas sólidas compactadas, como, por exemplo, comprimidos, com o propósito de causar sua desagregação em estruturas particulares menores quando em contato com o meio fisiológico líquido.

Basicamente, a maior função dos desintegrantes é a de se contrapor ao efeito do aglutinante e às forças físicas empregadas na compactação ou compressão para a produção de alguns tipos de granulados, complexos farmacêuticos para cápsulas de gelatina dura e comprimidos (SINGH, 1992).

Os desintegrantes têm atraído também a atenção como objeto de grande interesse, tanto na biodisponibilidade quanto na biodisponibilidade de fármacos contidos naquelas formas farmacêuticas, sendo considerados como o fator delimitante da dissolução das substâncias ativas, especialmente daquelas de baixo produto de solubilidade em água ou nos fluidos biológicos (CARAMELLA *et al.*, 1988). Considera-se que, para muitas formas farmacêuticas, a dissolução é precedida da desintegração (BANAKAR, 1992). Em cápsulas de gelatina dura, a liberação da substância ativa pode ser seriamente limitada pela velocidade de desagregação do complexo farmacêutico contido no invólucro. Os desintegrantes têm sido largamente utilizados para aumentar aquela velocidade e, deste modo, contornar o referido problema (FAHRIG e HOFER, 1983).

Em termos de teste de avaliação da qualidade de formas farmacêuticas, segundo a quarta edição da Farmacopéia Brasileira, considera-se a desintegração como completa quando nenhum resíduo sólido palpável e não impregnado pelo líquido da unidade em teste, seja comprimido ou

cápsula, permaneça na tela metálica do aparelho de desintegração, salvo fragmentos de material de revestimento ou de materiais insolúveis do invólucro da cápsula (FARMACOPÉIA, 1988).

Segundo PECK *et al.* (1989), os desintegrantes são classificados em seis categorias básicas (tab. 1).

TABELA 1- Classificação dos desintegrantes .

CLASSE	EXEMPLOS	NOMES COMERCIAIS*	CONCENTRAÇÕES USUAIS
Amidos	Amido natural	Biscomil	10-20%
	Amido modificado	Sta-Rx 1500	10-20%
	Amido pré-gelatinizado	Amijel, Prejel	5-10%
	Carboximetilamido	Explosol, Explotab,	1-20%
Argilas	Silicato de Mg e Al	Veegum HV	2-10%
Celuloses	Celulose microcristalina	Avicel, Microcel	10-20%
	Carmelose,	Nymcel	3-6%
	Croscarmelose	Ac-Di-Sol, Explocel	1-2%
Alginatos	Ácido alginico		1-5%
	Alginato de sódio		2,5-10%
Gomas	Agar		1-10%
Heterogêneos	Povidona, Crospovidona	Kollidon Polyplasdne XL	2-5%

* Dados retirados de folhetos técnicos disponíveis.

O amido é o agente desintegrante mais antigo sendo ainda hoje comumente empregado. Supunha-se que a função do amido como desintegrante dependia de seu intumescimento quando molhado. Porém foi demonstrado que o amido não intumescce quando exposto à água na temperatura dos fluidos gástricos . Tem-se sugerido que a ação de desintegração do amido não seja devido ao intumescimento, e sim o resultado do envolvimento de formação de pontes de hidrogênio intermoleculares durante a compressão e sua liberação na presença de excesso de umidade. Apesar de sua comprovada ação como desintegrante, o amido possui desvantagens quando usado em compressão direta. A quantidade relativamente alta necessária e a falta de compressibilidade freqüentemente enfraquecem a estrutura do comprimido. Portanto, o desenvolvimento de novos desintegrantes que sejam efetivos em baixos níveis é

de grande importância na formulação de compressão direta (VISAVARUNGROJ e REMON, 1990).

Durante as últimas duas décadas, polímeros que intumescem em meio aquoso têm sido freqüentemente usados na preparação de formas de liberação prolongada. Polímeros intumescíveis, insolúveis em água, são comumente chamados hidrogéis, e tipos solúveis em água são denominados de desintegrantes hidrofílicos (SOLTYS *et al.*, 1990). Nos sistemas de liberação controlada por intumescimento, a cedência do soluto é controlada por um ou mais dos seguintes processos: transporte do solvente na matriz polimérica, intumescimento do polímero associado, difusão do soluto através do polímero intumescível ou erosão do polímero intumescível. Quando um polímero entra em contato com água ou outro meio com o qual é termodinamicamente compatível o solvente penetra nos espaços livres, na superfície, entre as cadeias macromoleculares. A presença do solvente na rede polimérica organizada causa tensão produzindo um aumento do raio de rotação das cadeias moleculares e, com isto, um acomodamento espacial energeticamente mais favorável. O aumento no raio de rotação das moléculas do polímero é visto macroscopicamente como intumescimento. Os desintegrantes modernos, classificados como "super-desintegrantes", tais como a croscarmelose e a crospovidona, são efetivos em baixas concentrações e têm demonstrado melhorar a biodisponibilidade (GOULD e TAN, 1985; SINGH, 1992). A carboximetilcelulose sódica, por exemplo, intumescce, em contato com água, próximo de 200 % de seu volume original (RAO e DEVI, 1988; FAROONGSARNG e PECK, 1991;).

A croscarmelose sódica, carboximetilcelulose com ligações cruzadas, é um dos representantes desta categoria. SANGALLI *et al.*, (1988) avaliaram seu emprego em comprimidos de nifedipina, usada como modelo de substância ativa de baixa hidrossolubilidade. Concluíram pelo marcante efeito

positivo sobre a liodisponibilidade e a biodisponibilidade daquele fármaco. Semelhantes resultados foram obtidos para comprimidos de sulfanilamida (WAN e PRASAD, 1988). Mesmo para substâncias hidrofílicas, como a hidroclorotiazida, foi verificada ação promotora da liodisponibilidade (BOTZOLAKIS e AUGSBURGER, 1988). Sua maior eficiência, quando adicionada tanto intragranularmente como extragranularmente, foi demonstrada por GORDON e CHOWHAN (1990).

A comparação da eficiência desintegrante entre croscarmelose sódica, amido de milho, carboximetilamido cruzado, celulose microcristalina e crospovidona demonstrou a superioridade da primeira. A influência de aglutinantes foi menor sobre a croscarmelose do que sobre os demais superdesintegrantes testados (WAN e PRASAD, 1990b). No entanto a recompressão de comprimidos contendo a croscarmelose conduziu às maiores variações da qualidade do produto, sugerindo sua restrição em metodologias de granulação por desagregação por via seca (GOULD e TAN, 1985). Tais resultados foram, no entanto, contestados em 1987 por GORDON e CHOWHAN, demonstrando que entre os cinco desintegrantes usados, a croscarmelose foi a que apresentou, na média geral, os melhores resultados.

Mesmo em cápsulas de gelatina dura onde o complexo farmacêutico não sofreu compactação, NAIDOO (1989) comprovou a superioridade daquele adjuvante na desintegração desta forma farmacêutica.

Várias pesquisas foram direcionadas no sentido de elucidar o mecanismo de ação e de avaliar comparativamente desintegrantes novos e modificados. As pesquisas iniciais, nesta área, foram realizadas primariamente com os materiais dos quais era conhecido o intumescimento quando umedecidos com água. A suposição foi que esses agentes poderiam intumescer quando expostos a fluidos gástricos e exerceriam pressão suficiente no comprimido para segmentá-los. Neste fenômeno o intumescimento seria eficiente a

partir do momento em que o aumento linear das partículas do desintegrante fosse maior do que o diâmetro médio dos poros da camada de pó (COUVREUR *et al.*, 1974). A rápida desintegração promovida pela carboximetilcelulose sódica tem sido atribuída ao forte relaxamento das fibras de celulose, o que causaria a existência de grandes poros no comprimido, facilitando a rápida penetração de água e, conseqüentemente, o rompimento das pontes de hidrogênio intermoleculares (WAN e PRASAD, 1988).

Os estudos sobre desintegrantes abrangem uma vasta gama de visões metodológicas. Uma seleção destas técnicas encontra-se resumida na tabela 2.

A grande maioria das pesquisas baseia-se na avaliação do aumento de volume, quer seja do desintegrante isolado ou das misturas deste com outros adjuvantes e/ou substância ativa. Sobrepõem os trabalhos que se dedicam a verificação do efeito desintegrante na forma farmacêutica elaborada. Várias publicações apresentaram o tempo de desintegração como fenômeno a ser determinado, procurando dar uma visão mais próxima à prática dos resultados.

TABELA 2- Modelos para avaliação de desintegrantes.

OBJETO	TIPO DE ENSAIO	REFERÊNCIA
Pós	Aumento global de volume em proveta	VISAVARUNGROJ <i>et al.</i> , 1990
Pós	Aumento de volume das partículas (microfotografia)	BEUKELAER <i>et al.</i> 1985
Pós	Aumento do volume das partículas (microscopia e vídeo)	WAN e PRASAD, 1990a
Cápsulas	Tempo de desintegração	NAIDOO, 1989; BOTZOLAKIS, AUGSBURGER, 1988
Películas	Volume de líquido absorvido	OFFNER, SCHOTT, 1987
Películas	Expansão linear	WAN e PRASAD, 1990
Comprimidos	Absorção de líquido e desinteração	KAMP <i>et al.</i> , 1986
Comprimidos	Absorção de líquido e força de intumescimento	GOULD e TAN, 1985
Comprimidos	Aumento do volume das partículas	COUVREUR <i>et al.</i> , 1974
Comprimidos	Aumento de espessura	FAROONGSARNG e PECK, 1991

Não foi verificada na literatura a tentativa de correlacionar os dados obtidos entre os testes que tinham como objeto de estudo a forma farmacêutica com aqueles que se dedicavam aos componentes extraforma farmacêutica.

Diferentes teorias relativas ao mecanismo de ação dos desintegrantes foram propostas no passado. Para produtos insolúveis, incluíram-se intumescimento das partículas de desintegrantes, porosidade e efeito de pressão capilar, modificações de interações partícula-partícula e liberação da deformidade compressional induzida devido ao contato com o líquido. Estas teorias não são necessariamente excludentes. Em muitos casos, a penetração do meio líquido no interior do comprimido é necessário. Este fenômeno é influenciado pela natureza da rede porosa desenvolvida no interior do comprimido durante a compressão, assim como pela forma e tamanho dos poros, pela molhabilidade das superfícies da rede porosa e pelas propriedades do meio líquido como tensão superficial, viscosidade, polaridade. Quando o líquido penetra no comprimido, o mecanismo de ação do desintegrante toma lugar e assim a desintegração ocorre (CARAMELLA, 1988).

A penetração de água e o intumescimento são processos simultâneos. As curvas de intumescimento podem ser interpretadas através da força máxima de intumescimento, F_s , e da metade do tempo necessário para o alcance de F_s (t_{50}). Em alguns experimentos, o alcance de F_s é imediato, em outros acontece uma fase de retardamento marcante, presumivelmente associada com o umedecimento inicial da superfície do comprimido. Embora a velocidade de intumescimento mostre-se dependente da porosidade do comprimido, pode-se presumir que a mesma seja importante para a ruptura desta forma farmacêutica (GOULD e TAN, 1985).

Normalmente o aumento linear do perfil de intumescimento, ocorre nos primeiros minutos ou até segundos após o contato com o meio líquido, estando diretamente relacionado com a viscosidade do mesmo. Nesta fase é possível constatar a existência de correlação entre a velocidade de absorção de líquido (V_{abs}) e o intumescimento do sistema. No interior do sistema poroso, o meio líquido sofre aumento da viscosidade pela dissolução de substâncias constituintes do material sólido, o que, com o correspondente acréscimo da tensão interfacial, diminui a V_{abs} , embora o intumescimento ainda continue (KAMP *et al*, 1986).

Resultados do estudo de absorção de água, demonstraram que os desintegrantes com a maior capacidade de absorção de água são geralmente os mais efetivos na maioria dos sistemas de compressão. Muitos pesquisadores têm constatado que tanto a velocidade como o volume de intumescimento dos desintegrantes estão relacionados com a sua eficiência. LIST e MUAZZAM (1979) relataram o aumento na eficiência desintegrante (E_d) com o aumento da força de intumescimento enquanto que GISSINGER e STAMM (1980) concluíram que o melhoramento na E_d estava relacionado com a velocidade de intumescimento do desintegrante.

Embora as diversas tentativas de esclarecer o mecanismo de ação dos desintegrantes pareçam contraditórias, nenhuma delas é conclusiva e explica completamente o decorrer do processo. Trata-se, portanto, de um campo de pesquisa fértil, que necessita de maiores atenções, face sua importância na eficiência das formas farmacêuticas.

Existe uma quantidade ótima de desintegrante que pode ser efetivamente empregada para reduzir o tempo de desagregação. Ultrapassando-se esta concentração, o grande volume de líquido absorvido poderia resultar num aumento do tempo de desintegração dos comprimidos.

Vários fatores influenciam a desintegração das formas farmacêuticas. Fatores de formulação, tais como natureza dos demais adjuvantes empregados entre os quais, diluentes, aglutinantes e lubrificantes, são tão importantes quanto os fatores de produção, como a existência de uma fase de granulação e a sua metodologia e condições de compressão, assim como os fatores ligados ao acondicionamento e armazenamento das formas farmacêuticas (SCHEPKY e FISCHER, 1993).

A celulose é uma das matérias-primas de amplo espectro de emprego na indústria farmacêutica. É encontrada desde a forma de celulose nativa até a de derivados fisicamente e quimicamente modificados. Sua gama de aplicações varia dos materiais de acondicionamento e embalagem a suporte para "soft-drugs", cumprindo também funções de adjuvante nas diversas formas farmacêuticas (BAUER *et al.*, 1989; SUCKER *et al.*, 1991; LIST, 1985). Quimicamente é um polímero natural da glicose com ligações α -1,4-glicosídicas. A tabela 3 resume os principais usos da celulose como adjuvante farmacêutico.

A difusão do uso de celulose em comprimidos se deu por volta de 1930, quando foi introduzida como diluente e desintegrante. A mais importante modificação da celulose como adjuvante de compressão foi o isolamento da porção cristalina das cadeias de fibras de celulose. Este produto, obtido pela hidrólise em meio ácido após tratamento mecânico da α -celulose, a celulose microcristalina (CMCr), foi lançada como agente de compressão direta de comprimidos, por volta de 1935. Desde então se mantém como o mais simples e mais importante adjuvante desenvolvido nestes tempos (BUENO, 1992). Os diversos tipos de CMCr para compressão direta diferenciam-se pelo grau de polimerização das cadeias glicosídicas e por características físicas e tecnológicas, que se expressam especialmente nas propriedades de fluxo e de

compressibilidade (BAEHR *et al.*, 1991). A CMCr é um dos adjuvantes mais compressíveis empregados na compressão direta, o que pode ser explicado pela própria natureza das moléculas, que propicia a formação de pontes de hidrogênio (KAMP, *et al.*, 1986; DOELKER, 1987).

TABELA 3- Principais usos da celulose e seus derivados.

CELULOSE	MODIFICAÇÃO	PRINCIPAIS USOS
Celulose nativa		material de enchimento, aglutinante seco, auxiliar de filtração,
Celulose fibrosa	física	aglutinante seco
Celulose microfina	física	aglutinante seco
Celulose micro-cristalina	física e química	aglutinante seco,
Acetofalato de celulose	esterificação	filmógeno
Carboximetilcelulose	esterificação	espessante, agente de revestimento, aglutinante
Croscarmelose	esterificação	desagregante
Etilcelulose	eterificação	filmógeno, agente de revestimento, matriz insolúvel
Ftalato de hidroxipropilmetilcelulose	esterificação e eterificação	filmógeno, agente de revestimento, matriz insolúvel
Hidroxietilcelulose	eterificação	aglutinante seco
Hidroxipropilcelulose	eterificação	espessante, agente de revestimento, aglutinante
Hidroxipropilmetilcelulose	eterificação	espessante, agente de revestimento
Metilcelulose	eterificação	espessante, agente de revestimento, aglutinante

Como fator importante pode ainda ser citada a capacidade de pequenas quantidades de CMCr aglutinarem outros materiais durante a compressão, pela baixa densidade de massa e pela larga extensão de suas partículas. A CMCr possui baixos coeficientes de fricção estático e dinâmico, não necessitando, conseqüentemente, de lubrificante, exceto se usadas substâncias ativas ou outros adjuvantes em proporções superiores a 20% de seu peso (LERK e SUCKER, 1988).

Por ser a CMCr altamente compressível e possuir boas características lubrificantes e desintegrantes, foram feitos experimentos direcionados ao seu uso exclusivamente como diluente e aglutinante em comprimidos contendo fármacos em baixas dosagens (VOGEL, 1992; KOCH, 1990). No entanto, se utilizada em concentrações maiores que 80 %, pode causar diminuição da velocidade da dissolução daquelas substâncias ativas que tenham baixa solubilidade (ÇAPAN *et al.*, 1991; DORTUNÇ e ÇOLAK, 1990). A importância deste adjuvante pode ser medida pelo elevado número de similares oferecidos no mercado após 1980 (LIEBERMAN, 1989; CONDAMINES *et al.*, 1992). O problema da equivalência entre estes produtos tornou-se então fator desencadeador de inúmeras pesquisas (DOELKER *et al.*, 1987, BUENO *et al.*, 1992; 1992; BARICHELLO, 1995).

Entre as classes de adjuvantes tecnológicos essenciais mais comumente empregados em formas farmacêuticas sólidas encontram-se também os lubrificantes, com funções de adequar o fluxo de materiais particulados ou de evitar a aderência dos produtos as partes dos equipamentos (KOCK, 1990). Considerando-se a liofilia das substâncias pertencentes a esta classe, os lubrificantes podem ser classificados em hidrofílicos, como os poligóis de alta massa molecular e o dióxido de silício altamente disperso, e em lipofílicos, como os

estearatos metálicos (ROBLOT-TREUPEL e PUISIEUX, 1986). Esta característica, além de fatores ligados à concentração do adjuvante na formulação e à metodologia de preparação, influencia, entre outros aspectos, a ação de desintegrantes (LAICHER e STANISLAUS, 1989; LERK e SUCKER, 1988; SCHEPKY e FISCHER, 1993).

O dióxido de silício coloidal, também denominado de dióxido de silício altamente disperso, é um adjuvante com múltiplas aplicações na tecnologia farmacêutica (BAUER *et al.*, 1989). Além da alta capacidade adsorvente e absorvente, determinada pela sua elevada superfície específica e pela presença de pares eletrônicos livres, é empregado como espessante, adjuvante em processos de secagem por nebulização e como lubrificante, neste caso agindo como mediador de fluxo (THOMA, 1989). Foi demonstrado recentemente que, numa formulação para cápsulas de gelatina dura, a substituição do dióxido de silício coloidal altamente disperso por estearato de magnésio causou uma redução significativa da biodisponibilidade da hidroclorotiazida, sendo o fator de maior influência sobre essa característica (GUTERRES, 1991).

A questão do intumescimento, embora seja motivo de preocupação desde os primórdios do desenvolvimento de comprimidos, continua sendo um tema atual e com vastos aspectos ainda não esclarecidos, constituindo-se em área que necessita de maior aprofundamento.

2 PARTE EXPERIMENTAL

2.1 MATERIAIS

2.1.1 APARELHOS E EQUIPAMENTOS

- Microscópio óptico Leitz (JENA) equipado com ocular (10X) e objetiva 40/0,65. O nônio existente na ocular foi calibrado através de escala de 1,0 mm com cem divisões
- Volúmetro de compactação J. ENGELSMANN
- Quimógrafo ERMA OPTICAL WORKS
- Equipamento de avaliação de intumescimento

2.1.2 MATÉRIAS-PRIMAS

- Croscarmelose sódica Explocel BLANVER/Cotia/ SP - Lote nº 8015/91
- Celulose microcristalina Avicel PH 101 FMC/Philadelphia - Lote nº 6828
- Celulose microcristalina Avicel PH 102 FMC/Philadelphia - Lote nº 7828
- Celulose microcristalina Microcel MC 101 BLANVER/Cotia, SP - Lote nº 103/91
- Celulose microcristalina Microcel MC 102 BLANVER/Cotia, SP -Lote nº1405/91
- Dióxido de silício coloidal Aerosil 200 DEGUSSA/Frankfurt, Alemanha

2.1.3 REAGENTES

Todos os reagentes utilizados, desde que não especificados diferentemente, possuem grau de pureza pró-análise.

- Ácido clorídrico - MERCK
- Ácido sulfúrico - MERCK
- Hidróxido de sódio - REAGEN

- 1-naftol SR
- Iodo SR

2.2 METODOLOGIA

2.2.1 CARACTERIZAÇÃO DAS MATÉRIAS PRIMAS

2.2.1.1 CROSCARMELOSE SÓDICA

2.2.1.1.1 Identificação (THE UNITED, 1990)

Foi misturado, exatamente 1,0 g de croscarmelose sódica em 50 ml de água. Transferiu-se para tubo de ensaio 1,0 ml da mistura e adicionaram-se 1,0 ml de água e cinco gotas de 1-naftol SR. Inclinou-se o tubo e, cuidadosamente foram acrescentados 2,0 ml de ácido sulfúrico SR até a formação de uma segunda camada. Observou-se o desenvolvimento de coloração na interface.

Na presença de ácido mineral, o carboidrato sofre hidrólise, liberando aldeído, que, em seguida, condensa-se com o 1-naftol, formando o triarilmetano correspondente. Este produto, por oxidação, produz um composto corado de cor violácea.

2.2.1.1.2 Determinação do pH

De acordo com a metodologia descrita pela Farmacopéia Americana 22. ed. (THE UNITED, 1990).

2.2.1.1.3 Determinação da perda por dessecação

De acordo com a metodologia descrita pela Farmacopéia Americana 22. ed. (THE UNITED, 1990).

2.2.1.1.4 Determinação do volume de sedimentação

De acordo com a metodologia descrita pela Farmacopéia Americana 22. ed. (THE UNITED, 1990).

2.2.1.1.5 Determinação do material solúvel em água

De acordo com a metodologia descrita na Farmacopéia Americana 22. ed. (THE UNITED, 1990).

2.2.1.1.6 Análise granulométrica (VOIGT e BORNSCHEIN, 1973)

Foi realizada através da medição das partículas, utilizando-se do diâmetro de Feret, que é definido como a distância existente entre as tangentes traçadas na superfície de projeção de partícula, sendo ambas as tangentes perpendiculares à direção da medição. Foi utilizada a croscarmelose sódica previamente homogeneizada e seca, onde cada determinação corresponde à análise de 300 partículas.

2.2.1.1.7 Determinação do ângulo de repouso

Foi determinado utilizando-se aparelho segundo PARTHIRANA e GUPTA (1976) modificado (fig. 1)). Consiste de um cilindro movel

de vidro ajustado a uma base fixa, acoplado a um motor que, quando acionado, separa o cilindro da base pela ascensão do mesmo. Uma superfície vertical dotada de planilha foi utilizada para registro da elevação do cilindro contendo a amostra (GUTERRES, 1990). Foram realizadas determinações utilizando-se 50,0 g de croscarmelose sódica previamente homogeneizada e seca. As medidas foram feitas diretamente no registro das sombras projetadas segundo a equação :

$$\alpha = \frac{180^\circ - b}{2}$$

onde: α = ângulo de repouso (°)

b = ângulo do ápice do triângulo (°)

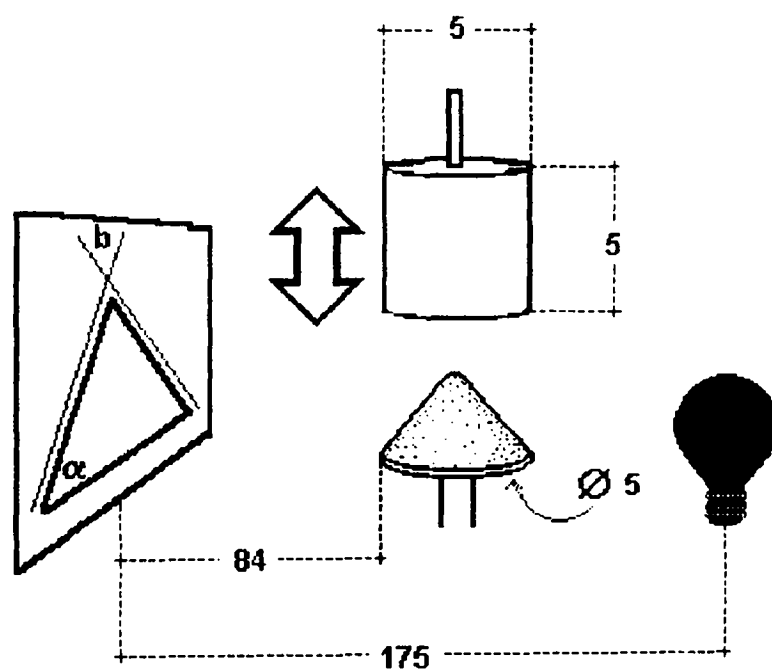


FIGURA 1 - Aparelho para determinação do ângulo de repouso
(dimensões em cm)

2.2.1.1.8 Determinação da densidade bruta e de compactação (VOIGT e BORNSCHEIN, 1973).

Foram pesados cerca de 50,0 g de croscarmelose sódica e transferidos cuidadosamente para uma proveta de 100 ml, para determinação da densidade bruta, através da medida do volume ocupado pelo pó. A densidade de compactação foi determinada em triplicata com o auxílio de volúmetro de compactação (fig. 2). O pó contido na proveta do aparelho foi submetido a 1250 quedas segundo a norma DIN 53194. O ensaio foi repetido até que a diferença entre duas leituras subseqüentes fosse inferior a 2,0 ml.

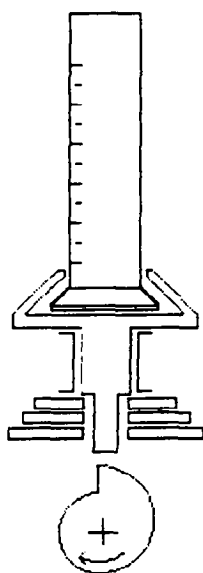


FIGURA 2 - Volúmetro de compactação

2.2.1.1.9 Cálculo do Índice de Compressibilidade (Ic)

O índice foi calculado segundo a equação:

$$Ic = \frac{db}{dc}$$

onde: db = densidade bruta e dc = densidade de compactação

2.2.1.2 CELULOSE MICROCRISTALINA (PH 101, PH 102, MC 101, MC 102)

2.2.1.2.1 Identificação

Para cerca de 0,05 g de celulose microcristalina foram adicionados cerca de 2,0 ml de iodo SR. A mistura foi deixada em repouso por 5 minutos, decantou-se a camada aquosa separada e adicionou-se uma gota de ácido sulfúrico diluído (1:2 v/v) ao resíduo. Observou-se o desenvolvimento de coloração. (THE PHARMACOPOEIA, 1982).

2.2.1.2.2 Determinação do pH

De acordo com a metodologia descrita na Farmacopéia Japonesa 10. ed. (THE PHARMACOPOEIA, 1982)

2.2.1.2.3 Determinação da perda por dessecação

De acordo com metodologia descrita pela Farmacopéia Americana 22. ed. (THE UNITED, 1990).

2.2.1.2.4 Determinação de material solúvel em água

De acordo com a metodologia descrita na Farmacopéia Americana 22. ed. (THE UNITED, 1990).

2.2.1.2.5 Determinação da densidade bruta e de compactação

Foram determinadas de acordo com a metodologia descrita no item 2.2.1.1.8., utilizando-se 25,0 g para cada celulose microcristalina.

2.2.1.3 DIÓXIDO DE SILÍCIO COLOIDAL

2.2.1.3.1 Identificação

De acordo com a metodologia descrita na Farmacopéia Americana 22. ed. (THE UNITED, 1990).

2.2.1.3.2 Determinação do pH

De acordo com a metodologia descrita na Farmacopéia Americana 22. ed. (THE UNITED, 1990).

2.2.1.3.3 Determinação da perda por dessecação

Foi determinada utilizando-se metodologia descrita na Farmacopéia Americana 22. ed. (THE UNITED, 1990).

2.2.1.3.4 Determinação do ângulo de repouso

De acordo com a metodologia descrita no item 2.2.1.1.7 (p. 19), utilizando-se 5,0 g de dióxido de silício coloidal.

2.2.1.3.5 Determinação da densidade bruta e de compactação

De acordo com a metodologia descrita no item 2.2.1.1.8, utilizando-se 5,0 g de dióxido de silício coloidal.

2.2.2 AVALIAÇÃO DO APARELHO DE INTUMESCIMENTO

O equipamento (fig. 3) foi adaptado a partir de um aparelho de Enslin modificado para a determinação do poder de absorção de líquido por pós, o qual consiste de um reservatório de líquido (A) e uma torneira de três vias (B) conectada a uma pipeta graduada de 5 ml com divisões em décimos de mililitro (C). O recipiente está unido ao tubo de medição (E). Foram testados quatro tubos. Os tubos 1 e 2 possuíam diâmetro interno de 9,7 mm, com filtros de vidro sinterizado preparados com material de granulometria média de 0,130 mm e com espessura de 2,3 mm para o tubo 1 e de 3,2 mm para o tubo 2. Os tubos 3 e 4, com diâmetro interno de 9,5 mm, apresentavam filtros preparados com material de granulometria média de 0,250 mm, onde ambas as placas de filtro possuíam espessura de 4,3 mm. Embora a granulometria e espessura dos aparelhos 3 e 4 fossem iguais, a fabricação do aparelho foi realizada artesanalmente não podendo-se afirmar que tais granulometrias fossem iguais e sim semelhantes. Para o

nivelamento da fase líquida, os tubos de medições possuíam uma válvula de escape (F). Para o registro gráfico foi montado sistema de braços articulados. Uma das extremidades apoiava-se, sem pressão sobre o leito de pó e a outra, com uma caneta, apoiava-se no papel de um quimógrafo.

Neste aparelho foram verificados o aumento do volume do material empacotado e o poder de absorção de líquidos. Os dados foram obtidos através de avaliação por registro gráfico do aumento do volume em função do tempo de contato. Foi considerado como atingido o tempo de equilíbrio quando duas leituras diferiam entre si por valor inferior a 2 %. Para a confecção das tabelas e cálculos, os valores de intumescimento foram retirados diretamente do registro gráfico dos testes com auxílio de paquímetro

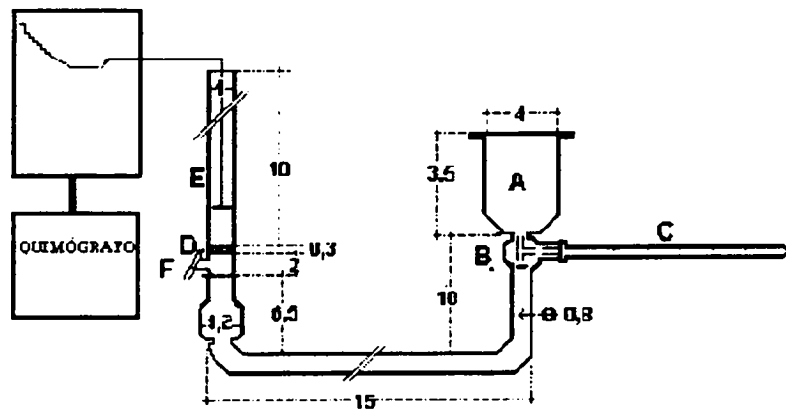


FIGURA 3 - Esquema do aparelho de determinação do poder de intumescimento (medidas em cm).

2.2.3 AVALIAÇÃO DO PODER DE INTUMESCIMENTO DA CROSCARMELOSE SÓDICA

O adjuvante (croscarmelose sódica) foi utilizado sem tratamento prévio. Cerca de 450,0 mg do superdesintegrante foram colocados no tubo de medição do equipamento e compactados em volúmetro de compactação, através de 1250 quedas. A seguir o tubo de medição foi conectado ao equipamento e, nas temperaturas de 25 °C ou 37 °C, foram determinados o consumo de água ou HCl 0,1 N total e o acréscimo da altura da coluna de pó compactado em função do tempo. Estes valores foram empregados para o cálculo do acréscimo de volume.

2.2.4 AVALIAÇÃO DO EFEITO DA CROSCARMELOSE SÓDICA E DIÓXIDO DE SILÍCIO COLOIDAL SOBRE O PODER DE INTUMESCIMENTO DAS CELULOSES MICROCRISTALINAS

Os adjuvantes foram misturados em concentrações usuais de emprego em formas farmacêuticas sólidas, como descrito na tabela 4. As substâncias foram utilizadas sem tratamento prévio.

TABELA 4 - Composição das misturas de croscarmelose sódica (CCS) e dióxido de silício coloidal (DSC) com celulosas microcristalinas utilizadas na avaliação do volume de intumescimento

COMBINAÇÃO	COMPOSIÇÃO (% m/m)					
	PH 101	PH 102	MC 101	MC 102	CCS	DSC
01	-	-	-	-	100,0	-
02	100,0	-	-	-	-	-
03	-	100,0	-	-	-	-
04	-	-	100,0	-	-	-
05	-	-	-	100,0	-	-
06	98,0	-	-	-	2,0	-
07	-	98,0	-	-	2,0	-
08	-	-	98,0	-	2,0	-
09	-	-	-	98,0	2,0	-
10	99,7	-	-	-	-	0,3
11	-	99,7	-	-	-	0,3
12	-	-	99,7	-	-	0,3
13	-	-	-	99,7	-	0,3
14	97,7	-	-	-	2,0	0,3
15	-	97,7	-	-	2,0	0,3
16	-	-	97,7	-	2,0	0,3
17	-	-	-	97,7	2,0	0,3

2.2.5 ANÁLISE FATORIAL

Foram estudados, através de análise fatorial, os fatores área, espessura e porosidade do filtro de vidro sinterizado, tomando-se como medida a granulometria do material de fabrico do vidro já que esta determina sua porosidade, a temperatura e a característica do meio.

2.2.5.1 EFEITO DOS FATORES DE CONSTRUÇÃO E DE CARACTERÍSTICAS DO MEIO

Escolheram-se três fatores a serem utilizados no projeto fatorial. Para cada um dos fatores foram estabelecidos dois níveis, (1) e (2), exceto para o fator "B", o qual recebeu quatro níveis. Foram empregadas 84 repetições como número de observações no grupo de dados.

Fator A: meio: H₂O (1) e HCl 0,1 N (2)

Fator B: tubos de medição: 1, 2, 3 e 4, correspondendo aos AP1 a AP4

Fator C: temperatura: 25 °C (1) e 37 °C (2)

Foi utilizada a CCS como substância modelo

Para avaliação estatística foi empregada análise fatorial 4x2x2 através do programa STATISTICAL ANALYSIS SYSTEM.

2.2.5.2 EFEITO DOS ADJUVANTES SOBRE O PODER DE INTUMESCIMENTO DAS CELULOSES MICROCRISTALINAS

Com o objetivo de avaliar e de comparar o efeito da croscarmelose sódica (CCS) e do dióxido de silício coloidal (DSC) sobre as quatro celulosas microcristalinas (CMCr) foram estabelecidos quatro grupos de experimentos fatoriais 2^3 , de acordo com os fatores e níveis apresentados na tab. 5.

TABELA 5 - Fatores e níveis empregados na análise fatorial 2^3

FATOR	NÍVEIS PARA OS GRUPOS							
	GRUPO I		GRUPO II		GRUPO III		GRUPO IV	
	+	-	+	-	+	-	+	-
A(CMCr)	PH 101	MC 101	PH 102	MC 102	PH 101	PH 102	MC 101	MC 102
B(CCS)	presente	ausente	presente	ausente	presente	ausente	presente	ausente
C(DSC)	presente	ausente	presente	ausente	presente	ausente	presente	ausente

O experimento foi montado de acordo com o modelo geral, delineado na tab. 6 e consoante às combinações da tab. 4 (p. 27), em função do volume final de intumescimento no tubo de medição 1 (AP1), em água, a 37 °C. Os resultados foram avaliados quanto aos efeitos principais e interações dos fatores, considerando o sinal e a grandeza dos mesmos (YATES, 1937). A significância dos fatores, da interação dos fatores, da variação entre grupos e dentro dos grupos foi avaliada através de análise de variância (ANOVA).

TABELA 6 - Tratamento geral para a avaliação da análise fatorial

	FATOR			COMBINAÇÕES			
	A	B	C	I	II	III	IV
(1)	H ₂ O	1,2	25	-	-	-	-
a	HCl 0,1 N	1,2	25	+	+	+	+
b	H ₂ O	3,4	25	-	-	-	-
ab	HCl 0,1 N	3,4	25	+	+	+	+
c	H ₂ O	1,2	37	-	-	-	-
ac	HCl 0,1 N	1,2	37	+	+	+	+
bc	H ₂ O	3,4	37	-	-	-	-
abc	HCl 0,1 N	3,4	37	+	+	+	+

Para a avaliação comparativa entre as quatro celulosas (PH 101, PH 102, MC 101 e MC 102) com a croscarmelose sódica e o dióxido de silício coloidal, escolheram-se três fatores a serem utilizados no projeto fatorial. Para cada um dos fatores, foram estabelecidos dois níveis (1) e (2), exceto para o fator "A" para o qual recebeu quatro níveis de cujos contrastes resultaram 105 repetições como número de observações no grupo de dados.

Fator A: CELULOSE: PH 101 (1), MC 101 (2), PH 102 (3) e MC 102 (4)

Fator B: CROSCARMELOSE SÓDICA: ausente (1) e presente (2)

Fator C: DIÓXIDO DE SILÍCIO COLOIDAL: ausente (1) e presente (2)

Para avaliação estatística foi empregada análise fatorial 4x2x2 através do programa MSUSTAT.

2.2.6 AVALIAÇÃO DA CINÉTICA DE INTUMESCIMENTO

Para a avaliação da cinética de intumescimento foram empregados os dados dos experimentos descritos na tab. 4 (p. 26).

A análise da adequação dos modelos matemáticos à cinética de intumescimento foi realizada através do programa analisador de pontos AP2 - V.2.5, desenvolvido no Departamento de Estatística da UFRGS.

3 RESULTADOS

3.1 CROSCARMELOSE SÓDICA

3.1.1 CARACTERÍSTICAS FÍSICO-QUÍMICAS

TABELA 7 - Características físico-químicas da croscarmelose sódica.

Determinação	Especificações	Resultados
Identificação	cor vermelha violácea na interface	conforme
pH	entre 5,5 e 7,0	5,8
Volume de sedimentação	entre 10,0 e 30,0 ml	16,6 ml
Perda por dessecação	no máximo 10,0 %	0,06 %
Material solúvel em água	entre 1,0 e 10,0 %	0,21 %

3.1.2 CARACTERÍSTICAS TECNOLÓGICAS

3.1.2.1 Determinações tecnológica

TABELA 8 - Características tecnológicas da croscarmelose sódica.

Determinações	Resultados			
	n	valor	±s	CV %
Densidade bruta	3	0,556 g/ml	0,0	0,0
Densidade de compactação	3	0,754 g/ml	0,00652	0,87
Índice de compressibilidade	-	0,737 g/ml	-	-
Ângulo de repouso	5	60,3°	1,287	2,14

TABELA 9 - Avaliação granulométrica da croscarmelose sódica.

Classe granulométrica (mm)	f	f %
0,000 - 0,019	168	56,0
0,020 - 0,039	33	11,0
0,040 - 0,059	9	3,0
0,060 - 0,079	29	9,7
0,080 - 0,099	21	7,0
0,100 - 0,119	17	5,8
0,120 - 0,139	13	4,3
0,140 - 0,159	7	2,3
0,160 - 0,179	1	0,3
0,180 - 0,199	1	0,3
0,200 - 0,219	1	0,3

3.2 CELULOSE MICROCRISTALINA PH 101

3.2.1 CARACTERÍSTICAS FÍSICO-QUÍMICAS

TABELA 10 - Características físico-químicas da celulose microcristalina PH 101.

Determinação	Especificações	Resultados
Identificação	dispersão branca opaca, livre de bolhas, que não forma líquido sobrenadante na superfície	conforme
pH	entre 5,5 e 7,0	5,7
Perda por dessecação	no máximo 5,0 %	0,06 %
Material solúvel em água	entre 0,16 e 0,24 %	0,17 %

3.2.2 CARACTERÍSTICAS TECNOLÓGICAS

3.2.2.1 Determinações tecnológica

TABELA 11 - Características tecnológicas da celulose microcristalina PH 101.

Determinações	Resultados			
	n	Valor	±s	CV %
Densidade bruta	3	0,317 g/ml	0,0	0,0
Densidade de compactação	3	0,458 g/ml	0,464	1,01
Índice de compressibilidade	-	0,692 g/ml	-	-
Ângulo de repouso	5	62,95°	2,0872	3,32

TABELA 12 - Avaliação granulométrica da PH 101.

Classe granulométrica (mm)	f	f %
0,000 - 0,019	115	38,3
0,020 - 0,039	89	29,7
0,040 - 0,059	38	12,7
0,060 - 0,079	31	10,3
0,080 - 0,099	7	2,3
0,100 - 0,119	9	3,0
0,120 - 0,139	5	1,7
0,140 - 0,159	1	0,3
0,160 - 0,179	3	1,0
0,200 - 0,219	2	0,7

3.3 CELULOSE MICROCRISTALINA PH 102

3.3.1 CARACTERÍSTICAS FÍSICO-QUÍMICAS

TABELA 13 - Características físico-químicas da celulose microcristalina PH 102.

Determinação	Especificações	Resultados
Identificação	dispersão branca opaca, livre de bolhas, que não forma líquido sobrenadante na superfície	conforme
pH	entre 5,5 e 7,0	6,4
Perda por dessecação	no máximo 5,0 %	0,3 %
Material solúvel em água	entre 0,16 e 0,24 %	0,11 %

3.3.2 CARACTERÍSTICAS TECNOLÓGICAS

3.3.2.1 Determinações tecnológicas

TABELA 14 - Características tecnológicas da celulose microcristalina PH 102.

Determinações	Resultados			
	n	Valor	$\pm s$	CV %
Densidade bruta	3	0,305 g/ml	0,0	0,0
Densidade de compactação	3	0,394 g/ml	0,003	0,76
Índice de compressibilidade	-	0,774 g/ml	-	-
Ângulo de repouso	5	61,5°	2,986	4,86

TABELA 15 - Avaliação granulométrica da PH 102.

Classe granulométrica (mm)	f	f %
0,000 - 0,019	123	41,0
0,020 - 0,039	95	31,7
0,040 - 0,059	24	8,0
0,060 - 0,079	18	6,0
0,080 - 0,099	8	2,7
0,100 - 0,119	11	3,7
0,120 - 0,139	8	2,7
0,140 - 0,159	6	2,0
0,160 - 0,179	1	0,3
0,200 - 0,219	4	1,3
0,240 - 0,259	1	0,3
0,340 - 0,359	1	0,3

3.4 CELULOSE MICROCRISTALINA MC 101

3.4.1 CARACTERÍSTICAS FÍSICO-QUÍMICAS

TABELA 16 - Características físico-químicas da celulose microcristalina MC101.

Determinação	Especificações	Resultados
Identificação	dispersão branca opaca, livre de bolhas, que não forma líquido sobrenadante na superfície	conforme
pH	entre 5,5 e 7,0	6,7
Perda por dessecação	no máximo 5,0 %	0,04 %
Material solúvel em água	entre 0,16 e 0,24 %	0,32 %

3.4.2 CARACTERÍSTICAS TECNOLÓGICAS

3.4.2.1 Determinações tecnológicas

TABELA 17 - Características tecnológicas da celulose microcristalina MC 101.

Determinações	Resultados			
	n	Valor	±s	CV %
Densidade bruta	3	0,278 g/ml	0,0	0,0
Densidade de compactação	3	0,462 g/ml	0,00235	0,51
Índice de compressibilidade	-	0,602 g/ml	-	-
Ângulo de repouso	5	64,0°	3,708	5,79

TABELA 18 - Avaliação granulométrica da MC 101.

Classe granulométrica (mm)	f	f %
0,000 - 0,019	75	25,0
0,020 - 0,039	92	30,7
0,040 - 0,059	50	16,7
0,060 - 0,079	28	9,3
0,080 - 0,099	24	8,0
0,100 - 0,119	13	4,3
0,120 - 0,139	7	2,3
0,140 - 0,159	2	0,7
0,160 - 0,179	1	0,3
0,180 - 0,199	3	1,0
0,220 - 0,239	3	1,0
0,240 - 0,259	2	0,7

3.5 CELULOSE MICROCRISTALINA MC 102

3.5.1 CARACTERÍSTICAS FÍSICO-QUÍMICAS

TABELA 19 - Características físico-químicas da celulose microcristalina MC102.

Determinação	Especificações	Resultados
Identificação	dispersão branca opaca, livre de bolhas, que não forma líquido sobrenadante na superfície	conforme
pH	entre 5,5 e 7,0	6,5
Perda por dessecação	no máximo 5,0 %	0,05 %
Material solúvel em água	entre 0,16 e 0,24 %	0,06 %

3.5.2 CARACTERÍSTICAS TECNOLÓGICAS

3.5.2.1 Determinações tecnológicas

TABELA 20 - Características tecnológicas da celulose microcristalina MC 102.

Determinações	Resultados			
	n	Valor	±s	CV %
Densidade bruta	3	0,305 g/ml	0,004	1,39
Densidade de compactação	3	0,479 g/ml	0,00667	1,46
índice de compressibilidade	-	0,637 g/ml	-	-
Ângulo de repouso	5	63,0°	1,961	3,11

TABELA 21 - Avaliação granulométrica da MC 102.

Classe granulométrica (mm)	f	f %
0,000 - 0,019	47	15,7
0,020 - 0,039	87	29,0
0,040 - 0,059	41	13,7
0,080 - 0,099	23	7,7
0,100 - 0,119	19	6,3
0,140 - 0,159	10	3,3
0,160 - 0,179	5	1,7
0,180 - 0,199	4	1,3
0,200 - 0,219	2	0,7
0,240 - 0,259	3	1,0
0,260 - 0,279	1	0,3
0,360 - 0,379	1	0,3
0,380 - 0,399	1	0,3

3.6 DIÓXIDO DE SILÍCIO COLOIDAL

3.6.1 CARACTERÍSTICAS FÍSICO-QUÍMICAS

TABELA 22 - Características físico-químicas do dióxido de silício coloidal.

Determinação	Especificações	Resultados
Identificação	cor amarelo intenso é produzida	conforme
pH	entre 5,5 e 7,0	3,6
perda por dessecação	no máximo 2,50 %	0,05 %

3.6.2 CARACTERÍSTICAS TECNOLÓGICAS

3.6.2.1 Determinações tecnológicas.

TABELA 23 - Características tecnológicas da dióxido de silício coloidal.

Determinações	Resultados			
	n	Valor	±s	CV %
Densidade bruta	3	0,045 g/ml	0,0	0,0
Densidade de compactação	3	0,053 g/ml	0,00064	1,21
índice de compressibilidade	-	0,849 g/ml	-	-
Ângulo de repouso	5	53,5°	4,765	8,89

3.7 CARACTERÍSTICAS TECNOLÓGICAS DAS COMBINAÇÕES.

TABELA 24 - Características tecnológicas da combinação da celulose microcristalina PH 101 com croscarmelose sódica.

Determinações	Resultados			
	n	Valor	±s	CV %
Densidade bruta	3	0,300 g/ml	0,0139	4,65
Densidade de compactação	3	0,372 g/ml	0,0117	3,14
Índice de compressibilidade	-	0,806 g/ml	-	-

TABELA 25 - Características tecnológicas da combinação da celulose microcristalina PH 102 com croscarmelose sódica.

Determinações	Resultados			
	n	Valor	±s	CV %
Densidade bruta	3	0,307 g/ml	0,00214	0,70
Densidade de compactação	3	0,375 g/ml	0,00867	2,31
Índice de compressibilidade	-	0,819 g/ml	-	-

TABELA 26 - Características tecnológicas da combinação da celulose microcristalina MC 101 com croscarmelose sódica.

Determinações	Resultados			
	n	Valor	±s	CV %
Densidade bruta	3	0,283 g/ml	0,00185	0,66
Densidade de compactação	3	0,370 g/ml	0,01003	2,71
Índice de compressibilidade	-	1,048 g/ml	-	-

TABELA 27 - Características tecnológicas da combinação da celulose microcristalina MC 102 e croscarmelose sódica.

Determinações	Resultados			
	n	Valor	±s	CV %
Densidade bruta	3	0,304 g/ml	0,00214	0,70
Densidade de compactação	3	0,399 g/ml	0,02315	5,79
Índice de compressibilidade	-	0,762 g/ml	-	-

TABELA 28 - Características tecnológicas da combinação da celulose microcristalina PH 101 com dióxido de silício coloidal.

Determinações	Resultados			
	n	Valor	±s	CV %
Densidade bruta	3	0,275 g/ml	0,0023	0,84
Densidade de compactação	3	0,386 g/ml	0,0247	6,41
Índice de compressibilidade	-	0,712 g/ml	-	-

TABELA 29 - Características tecnológicas da combinação da celulose microcristalina PH102 com dióxido de silício coloidal.

Determinações	Resultados			
	n	Valor	±s	CV %
Densidade bruta	3	0,311 g/ml	0,0056	1,81
Densidade de compactação	3	0,371 g/ml	0,0121	3,26
Índice de compressibilidade	-	0,838 g/ml	-	-

TABELA 30 - Características tecnológicas da combinação da celulose microcristalina MC 101 com dióxido de silício coloidal.

Determinações	Resultados			
	n	Valor	±s	CV %
Densidade bruta	3	0,282 g/ml	0,0018	0,65
Densidade de compactação	3	0,418 g/ml	0,0054	1,28
Índice de compressibilidade	-	0,675 g/ml	-	-

TABELA 31 - Características tecnológicas da combinação de celulose microcristalina MC 102 e dióxido de silício coloidal.

Determinações	Resultados			
	n	Valor	±s	CV %
Densidade bruta	3	0,296 g/ml	0,0020	0,68
Densidade de compactação	3	0,412 g/ml	0,0105	2,54
Índice de compressibilidade	-	0,718 g/ml	-	-

TABELA 32 - Características tecnológicas da combinação contendo celulose micricristalina PH 101, croscarmelose sódica e dióxido de silício coloidal.

Determinações	Resultados			
	n	Valor	±s	CV %
Densidade bruta	3	0,303 g/ml	0,00928	3,07
Densidade de compactação	3	0,375 g/ml	0,00329	0,88
Índice de compressibilidade	-	0,808 g/ml	-	-

TABELA 33 - Características tecnológicas da combinação contendo celulose microcristalina PH 102, croscarmelose sódica e dióxido de silício coloidal.

Determinações	Resultados			
	n	Valor	±s	CV %
Densidade bruta	3	0,319 g/ml	0,00237	0,74
Densidade de compactação	3	0,382 g/ml	0,00779	2,04
Índice de compressibilidade	-	0,835 g/ml	-	-

TABELA 34 - Características tecnológicas da combinação contendo celulose microcristalina MC 101, croscarmelose sódica e dióxido de silício coloidal.

Determinações	Resultados			
	n	Valor	±s	CV %
Densidade bruta	3	0,282 g/ml	0,00185	0,65
Densidade de compactação	3	0,385 g/ml	0,00154	3,99
Índice de compressibilidade	-	0,732 g/ml	-	-

TABELA 35 - Características tecnológicas da combinação da celulose microcristalina MC 102 com croscarmelose sódica e dióxido de silício coloidal.

Determinações	Resultados			
	n	Valor	±s	CV %
Densidade bruta	3	0,313 g/ml	0,00390	1,25
Densidade de compactação	3	0,419 g/ml	0,00803	1,92
Índice de compressibilidade	-	0,747 g/ml	-	-

3.8 AVALIAÇÃO DA CROSCARMELOSE SÓDICA (CCS) NOS TUBOS DE MEDIÇÃO DE 1 A 4 EM ÁGUA E HCl 0,1 N NAS TEMPERATURAS DE 37 °C E 25 °C.

Para esta tabela e as seguintes estão representados o volume de intumescimento médio, o desvio padrão e, entre parênteses, o coeficiente de variação percentual.

TABELA 36 - Volume do intumescimento (mm^3) da CCS, em função do tempo (t), determinado nos AP1 a AP4, em água, a temperatura de 37 °C .

t (min)	Tubos de Medição			
	1	2	3	4
1	1,19 \pm 0,544 (45,91)	1,58 \pm 0,296 (18,68)	2,50 \pm 0,198 (7,91)	1,87 \pm 0,430 (22,94)
2	1,78 \pm 0,593 (33,33)	2,50 \pm 0,208 (8,33)	3,37 \pm 0,313 (9,28)	2,76 \pm 0,520 (18,79)
3	2,29 \pm 0,686 (29,97)	3,10 \pm 0,191 (6,18)	4,16 \pm 0,111 (2,66)	3,42 \pm 0,490 (14,33)
4	2,77 \pm 0,657 (23,68)	3,56 \pm 0,223 (6,26)	4,47 \pm 0,063 (1,41)	4,12 \pm 0,162 (3,92)
5	3,19 \pm 0,701 (22,00)	3,97 \pm 0,281 (7,08)	4,52 \pm 0,095 (2,11)	4,27 \pm 0,233 (5,46)
7	--	--		4,41 \pm 0,104 (2,35)
10	4,56 \pm 0,663 (14,55)	5,16 \pm 0,269 (5,21)		
11	--	5,18 \pm 0,267 (5,17)		
15	5,07 \pm 0,288 (5,69)			
18	5,20 \pm 0,193 (3,71)			

Tubo de medição 1 n = 7,
 Tubo de medição 3 n = 5,

Tubo de medição 2 n = 7,
 Tubo de medição 4 n = 5.

TABELA 37 - Volume do intumescimento (mm^3) da CCS, em função do tempo (t), determinado nos AP1 a AP4, em água a temperatura de 25 °C.

t (min)	Tubos de Medição			
	1	2	3	4
1	--	--	2,09 \pm 0,409 (19,64)	1,85 \pm 0,471 (25,47)
2	0,96 \pm 0,565 (58,75)	--	2,99 \pm 0,345 (11,52)	2,72 \pm 0,561 (20,65)
3	--	--	3,66 \pm 0,365 (9,96)	3,31 \pm 0,624 (18,89)
4	2,07 \pm 0,714 (34,54)	--	4,11 \pm 0,331 (8,05)	3,76 \pm 0,599 (15,97)
5	--	--	4,29 \pm 0,197 (4,59)	4,09 \pm 0,363 (8,88)
7	--	--	4,40 \pm 0,227 (5,16)	4,33 \pm 0,51 (3,49)
8	2,82 \pm 0,625 (22,12)	--		
10	4,00 \pm 0,525 (13,11)	2,31 \pm 0,128 (5,3)		
14	4,65 \pm 0,350 (7,54)	--		
20	4,99 \pm 0,139 (2,75)	3,17 \pm 0,141 (4,5)		
30		3,82 \pm 0,219 (5,73)		
40		4,18 \pm 0,208 (4,99)		
50		4,42 \pm 0,136 3,07)		
60		4,45 \pm 0,093 (2,09)		

Tubo de medição 1 n = 7, Tubo de medição 2 n = 7.
Tubo de medição 3 n = 5, Tubo de medição 4 n = 5.

TABELA 38 - Volume do intumescimento (mm^3) da CCS, em função do tempo (t), determinado nos AP1 a AP4, em HCl 0,1 N, a temperatura de 37 °C.

t (min)	Tubos de Medição			
	1	2	3	4
1	0,99 \pm 0,269 (27,10)	--	2,29 \pm 0,323 (14,13)	2,07 \pm 0,469 (22,66)
2	1,88 \pm 0,65 (14,07)	1,14 \pm 0,251 (22,11)	3,23 \pm 0,267 (8,28)	3,04 \pm 0,476 (15,64)
3	2,54 \pm 0,270 (10,64)	--	3,51 \pm 0,186 (5,27)	3,53 \pm 0,326 (9,25)
4	3,03 \pm 0,226 (8,79)	1,91 \pm 0,290 (15,12)	3,54 \pm 0,199 (5,65)	3,66 \pm 0,201 (5,49)
5	3,39 \pm 0,227 (6,68)	--		3,68 \pm 0,169 (4,61)
6	--	2,44 \pm 0,403 (16,51)		
9	3,84 \pm 0,073 (1,89)	--		
10		3,26 \pm 0,32 (10,11)		
16		3,36 \pm 0,499 (14,87)		
30		3,58 \pm 0,100 (2,80)		
		Tubo de medição 1 n = 6, Tubo de medição 3 n = 4,		Tubo de medição 2 n = 7, Tubo de medição 4 n = 4.

TABELA 39 - Volume do intumescimento (mm^3) da CCS em função do tempo (t), determinado nos AP1 a AP4, em HCl 0,1 N, a temperatura de 25 °C.

t (min)	Tubos de Medição			
	1	2	3	4
1	1,02 \pm 0,328 (32,15)	--	2,27 \pm 0,080 (3,4)	1,82 \pm 0,44 (7,93)
2	1,38 \pm 0,594 (43,06)	--	3,22 \pm 0,118 (3,67)	2,74 \pm 0,046 (1,67)
3	2,23 \pm 0,365 (16,39)	--	3,59 \pm 0,137 (3,83)	3,34 \pm 0,084 (2,51)
4	2,32 \pm 0,691 (29,74)	--	3,61 \pm 0,100 (2,78)	3,59 \pm 0,087 (2,43)
5	2,97 \pm 0,371 (12,9)	1,66 \pm 0,320 (19,39)		
10	3,69 \pm 0,521 (14,09)	2,56 \pm 0,410 (16,19)		
15	--	3,14 \pm 0,337 (10,76)		
20	3,95 \pm 0,131 (3,33)	3,36 \pm 0,161 (4,81)		
25		3,41 \pm 0,165 (4,83)		

Tubo de medição 1 n = 7,
Tubo de medição 3 n = 4,

Tubo de medição 2 n = 7,
Tubo de medição 4 n = 4.

3.9 ANÁLISE FATORIAL

TABELA 40 - Análise da variância dos tratamentos.

FONTE	GL	SQ	QM	F	Pr > F
Tratamento	15	32,6926	2,1795	89,66	0,0001
Erro	68	1,6530	0,0243		
Total	83	34,3456			

TABELA 41 - Análise da variância dos efeitos.

FONTE	GL	SQ	QM	F	Pr > F
Meio	1	21,5418	21,5418	886,16	0,0001
Tubo	3	3,6442	1,2147	49,97	0,0001
Meio X tubo	3	1,1496	0,3832	15,76	0,0001
Temp	1	0,4629	0,4629	19,04	0,0001
Meio X temp	1	0,3316	0,3316	13,64	0,0004
Tubo X temp	3	0,7060	0,2353	9,68	0,0001
MeioXtuboXtemp	3	0,1804	0,0601	2,47	0,0690

TABELA 42 - Análise da variância dos contrastes.

CONTRASTE	GL	SQ	QM	F	Pr > F
Tubo 12x34 em água	1	2,9846	2,9846	122,78	0,0001
Tubo 12x34 em HCl 0,1 N	1	0,0589	0,0589	2,42	0,1241 ^{NS}
Tubo 1x2 em água	1	0,4770	0,4770	19,62	0,0001
Tubo 1x2 em HCl 0,1 N	1	1,0964	1,0964	45,10	0,0001
Tubo 12x34 a 25 °C	1	0,4104	0,4104	16,88	0,0001
Tubo 12x34 a 37 °C	1	1,7834	1,7834	73,36	0,0001
Tubo 1x2 a 25 °C	1	1,7992	1,7992	74,01	0,0001
Tubo 1x2 a 37 °C	1	0,1306	0,1306	5,37	0,0235

3.10 AVALIAÇÃO DO INTUMESCIMENTO DAS CELULOSES MICROCRISTALINAS (CMCr)

TABELA 43 - Volume do intumescimento (mm^3) da CMCr PH 101, em função do tempo (t), determinado nos AP1 e AP2, em água e HCl 0,1 N, a temperatura de 37 °C.

t (min)	Água		HCl 0,1 N	
	Tubos de medição		Tubos de medição	
	1	2	1	2
1	--	0,11 \pm 0,025 (22,9)	0,15 \pm 0,047 (30,99)	--
2	--	0,19 \pm 0,066 (34,36)	0,23 \pm 0,070 (30,77)	0,13 \pm 0,026 (20,71)
3	0,13 \pm 0,075 (57,74)	0,29 \pm 0,11 (37,49)	--	0,21 \pm 0,028 (13,09)
4	--	0,37 \pm 0,091 (24,85)	0,25 \pm 0,043 (17,12)	0,24 \pm 0,037 (15,15)
5	0,21 \pm 0,116 (54,15)	0,41 \pm 0,069 (16,89)	--	0,27 \pm 0,044 (16,21)
7	0,28 \pm 0,102 (35,92)	0,44 \pm 0,051 (11,69)	--	0,29 \pm 0,042 (14,24)
9	0,35 \pm 0,098 (28,36)		--	
10	--		0,27 \pm 0,031 (11,26)	
15	0,47 \pm 0,035 (7,53)			

Tubo de medição 1 n = 7 Tubo de medição 1 n = 6
 Tubo de medição 2 n = 7 Tubo de medição 2 n = 6

TABELA 44 - Volume do intumescimento (mm^3) da CMCr PH 102, em função do tempo (t), determinado nos AP1 e AP2, em água e HCl 0,1 N, a temperatura de 37 °C.

t (min)	Água		HCl 0,1 N	
	Tubos de Medição		Tubos de Medição	
	1	2	1	2
1	--	--	0,12 \pm 0,026 (22,05)	--
2	--	--	0,24 \pm 0,045 (18,82)	0,10 \pm 0,016 (15,80)
3	0,14 \pm 0,070 (50,83)	0,16 \pm 0,066 (41,46)	0,25 \pm 0,031 (11,85)	0,17 \pm 0,013 (8,08)
4	0,15 \pm 0,029 (23,09)	0,17 \pm 0,084 (47,59)	0,26 \pm 0,038 (14,50)	0,23 \pm 0,022 (9,76)
5	0,21 \pm 0,130 (62,09)	0,23 \pm 0,098 (42,97)		0,28 \pm 0,012 (4,20)
7	0,29 \pm 0,105 (35,68)	0,34 \pm 0,129 (38,22)		0,29 \pm 0,028 (9,52)
9	0,39 \pm 0,096 (24,18)	0,40 \pm 0,096 (24,01)		
14	0,51 \pm 0,021 (4,06)	0,48 \pm 0,028 (5,69)		
	Tubo de medição 1 n = 7 Tubo de medição 2 n = 7		Tubo de medição 1 n = 6 Tubo de medição 2 n = 6	

TABELA 45 - Volume do intumescimento (mm^3) da CMCr MC 101, em função do tempo (t), determinado nos AP1e AP2, em água e HCl 0,1 N, a temperatura de 37 °C.

t (min)	Água		HCl 0,1 N	
	Tubos de Medição		Tubos de Medição	
	1	2	1	2
1	0,16 \pm 0,109 (69,62)	--	0,13 \pm 0,034 (26,27)	--
2	0,19 \pm 0,085 (42,99)	0,14 \pm 0,109 (79,97)	0,26 \pm 0,017 (6,44)	--
3	0,28 \pm 0,084 (30,38)	0,22 \pm 0,122 (54,63)		0,12 \pm 0,008 (7,09)
4	0,33 \pm 0,108 (32,86)	0,32 \pm 0,114 (36,08)		0,16 \pm 0,021 (13,16)
5	--	0,43 \pm 0,113 (26,11)		0,18 \pm 0,025 (13,48)
6	--	--		0,23 \pm 0,036 (15,71)
7	0,35 \pm 0,118 (33,31)	--		0,27 \pm 0,024 (9,05)
8		0,48 \pm 0,088 (18,11)		--
10				0,31 \pm 0,029 (9,41)

Tubo de medição 1 n = 7 Tubo de medição 1 n = 6
 Tubo de medição 2 n = 7 Tubo de medição 2 n = 6

TABELA 46 - Volume do intumescimento (mm^3) da CMCr MC 102, em função do tempo (t), determinado nos AP1 e AP2, em água e HCl 0,1 N, a temperatura de 37 °C.

t (min)	Água		HCl 0,1 N	
	Tubos de Medição		Tubos de Medição	
	1	2	1	2
1	0,10 \pm 0,039 (38,73)	0,22 \pm 0,137 (62,68)	0,17 \pm 0,038 (21,93)	--
2	0,18 \pm 0,070 (39,65)	0,32 \pm 0,209 (66,06)	0,31 \pm 0,026 (8,41)	--
3	0,25 \pm 0,125 (49,91)	0,48 \pm 0,129 (26,92)		--
4	--	--		0,19 \pm 0,049 (26,62)
5	0,44 \pm 0,190 (43,39)	0,55 \pm 0,208 (37,65)		
6	--	--		0,26 \pm 0,067 (25,53)
8	--	--		0,32 \pm 0,033 (10,24)
10	--	--		0,34 \pm 0,018 (5,37)
11	0,67 \pm 0,059 (8,79)	0,63 \pm 0,042 (6,61)		

Tubo de medição 1 n = 7 Tubo de medição 1 n = 6
 Tubo de medição 2 n = 7 Tubo de medição 2 n = 4

3.11 AVALIAÇÃO DO INTUMESCIMENTO DAS COMBINAÇÕES DAS CELULOSES MICROCRISTALINAS (CMCr PH 101, PH 102, MC 101 E MC 102) COM CROSCARMELOSE SÓDICA (CCS).

TABELA 47 - Volume do intumescimento (mm^3) da CMCr PH 101 e CCS, em função do tempo (t), determinado nos AP1 e AP2, em água e HCl 0,1 N, a temperatura de 37 °C.

t (min)	Água		HCl 0,1 N	
	Tubos de Medição		Tubos de Medição	
	1	2	1	2
1	--	--	0,12 \pm 0,047 (39,09)	--
2	0,14 \pm 0,100 (71,67)	0,20 \pm 0,089 (44,47)	0,23 \pm 0,046 (19,77)	0,12 \pm 0,029 (24,38)
3	--	--	0,27 \pm 0,018 (6,64)	--
4	0,24 \pm 0,197 (83,44)	0,37 \pm 0,199 (54,26)		0,21 \pm 0,081 (39,04)
6	--	0,45 \pm 0,184 (40,99)		0,28 \pm 0,063 (22,94)
8	0,43 \pm 0,142 (33,18)	0,49 \pm 0,126 (25,53)		0,33 \pm 0,034 (10,43)
10	--	0,55 \pm 0,065 (11,69)		0,36 \pm 0,038 (10,59)
12	0,51 \pm 0,055 (10,74)			0,38 \pm 0,044 (11,53)
19	0,53 \pm 0,059 (11,22)			
	Tubo de medição 1 n = 6 Tubo de medição 2 n = 6		Tubo de medição 1 n = 6 Tubo de medição 2 n = 6	

TABELA 48 - Volume do intumescimento (mm^3) da combinação de CMCr PH 102 e CCS, em função do tempo (t), determinado nos AP1 e AP2, em água e HCl 0,1 N, a temperatura de 37 °C.

t (min)	Água		HCl 0,1 N	
	Tubos de Medição 1	Tubos de Medição 2	Tubos de Medição 1	Tubos de Medição 2
1	--	--	0,14 \pm 0,067 (46,74)	--
2	0,15 \pm 0,081 (53,63)	0,28 \pm 0,088 (32,09)	0,25 \pm 0,048 (18,91)	0,16 \pm 0,022 (13,23)
3	--	--	0,28 \pm 0,035 (12,35)	0,25 \pm 0,032 (12,59)
4	--	0,29 \pm 0,170 (58,99)		0,34 \pm 0,038 (11,02)
5	--	--		0,37 \pm 0,061 (16,57)
6	0,41 \pm 0,168 (41,04)	0,59 \pm 0,082 (13,92)		0,38 \pm 0,075 (19,74)
8	0,49 \pm 0,141 (2906)	0,65 \pm 0,037 (5,69)		
10	0,53 \pm 0,125 (23,59)			
15	0,61 \pm 0,029 (4,83)			
	Tubo de medição 1 n = 7 Tubo de medição 2 n = 7		Tubo de medição 1 n = 6 Tubo de medição 2 n = 4	

TABELA 49 - Volume do intumescimento (mm^3) da combinação da CMCr MC 101 e CCS, em função do tempo (t), determinado nos AP1 e AP2, em água e HCl 0,1 N, a temperatura de 37 °C.

t (min)	Água		HCl 0,1 N	
	Tubos de Medição		Tubos de Medição	
	1	2	1	2
1	--	--	0,13 \pm 0,054 (41,57)	0,09 \pm 0,028 (31,55)
2	0,06 \pm 0,013 (82,88)	0,17 \pm 0,138 (82,88)	0,23 \pm 0,060 (26,78)	0,16 \pm 0,029 (18,35)
3	--	0,23 \pm 0,073 (31,80)	--	0,24 \pm 0,023 (9,61)
4	0,14 \pm 0,074 (51,22)	0,39 \pm 0,108 (27,28)	--	0,32 \pm 0,019 (5,76)
5	--	0,55 \pm 0,132 (24,07)	0,25 \pm 0,043 (16,94)	0,35 \pm 0,053 (15,23)
6	0,22 \pm 0,150 (66,99)	--		
8	--	--		
10	0,49 \pm 0,188 (38,28)	--		
12	0,59 \pm 0,143 (23,85)	0,65 \pm 0,073 (11,23)		
16	0,68 \pm 0,061 (9,01)			
	Tubo de medição 1 n = 7 Tubo de medição 2 n = 7		Tubo de medição 1 n = 6 Tubo de medição 2 n = 6	

TABELA 50 - Volume do intumescimento (mm^3) da combinação da CMCr MC 102 e CCS, em função do tempo (t), determinado nos AP1 e AP2, em água e HCl 0,1 N, a temperatura de 37 °C.

t (min)	Água		HCl 0,1 N	
	Tubos de Medição		Tubos de Medição	
	1	2	1	2
1	0,13 \pm 0,049 (37,68)	0,16 \pm 0,056 (35,08)	0,21 \pm 0,029 (13,81)	--
2	26 \pm 0,081 (31,09)	0,34 \pm 0,083 (24,70)	0,33 \pm 0,030 (9,09)	0,13 \pm 0,036 (28,38)
3	0,39 \pm 0,124 (31,74)	0,55 \pm 0,122 (22,30)	0,34 \pm 0,031 (9,11)	0,22 \pm 0,025 (11,71)
4	0,51 \pm 0,133 (26,08)	0,57 \pm 0,274 (47,78)		0,27 \pm 0,080 (29,57)
5	0,61 \pm 0,110 (18,01)	0,75 \pm 0,059 (7,83)		0,36 \pm 0,067 (18,49)
8	0,78 \pm 0,045 (5,79)			0,38 \pm 0,047 (12,34)
12				0,41 \pm 0,032 (7,90)
	Tubo de medição 1 n = 6 Tubo de medição 2 n = 5		Tubo de medição 1 n = 5 Tubo de medição 2 n = 5	

3.12 AVALIAÇÃO DO INTUMESCIMENTO DAS COMBINAÇÕES DAS CELULOSES MICROCRISTALINAS (CMCr) COM DIÓXIDO DE SILÍCIO COLOIDAL (DSC).

TABELA 51 - Volume do intumescimento (mm^3) da combinação CMCr PH 101 e DSC, em função do tempo (t), determinado nos AP1 e AP2, em água e HCl 0,1 N, a temperatura de 37 °C.

t (min)	Água		HCl 0,1 N	
	Tubos de Medição		Tubos de Medição	
	1	2	1	2
1	0,29 \pm 0,082 (28,08)	--	0,18 \pm 0,046 (25,87)	0,12 \pm 0,020 (16,67)
2	0,38 \pm 0,033 (8,45)	0,14 \pm 0,019 (14,33)	0,33 \pm 0,048 (14,81)	0,18 \pm 0,030 (16,67)
3	0,39 \pm 0,014 (3,58)	0,19 \pm 0,042 (22,33)	0,35 \pm 0,033 (9,62)	--
4		0,25 \pm 0,042 (16,97)		0,27 \pm 0,038 (13,85)
5		--		0,36 \pm 0,053 (14,83)
9		0,37 \pm 0,018 (4,69)		
13		0,39 \pm 0,014 (3,58)		
	Tubo de medição 1 n = 6 Tubo de medição 2 n = 6		Tubo de medição 1 n = 5 Tubo de medição 2 n = 5	

TABELA 52 - Volume do intumescimento (mm^3) da combinação da CMCr PH 102 e DSC, em função do tempo (t), determinado nos AP1 e AP2, em água e HCl 0,1 N, a temperatura de 37 °C.

t (min)	Água		HCl 0,1 N	
	Tubos de Medição		Tubos de Medição	
	1	2	1	2
1	0,16 \pm 0,037 (23,43)	--	0,15 \pm 0,037 (25,49)	--
2	0,32 \pm 0,051 (15,90)	0,13 \pm 0,022 (17,37)	0,24 \pm 0,047 (19,78)	0,19 \pm 0,024 (12,51)
3	0,38 \pm 0,018 (4,57)	--	0,34 \pm 0,036 (10,85)	--
4		0,21 \pm 0,029 (14,37)		0,27 \pm 0,033 (12,52)
6		0,29 \pm 0,036 (12,32)		0,34 \pm 0,057 (16,75)
8		0,39 \pm 0,014 (3,47)		0,37 \pm 0,034 (9,36)
10				0,39 \pm 0,022 (5,28)
	Tubo de medição 1 n = 6 Tubo de medição 2 n = 6		Tubo de medição 1 n = 5 Tubo de medição 2 n = 4	

TABELA 53 - Volume do intumescimento (mm^3) da combinação da CMCr MC 101 e DSC, em função do tempo (t), determinado nos AP1 e AP2, em água e HCl 0,1 N, a temperatura de 37 °C.

t (min)	Água		HCl 0,1 N	
	Tubos de Medição		Tubos de Medição	
	1	2	1	2
1	--	0,15 \pm 0,015 (9,96)	0,18 \pm 0,080 (46,11)	--
2	0,19 \pm 0,051 (26,28)	0,26 \pm 0,074 (28,78)	0,28 \pm 0,039 (13,89)	0,15 0, \pm 026 (18,25)
3	0,29 \pm 0,083 (29,00)	0,39 \pm 0,113 (29,07)		0,21 \pm 0,032 (15,43)
4	0,35 \pm 0,066 (18,99)	0,43 \pm 0,072 (16,50)		0,26 \pm 0,073 (27,65)
5	0,39 \pm 0,019 (4,82)	0,47 \pm 0,043 (9,16)		0,34 \pm 0,062 (18,42)
8				0,36 \pm 0,032 (8,82)
	Tubo de medição 1 n = 4 Tubo de medição 2 n = 6		Tubo de medição 1 n = 6 Tubo de medição 2 n = 5	

TABELA 54 - Volume do intumescimento (mm^3) da combinação da CMCr MC 102 e DSC, em função do tempo (t), determinado nos AP1 e AP2, em água e HCl 0,1 N, a temperatura de 37 °C.

t (min)	Água		HCl 0,1 N	
	Tubos de Medição		Tubos de Medição	
	1	2	1	2
1	--	--	0,22 \pm 0,098 (45,11)	--
2	0,14 \pm 0,055 (38,13)	0,16 \pm 0,026 (16,54)	0,35 \pm 0,032 (9,28)	0,19 \pm 0,036 (18,73)
3	--	0,23 \pm 0,031 (13,52)		--
4	0,24 \pm 0,080 (33,08)	0,28 \pm 0,029 (10,39)		0,31 \pm 0,068 (21,88)
5	--	0,34 \pm 0,036 (10,53)		--
6	0,30 \pm 0,074 (24,65)	0,36 \pm 0,013 (3,49)		0,38 \pm 0,030 (8,00)
8	0,32 \pm 0,057 (17,70)			0,41 \pm 0,017 (4,14)
10	0,34 \pm 0,039 (11,36)			
12	0,36 \pm 0,021 (6,04)			
	Tubo de medição 1 n = 7 Tubo de medição 2 n = 7		Tubo de medição 1 n = 5 Tubo de medição 2 n = 4	

3.13 AVALIAÇÃO DO INTUMESCIMENTO DAS COMBINAÇÕES DAS CELULOSES MICROCRISTALINAS (CMCr) COM CROSCARMELOSE SÓDICA (CCS) E DIÓXIDO DE SILÍCIO COLOIDAL (DSC).

TABELA 55 - Volume do intumescimento (mm^3) da combinação da CMCr PH 101, CCS e DSC, em função do tempo (t), determinado nos AP1 e AP2, em água e HCl 0,1 N, a temperatura de 37 °C.

t (min)	Água		HCl 0,1 N	
	Tubos de Medição		Tubos de Medição	
	1	2	1	2
1	--	--	0,27 \pm 0,06 (22,14)	--
2	0,15 \pm 0,076 (51,51)	0,18 \pm 0,024 (13,41)	0,47 \pm 0,03 (7,25)	0,23 \pm 0,031 (13,40)
3	--	--	0,51 \pm 0,03 (6,24)	--
4	0,34 \pm 0,138 (40,83)	0,27 \pm 0,085 (31,29)		0,40 \pm 0,071 (17,82)
6	0,48 \pm 0,225 (46,55)	0,40 \pm 0,131 (32,79)		0,49 \pm 0,053 (10,68)
8	--	0,52 \pm 0,166 (32,10)		0,52 \pm 0,011 (2,09)
10	0,62 \pm 0,142 (22,78)	--		0,54 \pm 0,032 (5,98)
12	--	0,64 \pm 0,117 (18,31)		
14	0,71 \pm 0,079 (11,09)	0,67 \pm 0,077 (11,47)		
17	0,74 \pm 0,059 (7,99)	0,69 \pm 0,038 (5,49)		

Tubo de medição 1 n = 7 Tubo de medição 1 n = 5
 Tubo de medição 2 n = 7 Tubo de medição 2 n = 5

TABELA 56 - Volume do intumescimento (mm^3) da combinação da CMCr PH 102, CCS e DSC, em função do tempo (t), determinado nos AP1 e AP2, em água e HCl 0,1 N, a temperatura de 37 °C.

t (min)	Água		HCl 0,1 N	
	Tubos de Medição		Tubos de Medição	
	1	2	1	2
1	--	--	0,28 \pm 0,027 (9,65)	--
2	0,16 \pm 0,070 43,33	0,12 \pm 0,036 (29,34)	0,41 \pm 0,026 (6,34)	0,22 \pm 0,047 (21,12)
3	--	--	0,42 \pm 0,021 (4,98)	0,26 \pm 0,028 (10,43)
4	0,23 \pm 0,109 (47,98)	0,21 \pm 0,034 (16,66)		0,35 \pm 0,039 (11,14)
5	--	--		0,43 \pm 0,043 (10,06)
6	0,35 \pm 0,173 (49,77)	0,22 \pm 0,071 (31,87)		--
7	--	--		0,50 \pm 0,057 (11,31)
8	0,43 \pm 0,159 (36,89)	--		
10	0,49 \pm 0,143 (29,31)	0,37 \pm 0,133 (35,77)		
14	0,59 \pm 0,099 (16,83)	--		
16	0,61 \pm 0,039 (6,41)	0,51 \pm 0,093 (18,44)		
20		0,57 \pm 0,01 (1,94)		
		Tubo de medição 1 n = 6 Tubo de medição 2 n = 7	Tubo de medição 1 n = 5 Tubo de medição 2 n = 5	

TABELA 57 - Volume do intumescimento (mm^3) da combinação da CMCr MC 101, CCS e DSC, em função do tempo (t), determinado nos AP1 e AP2, em água e HCl 0,1 N, a temperatura de 37 °C.

t (min)	Água		HCl 0,1 N	
	Tubos de Medição		Tubos de Medição	
	1	2	1	2
1	0,16 \pm 0,052 (33,00)	--	0,18 \pm 0,045 (25,77)	--
2	0,24 \pm 0,095 (39,47)	0,18 \pm 0,054 (29,92)	0,34 \pm 0,078 (22,91)	0,25 \pm 0,038 (15,46)
3	0,32 \pm 0,111 (35,81)	--	0,48 \pm 0,062 (12,82)	--
4	--	0,29 \pm 0,088 (30,94)	0,50 \pm 0,035 (6,93)	0,42 \pm 0,079 (18,84)
5	0,53 \pm 0,159 (30,23)	--	--	--
6	--	0,37 \pm 0,124 (33,33)	--	0,53 \pm 0,086 (16,14)
8	--	--	--	0,54 \pm 0,064 (11,77)
9	0,68 \pm 0,083 (12,26)	--	--	--
10	--	0,49 \pm 0,083 (16,91)	--	0,57 \pm 0,012 (2,15)
16	--	0,66 \pm 0,062 (9,34)	--	--
		Tubo de medição 1 n = 7 Tubo de medição 2 n = 5	Tubo de medição 1 n = 4 Tubo de medição 2 n = 5	

TABELA 58 - Volume do intumescimento (mm^3) da combinação da CMCr MC 102, CCS e DSC, em função do tempo (t), determinado nos AP1 e AP2, em água e HCl 0,1 N, a temperatura de 37 °C.

t (min)	Água		HCl 0,1 N	
	Tubos de Medição		Tubos de Medição	
	1	2	1	2
1	0,13 \pm 0,021 (16,17)	0,19 \pm 0,051 (27,57)	0,23 \pm 0,050 (21,49)	--
2	0,20 \pm 0,035 (20,17)	0,29 \pm 0,085 (29,9)	0,43 \pm 0,097 (22,86)	0,25 \pm 0,042 (16,73)
3	0,24 \pm 0,071 (29,49)	0,37 \pm 0,099 (26,98)	0,52 \pm 0,045 (8,72)	--
4	--	--		0,41 \pm 0,076 (18,58)
5	0,39 \pm 0,098 (25,16)	0,55 \pm 0,088 (16,08)		--
6	--	--		0,53 \pm 0,076 (14,45)
8	--	--		0,59 \pm 0,004 (0,76)
10	0,68 \pm 0,083 (12,21)	0,69 \pm 0,086 (12,53)		
12	0,69 \pm 0,042 (6,10)			

Tubo de medição 1 n = 7 Tubo de medição 1 n = 5
 Tubo de medição 2 n = 6 Tubo de medição 2 n = 5

3.14 AJUSTE DE PONTOS REALIZADOS PELO PROGRAMA "ANALISADOR DE PONTOS AP2 - V.2.5".

Para as tabelas de coeficientes o primeiro número representa a combinação do experimento fatorial (tab. 4, p. 27) e os números entre parênteses significam:

- (1) = água a 37 °C - Tubo de medição 1
- (2) = água a 37 °C - Tubo de medição 2
- (3) = HCl 0,1 N a 37 °C - Tubo de medição 1
- (4) = HCl 0,1 N a 37 °C - Tubo de medição 2
- (5) = água a 37 °C - Tubo de medição 3
- (6) = água a 37 °C - Tubo de medição 4
- (7) = HCl 0,1 N a 37 °C - Tubo de medição 3
- (8) = HCl 0,1 N a 37 °C - Tubo de medição 4
- (9) = água a 25 °C - Tubo de medição 1
- (10) = água a 25 °C - Tubo de medição 2
- (11) = HCl 0,1 N a 25 °C - Tubo de medição 1
- (12) = HCl 0,1 N a 25 °C - Tubo de medição 2
- (13) = água a 25 °C - Tubo de medição 3
- (14) = água a 25 °C - Tubo de medição 4
- (15) = HCl 0,1 N a 25 °C - Tubo de medição 3
- (16) = HCl 0,1 N a 25 °C - Tubo de medição 4

TABELA 59 - Coeficientes da equação cúbica para avaliação do intumescimento.

Combinação	Equação Cúbica				
	$ax^3 + bx^2 + cx + d$				
	a	b	c	d	r^2
01.(1)	$6,10 \times 10^{-04}$	$-3,48 \times 10^{-02}$	0,68800	0,53300	0,99994
01.(2)	$2,38 \times 10^{-03}$	$-8,05 \times 10^{-02}$	0,00400	0,70900	0,99840
01.(3)	$4,14 \times 10^{-04}$	$-1,22 \times 10^{-01}$	1,20800	-0,09270	0,99700
01.(4)	$5,50 \times 10^{-04}$	$-3,17 \times 10^{-02}$	0,57100	0,09810	0,99792
01.(6)	$-5,43 \times 10^{-04}$	$-9,05 \times 10^{-02}$	1,17800	0,77300	0,99574
01.(7)	$4,07 \times 10^{-02}$	$-5,47 \times 10^{-01}$	2,28000	0,50800	0,99874
01.(8)	$2,91 \times 10^{-02}$	$-4,25 \times 10^{-01}$	2,05000	0,41400	0,99987
01.(9)	$5,13 \times 10^{-04}$	$-3,23 \times 10^{-02}$	0,70800	-0,31800	0,99896
01.(10)	$4,72 \times 10^{-06}$	$-1,52 \times 10^{-02}$	0,12900	1,16000	0,99970
01.(11)	$1,37 \times 10^{-03}$	$-5,84 \times 10^{-02}$	0,80800	0,15700	0,98215
01.(12)	$1,00 \times 10^{-04}$	$-1,03 \times 10^{-02}$	0,32100	0,29600	0,99964
01.(13)	$7,39 \times 10^{-03}$	$-1,82 \times 10^{-01}$	1,42000	0,83600	0,99953
01.(14)	$4,71 \times 10^{-03}$	$-1,32 \times 10^{-01}$	1,19900	0,78600	0,99968
01.(15)	$2,80 \times 10^{-02}$	$-4,58 \times 10^{-01}$	2,12800	0,57200	1,00000
01.(16)	$-5,00 \times 10^{-03}$	$-1,30 \times 10^{-01}$	1,34500	0,61000	1,00000
02.(1)	$7,44 \times 10^{-05}$	$6,55 \times 10^{-04}$	0,03720	0,14800	0,99986
02.(2)	$-1,26 \times 10^{-03}$	$5,33 \times 10^{-03}$	0,08490	0,01770	0,99734
02.(3)	$2,50 \times 10^{-03}$	$-4,08 \times 10^{-02}$	0,18500	0,00333	1,00000
02.(4)	$1,91 \times 10^{-03}$	$-3,35 \times 10^{-02}$	0,20500	0,16000	0,99504
03.(1)	$-4,05 \times 10^{-04}$	$9,01 \times 10^{-03}$	0,01970	0,13000	0,99947
03.(2)	$3,72 \times 10^{-04}$	$7,01 \times 10^{-03}$	0,00263	0,08870	0,99077
03.(3)	$1,83 \times 10^{-02}$	$-1,65 \times 10^{-01}$	0,48600	-0,22000	1,00000
03.(4)	$-1,60 \times 10^{-03}$	$1,16 \times 10^{-02}$	0,04080	-0,01500	0,99980
04.(1)	$-3,45 \times 10^{-03}$	$3,22 \times 10^{-02}$	-0,02920	0,15700	0,98860
04.(2)	$-4,52 \times 10^{-03}$	$5,47 \times 10^{-02}$	-0,11000	0,17800	0,99981
04.(4)	$-8,85 \times 10^{-04}$	$1,57 \times 10^{-02}$	-0,05030	0,15600	0,99956

Tabela 59 (continuação)

05.(1)	$-6,56 \times 10^{-04}$	$6,90 \times 10^{-03}$	0,06140	0,03130	0,99901
05.(2)	$1,19 \times 10^{-03}$	$-2,78 \times 10^{-02}$	0,21600	0,01970	0,98520
05.(4)	$-6,25 \times 10^{-04}$	$1,00 \times 10^{-02}$	-0,01750	0,14000	1,00000
06.(1)	$2,58 \times 10^{-05}$	$-2,96 \times 10^{-03}$	0,07490	-0,00342	0,99780
06.(2)	$1,14 \times 10^{-03}$	$-2,52 \times 10^{-02}$	0,20400	-0,11800	0,99998
06.(3)	$-1,09 \times 10^{-02}$	$3,09 \times 10^{-02}$	0,09400	0,00597	1,00000
06.(4)	$5,78 \times 10^{-05}$	$-3,49 \times 10^{-03}$	0,06490	0,00333	0,99991
07.(1)	$1,67 \times 10^{-04}$	$-7,10 \times 10^{-03}$	0,11300	-0,05100	0,99898
07.(2)	$-4,16 \times 10^{-04}$	$-1,25 \times 10^{-03}$	0,10900	0,07000	1,00000
07.(3)	$-1,17 \times 10^{-02}$	$3,05 \times 10^{-02}$	0,10000	0,02050	1,00000
08.(1)	$-4,00 \times 10^{-04}$	$9,81 \times 10^{-03}$	-0,01550	0,05850	0,99892
08.(2)	$1,06 \times 10^{-03}$	$-2,99 \times 10^{-02}$	0,28700	-0,32800	0,95352
08.(3)	$3,96 \times 10^{-03}$	$-5,50 \times 10^{-02}$	0,23700	-0,05630	1,00000
09.(1)	$-8,73 \times 10^{-04}$	$3,03 \times 10^{-03}$	0,12900	-0,00223	0,99996
09.(2)	$1,08 \times 10^{-02}$	$-1,11 \times 10^{-01}$	0,47800	-0,22600	0,97765
09.(3)	$-1,10 \times 10^{-02}$	$1,15 \times 10^{-02}$	0,16300	0,04650	1,00000
09.(4)	$7,70 \times 10^{-04}$	$-2,06 \times 10^{-02}$	0,18500	-0,16800	0,98262
10.(2)	$1,80 \times 10^{-04}$	$-6,99 \times 10^{-03}$	0,09190	-0,02130	0,99675
10.(3)	$1,51 \times 10^{-02}$	$2,58 \times 10^{-02}$	0,17800	-0,00914	1,00000
10.(4)	$5,00 \times 10^{-03}$	$-4,57 \times 10^{-02}$	0,17900	-0,02200	0,97556
11.(1)	$-6,82 \times 10^{-03}$	$-9,05 \times 10^{-03}$	0,23400	-0,05900	1,00000
11.(2)	$4,16 \times 10^{-04}$	$-5,00 \times 10^{-03}$	0,05830	0,03000	1,00000
11.(3)	$-8,64 \times 10^{-04}$	$1,01 \times 10^{-02}$	0,06500	0,07510	1,00000
12.(1)	$3,33 \times 10^{-03}$	$-5,00 \times 10^{-02}$	0,28600	-0,21000	1,00000
12.(4)	$3,80 \times 10^{-04}$	$-1,10 \times 10^{-02}$	0,11000	-0,03020	0,99984
13.(1)	$3,70 \times 10^{-04}$	$-1,02 \times 10^{-02}$	0,10200	-0,02660	0,99923
13.(4)	$2,08 \times 10^{-04}$	$-8,75 \times 10^{-03}$	0,10600	0,01000	1,00000
14.(1)	$2,01 \times 10^{-04}$	$-8,77 \times 10^{-03}$	0,14000	-0,09450	0,99903
14.(2)	$-6,63 \times 10^{-05}$	$-5,03 \times 10^{-03}$	0,06560	0,04060	0,99566

Tabela 59 (continuação)

14.(3)	$-2,04 \times 10^{-02}$	$4,27 \times 10^{-02}$	0,21400	0,03270	1,00000
14.(4)	$7,29 \times 10^{-04}$	$-1,95 \times 10^{-02}$	0,18200	-0,06540	0,99980
15.(1)	$8,01 \times 10^{-05}$	$5,26 \times 10^{-04}$	0,04640	0,05900	0,99676
15.(2)	$3,93 \times 10^{-05}$	$7,82 \times 10^{-04}$	0,02480	0,07540	0,99175
15.(3)	$-1,31 \times 10^{-02}$	$1,86 \times 10^{-02}$	0,16500	0,10800	1,00000
15.(4)	$-5,18 \times 10^{-03}$	$6,51 \times 10^{-02}$	0,18200	0,36500	0,99918
16.(1)	$-1,93 \times 10^{-03}$	$2,22 \times 10^{-02}$	0,01780	0,12300	0,99953
16.(2)	$1,53 \times 10^{-04}$	$-5,02 \times 10^{-03}$	0,07990	0,03950	0,99970
16.(3)	$-1,66 \times 10^{-02}$	$9,00 \times 10^{-02}$	0,00666	0,10000	1,00000
16.(4)	$8,33 \times 10^{-04}$	$-2,17 \times 10^{-02}$	0,19800	-0,06800	0,99470
17.(1)	$-5,79 \times 10^{-04}$	$8,70 \times 10^{-03}$	0,02840	0,09960	0,99886
17.(2)	$-4,32 \times 10^{-04}$	$4,65 \times 10^{-04}$	0,09840	0,09110	0,99904
17.(3)	$-1,47 \times 10^{-02}$	$3,34 \times 10^{-02}$	0,20200	0,00842	1,00000
17.(4)	$-4,16 \times 10^{-04}$	$-1,40 \times 10^{-17}$	0,09160	0,07000	1,00000

TABELA 60 - Coeficientes das equações exponenciais quadráticas para avaliação do intumescimento com r^2 superior a 0,99.

Combinação	Equação Exponencial Quadrática			
	$a \times bx^2 + bx$			
	a	b	c	r^2
01.(5)	1,67400	$-5,09 \times 10^{-02}$	0,45200	0,99876
07.(4)	$4,23 \times 10^{-02}$	$-7,58 \times 10^{-02}$	0,81900	0,99710
08.(4)	$4,39 \times 10^{-02}$	$7,44 \times 10^{-02}$	0,79200	0,99986
12.(2)	$7,36 \times 10^{-02}$	$-8,78 \times 10^{-02}$	0,80500	0,99449

TABELA 61 - Coeficiente das equações quadráticas para avaliação do intumescimento com r^2 superior a 0,99.

Combinação	Equação Quadrática			
	$ax^2 + bx + c$			
	a	b	c	r^2
11.(4)	$-2,85 \times 10^{-03}$	$5,92 \times 10^{-02}$	0,08200	0,99808

TABELA 62 - Análise dos efeitos principais brutos e interações com relação ao volume final de intumescimento.

EFEITO/ INTERAÇÃO	GRUPO			
	I	II	III	IV
CMCr	+0,0275	+0,0975	+0,0675	+0,0675
CCS	+0,2225	+0,1925	+0,2325	+0,2475 ^{NS}
CMCr X CCS	+0,0125	+0,0275	+0,1225	+0,0825
DSC	+0,0225	-0,1325	+0,0125	-0,0625
CMCr X DSC	-0,0575	-0,0675	+0,0775	+0,0025
CCS X DSC	+0,0975	+0,0875	+0,0775	+0,0425
CMCrXCCSX DSC	-0,1175	+0,0225	-0,0325	-0,0225

TABELA 63 - Análise da variância para o experimento fatorial 2^3 com níveis do fator A (celulose microcristalina) PH 101 (+) e MC 101 (-) (grupo I).

FONTE	GL	SQ	QM	F	Pr>F
CMCr	1	0,00881693	0,00881693	2,38	0,1304 ^{NS}
CCS	1	0,61252158	0,61252158	165,03	0,0001
CMCr X CCS	1	0,00554967	0,00554967	1,50	0,2279 ^{NS}
DSC	1	0,00301800	0,00301800	0,81	0,3721 ^{NS}
CMCr X DSC	1	0,04800567	0,04800567	12,93	0,0008
CCS X DSC	1	0,11968086	0,11968086	32,25	0,0001
CMCrXCCSX DSC	1	0,03018034	0,03018034	8,13	0,0006
TRATAMENTO	7	0,82799698	0,11828528	31,87	0,0001
ERRO	44	0,99130769	0,16331071	0,0037116	

TABELA 64 - Análise da variância para o experimento fatorial 2^3 com níveis do fator A (celulose microcristalina) PH102 (+) MC 102 (-) (grupo II).

FONTE	GL	SQ	QM	F	Pr>F
CMCr	1	0.12248290	0.12248290	90.05	0.0001
CCS	1	0.50640541	0.50640541	372.31	0.0001
CMCrXCCS	1	0.01114894	0.01114894	8.20	0.0064
DSC	1	0.23102176	0.23102176	169.85	0.0001
CMCRXDSC	1	0.06105944	0.06105944	44.89	0.0001
CCSX DSC	1	0.10388257	0.10388257	76.38	0.0001
CMCrXCCSX DSC	1	0.00859202	0.00859202	6.32	0.0156
TRATAMENTO	7	1,00711361	0,14387337	105,78	0,0001
ERRO	45	0,06120714	0,00136016		

TABELA 65 - Análise da variância para o experimento fatorial 2^3 com níveis do fator A (celulose microcristalina) PH 101 (+) e PH 102 (-) (grupo III).

FONTE	GL	SQ	QM	F	Pr>F
CMCr	1	0.00003392	0.00003392	0.02	0.8829 ^{NS}
CCS	1	0.45239625	0.45239625	292.88	0.0001
CMCrXCCS	1	0.00411258	0.00411258	2.66	0.1097 ^{NS}
DSC	1	0.00012363	0.00012363	0.08	0.7785 ^{NS}
CMCrXDSC	1	0.05556407	0.05556407	35.97	0.0001
CCSX DSC	1	0.14192841	0.14192841	91.88	0.0001
CMCrXCCSX DSC	1	0.02133408	0.02133408	13.81	0.0006
TRATAMENTO	7	0,68277350	0,09753907	63,15	0,0001
ERRO	45	0,06950952	0,00154466		

TABELA 66 - Análise da variância para o experimento fatorial 2^3 com níveis do fator A (celulose microcristalina) MC 101 (+) e MC 102 (-) (grupo IV).

FONTE	GL	SQ	QM	F	Pr>F
CMCr	1	0,06739098	0,06739098	19.13	0.0001
CCS	1	0,67624831	0,67624831	191.96	0.0001
CMCrXCCS	1	0.00099514	0.00099514	0.28	0.5978 ^{NS}
DSC	1	0.19782316	0.19782316	56.15	0.0001
CMCrXDSC	1	0.06639171	0.06639171	18.85	0.0001
CCSX DSC	1	0.08428236	0.08428236	23.92	0.0001
CMCrXCCSX DSC	1	0.01479093	0.01479093	4.20	0.0465
TRATAMENTO	7	1,04499936	0,14928562	42,38	0,0001
ERRO	44	0,15500833	0,00352292		

TABELA 67 - Análise da variância dos efeitos para o experimento $4 \times 2 \times 2$ para as celulosas microcristalinas (PH 101, PH 102, MC 101 e MC 102) na presença ou ausência de croscarmelose sódica e dióxido de silício coloidal.

FONTE	GL	SQ	SM	F	Pr>f
CMCr	3	0.14454754	0.04818251	19.10	0.0001
CCS	1	1.11539295	1.11539295	442.15	0.0001
CMCrXCCS	3	0.02099632	0.00699877	2.77	0.0460
DSC	1	0.09244488	0.09244488	36.65	0.0001
CMCrXDSC	3	0.23742682	0.07914227	31.37	0.0001
CCSX DSC	1	0.22308349	0.22308349	88.43	0.0001
CMCrXCCSX DSC	3	0.03925229	0.01308410	5.19	0.0024

TABELA 68 - Análise dos contrastes para o experimento 4x2x2 para as celulosas microcristalinas (PH101, PH 102, MC101 e MC102) na presença ou ausência de croscarmelose sódica e dióxido de silício coloidal.

COMPARAÇÃO	NÍVEL DE A	NÍVEL DE B	NÍVEL DE C	n	MÉDIA	DESVIO PADRÃO
1	1	1	1	7	0,466	0,0351
2	1	1	2	7	0,393	0,0340
3	1	2	1	6	0,525	0,0589
4	1	2	2	7	0,738	0,0589
5	2	1	1	7	0,484	0,0877
6	2	1	2	4	0,392	0,0189
7	2	2	1	7	0,677	0,0610
8	2	2	2	7	0,676	0,0828
9	3	1	1	7	0,507	0,0206
10	3	1	2	6	0,383	0,0175
11	3	2	1	7	0,610	0,0294
12	3	2	2	6	0,612	0,0392
13	4	1	1	7	0,666	0,0586
14	4	1	2	7	0,356	0,0215
15	4	2	1	6	0,777	0,0450
16	4	2	2	7	0,694	0,0424

TABELA 69 - Comparações que não diferem significativamente entre si ($\alpha \leq 0,05$) na análise dos contrastes entre os fatores A (celulosas), B (CCS) e C (DSC).

CONTRASTES			
AXB	AXC	BXC	AXBXC
1, 5, 3	1, 6, 8	--	14, 10, 2, 6
4, 2	5, 8	--	1, 5, 9
2, 6	5, 2, 4, 3	--	5, 9, 3
--	--	--	11, 12
--	--	--	12, 13
--	--	--	13, 8, 7, 16
--	--	--	16, 4
--	--	--	4, 15

Observação: Os números nas colunas significam comparações que não diferem significativamente.

4 DISCUSSÃO

A avaliação de qualquer fenômeno requer que a metodologia empregada apresente características que permitam reproduzi-lo dentro de parâmetros aceitáveis, tais como exatidão dos valores e sua reprodutibilidade, precisão e controle dos fatores que possam influenciar os resultados.

O equipamento desenvolvido para determinar as características de intumescimento de adjuvantes farmacêuticos foi avaliado quanto à sua adequação em descrever o decorrer dinâmico do fenômeno. Para tanto estudaram-se inicialmente as variáveis ligadas às suas características de construção e condições de operação. Foram alteradas as dimensões dos tubos de medição do intumescimento, a porosidade e a espessura dos filtros de vidro sinterizado. A impossibilidade técnica de determinar diretamente a porosidade obrigou a empregar, como dado indireto, a granulometria do material de confecção do filtro, já que as demais condições de sua fabricação foram mantidas iguais.

Fatores experimentais, tais como a temperatura do meio líquido, assim como sua composição também foram avaliados.

Com relação a temperatura do meio líquido e a sua influência sobre a adequação às condições de laboratório, a questão a ser respondida baseava-se em comparar as diferenças dos valores entre a temperatura ambiente (25 °C) e a temperatura corpórea (37 °C).

Esperava-se uma influência da temperatura do meio líquido, já que esta reduz a tensão superficial e a viscosidade. Com isto deve haver diminuição do atrito e da tensão interfacial do líquido na estrutura capilar formada no seio do pó, além de maior molhabilidade das partículas.

A comparação entre diferentes meios de intumescimento, neste caso água e HCl 0,1 N, tinha também duas finalidades. A

primeira de característica laboratorial e a segunda tentando mimetizar condições fisiológicas, neste caso, o meio estomacal.

Para o delineamento fatorial foram considerados estes fatores, avaliando-se os diferentes tubos de medição de intumescimento entre si.

Como substância modelo foi empregada a croscarmelose sódica (Explocel[®]) (CCS), que apresentou na sua análise granulométrica (fig. 4) 58 % de suas partículas compreendidas numa faixa de até 20 μm , sendo que nenhuma das demais classes granulométricas ultrapassou o valor de 11 %. O ângulo de repouso de 60,3° caracteriza-a como uma substância com problemas de fluxo. Por sua vez, o índice de compressibilidade, aliado à análise das densidades bruta e de compactação, demonstram que a CCS apresenta alta densidade e um sistema de empacotamento estável, proporcionados pela sua distribuição granulométrica, centrada numa faixa majoritária. Isto leva a crer que as demais partículas não interferem na ordenação espacial da classe de maior predominância. O ângulo de repouso, por sua vez, indica um elevado atrito interparticular, participando deste modo na estabilidade de empacotamento. A elevada compactação permite antever um leito particulado com capilares de pequena dimensão, já que está ligada a uma ocupação densa de espaços vazios.

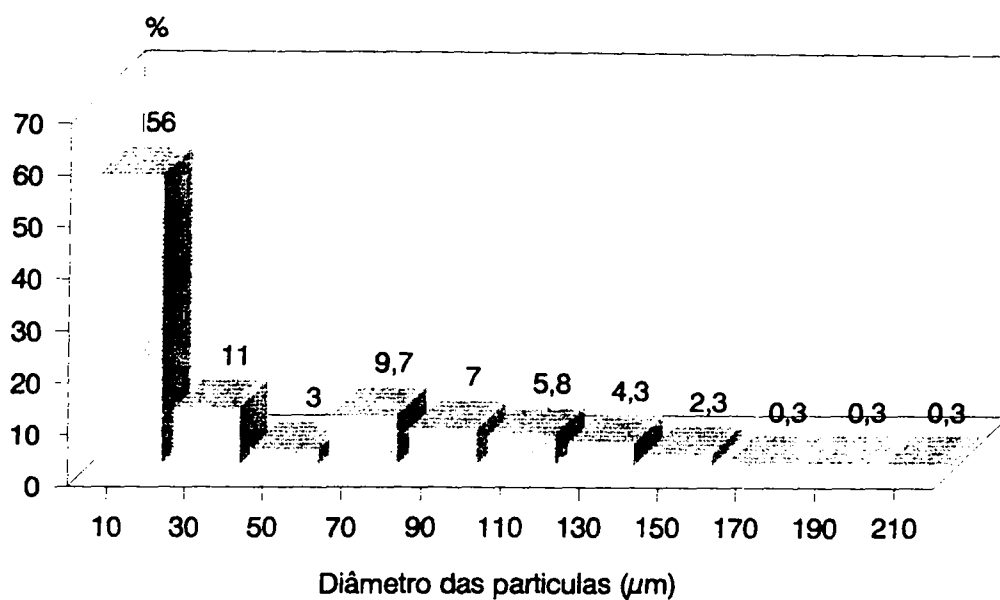


FIGURA 4 - Histograma da análise granulométrica da croscarmelose sódica

O comportamento da croscarmelose sódica frente aos diferentes tratamentos nos testes de intumescimento pode ser visualizado nas figuras 5, 6, 7 e 8.

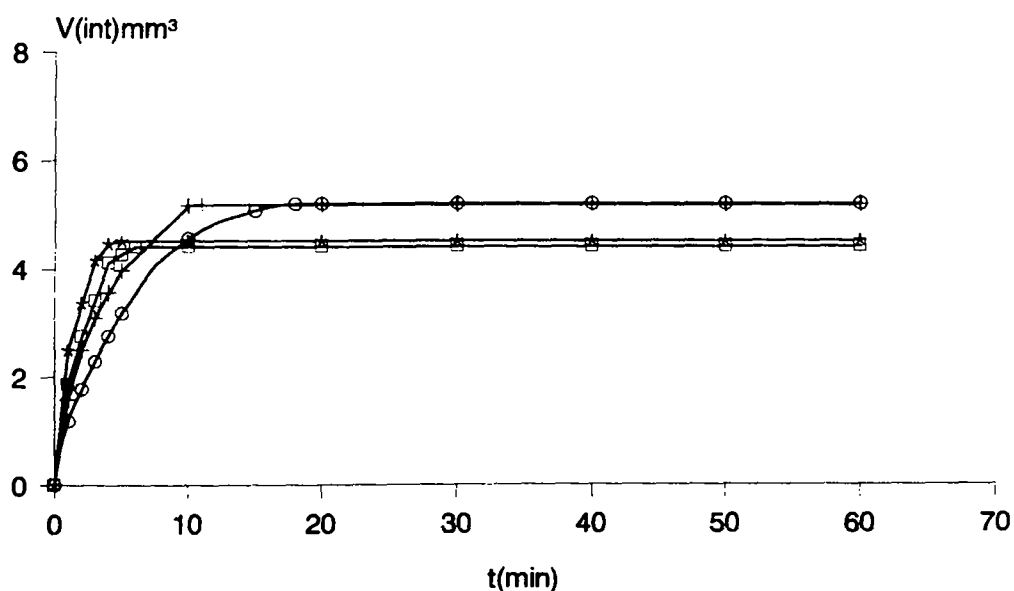


FIGURA 5 - Volume de intumescimento ($V(\text{int})$) da croscarmelose sódica em água, a 37 °C, nos tubos de medição AP1 (o), AP2 (+), AP3 (*) e AP4 (□)

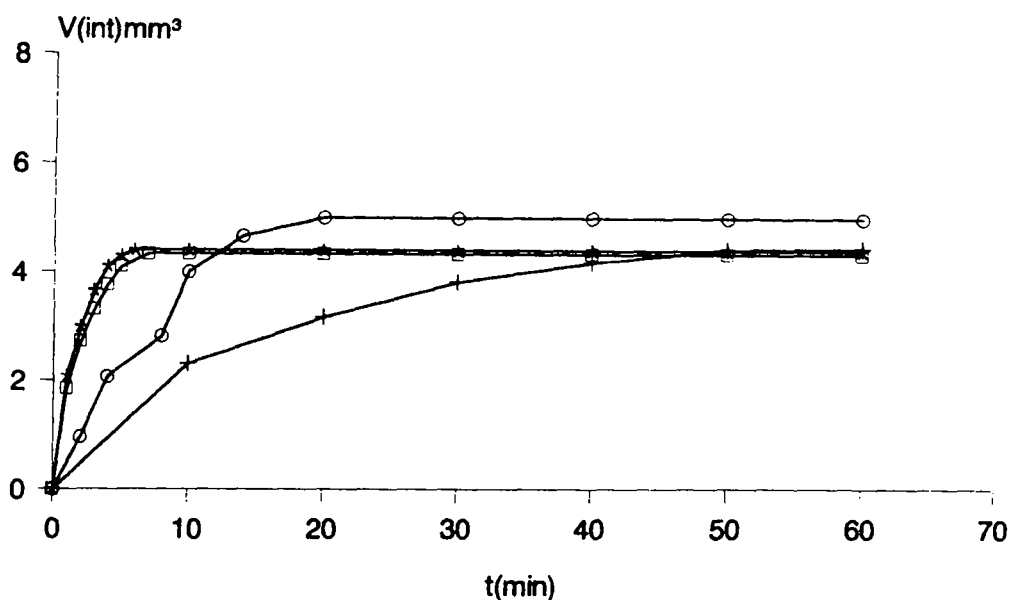


FIGURA 6 - Volume de intumescimento $V(int)$ da croscarmelose sódica em água, a 25 °C nos tubos de medição AP1 (o), AP2 (+), AP3 (*) e AP4 (□)

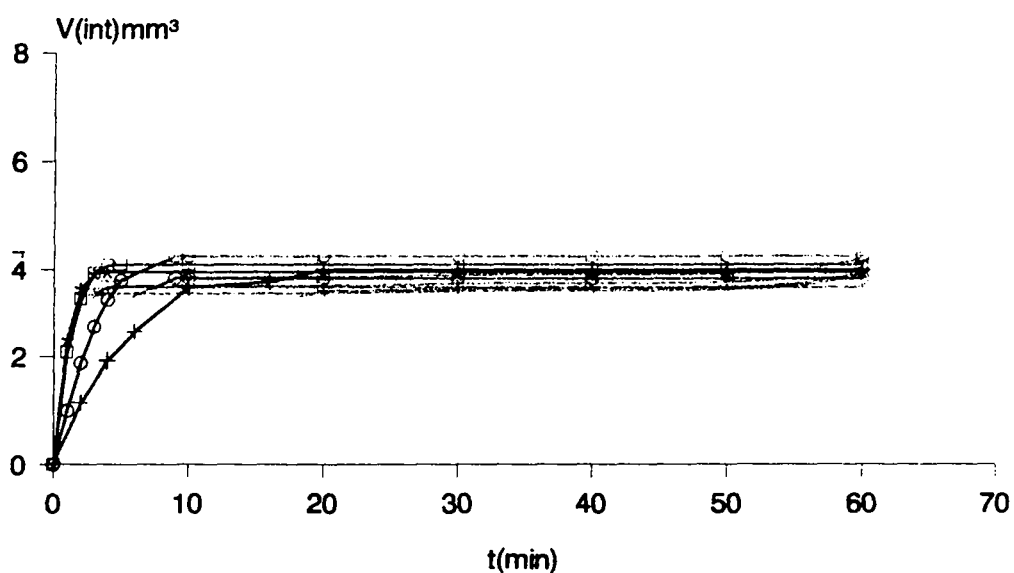


FIGURA 7 - Volume de intumescimento ($V(int)$) da croscarmelose sódica em HCl 0,1 N a 37 °C, nos tubos de medição AP1 (o), AP2 (+), AP3 (*) e AP4 (□)

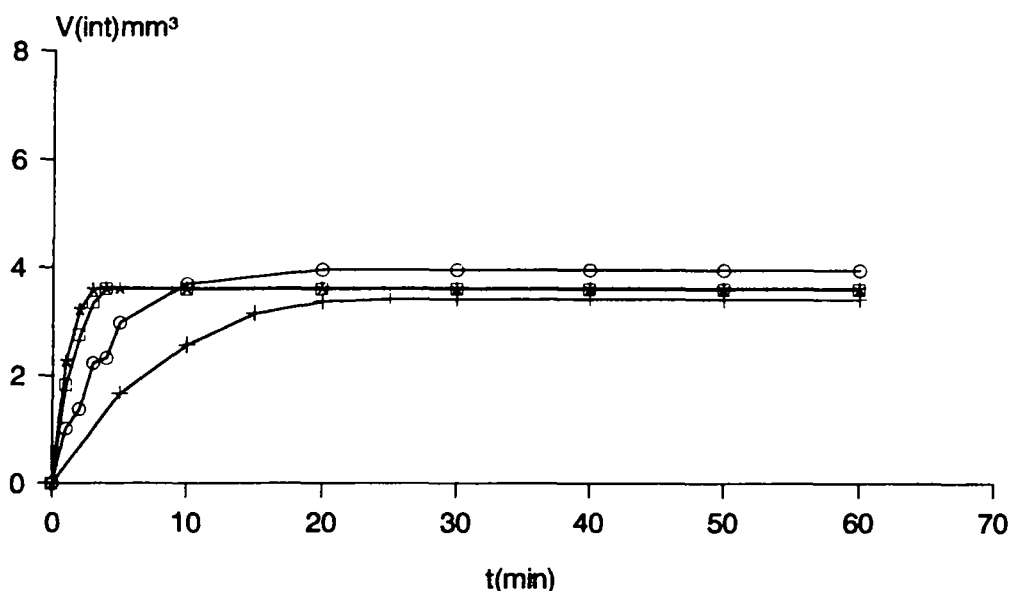


FIGURA 8 - Volume de intumescimento da croscarmelose sódica em HCl 0,1 N, a 25 °C, nos tubos de medição AP1 (o), AP2 (+), AP3 (*) e AP4 (□)

A análise dos efeitos dos fatores para os tubos de medição 1 (AP1) e 2 (AP2), cujos filtros foram obtidos a partir de vidro com a mesma granulometria, diferenciando-se entre si apenas pela espessura da placa de vidro, que foram de 2,3 mm para o tubo 1 e 3,2 mm para o tubo 2, está descrita na tabela 41 (p. 49). O efeito principal preponderante corresponde ao meio de intumescimento. A substituição da água pelo meio ácido acarretou uma redução do volume final de intumescimento da CCS.

O efeito marcante do meio ácido diminuindo o volume de intumescimento da CCS pode ser entendido pela redução do poder de solvatação dos grupamentos carboxilatos, já que a presença de íons de hidrogênio inibem a ionização, deslocando o equilíbrio no sentido do grupamento carboxílico. Isto também resultaria no decréscimo da solubilidade do produto. Convém notar, porém, que este efeito negativo não chega a suprimir a capacidade de intumescimento da CCS.

As características de construção dos tubos de medição também influenciaram os resultados do volume de intumescimento da CCS. Este

resultado é indicativo de que não tanto o diâmetro do tubo, isto é, a área de contato entre a substância e o líquido, seja o fator determinante, mas, sim, que a porosidade e a espessura do filtro de vidro sinterizado, regulando a velocidade de passagem do líquido ao meio particulado, influenciam decisivamente o ensaio.

A tabela 70, partindo dos resultados dos volumes finais de intumescimento (V_{int}), mostra que as maiores diferenças percentuais são verificadas pela troca do meio de intumescimento, independentemente do aparelho de medição (AP). O AP1 foi o que mostrou mais intensamente estas diferenças.

TABELA 70 - Diferenças percentuais ($\Delta \%$) dos volumes finais de intumescimento da croscarmelose sódica em dependência das condições de ensaio (ΔT °C = diferença de temperatura; ΔM = alteração do meio).

	CONDIÇÕES	$\Delta \%$				$\Delta \%$ médio
		APARELHO				
		AP1	AP2	AP3	AP4	
ΔT °C	H ₂ O	40,37	14,09	2,66	1,81	14,74
ΔT °C	HCl 0,1 N	-2,87	4,75	-1,97	2,44	0,59
ΔM	37 °C	26,34	30,88	21,68	16,55	23,86
ΔM	25 °C	20,84	23,37	17,95	17,00	19,79
$\Delta \%$		21,17	18,27	10,08	9,25	-----

O exame da cinética de intumescimento demonstra também um comportamento diferenciado entre os tubos de medição. De acordo com a figura 5, observam-se dois conjuntos de curvas. Aquelas relativas aos tubos de medição 1 e 2 atingem, em intervalos de tempo mais elevados, o volume máximo de intumescimento (V_{int}) de $5,2 \text{ mm}^3$, respectivamente, em 18,9 e 12,1 min. As curvas referentes aos tubos de medição 3 e 4 apresentam um tempo mais reduzido, respectivamente de 6,0 e 7,9 min, além de alcançarem um V_{int} médio de $4,5 \text{ mm}^3$, significativamente menor do que o V_{int} dos tubos anteriores.

Observou-se que, por haver diferença entre a espessura das placas de vidro sinterizado (tubo 1 = 2,3 mm; tubo 2 = 3,2 mm) e ainda diferença nos tempos de estabilização, foi verificada diferença significativa entre os *Vint* respectivos (tab. 42, p. 49). Entretanto não foi verificada diferença significativa entre os tubos acima referidos a temperatura de 37 °C

Nas figuras 7 e 8 constatam-se novamente dois conjuntos de curvas. O comportamento dos AP3 e AP4, conforme pode ser visualizado naqueles gráficos, foi semelhante, não havendo diferença significativa entre os respectivos *Vint*. Já na comparação entre os AP1 e AP3, e AP1 e AP4 não foi verificada homogeneidade dos resultados dos *Vint*, observa-se ainda que, os tubos 1 (AP1) e 2 (AP2) apresentaram um tempo de estabilização muito superior aos demais tubos.

O aumento do volume da **CCS** também é causado pela absorção do meio líquido. A figura 9 (p. 82) relaciona as curvas de aumento de volume de intumescimento (*Vint*) e de água absorvida (*Vabs*) a 37 °C, no AP4. A escolha do aparelho 4 deve-se ao fato do mesmo ter oferecido menor variação entre os *Vint* finais. Observa-se inicialmente que o aumento do *Vint* acompanha o *Vabs*, indicando que o fenômeno do preenchimento dos espaços vazios (capilaridade) predomina nesta fase. Passada esta etapa continua a expansão da **CCS**, enquanto que o *Vabs* se estabiliza, sugerindo que a alteração do *Vint* é causada principalmente pelo aumento espacial das partículas do adjuvante. Plotando-se o *Vint* em função do *Vabs* obtém-se uma curva que pode ser representada por uma regressão polinomial cúbica ($r^2 = 0,9628$) (fig. 10, tab. 71)

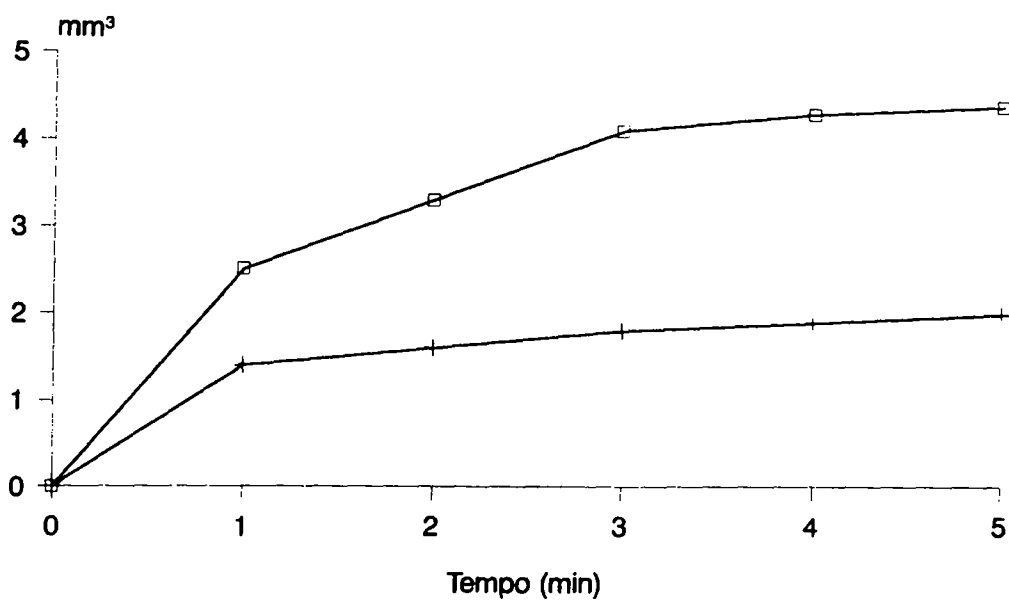


FIGURA 9 - Volume de intumescimento (□) e volume de absorção de água(+) da croscarmelose sódica em função do tempo, a 37 °C, no tubo de medição AP4

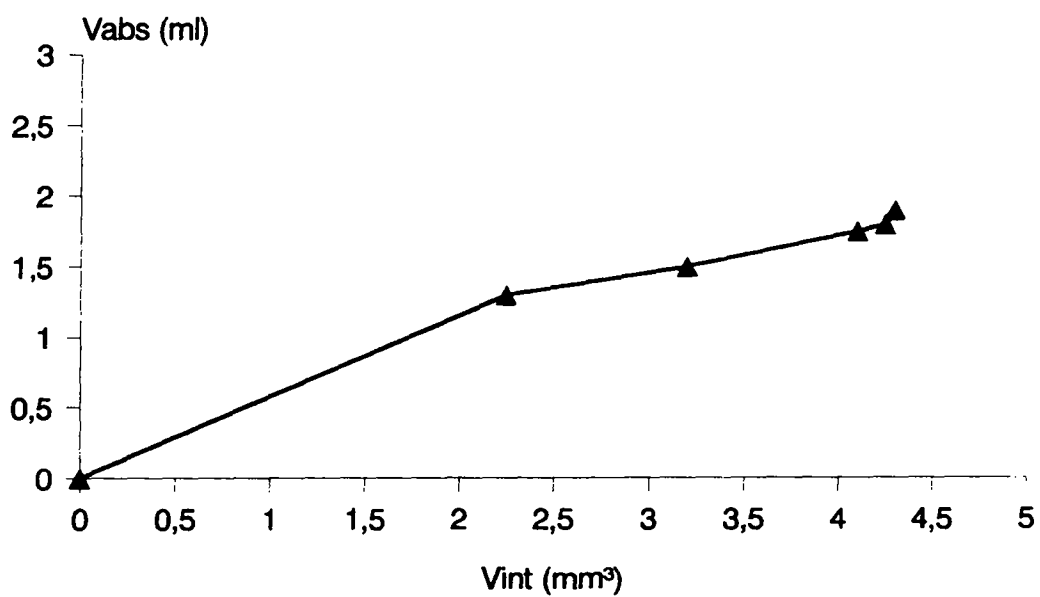


FIGURA 10- Relação entre o volume de intumescimento (Vint) e o volume de absorção de água (Vabs) para a croscarmelose sódica, a 37 °C, no tubo de medição AP4

Tabela 71 - Regressão polinomial de $V_{int} = f(V_{abs})$, segundo o modelo $y = A_0 + A_1x + A_2x^2 + A_3x^3$ para a croscarmelose sódica, a 37 °C, no AP4.

PARÂMETRO	VALOR
A0	-0,0001
A1	8,4869
A2	9,8645
A3	3,4199

Considerando uma forma farmacêutica como um sistema complexo, composto de uma ou mais substâncias ativas e adjuvantes, deve ser levado em conta que, não só as interações fármaco-adjuvante podem ser significantes, como também as interações adjuvante-adjuvante, podem trazer alterações no desempenho farmacêutico do produto final.

Com relação ao efeito de outros adjuvantes sobre as características de intumescimento de diferentes tipos de celulose microcristalina (CMCr), foram avaliadas combinações binárias e terciárias de adjuvantes. Para tanto foram escolhidas classes de adjuvantes normalmente empregadas na formulação de comprimidos, tais como desagregante e regulador de fluxo.

Entre os materiais de enchimento ou carga e os aglutinantes secos, a celulose microcristalina (CMCr) ocupa hoje um lugar de destaque. As CMCr selecionadas (PH 101, MC 101, PH 102, MC 102) corresponderam aos testes da monografia da celulose microcristalina da farmacopeia norteamericana (THE UNITED, 1990), exceto no item material solúvel em água.

A análise comparativa entre as CMCr análogas mostrou, em alguns aspectos, diferenças marcantes. Quanto à granulometria, a PH 101, apresentou a maior fração preponderante na faixa inferior a 10 μm (fig 11), enquanto que a MC 101, na classe de 10 a 30 μm (fig. 12). A presença de partículas de maiores dimensões, consideradas aqui como aquelas com diâmetro superior a 150 μm , corresponderam, respectivamente a 2,0 e 3,7 %. Estes fatores levam a pressupor uma maior área específica para a PH 101, o que poderia influir significativamente sobre aqueles fenômenos ligados às características de superfície.

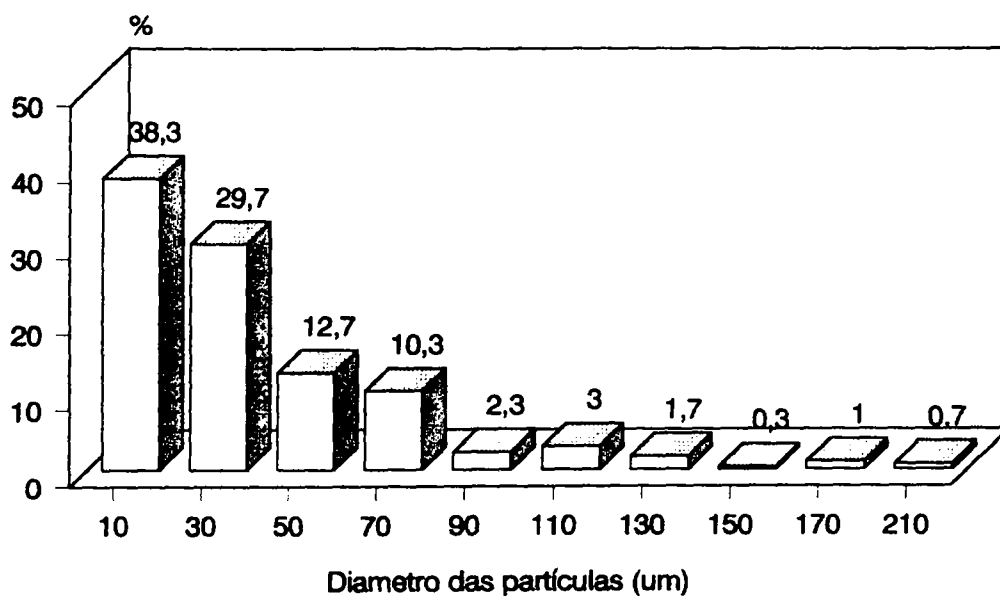


Figura 11 - Histograma da análise granulométrica da CMCr PH 101

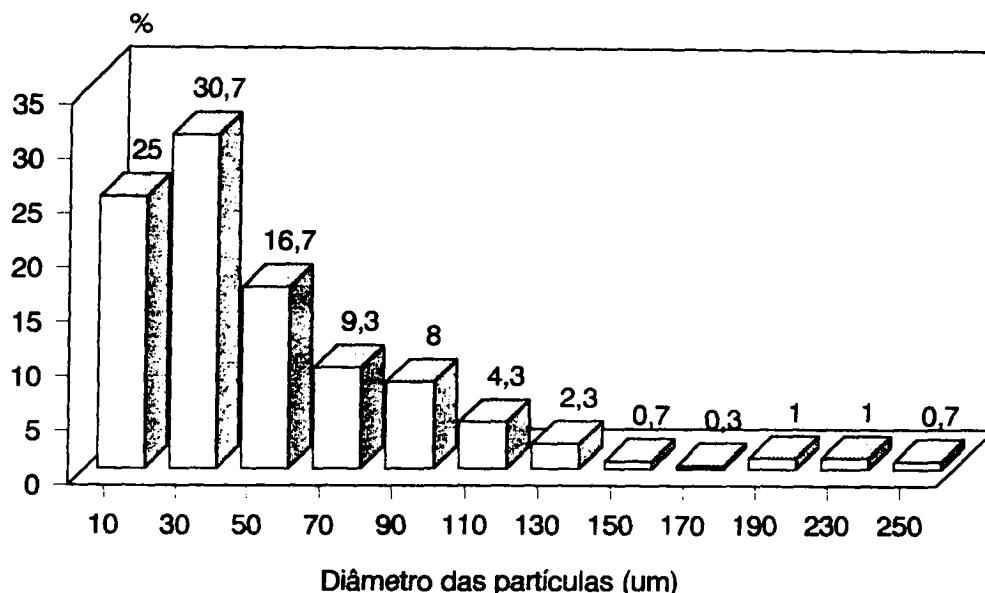


Figura 12 - Histograma da análise granulométrica da CMCr MC 101

Uma destas características diz respeito aos sistemas de empacotamento de materiais particulados. A PH 101 apresentou-se mais densa do que a MC 101 quanto à densidade bruta. Ambas estabilizaram o volume em valores muito semelhantes, indicando que a ocupação de espaço, após compactação, e conseqüente volume em espaços livres, que poderia ser traduzida como capilaridade do leito sólido, deve também ser similar. A PH 101 mostrou-se mais estável quanto ao sistema de empacotamento; seu índice de compactação foi 20,20 % inferior ao da MC 101. Valores semelhantes foram encontrados por BARICHELLO (1995).

Esta maior estabilidade de empacotamento contribuiu também para o menor ângulo de repouso da PH 101. A diferença de 1,6 % entre estes valores, no entanto, não chega a caracterizar problemas maiores de fluxo

para a MC 101, considerando-se, porém, que as **CMCr** não possuem regime de fluxo livre (DOELKER *et al.*, 1987).

O comportamento de intumescimento das **CMCr** PH 101 e MC 101, em água a 37 °C, está representado nas figuras 13 e 15 e, comparativamente, no tubo de medição AP1, na figura 17. O **Vint** da PH 101 foi significativamente maior, embora o tempo necessário para o alcance do ponto máximo tenha sido mais curto para a MC 101.

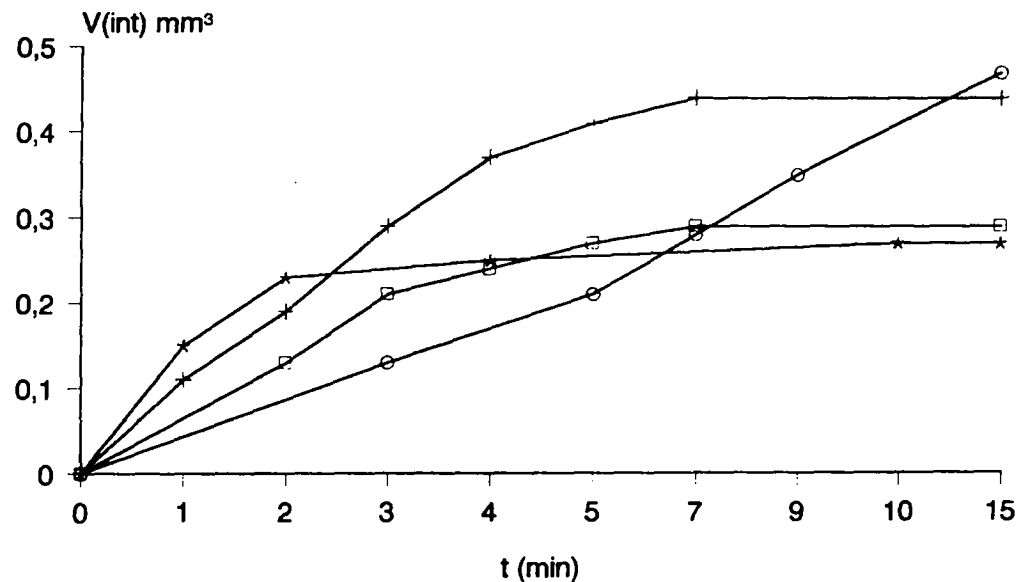


FIGURA 13 - Alteração do volume de intumescimento (V_{int}) da celulose microcristalina PH 101 em água a 37 °C, nos tubos de medição AP1 (o) e AP2 (+), e em HCl 0,1 N nos tubos de medição AP1 (*) e AP2 (□).

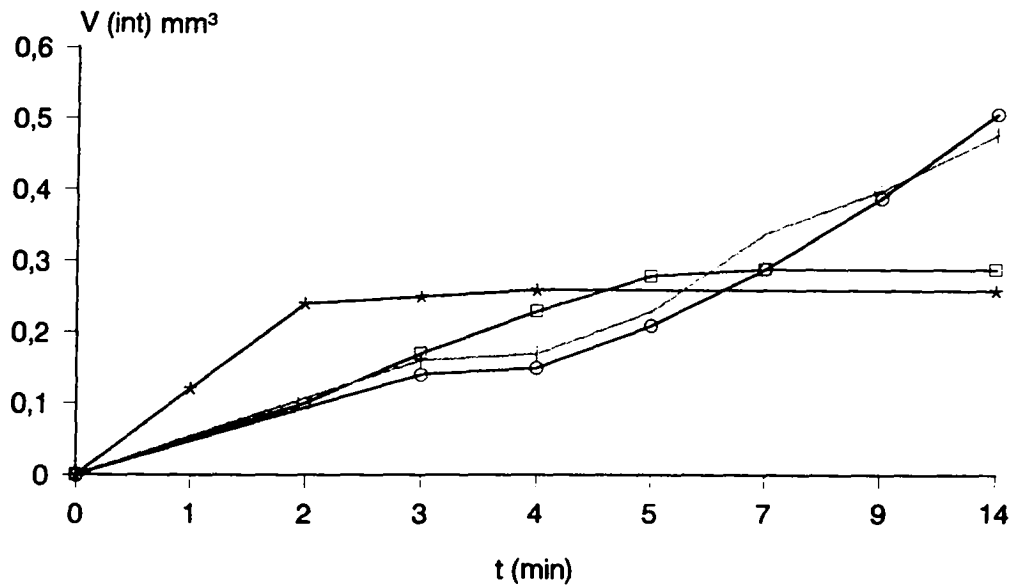


FIGURA 14 - Alteração do volume de intumescimento (V_{int}) da celulose microcristalina PH 102 em água a 37 °C, nos tubos de medição AP1 (o), AP2 (+) e em HCl 0,1 N nos tubos de medição AP1 (*) e AP2 (□).

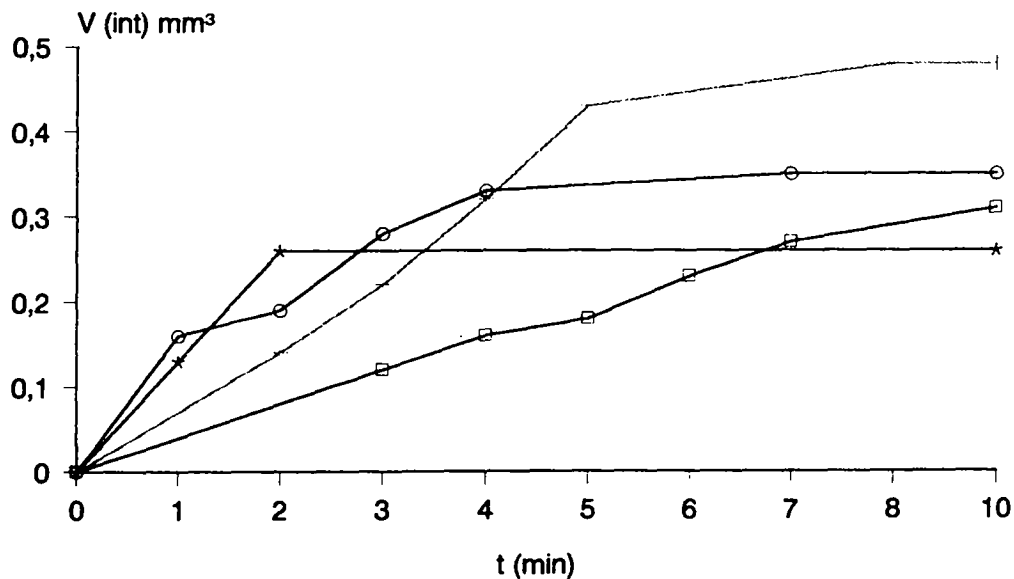


FIGURA 15 - Alteração do volume de intumescimento (V_{int}) da celulose microcristalina MC 101 em água a 37 °C, nos tubos de medição AP1 (o), AP2 (+) e em HCl 0,1 N nos tubos de medição AP1 (*) e AP2 (□).

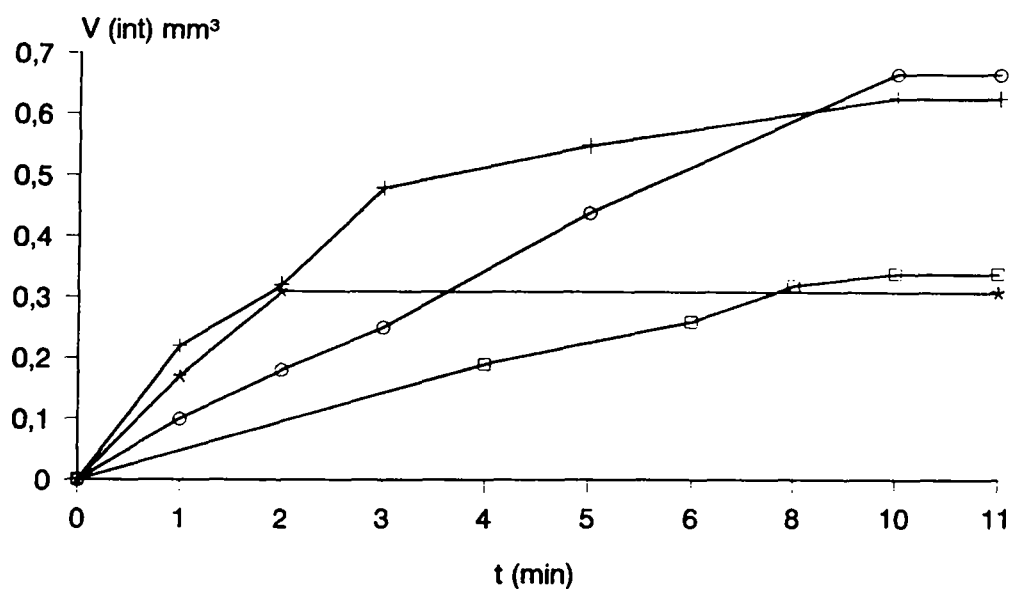


FIGURA 16 - Alteração do volume de intumescimento (V(int)) da celulose microcristalina MC 102 em água a 37 °C, nos tubos de medição AP1 (o), AP2 (+) e em HCl 0,1 N nos tubos de medição AP1 (*) e AP2 (□).

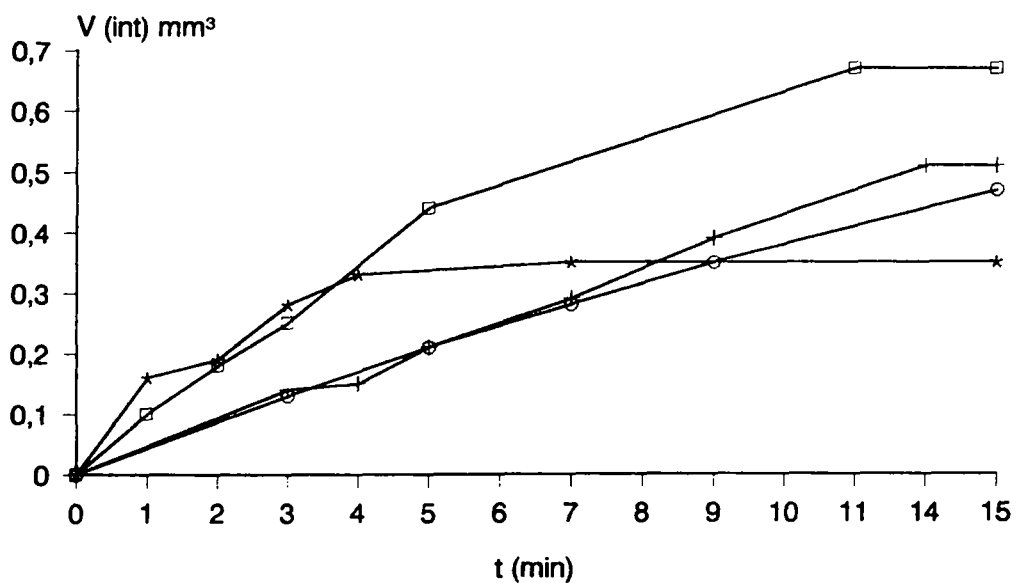


FIGURA 17 - Alteração do volume de intumescimento das celulosas microcristalinas PH 101 (o), PH 102 (+), MC 101 (*) e MC 102 (□) em HCl 0,1 N a 37 °C, no tubo de medição AP1.

Esta diferença não pode ser explicada pela presença de espaços livres (capilaridade) nos leitos particulados, porque, como anteriormente citado, os mesmos são muito similares. A contribuição maior deve ser dada pelo diferente perfil granulométrico entre as duas CMCr. Como o intumescimento está também relacionado com fenômeno de superfície, é de se esperar que, aquele material com maior percentual em partículas de menor diâmetro alcance a maior molhabilidade e, conseqüentemente, maior penetração do líquido de intumescimento. Já o produto com percentual maior em partículas de diâmetro superior, por possuírem área superficial de maior diâmetro, formam uma estrutura de gel externa, que dificulta, face à viscosidade do sistema, o avanço de novas moléculas de água para o interior das partículas sólidas, influenciando assim o volume total de intumescimento. A velocidade de penetração de um líquido entre os poros de uma estrutura depende do equilíbrio entre a capilaridade e a oposição da força de viscosidade (KAMP *et al.*, 1986). Conseqüentemente esta velocidade pode diminuir quando o líquido acarreta a dissolução do material, aumentando assim a viscosidade do meio (WAN e PRASAD, 1990b).

Em ambos os casos as equações que representam o desenvolvimento do intumescimento em função do tempo seguiram o modelo cúbico, apresentando diferenças significativas para seus coeficientes (tab. 59, p. 67).

O poder de intumescimento de ambas as CMCr utilizadas, com relação a CCS, nas mesmas condições de ensaio, é muito pequeno, numa proporção de cerca de 1:15, embora, quanto à cinética, obedeçam ao mesmo modelo matemático (fig. 13, 15 e 18, p. 86, 87 e 90).

A substituição de água por HCl no meio de intumescimento produziu, em ambos os casos, uma redução do Vint, assim como do tempo de alcance do máximo do aumento de volume (fig. 13, 15 e 18). As

primários e secundários, além de radicais carboxílicos, em pequena quantidade, como anomalias. O menor poder de intumescimento na presença de HCl, deverá estar ligado a mobilização das moléculas de água pelo íon Cl^- , e conseqüente à menor disponibilidade dos mesmos para ionizarem os grupos OH da celulose. Além disto, o meio ácido deve diminuir a ionização das carboxilas, afetando sua solvatação (FIEDLER, 1981).

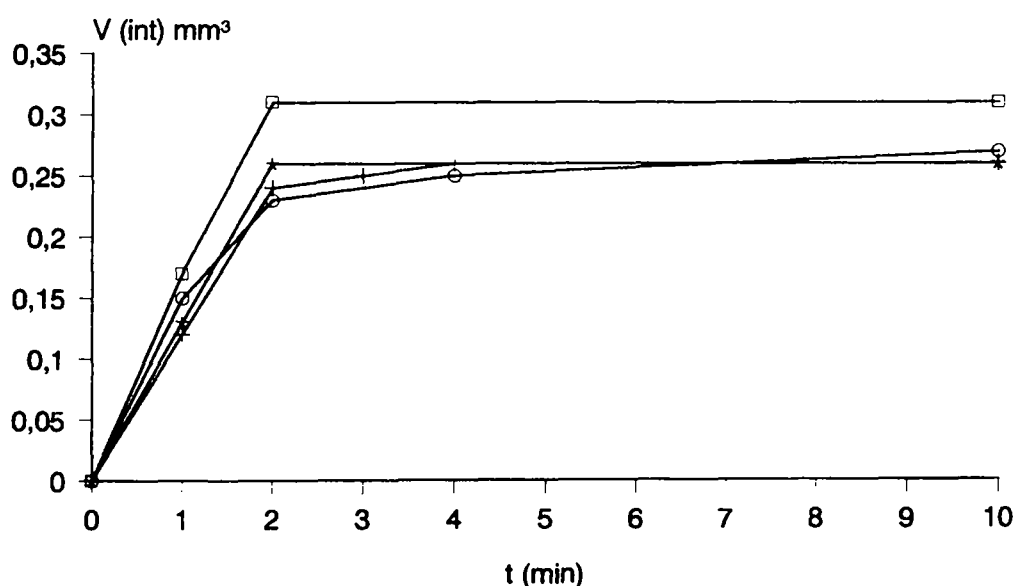


FIGURA 18 - Alteração do volume de intumescimento (V_{int}) das celuloses microcristalinas PH101 (o), PH102 (+), MC101 (*) e MC102 (□) no tubo de medição AP1, em HCl 0,1 N a 37 °C.

As avaliações dos tubos de medição 1 com filtro de vidro de porosidade 0,130 mm, diâmetro 9,7 mm e espessura 2,3 mm, e 2, com respectivamente 0,130 mm, 9,7 mm, em 3,2 mm, evidenciaram que a espessura

do filtro de vidro sinterizado influiu tanto no volume máximo, como na cinética de intumescimento (fig. 13 e 15, p. 86 e 87), independentemente se o meio líquido era água ou HCl.

As celulosas microcristalinas PH 102 e MC 102 são colocadas no mercado como equivalentes. Ambas responderam adequadamente à monografia da celulose microcristalina das farmacopéias norteamericana (THE UNITED, 1990) e japonesa (THE PHARMACOPOEIA, 1982). A análise granulométrica demonstrou diferenças entre os dois adjuvantes (fig. 19 e 20), enquanto que a fração de maior representação na PH 102 é a de diâmetro inferior a 10 μm , concentrando até 50 μm , 81,7 %, na MC 102 a classe de maior frequência situa-se entre 30 e 50 μm . A presença de partículas maiores que 150 μm foi calculada como sendo de 4,9 % para PH 102 e 7,9 % para MC 102.

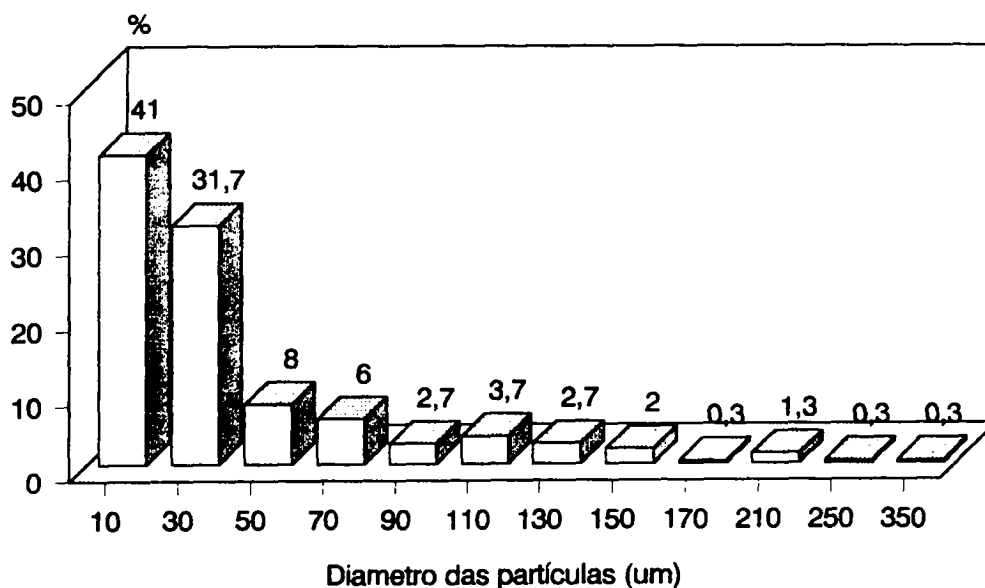


FIGURA 19 - Distribuição granulométrica da celulose microcristalina PH 102.

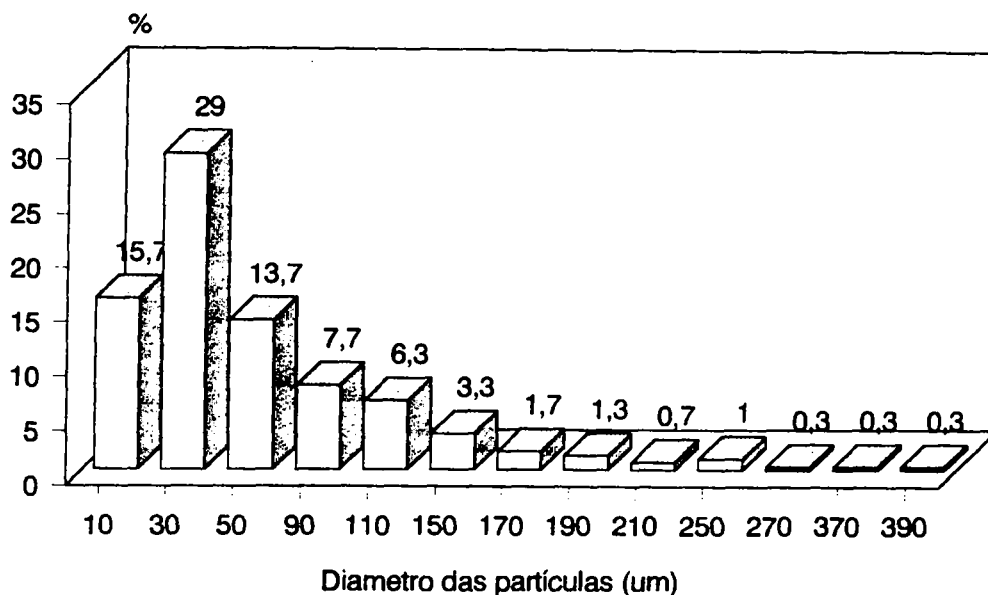


FIGURA 20 - Distribuição granulométrica da celulose microcristalina MC 102.

É interessante notar que as diferenças granulométricas entre as celulosas 101 e 102 de ambas as procedências são muito pequenas, salientando-se, no caso da **CMCr** do tipo PH, ao contrário do esperado, uma maior participação nas partículas inferiores de 20 μm para o tipo 101. Já para os dois tipos de **CMCr** MC observa-se um aumento na concentração das partículas com diâmetro entre 0,40 e 0,60 μm e subsequente redução das partículas inferiores a 0,20 μm .

Ambas apresentaram a mesma densidade bruta, diferenciando-se porém na densidade de compactação e, conseqüentemente, no índice de compressibilidade. As **CMCr** PH mostraram-se menos densas e mais estáveis, além de possuir o menor ângulo de repouso (tab. 11 e 14, p. 35 e 36). Estes resultados são devidos às diferenças na granulometria, especialmente com relação às partículas de maior diâmetro.

Comparando-se o comportamento de intumescimento destes dois tipos de CMCr 102 em água, a 37 °C, nos tubos de medição AP1 (fig. 17), nota-se que tanto o volume final como o tempo para alcance do mesmo foram diferentes. A CMCr MC 102, apresentou maior volume final de intumescimento que a PH 102.

Relacionando, sob as mesmas condições, os tipos-pares 101 e 102 observa-se que ambas as celuloses microcristalinas PH não sofreram variação significativa tanto do volume final como do tempo para alcance do máximo de intumescimento (fig.13 e 14, tab. 43 e 44). Já os dois tipos de CMCr MC tiveram comportamento diferenciado, apresentando a MC 101 um volume final de intumescimento inferior ao da MC 102. (fig. 15 e 16, tab. 45 e 46).

O efeito da alteração do meio de intumescimento foi notado tanto para a PH 102 como para a MC 102 (fig. 14, 16 e 18). Ambas sofreram redução do volume final, sendo esta diferença, de aproximadamente 50 % do volume final, semelhante para ambos os produtos.

Com respeito a este efeito para os dois tipos 101 e 102, observa-se que tanto o PH 101 como MC 101 sofreram menor influência da troca de meio do que os tipos 102. Este fenômeno não pode, no entanto, ser esclarecido somente pela granulometria (fig. 14).

A influência da adição da croscarmelose sódica sobre o comportamento do intumescimento das diferentes celuloses microcristalinas foi determinada nas mesmas condições experimentais previamente descritas.

A adição de 2 % (m/m) do desagregante alterou as características das densidades brutas e de compactação, assim como do índice de compressibilidade I_c das celuloses microcristalinas. A distribuição granulométrica da croscarmelose sódica (CCS), já discutida anteriormente, contribuiu para elevar o percentual das menores faixas de diâmetro, pressupondo-se então uma alteração

dos valores das densidades de trabalho, do índice de compactação e do ângulo de repouso. Estas modificações podem ser visualizadas nas tabelas 24, 25, 26 e 27 (p. 41 e 42).

Enquanto que a densidade bruta da mistura, contendo PH 101, sofreu redução de 5,36 %, a formulação com MC 101, sofreu uma elevação de 1,77 %. O que se explica através de seus diferentes perfis granulométricos. Para as combinações contendo croscarmelose e os pares-tipos 102, não foram notadas modificações dos valores da densidade bruta. Esperava-se, face à elevada densidade bruta da CCS, que houvesse em todos os casos uma elevação destas grandezas nas misturas.

Já a densidade de compactação foi a que sofreu maior influência do adjuvante adicional. Em todas as misturas observou-se uma redução altamente significativa desta característica. As combinações PH 101 e MC 101 foram as que apresentaram as maiores diferenças (respectivamente 18,78 % e 19,70 %), e, embora a adição da CCS tenha provocado também uma distribuição mais frouxa nas CMCr do tipo 102, este efeito foi menos pronunciado. Convém notar, em todos os casos, que a CCS apresenta densidade quase duplamente superior às das celuloses. No entanto, o que se verificou, após sua adição as mesmas, foi um empacotamento menos denso. Este fenômeno pode, neste caso, ser explicado pela estreita distribuição granulométrica da CCS, em faixa de pequena dimensão, ocasionando um sistema de empacotamento com grande volume de espaço vazio.

Estas variações da densidade bruta e de compactação conduziram a alterações dos índices de compressibilidade (I_c). Em todas as formulações os I_c foram inferiores aos das CMCr isoladas, corroborando a hipótese de um empacotamento mais estável, causado pelas partículas de

pelas CMCr do tipo 101, que, granulometricamente, apresentaram partículas de menor diâmetro.

O comportamento do volume de intumescimento das diversas misturas de CMCr com CCS nas condições experimentais pode ser visualizado nas figuras 21, 22, 23 e 24.

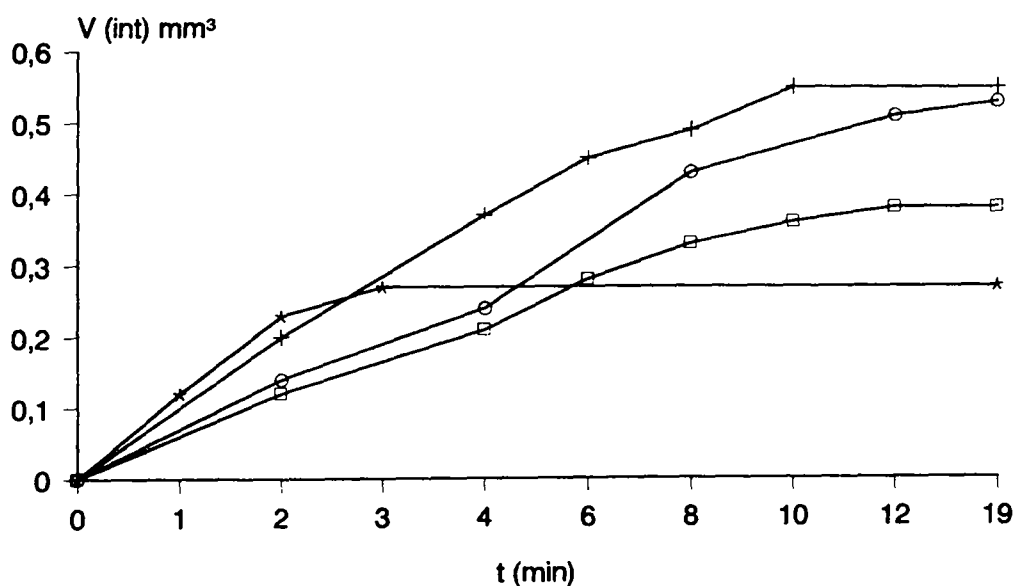


FIGURA 21 - Alteração do volume de intumescimento (V_{int}) da combinação CMCr PH101 com CCS, a 37 °C, em água nos tubos de medição AP1 (o) e AP2 (+) e em HCl 0,1 N, nos tubos AP1 (*) e AP2 (□).

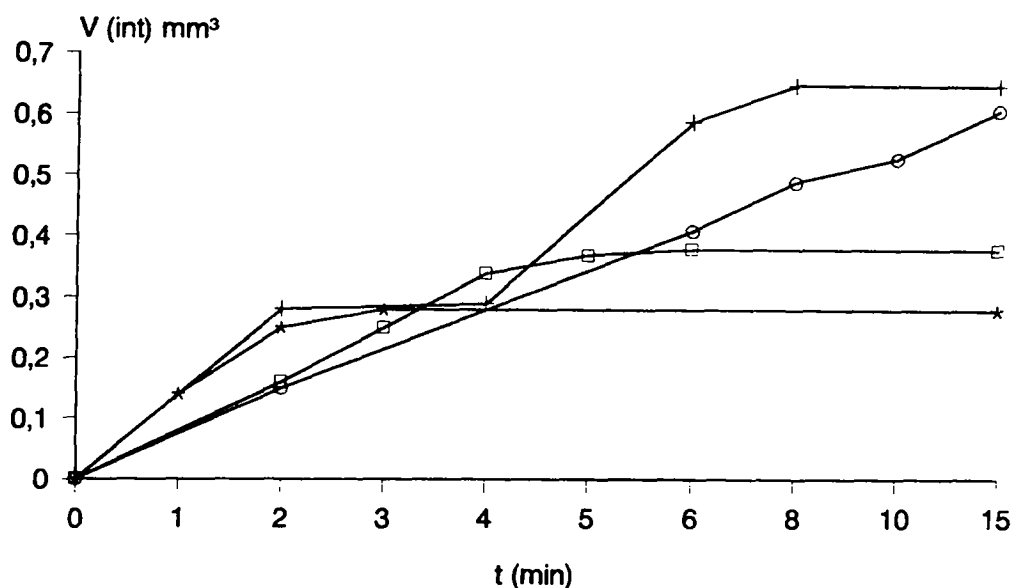


FIGURA 22 - Alteração do volume de intumescimento (V_{int}) da CMCr PH102 com CCS, a 37 °C, em água nos tubos de medição AP1 (o) e AP2 (+) e em HCl 0,1 N, nos tubos AP1 (*) e AP2 (□)..

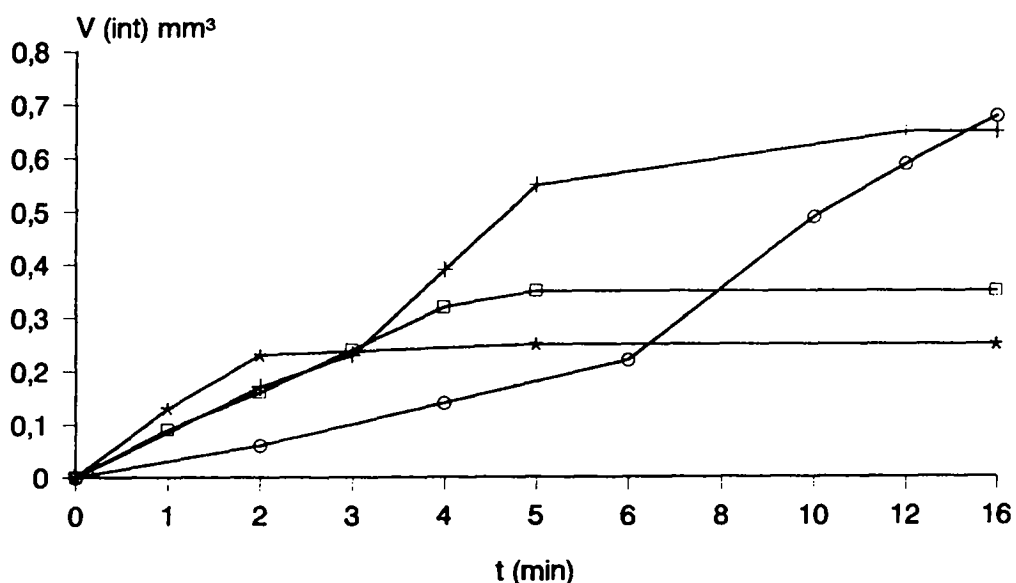


FIGURA 23 - Alteração do volume de intumescimento (V_{int}) da combinação CMCr MC101 com CCS, a 37 °C, em água nos tubos de medição AP1 (o) e AP2 (+) e em HCl 0,1 N, nos tubos AP1 (*) e AP2 (□).

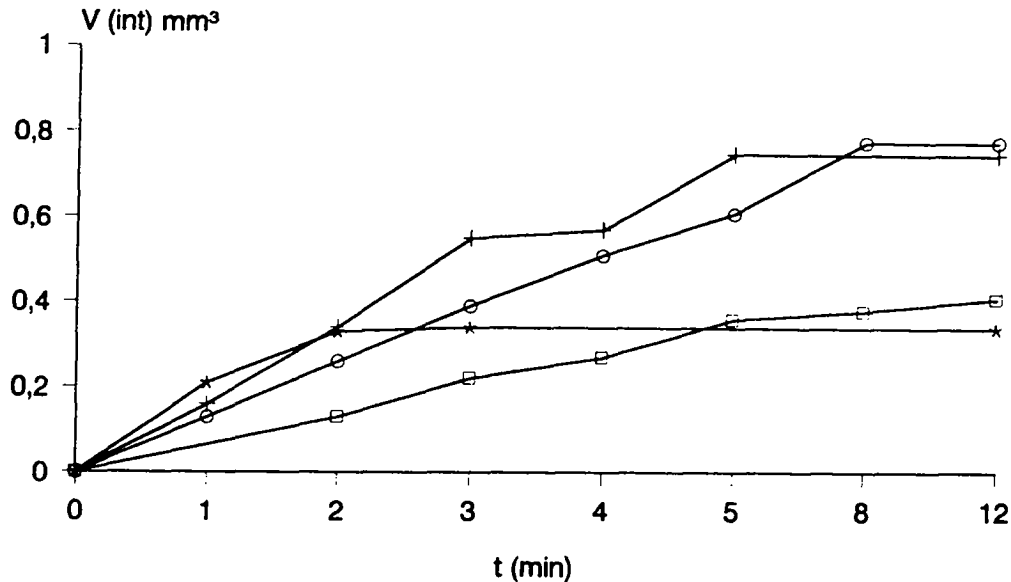


FIGURA 24 - Alteração do volume de intumescimento (V_{int}) da combinação da celulose microcristalina MC102 com CCS, a 37 °C, em água nos tubos de medição AP1 (o) e AP2 (+) e em HCl 0,1 N, nos AP1 (*) e AP2 (□).

Observa-se, inicialmente, que a adição da croscarmelose sódica aumentou, como esperado, o volume final de intumescimento (V_{int}) das CMCr em água, não influenciando significativamente quando em meio ácido. A tabela 72 apresenta as variações percentuais dos V_{int} destas misturas medidos em H₂O e HCl 0,1 N no tubo de medição AP1.

TABELA 72 - Variações percentuais dos volumes finais de intumescimento (ΔV_{int} %) das celulosas microcristalinas (CMCr) em água e em HCl 0,1 N a 37 °C no aparelho AP1, causadas pela croscarmelose sódica.

CMCr	ΔV_{int} %	
	H ₂ O	HCl 0,1 N
PH 101	11,37	0,00
PH 102	16,39	-7,67
MC 101	45,58	4,00
MC 102	14,10	8,82

A CMCr MC 101 foi a que sofreu maior aumento do Vint pela adição da croscarmelose sódica (CCS), mas, no conjunto, a presença do desagregante influenciou mais significativamente os tipos 102, que já apresentavam maior poder de intumescimento quando isolados. No meio de intumescimento HCl 0,1 N verificou-se que as observações anteriormente feitas a ambas as substâncias isoladas tornou a repetir-se, enquanto que as variações dos Vint foram insignificantes, quando da presença da CCS, já que o meio ácido continuou a desativar as características de intumescimento destes adjuvantes.

Também as características de construção dos tubos de medição influenciaram estas características, independentemente do meio de intumescimento, acompanhando, no entanto, o já observado para a substância modelo CCS e para as CMCr isoladas.

Neste sentido foi analisado o efeito da espessura dos filtros de vidro sinterizado. Estas barreiras porosas dos tubos de medição AP1 e AP2 possuíam, respectivamente, 2,3 mm e 3,2 mm de espessura. A tabela 73 permite visualizar que, quando o meio de intumescimento era água, o AP1 apresentou sempre os maiores tempos para o alcance do Vint. Já para o meio ácido, foi necessária maior exposição nos AP2. A explicação deste fenômeno, associando as duas características dos líquidos de intumescimento, exige a realização de outros experimentos, que escapam ao âmbito desta proposta, já que as simples alterações da viscosidade e da tensão superficial dos meios fluidos não permitem inferir qualquer regularidade. Os Vint, foram dependentes da composição das misturas e das características do filtro.

TABELA 73 - Tempo (min) para alcance do volume máximo de intumescimento das misturas das celuloses microcristalinas (CMCr) com croscarmelose sódica.

CMCr	AP1		AP2	
	H ₂ O	HCl 0,1 N	H ₂ O	HCl 0,1 N
PH 101	19	3	10	12
PH 102	15	3	8	6
MC 101	16	5	12	6
MC 102	8	3	5	12

Como a influência da temperatura do meio foi considerada irrelevante, este fator foi desprezado, levando à realização dos demais experimentos a 37 °C.

A cinética de intumescimento obedeceu também, primordialmente, ao modelo de regressão polinomial cúbico (tab. 59), diferenciando-se das equações calculadas para as celuloses microcristalinas isoladas pelos valores dos coeficientes da regressão polinomial.

Outro adjuvante adicionado às celuloses microcristalinas (CMCr) foi o dióxido de silício coloidal (DSC) ou sílica altamente dispersa. O acréscimo de 0,3 % deste regulador de fluxo alterou tanto a densidade bruta e de compactação como os índices de compressibilidade das CMCr (tab. 74).

TABELA 74 - Variação da densidade bruta (Δdb), da densidade de compactação (Δdc) e do índice de compressibilidade (Δlc) das celuloses microcristalinas (CMCr) causadas pelo acréscimo de dióxido de silício coloidal.

CMCr	Δdb	Δdc	Δlc
PH 101	-13,25	-15,72	-6,59
PH 102	1,97	-5,84	-28,42
MC 101	1,44	-9,52	-18,30
MC 102	-2,95	-13,99	-22,49

O dióxido de silício coloidal causou um afrouxamento do sistema de empacotamento estabilizado. Isto deve-se, em primeiro lugar, às partículas de dimensões diminutas do DSC. As características da distribuição granulométrica das diferentes CMCr (fig. 11, 12, 19 e 20) explicam este fenômeno. A menor influência sobre os valores da densidade bruta, por sua vez, foi dependente da metodologia de preparação dos pós e da determinação da db. Embora a CMCr PH 101 tenha apresentado as maiores reduções das densidades de trabalho, foi a que mostrou a menor alteração entre a relação das mesmas, expressa pelo índice de compressibilidade. A redução deste valor indica que houve uma estabilização do sistema de empacotamento após a agitação, devendo ser considerado também que a disposição espacial ficou menos compacta. A combinação dos perfis granulométricos das CMCr, concentrados em faixas estreitas e de pequena dimensão, com a distribuição das partículas do DSC, igualmente situada numa zona de tenuidade reduzida, com baixíssima amplitude, explica bem o acontecido.

As características hidrofílicas do dióxido de silício coloidal (DCS) influenciaram as curvas de intumescimento das CMCr (fig. 25, 26, 27 e 28), embora os volumes finais de intumescimento (V_{int}) tenham permanecido,

praticamente os mesmos, para as quatro **CMCr**. Isto leva a pressupor que o **DSC** como que anulou o efeito individual de intumescimento de cada uma das **CMCr**, regendo o fenômeno. Convém notar que o tempo para o atingimento dos **Vint** foi drasticamente reduzido pela presença do **DSC**, quer no tubo de medição **AP1**, como no **AP2**. Estes fatos permitem interpretar que o **DSC**, face a suas características de alta superfície específica e alta afinidade à água, deva acelerar a fase de preenchimento dos espaços interparticulares (fase da capilaridade), retendo, logo após, a água que deveria estar disponível para a penetração nas partículas das **CMCr** (fase de difusão). De um modo geral a acidificação do meio líquido, que sempre causou inibição do **Vint**, na presença do dióxido de silício altamente disperso, não demonstrou a mesma tendência, sugerindo que o fator determinante, neste caso, foi o produzido pela substância adicionada às **CMCr**.

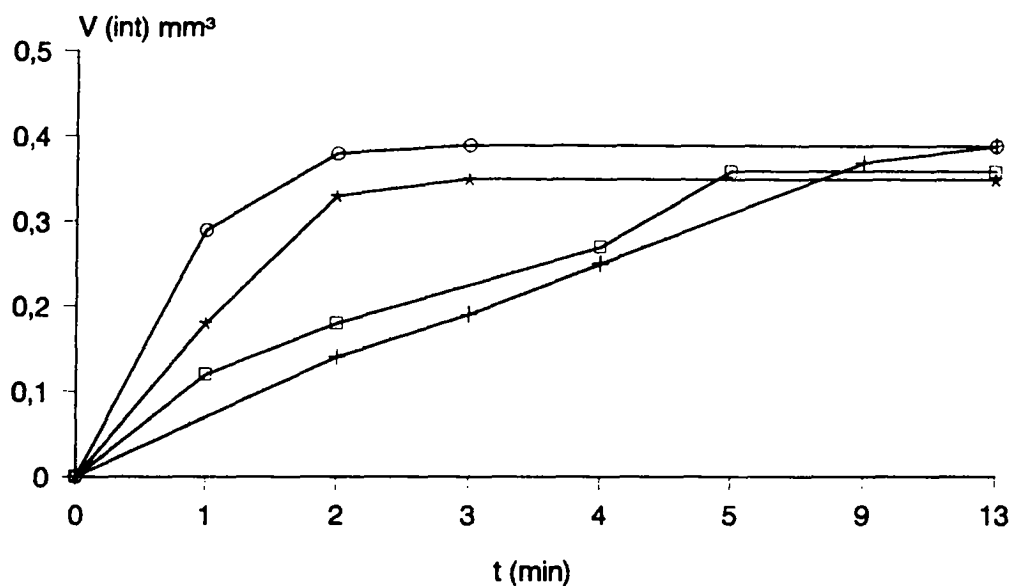


FIGURA 25 - Alteração do volume de intumescimento (V_{int}) da combinação CMCr PH 101 com DSC a 37 °C, em água, nos aparelhos AP1 (o) e AP2 (+), e em HCl 0,1 N, nos aparelhos AP1 (*) e AP2 (□).

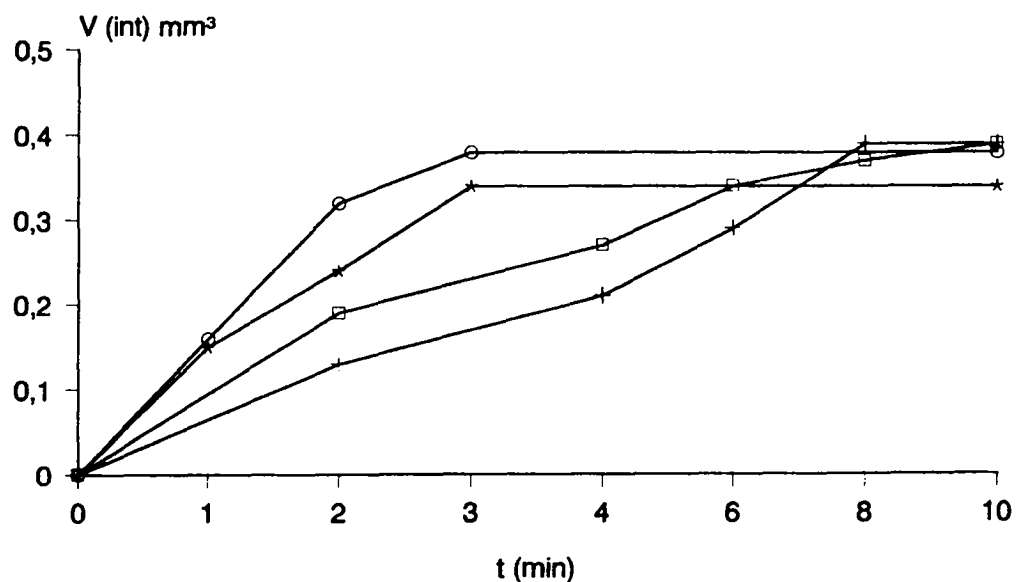


FIGURA 26 - Alteração do volume de intumescimento (V_{int}) da combinação CMCr PH 102 com DSC a 37 °C, em água, nos aparelhos AP1 (o) e AP2 (+), e em HCl 0,1 N, nos aparelhos AP1 (*) e AP2 (□).

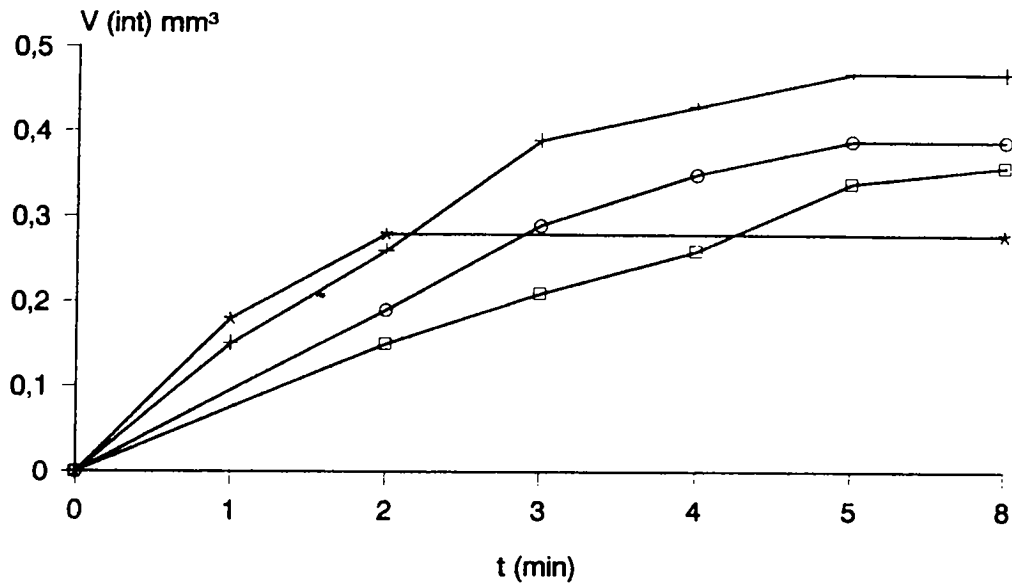


FIGURA 27 - Alteração do volume de intumescimento (V_{int}) da CMCr MC 101 com DSC a 37 °C, em água, nos aparelhos AP1 (o) e AP2 (+), e em HCl 0,1 N, nos aparelhos AP1 (*) e AP2 (□).

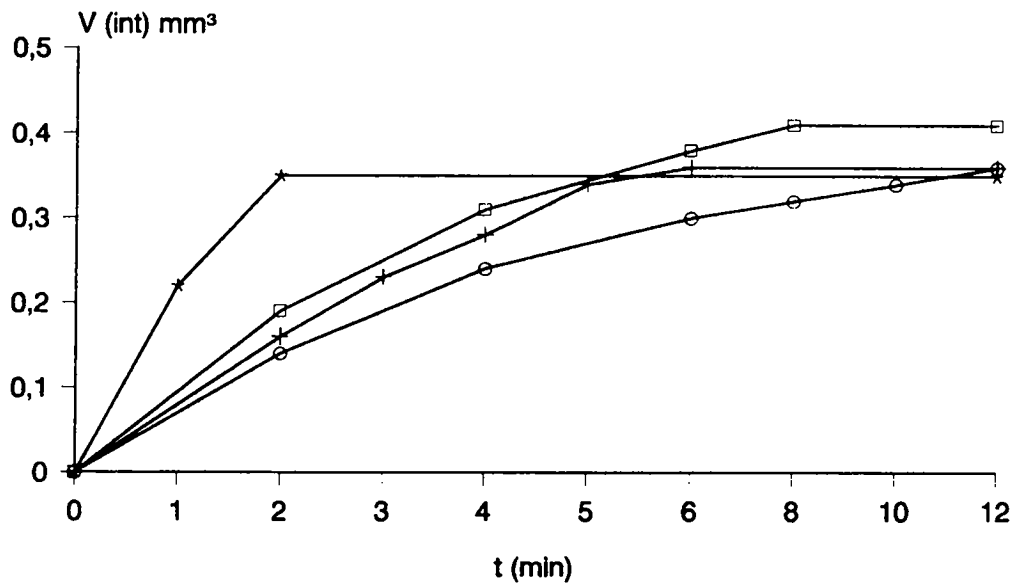


FIGURA 28 - Alteração do volume de intumescimento (V_{int}) da combinação CMCr MC 102 com DSC a 37 °C, em água, nos aparelhos AP1 (o) e AP2 (+), e em HCl 0,1 N, nos aparelhos AP1 (*) e AP2 (□).

O último sistema avaliado corresponde às misturas ternárias das CMCr com o desintegrante croscarmelose (CCS) e com o regulador de fluxo dióxido de silício coloidal (DSC).

Tendo como referência os resultados das análises da densidade bruta (db), da densidade de compactação (dc) e do índice de compressibilidade (lc) das diversas celuloses microcristalinas, verificou-se o efeito da adição da **CCS** e **DSC**, de modo isolado ou concomitante. Também foram avaliadas as mudanças daquelas características das **CMCr** quando combinadas com a **CCS** e com o **DSC**. Estas variações podem ser visualizadas na tabela 75.

TABELA 75 - Alteração percentual das densidades bruta (Δdb) e de compactação (Δdc) e dos índices de compressibilidade (Δlc) das celuloses microcristalinas (**CMCr**) causada pela adição de croscarmelose (**CCS**), de dióxido de silício coloidal (**DSC**), isoladamente e concomitantemente (**CCS+DSC**), assim como entre as misturas com **CCS** e **DSC** (**CCS-DSC**).

CMCr	DSC			CCS			CCS+DSC			CCS-DSC		
	Δdb	Δdc	Δlc	Δdb	Δdc	Δlc	Δdb	Δdc	Δlc	Δdb	Δdc	Δlc
PH 101	-13,25	-15,72	-6,59	-5,36	-18,78	-37,15	-4,42	-18,78	-39,75	-8,33	3,62	32,72
PH 102	1,97	-5,84	-28,42	0,65	-4,82	-19,74	4,39	-3,05	-27,00	1,29	-1,07	-10,81
MC 101	1,44	-9,52	-18,30	1,77	-19,91	-40,97	1,77	-16,67	-32,84	-0,35	3,15	27,75
MC 102	-2,95	-13,99	-22,49	-0,33	-16,70	-34,46	2,56	-12,53	-30,36	-2,63	3,16	15,45

Nesta tabela verifica-se inicialmente que, na comparação da influência dos adjuvantes sobre as **CMCr**, as reduções da db e do ic foram as mais consistentes. A adição da mistura **CCS** e **DSC** provocou igualmente uma disposição espacial mais frouxa no pó submetido à compactação. Não foi possível, no entanto, constatar um efeito sinérgico aditivo entre os mesmos.

Já a comparação entre o efeito da **CCS** e do **DSC**, quando adicionados separadamente às **CMCr**, mostra, para a densidade de compactação, um efeito equivalente, mas reduzido. De amplitude importante são

as diferenças observadas sobre os índices de compressão, que medem a estabilidade do empacotamento.

O comportamento do volume de intumescimento das **CMCr** nas misturas ternárias está representado nas figuras 29, 30, 31 e 32.

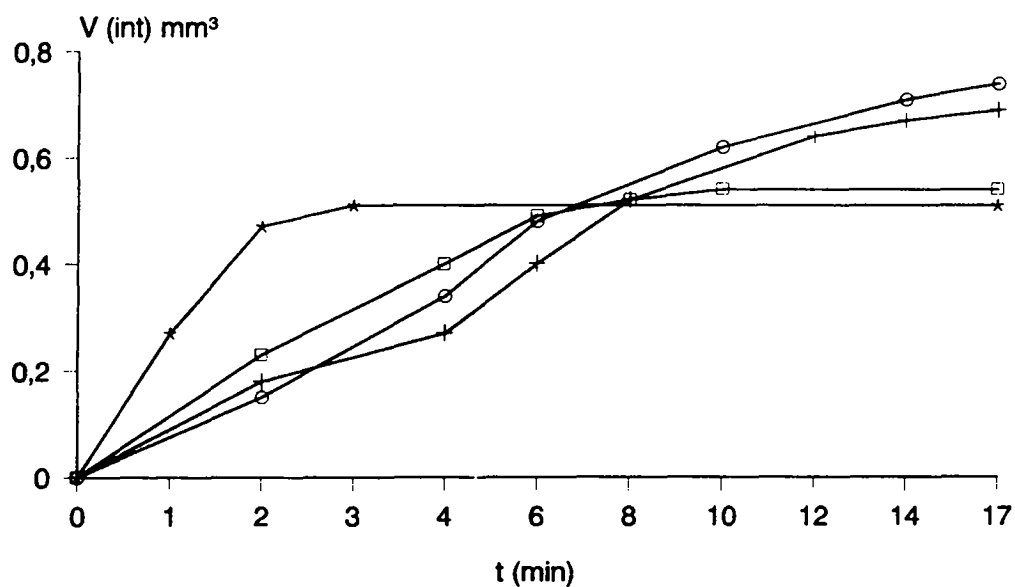


FIGURA 29 - Alteração do volume de intumescimento (V_{int}) da combinação **CMCr** PH 101 com CCS e DSC a 37 °C em água, nos aparelhos AP1 (o) e AP2 (+), e em HCl 0,1 N, nos aparelhos AP1 (*) e AP2 (□)

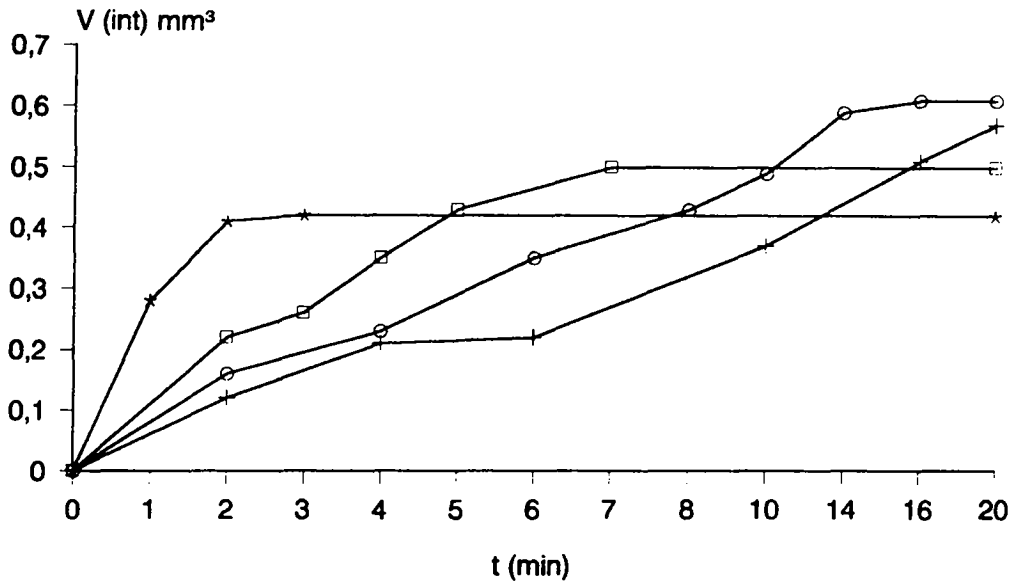


FIGURA 30 - Alteração do volume de intumescimento (V_{int}) da combinação CMCr PH 102 com CCS e DSC a 37 °C em água, nos aparelhos AP1 (o) e AP2 (+), e em HCl 0,1 N, nos aparelhos AP1 (*) e AP2 (□)

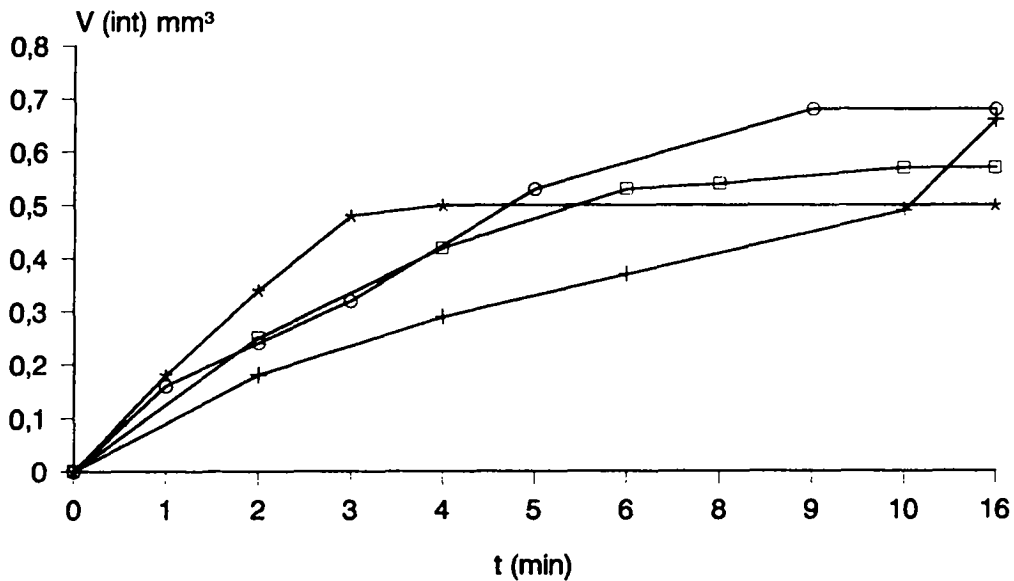


FIGURA 31 - Alteração do volume de intumescimento (V_{int}) da combinação da CMCr MC 101 com CCS e DSC a 37 °C em água, nos aparelhos AP1 (o) e AP2 (+), e em HCl 0,1 N, nos aparelhos AP1 (*) e AP2 (□)

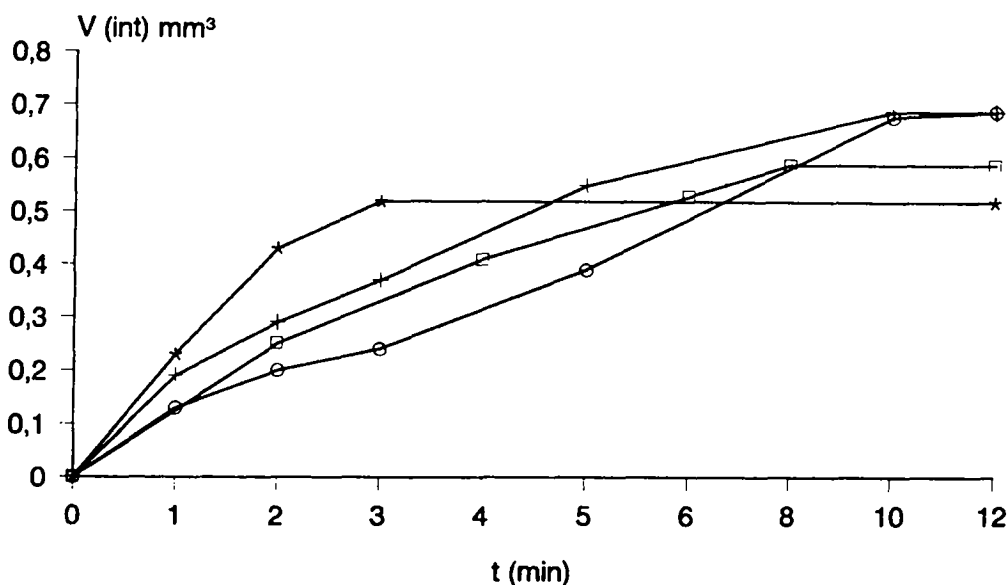


FIGURA 32 - Alteração do volume de intumescimento (V_{int}) da combinação CMCr MC 102 com CCS e DSC a 37 °C em água, nos aparelhos AP1 (o) e AP2 (+), e em HCl 0,1 N, nos aparelhos AP1 (*) e AP2 (□)

Através dos valores dos volumes finais de intumescimento, verifica-se, em todos os casos, um aumento dos mesmos pela adição da mistura de **CCS** e **DSC**.

Como já analisado anteriormente, enquanto que a croscarmelose possui um efeito positivo sobre o poder de intumescimento das **CMCr**, o dióxido de silício coloidal não interfere nesta característica. Comparando-se estas grandezas, é possível visualizar que a presença da **CCS** é a responsável pelo fenômeno. O **DSC** neste caso não influencia sobre o tempo para o alcance do **Vint**, fato este observado quando dos testes das misturas binárias **CMCr** e **DSC**.

Partindo-se dos resultados dos conjuntos de análises fatoriais e tendo como fatores variáveis o tipo de celulose microcristalina (**CMCr**) e a presença ou ausência da croscarmelose sódica (**CCS**) ou de dióxido de silício coloidal (**DSC**), foi possível avaliar ainda os efeitos principais brutos de certos tratamentos, montados de acordo com a tabela 76, sobre o volume final de intumescimento em água, a 37 °C, no tubo de medição 1.

TABELA 76 - Montagem dos experimentos para a análise fatorial dos efeitos principais brutos.

FATOR	NÍVEL	TRATAMENTO			
		1	2	3	4
A (CMCr)	+	PH 101	PH 102	PH 101	MC 101
	-	MC 101	MC 102	PH 102	MC 102
B (CCS)	+	CCS	CCS	CCS	CCS
	-	---	---	---	---
C (DSC)	+	DSC	DSC	DSC	DSC
	-	---	---	---	---

Os resultados destas análises (tab. 77) mostram claramente que a presença de **CCS** foi a responsável majoritária pelo aumento do **Vint**, independente da combinação entre as **CMCr**. Já o mediador de fluxo (**DCS**) exerceu influência negativa considerável sobre o intumescimento das **CMCr** do tipo **MC** (experimento 4). O valor mais elevado do efeito do **DSC** para este experimento, se comparado com o efeito do tratamento 2, sugere que a **MC102** deva ser mais sensível ao efeito do **DSC**. Embora no experimento 1 se observe que a adição de **DSC** tenha produzido um efeito positivo, ele representou somente cerca de um décimo daquele produzido pela **CCS**, enquanto que os mesmos para os tratamentos 2 e 3, perfazem, respectivamente, cerca de dois terços e um terço da influência do desagregante. O dióxido de silício coloidal é conhecido pela sua propriedade absorvente de água (BAUER *et al.*, 1989), podendo-se inferir que a imobilização de água por este adjuvante, torna-la-ia menos disponível para exercer o fenômeno de intumescimento. Provavelmente isto aconteça, havendo um jogo entre as características absorventes de líquido das diversas celuloses microcristalinas, o que poderia, em última análise, explicar o desenrolar dos experimentos.

TABELA 77 - Efeitos principais brutos sobre o volume final de intumescimento na análise fatorial.

EFEITO	GRUPO			
	I	II	III	IV
A	+0,03	-0,39	-0,02	+0,40
B	+1,03	+0,77	+0,74	+1,06
C	+0,17	-0,53	0,00	-0,36

A troca entre as CMCr PH 101 e MC 101 (grupo 1) não causou qualquer mudança no comportamento do Vint, sugerindo uma similaridade de comportamento entre as mesmas (tab. 63, p. 70), o que é corroborado pela semelhança de comportamento, constatada na análise de contrastes das comparações 1 e 5 (tab. 69, p. 73). Também a substituição da CMCr PH 101 pela PH 102 (grupo III), não provocou nenhum efeito significativo sobre o parâmetro observado. Alterações consideráveis, no entanto, foram observadas para a substituição da MC 102 pela PH 102 (grupo II) que causou um efeito negativo. Já a permuta da MC 102 pela MC 101 (grupo IV) resultou num aumento do volume final de intumescimento. Ambos os efeitos, embora de mesma grandeza numérica, diferenciam-se pelo sentido do efeito. Estes resultados indicam inexistência de similaridade entre as CMCr estudadas, que atinge graus de intensidade diferenciados.

Na avaliação do planejamento fatorial 2^3 do grupo I (CMCr MC 101 e PH 101), observa-se que o efeito do fator B é o preponderante, ou seja, a presença de CCS determina o aumento do Vint. O fator C, causado pela presença do lubrificante, não foi significativo (tab. 63), indicando não interferir no fenômeno do intumescimento.

A existência de significância para algumas interações duplas, como, por exemplo, entre os fatores A (CMCr) e C (lubrificante) e entre B

(desintegrante) e C (tab. 62 63 e 68), demonstra que, embora o lubrificante não interfira diretamente sobre o comportamento do Vint, pode, por interagir com os demais adjuvantes, influenciar esta característica. A interação tríplice foi, no entanto, a de maior impacto sobre volume final de intumescimento (tab. 62, p. 69). O valor desta influência corresponde à metade da apresentada pela presença do desintegrante, possuindo, porém, um efeito inibidor sobre o intumescimento.

No grupo II, onde são comparadas as CMCr do tipo 102 (MC e PH), verifica-se também a predominância do fator B (CCS) (tab. 77). O efeito negativo causado pela adição de DSC indica sua ação inibidora sobre o intumescimento e é o fator de segunda maior importância neste grupo. As interações duplas e tríplice, estatisticamente significantes, sugerem a maior sensibilidade deste tipo de celulose a influência de outros adjuvantes.

Já no grupo III que coteja as CMCr PH 101 e 102, o fator determinante do intumescimento foi a presença da CCS (fator B) (tab. 65, p. 71). Não houve diferença significativa causada pela troca entre ambas as celuloses, nem pela adição de DSC. No entanto, este fator foi preponderante nas interações duplas e triplas, indicando influência sinérgica positiva com os demais componentes da formulação.

A análise do grupo IV, mostra em comum com os demais grupos a importância da presença da CCS. Seu efeito foi mais marcante quando comparadas os dois tipos de CMCr MC, do que nas demais comparações (tab. 77). A substituição da MC 101 pela MC 102 aumentou o volume final de intumescimento, tendo a mesma intensidade sobre esta característica do que a observada pela troca entre as CMCr MC e PH 102 (grupo II).

Uma visão comparativa geral permite a análise estatística do delineamento fatorial 4x2x2 (tab. 67, 68 e 69), que demonstra que, após a influência preponderante do desagregante, a presença do DSC, embora

não com a mesma intensidade, contribuiu, quer isoladamente, quer agindo por sinergia competitiva ou aditiva, sobre o fenômeno de intumescimento, enquanto que o tipo de CMCr teve uma participação secundária no fenômeno, não impedindo, no entanto, de mostrar a falta de similaridade entre os diversos tipos estudados.

5 CONCLUSÕES

Para as condições de aparelhos utilizados neste trabalho:

- Tanto a espessura como a porosidade e o diâmetro do filtro de vidro sinterizado influenciaram as características de intumescimento.
- A composição do meio líquido foi o fator determinante na avaliação, tanto do volume final de intumescimento, quanto do tempo para seu atingimento. A temperatura do meio não provocou alterações significantes nos resultados.
- Não houve comportamento equivalente entre as celulosas microcristalinas similares com relação ao intumescimento.
- A adição de croscarmelose sódica influenciou positivamente o intumescimento das celulosas microcristalinas. Entretanto, a amplitude dos efeitos não foi equivalente entre os produtos similares.
- A presença do dióxido de silício coloidal alterou as características de intumescimento das misturas das celulosas microcristalinas com o desintegrante. A extensão da influência desse adjuvante foi dependente do tipo de celulose microcristalina.
- O intumescimento da croscarmelose seguiu preponderantemente uma cinética exponencial cúbica, do tipo $ax^3 + bx^2 + cx + d$.

6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BAEHR, M.; FÜHRER, C.; PULS, J. Molecular Weight Distribution, Hemicellulose Content and Batch Conformity of Pharmaceutical Cellulose Powders. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, v. 37, n. 3, p. 136-141, 1991
2. BANAKAR, U.V. *Pharmaceutical Dissolution Testing*. New York : Marcel Dekker, 1992.
3. BARICHELLO, J.M. Esferonização em turbina de drageamento: uma comparação entre as celuloses microcristalinas Avicel® PH101 e Microcel® MC 101. Porto Alegre: Curso de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas da UFRGS, 1995. Dissertação (mestrado).
4. BAUER, K. H.; FRÖMMING, K.-H.; FÜHRER, C. (Hrsg.) *Pharmazeutische Technologie*. 2. Aufl., Stuttgart: Thieme, 1989.
5. BEUKELAER, P.; VAN OOTEGHEM, M.; LUDWIG, A. The Influence of the Swelling Characteristics of Starch and Starch Derivates on the Disintegration of Powders Packed in Hard Gelatin Capsules. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, v. 11, n. 2 & 3, p. 431-439, 1985.
6. BOTZOLAKIS, J. E.; AUGSBURGER, L. L. Disintegrating Agents in Hard Gelatine Capsules. Part I: Mechanism of Action. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, v. 14, n. 1, p. 29-41, 1988.
7. BUENO, J.H.F. Celulose do bagaço de cana-de-açúcar para uso farmacêutico-Desenvolvimento de processo para obtenção. *Rev. Ciênc. Farm.*, v. 14, p. 179-193, 1992.
8. BUENO, J.H.F.; OLIVEIRA, A.G.; EVANGELISTA, R.C.; CORRÊA, M.A.; GREMIÃO, M.P.D.; CASTRO, A.D. Celulose fibrosa microfina do bagaço de cana-de-açúcar- Análise da aplicabilidade como excipiente aglutinante/desagregante de comprimidos. *Rev. Ciênc. Farm.*, v. 14, p. 195-204, 1992.
9. CARAMELLA, C.; COLOMBO, P.; CONTE, U.; FERRARI, F.; GAZZANIGA, A.; LAMANNA, A.; PEPPAS, N.A. A Physical Analysis of the Phenomenon of Tablet Disintegration. *Intern. J. Pharm.*, v. 44, p. 177-186, 1988.
10. ÇAPAN, Y.; ÇIFTÇİ, K.; HINCAL, A.A. Influence of Filler Excipients on the Release Rate of Sustained Release Lithium Carbonate Tablets. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, v. 37, n. 1, p. 14-18, 1991.
11. CONDAMINES, C.; COMBES, A.; PATAU, J. Recherche documentaire automatisées: Excipients utilisées en compression. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, v. 38, n. 1, p. 40-47, 1992

12. COUVREUR, P.; GILLARD, J.; VAN DEN SCHRIECK, H.G.; ROLAND, M. Mécanisme de désintégration des comprimés à base d'amidon. *J. Pharm. Belg.*, v. 29, n. 5, p. 399-414, 1974.
13. DOELKER, E.; MORDIER, D.; ITEN, H.; HUMBERT-DROZ, P. Comparative Tableting Properties of Sixteen Microcrystalline Celluloses. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, v. 13, n. 9 & 11, p. 1847-1875, 1987.
14. DORTUNÇ, B.; ÇOLAK, S. Use of Adsorbents as Enhancers of Acetazolamide Dissolution. *Acta Pharm. Technol.*, v. 36, n. 3, p. 181-187, 1990.
15. FAHRIG, W.; HOFER, U. (Hrsg.) *Die Kapsel*. Stuttgart : Wissenschaftliche, 1983.
16. FARMACOPÉIA Brasileira, 4. ed., São Paulo : Atheneu, 1988. Pt. 1, V.1.4.1. Determinação do tempo de desintegração para comprimidos e cápsulas.
17. FAROONGSARNG, D.; PECK, G.E. The Swelling of Core Tablets during Aqueous Coating I: A Simple Model Describing Extent of Swelling and Water Penetration for Insoluble Tablets Containing a Superdisintegrant. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, v. 17, n. 18, p. 2439-2455, 1991.
18. FIEDLER, H. P. *Lexikon der Hilfsstoffe*. 2. Aufl., Aulendorf: Cantor, p. 160-161, 1981.
19. GANDER, B.; GURNY, R.; DOELKER, E. Einfluss der Zerfallseigenschaften von Tabletten auf die Freigabe und Absorption einer quasi unlöslichen Modellsubstanz. *Acta Pharm. Technol.*, v. 31, n. 2, p. 77-84, 1985.
20. GISSINGER, D.; STAMM, A. A Comparative Study of Cross-linked Carboxymethylcellulose as Tablet Disintegrant. *Pharm. Ind.*, v. 42, n. 2, 1980.
21. GORDON, M.S.; CHOWHAN, Z.T. The Effect of Aging on Disintegrant Efficiency in Direct Compression Tablets with Varied Solubility and Hygroscopicity, in Terms of Dissolution. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, v.16, n.3, p.437-447, 1990.
22. GOULD, P. L.; TAN, S. B. The Effect of Recompression on the Swelling Kinetics of Wet Massed Tablets Containing "Super" Disintegrants. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, v. 16, n. 9 & 10, p. 1819-1836, 1985.
23. GUTERRES, S. S. *Influência de adjuvantes sobre as características farmacêuticas de cápsulas de gelatina dura contendo hidroclorotiazida*. Porto Alegre: Curso de Pós-Graduação em Farmácia da UFRGS, 1990. Dissertação (Mestrado em Farmácia).

24. KAMP, H.V. van; BOLHUIS, G.K.; DE BOER, A.H.; LERK, C.F.; LIE-A-HUEN, L. The Role of Water Uptake on Tablet Disintegration. *Pharm. Acta Helv.*, v. 61, n. 1, p. 22-29, 1986.
25. KOCH, H. *Bewertung der Presseigenschaften pharmazeutischer Wirk- und Hilfsstoffe anhand von Presskraft-Zeit-Kurven*. Marburg: Philips-Universität, 1990. Tese (Doutorado em Farmácia e Bromatologia).
26. LAICHER, A.; STANISLAUS, F. Formulierungskriterien für die Pulver-/Granulatabfüllung in Hartgelatinkapseln unter Berücksichtigung verschiedener Maschinentypen. *Acta Pharm. Technol.*, v. 35, n. 1, p. 44-50, 1989.
27. LERK, P.C.; SUCKER, H. Interaction of Magnesium Stearate and Talc upon Tableting Mixtures, II: Effect on Wettability of Powder Blends. *Acta Pharm. Technol.*, v. 34, n. 2, p. 72-76, 1988.
28. LIST, P.H. *Arzneiformlehre*. 4. Aufl., Stuttgart: Wissenschaftliche, 1985.
29. LIST, P. H.; MUAZZAM, U. A. Quellung - die treibende Kraft beim Tablettenzerfall. *Pharm. Ind.*, v. 45, n. 5, p. 459-464, 1979.
30. NAIDOO, N.T. Formulation and Processing Factors Affecting the Disintegration of Hard-shell Gelatin Capsules. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, v. 15, n. 9, p. 1329-1339, 1989.
31. OFFNER, C.M.; SCHOTT, H. Swelling Studies of Gelatin II: Effects of Additives. *J. Pharm. Sci.*, v.76, n. 9, p. 715-723, 1987.
32. PARTHIRANA, W. K; GUPTA, B. K. Determination of the Angle of Repose by Shadow Tracing Method. *Can. J. Pharm. Sci.*, v. 11, n. 1, p. 30-32, 1976.
33. PECK, G.E.; BAILEY, G.J.; McCURDY, V.E.; BANKER, G.S. Tablet Formulation and Design. IN: LIEBERMAN, H.A., LACHMAN, L.; SCHWARTZ, J.B. (Ed.) *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets*. 2nd. ed., New York: Marcel Dekker, 1989. v. 1. p. 75-130.
34. RAO, K.V.R.; DEVI K.P. Swelling Controlled-release Systems: Recent Developments and Applications. *Int. J. Pharm.*, v. 48, p. 1-13, 1988.
35. ROBLOT-TREUPEL, L.; PUISIEUX, F. Distribution of Magnesium Stearate on the Surface of Lubricated Particles. *Int. J. Pharm.*, v. 31, p. 131-136, 1986.
36. SANGALLI, M.E.; GIUNCHEDI, P.; COLOMBO, P.; CONTE, U.; GAZZANIGA, A.; LAMANNA, A. Cross-linked Sodium Carboxymethylcellulose as a Carrier for Dissolution Rate improvement of Drugs. *Boll. Chim. Farm.*, v. 128, n. 7-8, p. 242-247, 1988.

37. SCHEPKY, G.; FISCHER, M. Effect of Production-related Variations in Hardnes and Moisture Content on the Sorption Characteristics of Tablets. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, v. 39, n. 2, p. 53-60, 1993.
38. SINGH, J. Effect of Sodium Carboxymethylcellulose in the Disintegration, Dissolution and Bioavailability of Lorazepam from Tablets. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, v. 18, n. 3, p. 375-383, 1992.
39. SOLTYS, J.; KNAPCZYK, J.; KOZUBSKI, R. Phenomenological Model of Swelling of a Hydrocolloidal Tablet. *Acta Pharm. Technol.*, v. 36, n. 4, p. 244-248, 1990.
40. SUCKER, H.; FUCHS, P.; SPEISER, P. (Hrsg.) *Pharmazeutische Technologie*. 2. Aufl., Stuttgart: Thieme, 1991.
41. THE PHARMACOPOEIA of Japan, 10. ed. , English version. Tokyo: Yakuji Nippo, 1982.
42. THE UNITED STATES Pharmacopeia. USP XXII. 22. ed., Rockville: United States Pharmacopeial Convention, Easton: Mack ,1990.
43. THOMA, K. *Apothekenrezeptur und -defektur*. Stuttgart : Deutscher Apotheker, 1989.
44. VISAVARUNGROJ, N.; HERMAN, J.; REMON, J.P. Crosslinked Starch as Sustained Release Agent. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, v. 16, n. 7, p. 1091-118, 1990.
45. VOGEL, P. J. *Charakterisierung des Verformungsverhalten von Tablettierhilfsstoffen mit einer Hochleistungs-Rundlauftablettenpresse unter praxisnahen Bedingungen*. Tübingen : Eberhard-Karls-Universität, 1992. Tese (Doutorado em Ciências Naturais)
46. VOIGT, R; BORNSCHEIN, M. *Lehrbuch der Pharmazeutischen Technologie*. Berlin: VEB, 1973.
47. WAN, L.S.C.; PRASAD, K.P.P. Effect of Microcrystalline Cellulose and Cross-linked Sodium Carboxymethylcellulose on the Properties of Tablets with Methylcellulose as a Binder. *Int. J. Pharm.*, v. 41, p. 159-167, 1988.
48. WAN, L. S. C.; PRASAD, K. P. P. Comparison on the Swelling Characteristics of Tablets Disintegrants at the Microscopic Level. *Acta Pharm. Technol.* , v. 36, n. 1, p. 20-23, 1990a.
49. WAN, L. S. C.; PRASAD, K. P. P. Studies on the Swelling of Composite Disintegrant-Methylcellulose Films. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, v. 16, n. 2, p. 191-200, 1990b.

50. WAN, L. S. C.; PRASAD, K. P. P. A Study of the Swelling of Tablet Excipients Using Video Recording. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, v. 16, n. 6, p. 921-933, 1990c.