



Influência das propriedades de granulados de celulose nas características físicas dos comprimidos

Cury, B.S.F.^{1*}; Silva Júnior, N.P.¹; Castro, A.D.¹

¹Departamento de Fármacos e Medicamentos, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual Paulista, UNESP, Araraquara, SP, Brasil.

Recebido 02/04/2008 - Aceito 20/06/2008

RESUMO

O comportamento de compactação dos sistemas sólidos particulados pode ser fortemente influenciado pelas características físico-químicas dos excipientes, pois muitas vezes, estes se apresentam em proporções maiores que o próprio fármaco, na formulação do comprimido. O objetivo deste estudo foi avaliar a influência do tamanho dos granulados de celulose nas características físicas de comprimidos obtidos em diferentes diâmetros de punção, considerando que esta relação não tem sido explorada na literatura. Diferentes tamanhos de granulados foram produzidos por granulação úmida e compactados em diferentes diâmetros de punção pela aplicação de diferentes forças. A distribuição de tamanho, as densidades aparentes e o fluxo dos granulados foram avaliados, bem como as características físicas dos comprimidos (peso, dureza, friabilidade e tempo de desintegração). A redução do tamanho dos granulados levou à obtenção de compactos com resistência mecânica adequada e rápida desintegração, além de permitir a produção dos comprimidos sem a utilização de forças que representem o limite máximo do equipamento, o que deve evitar o desgaste precoce. Desta forma, ao selecionar o tamanho dos comprimidos adequados para determinada formulação, a escolha do tamanho dos granulados mostra-se determinante para a resistência mecânica dos compactos.

Palavras-chave: comprimido; celulose; granulado; tamanho de partícula.

INTRODUÇÃO

Comprimidos são obtidos através da compactação de sistemas sólidos particulados por aplicação de uma pressão até que o sistema se rearranje e deforme, dando origem a uma massa compacta de forma bem definida (Marshall, 2001).

As propriedades físico-químicas dos fármacos e excipientes que compõem as formulações de comprimidos influenciam decisivamente o comportamento de

compactação do sistema particulado (Narayan & Hancock, 2003). Considerando-se que, em muitos casos, a quantidade de fármaco presente na formulação é menor que a do excipiente (Pifferi et al., 1999), as propriedades deste último devem predominar no comportamento de compactação durante o processo de obtenção de comprimidos.

A celulose microfina apresenta estrutura fibrosa e representa um diluente amplamente empregado em formulações de cápsulas e comprimidos. No processo de compactação sofre deformação plástica, principalmente em forças compressivas relativamente baixas (Kothari et al., 2002; Rowe et al., 2003).

O processo de compactação de pós e granulados resulta de uma seqüência de eventos que se inicia pelo rearranjo das partículas e aumento da densidade aparente do leito particulado, seguida por uma deformação elástica. Quando o limite elástico do material é excedido, ocorre uma deformação permanente plástica e/ou destrutiva, originando então novas ligações e consolidando o compacto (Marshall, 2001; Narayan & Hancock, 2003).

A granulação úmida é um método frequentemente empregado para obtenção de comprimidos (Litster et al., 2002; Simons et al., 2003) porque os granulados formados apresentam boas características de fluxo e coesividade (Takano et al., 2002), resultando, assim, em comprimidos com características físicas (peso, resistência mecânica e desintegração) adequadas e constantes (Arnaud et al., 1998; Miyamoto et al., 1998).

A distribuição de tamanho de partícula dos materiais particulados afeta vários processos e parâmetros, como compressão, mistura, fluxo das partículas, peso, tempo de desintegração, dureza, friabilidade, velocidade de dissolução e biodisponibilidade (Veesler et al., 1992; Yajima et al., 1996). Para as substâncias que sofrem extensiva deformação plástica o tamanho original da partícula deve ser particularmente importante.

As propriedades de fluxo do material apresentam, particularmente, influência sobre as operações industriais envolvidas no processamento de formas farmacêuticas sólidas como tamisação, mistura, granulação e compactação, enquanto a densidade influencia a compressibilidade, a porosidade e a dissolução dos comprimidos (Banker & Anderson, 2001).

*Autor correspondente: Beatriz Stringhetti Ferreira Cury - Departamento de Fármacos e Medicamentos, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual Paulista, UNESP - Rodovia Araraquara-Jaú, km 1 - CEP: 14801-902 - Araraquara - SP, Brasil - Telefone: (16) 3301-6961 Fax: (16)3301-6960 - e-mail: curybsf@fcfar.unesp.br

Conjuntamente, as referidas propriedades podem influenciar decisivamente as características físicas dos comprimidos produzidos, como homogeneidade de peso, friabilidade, dureza e desintegração (Marshall, 2001).

O objetivo do presente estudo foi avaliar a influência das propriedades dos diferentes tamanhos de granulados de celulose nas características físicas dos comprimidos obtidos em diferentes diâmetros de punções mediante a aplicação de diferentes forças de compactação.

MATERIAL E MÉTODOS

Materiais

Celulose (Microcel), talco, estearato de magnésio (USP) e amido (Refinações de milho Brasil).

Métodos

Obtenção dos granulados

Granulados de celulose foram obtidos por granulação via úmida, utilizando goma de amido a 10% como agente agregante/aglutinante. A mistura do pó com o líquido granulante foi realizada em misturador duplo sigma (LUFERCO) para obtenção da massa úmida e a granulação em granulador-tamisador rotativo (NEUBERGER – abertura da malha 4mm). Os granulados foram secos em estufa com circulação forçada de ar (FABBE) a 40°C, até que atingissem umidade de 1,5%, a qual foi avaliada em balança para determinação de umidade com unidade de infravermelho (METTLER PL200/LP11). Após a secagem, a calibração dos granulados foi realizada por tamisação, para a obtenção de quatro lotes com granulometrias diferentes, sendo cada um deles designado através do número do respectivo tamis de calibração: tamis 10, tamis 20, tamis 30 e tamis 40. Os tamises utilizados para a calibração dos granulados e análise de distribuição granulométrica, bem como suas respectivas aberturas de malha são apresentados na Tabela 1.

Tabela 1 - Tamises utilizados na obtenção dos granulados e na análise granulométrica, e suas respectivas aberturas de malha.

Número do tamis	Abertura de malha (mm)
10	2,000
20	0,840
30	0,590
40	0,420
50	0,297
60	0,250
70	0,210
80	0,177

Avaliação dos granulados

A distribuição granulométrica foi avaliada através do método da tamisação (Parrot, 1970), em vibrador de tamises (PRODUTEST). O tempo de vibração foi de 15

minutos, com reostato ajustado na intensidade 8. Foram utilizados 5 tamises, iniciando-se pelo tamis utilizado na calibração (Tabela 2). O diâmetro médio da partícula foi calculado segundo a equação (Parrot, 1970):

$$d_m = \frac{\sum (X * m\%)}{100}$$

de malha dos tamises de passagem e retenção e m%: massa (%) da amostra no tamis de retenção.

Tabela 2 - Jogos de tamises utilizados na análise granulométrica.

Calibração	Distribuição granulométrica
10	10/20/30/40/50
20	20/30/40/50/60
30	30/40/50/60/70
40	40/50/60/70/80

O ângulo de repouso foi calculado pela técnica de funil fixo (Train, 1958), a partir da equação: $\tan \alpha = \frac{h}{r}$, em que: h : altura do cone e r : raio da base do cone.

Para o cálculo da velocidade de fluxo, considerou-se o tempo necessário para o granulado escoar através do orifício do funil de aço inoxidável com abertura de escoamento de 1,4 cm.

Para avaliação das densidades aparentes bruta e compactada dos granulados, cada amostra foi introduzida em uma proveta graduada até completar o volume de 100 mL. A compactação foi efetuada, submetendo-se a proveta à queda de uma altura de 3 cm. Foram realizadas séries de 10 compactações sobre uma superfície firme até que a redução de volume não ultrapassasse 2%. O cálculo das densidades foi realizado através das seguintes equações:

$$d_b = \frac{m}{V_b} \quad \text{e} \quad d_c = \frac{m}{V_c}$$

Em que, d_b : densidade aparente bruta (g/mL), d_c : densidade aparente compactada (g/mL), m: massa (g), V_b : volume bruto (mL) e V_c : volume compactado (mL).

O índice de compressibilidade percentual foi calculado a partir da relação $IC = \frac{d_c - d_b}{d_c} \times 100$ (Fiese & Hagen, 2001), em que; IC: índice de compressibilidade percentual, d_c : densidade compactada (g/mL) e d_b : densidade bruta (g/mL).

Obtenção dos comprimidos

A cada lote de granulado, foi adicionada uma mistura lubrificante de talco e estearato de magnésio (1:1) na concentração de 1,5% em misturador em V (FABBE), durante 20 minutos. A compressão dos granulados foi realizada em máquina de compressão do tipo excêntrico (FABBE), utilizando punções planos de quatro diferentes diâmetros (7mm, 9mm, 11mm, 13mm) e, no mínimo, em três forças (escala arbitrária do equipamento de 0 a 3,5),

as quais foram definidas entre a força mínima (formação de compacto com dureza mensurável) e máxima (limite de funcionamento do equipamento) necessárias para a obtenção dos comprimidos.

Avaliação dos comprimidos

A homogeneidade de peso foi verificada a partir da pesagem de 50 comprimidos, em balança semi-analítica (GEHAKAPL400), segundo especificações da Farmacopéia Americana (USP 29, 2006).

O teste de friabilidade foi realizado segundo especificações da Farmacopéia Americana (USP 29, 2006), em friabilômetro (ÉTICA – mod. 300).

Adureza foi medida em durômetro (SCHLEUNIGER PHARMATRON Modelo 6D) e indicou a força radial (N) necessária para fraturar o comprimido.

O teste de desintegração foi realizado segundo especificações da Farmacopéia Americana (USP 29, 2006) em desintegrador (ÉTICA – mod. 301).

RESULTADOS

A Tabela 3 apresenta a distribuição granulométrica dos granulados obtidos após a calibração nos diferentes tamises.

Tabela 3 - Distribuição granulométrica dos granulados de celulose. Média (% de peso retida) / Desvio padrão. (n=5).

Número do tamis	Distribuição Granulométrica (% peso retido/desvio padrão)			
	Tamis 40	Tamis 30	Tamis 20	Tamis 10
Tamis 10				95,000/0,2449
Tamis 20			91,314/1,6117	3,680/0,3962
Tamis 30		87,816/1,8591	7,762/1,3327	0,160/0,0548
Tamis 40	88,160/1,8823	9,630/1,3791	0,096/0,0288	0,100/0
Tamis 50	9,230/1,4831	0,530/0,0906	0,028/0,0101	0,620/0,0447
Tamis 60-	2,840/0,2302	0,364/0,0493	0,455/0,0907	
Tamis 70	0,694/0,1334	1,029/0,1635		
Tamis 80	0,916/0,0477			

Os resultados dos ensaios de densidade aparente, ângulo de repouso e velocidade de fluxo são apresentados na Tabela 4. A Figura 1 apresenta fotomicrografias dos granulados de diferentes tamanhos.

A Figura 2 exibe a variação de peso dos comprimidos, a qual se manteve dentro dos limites farmacopeicos (USP 29, 2006), além de apresentar baixos valores de desvio-padrão.

Nas Figuras 3 e 4, respectivamente, pode-se observar os perfis de dureza e de tempo de desintegração

dos comprimidos produzidos em diferentes diâmetros de punção a partir de granulados de diferentes tamanhos.

Os resultados de friabilidade apresentados na Tabela 5 mostram que, com exceção do punção 13mm para os granulados de menores tamanhos (tamis 30 e 40), foi possível a obtenção de comprimidos de baixa friabilidade.

DISCUSSÃO

De acordo com os dados de distribuição granulométrica apresentados na Tabela 3, pode-se observar que a granulação via úmida levou à obtenção de grande percentual de granulados com a granulometria pretendida.

Uma vez que os granulados apresentaram grande irregularidade de forma e de rugosidade de superfície (Figura 1) a qual, segundo Arnaud et al. (1998), deve ser mais elevada para partículas de menores tamanhos, espera-se que o empacotamento dessas partículas ocorra de forma mais desordenada, resultando na maior expansão do leito particulado. Dessa forma, a redução das densidades aparentes dos granulados, em função da diminuição de seus tamanhos, evidenciada na Tabela 4, mostra-se coerente. Nota-se, ainda, a ocorrência da liberação de fibras a partir da superfície dos granulados, que ocorre de forma mais intensa nos granulados de menores dimensões, por apresentarem

maior área superficial livre, o que contribui ainda mais para a expansão do leito e resulta em densidades aparentes mais baixas. O ângulo de repouso dos diferentes granulados apresentou-se dentro de uma pequena faixa de variação (28°-29°), indicando que as amostras apresentam características de fluxo livre, já que os valores não atingiram 30° (Santomaso et al., 2003). A avaliação da velocidade de fluxo, a qual deve simular as condições reais com maior proximidade, demonstrou um aumento dos valores em função da redução

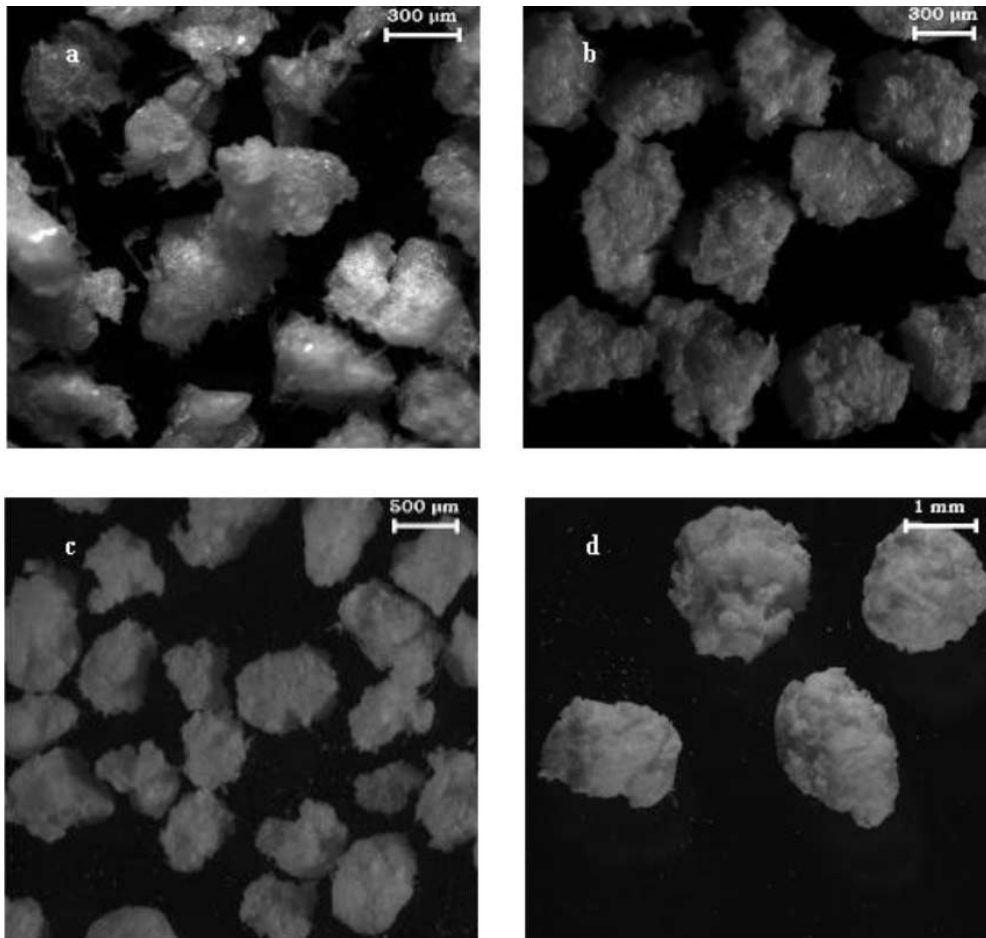


Figura 1. Fotomicrografias de granulados de celulose microfina
 a) Tamis 10 b) Tamis 20 c) Tamis 30 d) Tamis 40

Tabela 4 - Valores de diâmetro médio de granulado (d_m), ângulo de repouso (ângulo), velocidade de fluxo (v_{fluxo}) densidades aparentes bruta (d_b) e compactada (d_c). Média \pm desvio padrão.

Granulado	d_m (mm)	ângulo de repouso ($^\circ$)	v_{fluxo} (g/s)	d_b (g/mL)	d_c (g/mL)
Tamis 40	$0,35 \pm 0,005$	$28 \pm 1,06$	$20,90 \pm 0$	0,36	$0,44 \pm 0,005$
Tamis 30	$0,49 \pm 0,006$	$28 \pm 0,97$	$18,75 \pm 0,52$	0,37	$0,44 \pm 0$
Tamis 20	$0,69 \pm 0,005$	$29 \pm 1,06$	$17,68 \pm 0$	0,39	$0,46 \pm 0$
Tamis 10	$1,38 \pm 0,004$	$29 \pm 1,07$	$14,07 \pm 0,30$	0,41	$0,46 \pm 0,004$

d_m : diâmetro médio; d_b : densidade bruta; d_c : densidade compactada.

Granulados de celulose: propriedades e compressão

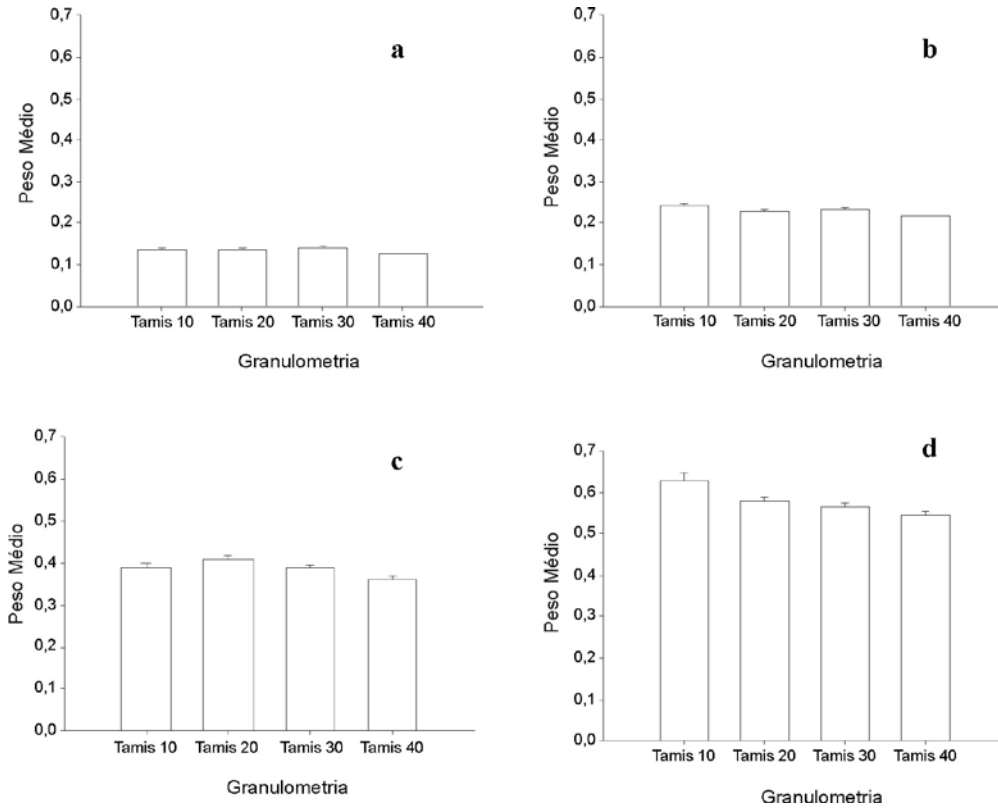


Figura 2. Homogeneidade de peso X tamanho dos granulados
a) Punção 7mm b) Punção 9mm c) Punção 11mm d) Punção 13mm

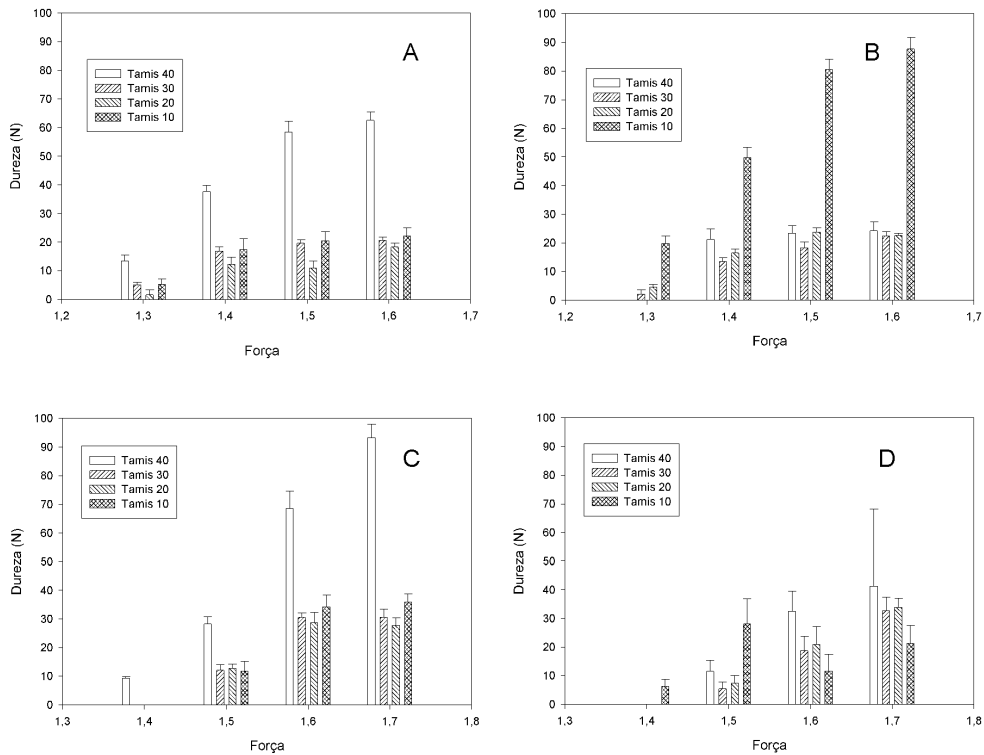


Figura 3. Relação dureza X força aplicada X tamanho dos granulados
a) Punção 7mm b) Punção 9mm c) Punção 11mm d) Punção 13mm

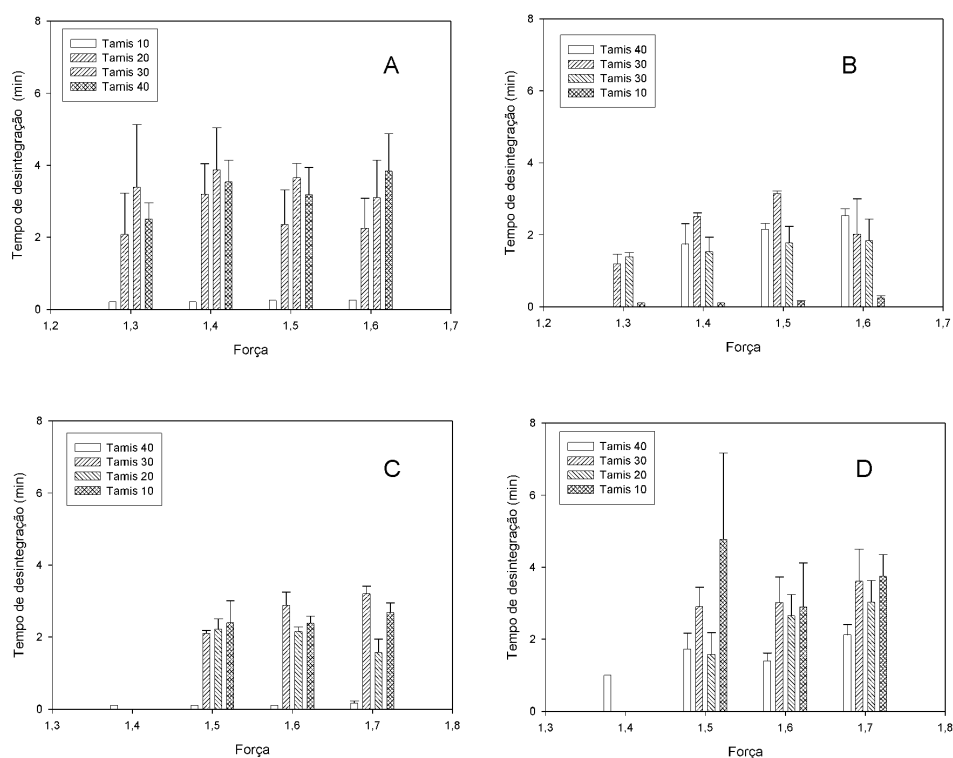


Figura 4. Relação tempo de desintegração X força aplicada X tamanho dos granulados a) Punção 7mm b) Punção 9mm c) Punção 11mm d) Punção 13mm

Tabela 5 - Friabilidade dos comprimidos obtidos com diferentes tamanhos de granulados, forças aplicadas e diâmetros de punção.

Punção	Força	Tamis 40	Tamis 30	Tamis 20	Tamis 10
7 mm	1,3	>1,0%	>1,0%	>1,0%	>1,0%
	1,4	<1,0%	<1,0%	>1,0%	>1,0%
	1,5	<1,0%	<1,0%	>1,0%	>1,0%
	1,6	<1,0%	<1,0%	<1,0%	<1,0%
9 mm	1,3	>1,0%	>1,0%	>1,0%	
	1,4	<1,0%	<1,0%	>1,0%	>1,0%
	1,5	<1,0%	<1,0%	<1,0%	<1,0%
	1,6	<1,0%	<1,0%	<1,0%	>1,0%
11 mm	1,4	>1,0%			
	1,5	>1,0%	>1,0%	>1,0%	>1,0%
	1,6	<1,0%	<1,0%	>1,0%	<1,0%
	1,7	<1,0%	<1,0%	>1,0%	<1,0%
13 mm	1,4	>1,0%	-	-	-
	1,5	>1,0%	>1,0%	>1,0%	>1,0%
	1,6	>1,0%	>1,0%	>1,0%	>1,0%
	1,7	>1,0%	<1,0%	>1,0%	>1,0%

Especificação farmacopeica: <1,0%

do tamanho dos granulados. A elevação da velocidade de fluxo em função da diminuição do tamanho dos granulados está de acordo com os resultados de densidades aparentes, pois em leitos mais dilatados um menor número de pontos

de ligações interparticulares deve ser estabelecido, o que, certamente, favorece o fluxo. Deve-se observar ainda que os resultados das análises de ângulo de repouso apontaram para características de fluxo livre de todas as amostras estudadas.

Desta forma, a baixa variação de peso dos comprimidos, comprovada pelos baixos valores de desvio-padrão apresentados na Figura 2, e dentro dos limites farmacopeicos (USP 29, 2006), está de acordo com as indicações das características de fluxo dos granulados, pois o fluxo livre e regular permite o enchimento homogêneo da câmara de compressão.

Os comprimidos exibiram semelhanças nos perfis de dureza, (Figura 3), de modo que, um valor máximo foi exibido para os comprimidos obtidos a partir do granulado Tamis 40, exceto para o punção 13mm com força 1,5. O fato dos comprimidos obtidos a partir dos granulados de menor tamanho apresentarem dureza mais elevada deve ser atribuído à maior área superficial apresentada por esses granulados menores, o que deve promover uma maior área de ligações interparticulares e, assim, permitir a obtenção de compactos mais resistentes.

Os resultados obtidos evidenciam a importância do tamanho original do granulado na resistência mecânica dos comprimidos, o que está de acordo com o fato da celulose apresentar comportamento de deformação predominantemente plástico, durante a consolidação do compacto (Kothari et al., 2002), ao contrário do que ocorre com a lactose que, em condições em que sofre extensa fragmentação, tal parâmetro não influencia diretamente a resistência mecânica dos comprimidos (Cury et al., 2007).

A redução da friabilidade em função da redução do tamanho dos granulados (Tabela 5) deve ser atribuída à maior área superficial livre dessas partículas e a conseqüente presença de um maior número de pontos de interações interparticulares. A possibilidade de se obter comprimidos de baixa friabilidade (exceto punção 13mm, granulados tamis 30 e 40) sem a necessidade de se trabalhar com as máximas forças avaliadas, contribuiu para evitar o desgaste precoce do equipamento.

Apesar de não se observar uma relação direta entre tempo de desintegração e tamanho de granulado (Figura 4), deve-se notar que os comprimidos obtidos a partir do granulado Tamis 40 apresentaram, sistematicamente, tempos de desintegração mais curtos, para todos os diâmetros de punção. Este fato pode resultar primeiramente, do intumescimento mais precoce desses granulados em conseqüência da maior área superficial exibida pelos mesmos. Por outro lado, deve-se lembrar que foram estes comprimidos que, de modo geral, apresentaram dureza mais elevada. A este respeito, deve-se considerar que segundo Nyström et al. (1993), a deformação plástica das partículas é uma propriedade que está relacionada à ação desintegrante do material, de modo que, em alguns casos, os granulados podem ter sua capacidade de intumescimento melhorada, em razão da extensa deformação sofrida durante a compactação. Assim sendo, considerando que a maior dureza exibida pelos comprimidos obtidos a partir dos granulados Tamis 40 sugere a ocorrência de uma deformação mais intensa desses granulados, tal fato deve, também, ter contribuído para a mais rápida desintegração dos comprimidos.

O conjunto de resultados mostra que, para a celulose microfina, ao selecionar o tamanho dos comprimidos adequados para determinada formulação, a escolha do tamanho dos granulados pode ser determinante para a obtenção de compactos resistentes mecanicamente e que a redução do tamanho dos granulados levou à obtenção de compactos com resistência mecânica adequada e rápida desintegração, além de permitir a produção dos comprimidos sem a utilização de forças que representem o limite máximo do equipamento, o que deve evitar o desgaste precoce.

ABSTRACT

Influence of properties of cellulose granules on the physical characteristics of tablets

The compaction behavior of powdered solids can be strongly influenced by the physicochemical properties of excipients because they are frequently present in the tablet in larger amounts than the drug itself. The aim of this study was to assess the influence of the granule size of the cellulose on the physical characteristics of tablets produced in punches of different diameters, since this relation has never been explored in the literature. Granules of several sizes were produced by wet granulation and compressed in punches of various diameters by applying different forces. Size distribution, apparent density and flow of granules were assessed, as well as physical characteristics of the tablets (weight, hardness, friability and disintegration time). Reducing the granule size resulted in tablets of adequate crushing strength and fast disintegration; moreover, it allowed tablets to be produced without the need to use forces near the upper limit of the press, thus avoiding premature wear on the tableting machine. Thus, once a suitable size for a given tablet formulation has been chosen, the granule size selected has been shown to determine the crushing strength of the tablet.

Keywords: tablet; cellulose; granule; particle size.

REFERÊNCIAS

- Arnaud P, Brossard D, Chaumeil JC. Effect of the granulation process on Nitrofurantoin granule characteristics. *Drug Dev Ind Pharm* 1998; 24:57-66.
- Banker GS, Anderson NR. Comprimidos. In : Lachman L, Lieberman H, Kanig JL. *Teoria e prática na indústria farmacêutica*. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian; 2001. v.2. p.509-97.
- Cury BSF, Bueno JHF, Silva Júnior NP, Castro AD, Gremião MPD. Influência das propriedades de granulados de lactose nas características físicas dos comprimidos. *Rev Ciênc Farm Básica Apl* 2007; 28:85-92.

- Fiese EF, Hagen TA. Pré-formulação. In: Lachman L, Liberman H, Kanig JL. *Teoria e prática na indústria farmacêutica*. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian; 2001. v.1. p.295-339.
- Kothari SH, Kumar V, Banker GS. Comparative evaluations of powder and mechanical properties of low crystallinity celluloses, microcrystalline celluloses, and powdered celluloses. *Int J Pharm* 2002; 232:69-80.
- Litster JD, Hapgood KP, Michaelis JN, Sims A, Roberts M, Kameneni SK. Scale-up of mixer granulators for effective liquid distribution. *Powder Tech* 2002; 124:272-80.
- Marshall K. Compressão e consolidação de sólidos em pó. In: Lachman L, Lieberman H, Kanig JL. *Teoria e prática na indústria farmacêutica*. Lisboa: Fundação Calouste GulbenkianL; 2001.v.1. p.121-4.
- Miyamoto Y, Ryu A, Sugauara S, Miyajima M, Ogawa S, Matsui M, Takayama K, Nagai T. Simultaneous optimization of wet granulation process involving factor of drug content dependency on granule size. *Drug Dev Ind Pharm* 1998; 24:1055-65.
- Narayan P, Hancock BC. The relationship between the particle properties, mechanical behavior, and surface roughness of some pharmaceutical excipient compacts. *Mat Sci Eng A* 2003; 355:24-36.
- Nyström C, Alderborn G, Duberg M, Karehill P. Bonding surface area and bonding mechanism – two important factors for the understanding of powder compactibility. *Drug Dev Ind Pharm* 1993; 19:2143-6.
- Parrot EL. *Pharmaceutical technology: fundamental pharmaceuticals*. Minneapolis: Burgess Publishing Company; 1970. 11-3p.
- Pifferi G, Santoro P, Massimo P. Quality and functionality of excipients. *Il Farmaco* 1999; 54:1–14.
- Rowe RC, Sheskey PJ, Owen SC. *Handbook of pharmaceutical excipients*. 4th.ed. London: Pharmaceutical Press; 2003. p.112.
- Santomaso A, Lazzaro P, Canu P. Powder flowability and density ratios: the impact of granules packing. *Chem Eng Sci* 2003; 58:2857–74.
- Simons SJR, Pepin X., Rossetti D. Predicting granule behavior through micro-mechanistic investigations. *Int J Miner Process* 2003; 72:263-75.
- Takano K, Nishii K, Mukoyama A, Iwadata Y, Kamiya H, Horio M. Binderless granulation of pharmaceutical lactose powders. *Powder Tech* 2002; 122:212-21.
- The United States Pharmacopeia. 29th.ed. Rockville: United States Pharmacopeial Convention, 2006. p. 2671-2, 3046-7, 3092.
- Train D. Some aspects of the property of angle of repose of powders. *J Pharm Pharmacol* 1958; 10S:127T-35T.
- Vesler S, Boistelle R, Delacourte A, Guyot JC, Guyot-Hermann AM. Influence of structure and size of crystalline aggregates on their compression ability. *Drug Dev Ind Pharm* 1992: 539-60.
- Yajima T, Itai S, Hayashi H, Takayama K, Nagai T. Optimization of size distribution of granules for tablet compression. *Chem Pharm Bull* 1996; 44:1056-60.