



Estudo de propriedades físico-químicas envolvidas no processo de compactação de uma formulação experimental contendo zidovudina

Tatiana Angiolucci¹; José Martins de Oliveira Junior^{1,*}; Marco Vinícius Chaud¹; Norberto Aranha¹; Newton Andréo Filho²

¹Universidade de Sorocaba – UNISO, Cidade Universitária, Sorocaba, SP, Brasil.

²Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP, Campus Diadema, SP, Brasil.

RESUMO

Estudo das propriedades físico-químicas envolvidos no processo de compactação de uma formulação experimental contendo como fármaco modelo a zidovudina. O objetivo foi caracterizar o comportamento físico-químico de comprimidos produzidos por compressão direta usando-se diferentes pressões de compactação. Nas análises foram empregadas metodologias convencionais e não convencionais. A metodologia não convencional foi o uso da técnica da atenuação de raios-gama na determinação da porosidade. As metodologias convencionais utilizadas foram os testes de friabilidade, dureza e dissolução. Os modelos teóricos utilizados para explicar o comportamento físico-químico da formulação sob compressão são os propostos por Heckel e Walker. Os estudos mostraram que o processo de densificação é governado principalmente por deformações do tipo plásticas e pressões em torno de 246MPa são suficientes para induzir deformação plástica e consolidação do sistema compactado. Os resultados da análise de Walker indicam que a formulação tem propriedades de compressão que podem ser melhoradas.

Palavras-chave: Comprimidos. Atenuação de raios gama. Equações de Heckel e Walker. Processo de Densificação. Zidovudina.

INTRODUÇÃO

Atualmente existem disponíveis no mercado uma variedade de formas farmacêuticas: líquidas, sólidas e semissólidas, de liberação rápida ou lenta e confeccionadas com os mais variados tipos de princípios ativos e excipientes. As formas farmacêuticas sólidas, comprimidos revestidos ou não e cápsulas lideram o mercado mundial de medicamentos devido a maior estabilidade do fármaco

e formulação, facilidade de produção em larga escala, unitarização de dose e aceitação por parte do usuário devido a facilidade de auto administração e portabilidade (Moises, 2006).

Basicamente um comprimido é produzido por um processo de densificação ou compactação de uma mistura de substâncias particuladas na forma de pós ou grânulos (Hardy & Cook, 2003). Quando a compactação é feita usando apenas uma mistura dos vários componentes sólidos é denominada compressão direta. Para se obter comprimidos por compressão direta (Bolhuis & Armstrong, 2006), os seus constituintes devem preencher alguns pré-requisitos, tais como: a) serem capazes de produzir uma forma farmacêutica sólida e resistente; b) permitirem o uso de forças de compressões não demasiadamente elevadas, a fim de evitar desgastes e/ou fadiga do maquinário; c) terem bom fluxo, para evitar entupimentos no maquinário e proporcionarem enchimento uniforme da matriz em unidades repetitivas; d) produzirem comprimidos que liberem o fármaco em taxas e quantidades pré-estabelecidas; e) não devem alterar suas propriedades físico-químicas num curto espaço de tempo e f) devem ser estáveis quando em contato com o ar (Bueno et al., 1998).

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

Levando em consideração que a quantidade de substâncias hoje disponíveis para o uso pela indústria farmacêutica é grande, não existe uma teoria única, que consiga prever o comportamento final de uma determinada forma farmacêutica. Por essa razão, os testes físicos e químicos tornaram-se as ferramentas mais importantes para este tipo de análise. Em se tratando de formas farmacêuticas sólidas, podemos classificar os testes disponíveis em dois grandes grupos: i) os não destrutivos

Autor correspondente: Dr. José Martins de Oliveira Junior - Universidade de Sorocaba - UNISO - Cidade Universitária - CP.578 - Rod. Raposo Tavares Km 92.5 - CEP.18023-000 - Sorocaba - SP - Brasil - fone:55-15-21017114 fax:55-15-21017074 - e-mail:jose.oliveira@prof.uniso.br

e ii) os destrutivos. O ensaio não destrutivo usado neste estudo foi à medida da porosidade dos comprimidos. Este teste foi feito baseado numa nova técnica/método proposta por Oliveira Jr. et al.(2010a), que consiste em fazer um feixe de radiação eletromagnética (raios gama ou raios-X), atravessar o comprimido e medir sua atenuação. Em outras palavras, medir a quantidade de fótons que foram removidos do feixe incidente, após a sua passagem pelo comprimido. O parâmetro físico obtido desta análise é o coeficiente de atenuação linear, que está relacionado não apenas com as características químicas do material que compõe a formulação, como o seu número atômico, mas também com as características físicas do compacto, como a sua densidade e/ou porosidade. Os ensaios destrutivos foram dureza, friabilidade e dissolução (Farmacopeia Brasileira, 1988). Como estes testes são padronizados, os resultados indicarão se os comprimidos estão dentro das especificações mínimas exigidas pelas Farmacopeias.

Além dos testes físicos e químicos é apresentada uma análise detalhada da física envolvida no processo de compressão, uma vez que as teorias propostas para esta finalidade são muitas, produzindo em alguns casos resultados discrepantes e, portanto, devem ser objetos de estudo.

O objetivo deste trabalho consistiu em fazer um estudo detalhado de parâmetros físico-químicos e da física envolvida no processo de densificação, de comprimidos produzidos utilizando-se de diferentes forças de compressão, em uma formulação previamente definida, tendo como fármaco modelo a zidovudina (AZT), primeiro fármaco aprovado para o uso no tratamento da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida – AIDS (Hardman et al., 2003; Silva, 2002).

MATERIAL E MÉTODOS

Fundamentos Teóricos

Interação da radiação com a matéria

Existem vários processos de interação da radiação eletromagnética com a matéria. O tipo de interação que irá predominar está diretamente relacionado à energia da radiação. Os processos de interação produzem uma transferência completa ou parcial da energia do fóton para um elétron do material absorvedor, ocasionando o desaparecimento do fóton ou o seu espalhamento para fora da direção de interesse. Em termos gerais a interação da radiação gama com a matéria é regida pela lei de Lambert-Beer (Tipler & Llewellyn, 2001). Quando a radiação eletromagnética mono-energética incide sobre um material de espessura x , existe a probabilidade de uma fração da radiação incidente atravessar o material sem interagir. A lei de Lambert-Beer relaciona a intensidade I do feixe emergente com a intensidade I_0 do feixe incidente por:

$$I = I_0 e^{-\mu x} \quad (1)$$

sendo $x(\text{cm})$ a espessura do material absorvedor, $\mu(\text{cm}^{-1})$ o coeficiente de atenuação linear do material, $I_0(\text{cps})$ a intensidade do feixe de raios gama incidente na amostra e $I(\text{cps})$ a intensidade do feixe de raios gama que emerge da amostra. As intensidades são dadas em quantidade de fótons por segundo (cps). A Figura 1 ilustra de forma esquemática a montagem experimental utilizada neste estudo.

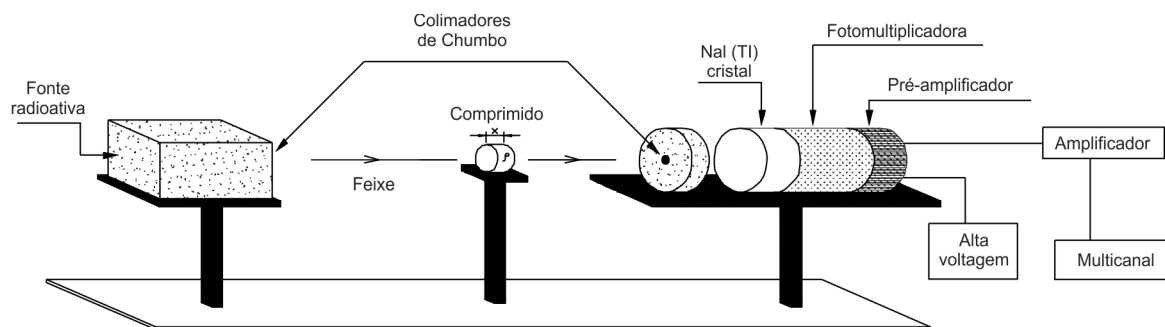


Figura 1. Desenho esquemático da montagem experimental, mostrando fonte radioativa, feixe radioativo (representado por uma fecha), comprimido, colimadores de chumbo, detector de fótons e eletrônica padrão para contagem de raios gama. Figura adaptada de Oliveira Jr. et al. (2010a).

Na montagem experimental foram usados colimadores de chumbo com 2mm de diâmetro, colocados na direção do feixe radioativo, posicionados na saída da fonte radioativa e na frente do detector, como mostra a Figura 1.

Porosidade

Porosidade é a quantificação dos espaços vazios existentes num material e pode ser determinada por diversas técnicas: adsorção gasosa, deslocamento de

um líquido, porosimetria, radiações ionizantes ou por cálculo matemático direto a partir das densidades. A determinação da porosidade de um material sólido pode fornecer informações relevantes sobre a desagregação das multiunidades, dissolução, adsorção e difusão de substâncias ativas. No que se refere especificamente aos comprimidos, a determinação da porosidade é um importante fator a ser avaliado, visto que esta propriedade pode afetar a capilaridade da substância ativa durante a dissolução e, assim, influenciar a razão de liberação da substância ativa incorporada à formulação. Outro fator

relevante diz respeito ao processo de revestimento de comprimidos por película. Neste caso, os poros e fissuras superficiais podem interferir no depósito do material de revestimento, ocasionar imperfeições e irregularidades e consequente variabilidade do desempenho destas unidades no meio biológico (Mehta, 1989).

A porosimetria por intrusão de mercúrio tem sido amplamente empregada na tecnologia farmacêutica, no entanto, este método apresenta a desvantagem de ser uma técnica destrutiva, inviabilizando o uso das amostras em outros ensaios. Ao contrário, a obtenção da porosidade através do uso da técnica da transmissão de raios gama é precisa, rápida e permite a obtenção da porosidade, ponto a ponto se necessário, em escala milimétrica (ou menor), sem interferir na integridade física da amostra (técnica não destrutiva) permitindo o seu uso em outros ensaios. A técnica da transmissão consiste em medir o coeficiente de atenuação linear dos comprimidos, através do uso da lei de Lambert-Beer, Equação 1, escrita como:

$$\mu_c = \frac{1}{x} \ln \left(\frac{I_0}{I} \right) \quad (2)$$

onde μ_c (cm^{-1}) é o coeficiente de atenuação linear do comprimido e os demais parâmetros da Equação 2 já foram definidos. Dividindo-se o coeficiente de atenuação linear μ_c (cm^{-1}) pela densidade aparente compactada ρ (g/cm^3) do comprimido, obtém-se o coeficiente de atenuação de massa μ_m (cm^2/g). Usando o desenvolvimento proposto por Oliveira Jr. et al. (2010a), a porosidade total de um comprimido pode ser obtida por:

$$\varepsilon = \frac{\mu_v - \mu_c}{\mu_v} \quad (3)$$

sendo ε a porosidade total da amostra, uma quantidade adimensional, que se multiplicada por 100, fornece o valor em percentual; μ_v (cm^{-1}) é o coeficiente de atenuação linear verdadeiro da formulação e μ_c (cm^{-1}) o coeficiente de atenuação linear do comprimido, na posição em que a medida foi realizada, fornecido pela Equação 2. O coeficiente de atenuação linear verdadeiro é obtido, multiplicando-se o coeficiente de atenuação de massa pela densidade verdadeira da formulação ($\mu_v = \mu_m \rho_v$). O coeficiente de atenuação de massa por sua vez, pode ser obtido experimentalmente ou teoricamente usando o programa XCOM (Hubbel & Berger, 1987), desde que se conheça a constituição química da formulação. A densidade verdadeira da formulação usada na produção dos comprimidos deve ser obtida por picnometria a gás (Oliveira Jr. et al., 2010b; Hancock et al., 2003).

Física do processo de densificação

Um dos parâmetros físicos mais importante na produção de comprimidos é a força empregada para a transformação ou consolidação da substância particulada na forma de pós ou grânulos, em um sólido monolítico. O processo físico para a obtenção de um comprimido pode ser definido como a compressão e consolidação de um sistema bifásico (pó ou grânulo e gás) quando é

aplicada uma força mecânica (Lachman et al., 2001). As características apresentadas pelos comprimidos dependem de uma série de propriedades físico-químicas dos componentes usados na formulação. Estas propriedades incluem o tamanho, a densidade aparente livre, a forma e a dureza dos diversos componentes que compõem a formulação, bem como, o comportamento mecânico destas substâncias como: elasticidade, plasticidade, fragilidade, etc. Todas estas propriedades somadas vão ditar como deverão ser conduzidos os processos de produção e, em última instância, irão interferir na eficácia do transporte e liberação do fármaco. Uma visão completa dos processos físico-químicos envolvidos na compressão de um sistema particulado pode ser encontrada em Santos et al. (2006) e Soares & Petrovick (1999).

Compressão de pós e granulados e consolidação do compactado

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

Quando aumentamos a força de compressão, aumentamos a deformação das partículas, em maior ou menor grau. O comportamento elástico aparece quando ao removermos a força aplicada, a deformação das partículas é reversível, ou seja, o material particulado recupera o seu volume inicial após o término da aplicação da força. Todos os sólidos apresentam uma componente elástica quando submetidos a forças de deformação. Quando as forças aplicadas ultrapassam certo limite, observa-se uma deformação que não é mais reversível após a retirada da força. A este comportamento dá-se o nome de plástico. As deformações plásticas se caracterizam pela manutenção da massa compactada, não ocorrendo recuperação do volume inicial quando encerrada a aplicação da força, isto é, são deformações permanentes. Existem ainda as deformações destrutivas, quando a força excede a capacidade de deformação elástica ou plástica do material. Este comportamento quebradiço produz uma deformação caracterizada pela ruptura das partículas que compõem o material que está sendo pressionado (Wray, 1992; Van Der Voort Maarschalk & Bolhuis, 1999). O comportamento que um determinado material irá seguir, quando submetido a uma força, depende das suas propriedades físico-químicas. Materiais cristalinos apresentam, em geral, tendência à deformação do tipo elástica, enquanto que os materiais amorfos tendem a deformação plástica (Hiestand, 1977; Wray, 1992). Problemas tais como "capping", laminação e variações nas dimensões dos comprimidos são consequências da recuperação elástica (Vogel & Schmidt, 1993). A avaliação de tendências de deformação, bem como a determinação de sua intensidade, pode servir de instrumento para a elaboração de formulações com proporções adequadas de adjuvantes para obtenção de formulações estáveis, seguras e efetivas.

Caracterização dos processos de densificação

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

$$P = \frac{F}{A} \quad (4)$$

sendo F(N) a força, A(m²) a área e P(Pa) a pressão.

A medida da densidade de um corpo, definida como a razão entre a massa e o volume do corpo, depende de como o volume foi obtido. A massa pode ser obtida com grande precisão por pesagem, já o volume do material particulado depende do que se considera na sua obtenção, uma vez que as partículas podem apresentar espaços abertos nas superfícies, devido à rugosidade; espaços abertos no seu interior e espaços entre as partículas do material. A densidade verdadeira, algumas vezes denominada densidade de partícula, real ou absoluta, é aquela obtida quando se usa no cálculo do volume, o volume verdadeiro, isto é, o volume total das partículas sólidas, excluindo-se todos os espaços vazios (espaços superiores às dimensões moleculares e que possui um valor característico para cada material). Não sendo verdadeira, a densidade irá receber outros nomes, dependendo do que se considera na obtenção do volume (Hancock et al., 2003). Por exemplo, densidade do granel é aquela obtida quando se calcula o volume do material particulado, submetido a certo empacotamento. A densidade relativa é definida como sendo a razão entre a densidade aparente do material particulado em pó obtido sob certas condições experimentais, relativamente à densidade verdadeira, isto é:

$$\rho_r = \frac{\rho}{\rho_v} \quad (5)$$

sendo ρ_r a densidade relativa, um número adimensional, ρ_v (g/cm³) a densidade verdadeira e ρ (g/cm³) a densidade aparente obtida sob certas condições experimentais.

A porosidade, já definida anteriormente usando o coeficiente de atenuação linear, nos fornece uma relação entre o volume total dos poros contidos na amostra e o volume verdadeiro. A porosidade pode ser obtida de diferentes formas, como mostra a Equação 6.

$$\varepsilon = \frac{\mu_v - \mu_c}{\mu_v} = \frac{\rho_v - \rho}{\rho_v} = 1 - \frac{\rho}{\rho_v} = 1 - \rho_r \quad (6)$$

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

Tabela 1. Equações usadas na caracterização de processos de densificação de substâncias particuladas.

Nome	Equação	Parâmetros
Equação de Walker	$V_r = \frac{1}{\rho_r} = C_3 - k_3 \log P$	$V_r=1/\rho_r$ é o volume relativo do material particulado, C_3 e k_3 são constantes e P a pressão
Equação de Heckel	$\ln \frac{1}{1 - \rho_r} = kP + A$	ρ_r é a densidade relativa do material particulado, k e A são constantes e P a pressão

Estudando o grau de consolidação de alguns tipos de pós, utilizados pela indústria metalúrgica, como chumbo, cloreto de amônia, cloreto de sódio e nitrato de potássio, Walker (1923) observou uma relação logarítmica entre a pressão aplicada e o volume relativo do compacto. Os seus resultados indicavam valores elevados para a constante k_3 , para materiais com deformação plástica em comparação aos materiais que se deformavam por fragmentação. Walker também observou que a razão C_3/k_3 , fornece informações a respeito do comportamento do material que está sendo compactado. Observou-se que valores altos para esta razão, produzem comprimidos frágeis. A equação de Walker (1923) está baseada no fato de que a taxa de variação na pressão com relação ao volume é proporcional a pressão aplicada, ou seja, fornece uma relação linear entre o volume relativo do compacto (inverso da densidade relativa) e o logaritmo da pressão. Geralmente por razões práticas, o volume é multiplicado por 100, fornecendo o coeficiente de compressibilidade $W=100 \cdot K_3$. Este coeficiente expressa a mudança percentual no volume, quando a pressão é aumentada por um fator 10. O coeficiente de compressibilidade W pode ser considerado a medida da irreversibilidade da compressibilidade das partículas ou compacto. Do ponto de vista das ciências farmacêuticas, o conhecimento de W tem grande relevância.

A equação proposta por Heckel (1961a), mostrada na Tabela 1, é a mais utilizada nos estudos envolvendo compactação de substâncias sólidas particuladas usadas pela indústria farmacêutica. A equação de Heckel (1961a) considera que a redução dos espaços vazios (porosidade), obedece a uma cinética de primeira ordem com a aplicação de pressão. Na equação de Heckel o termo $(1-\rho_r)$ é a porosidade ε do material. Heckel (1961a) propôs esta equação, assumindo que a consolidação de substâncias particuladas se assemelha a de uma reação química, em que a concentração foi substituída pela porosidade e o tempo de reação pela pressão.

A Figura 2 mostra uma representação gráfica da curva de Heckel (1961a), indicando como a partir do gráfico podem ser obtidas as constantes k e A, respectivamente, da inclinação e da interceptação da extrapolação da parte linear da curva de Heckel.

Heckel (1961b) propôs num trabalho posterior, uma relação entre a constante k e a resistência Y do material:

$$k = \frac{1}{3Y} \quad (7)$$

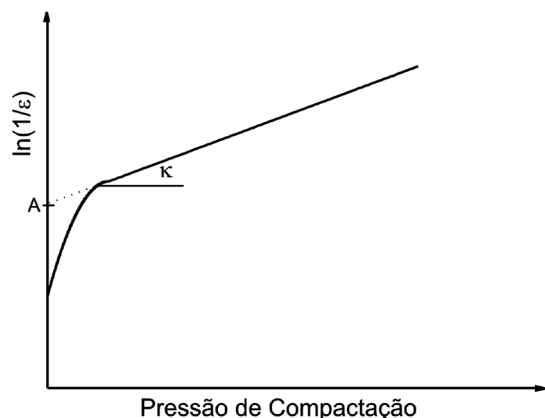


Figura 2. Representação gráfica da curva de Heckel. Figura adaptada de Çelik (1992).

A constante k foi relacionada à pressão aplicada P_Y , geralmente denominada “yield pressure” por Hersey & Rees (1970), como mostra a Equação 8.

$$k = \frac{1}{P_Y} \quad (8)$$

A Equação 8 fornece que a constante k está inversamente relacionada com a capacidade do material de se deformar plasticamente, quando submetido a uma determinada pressão. P_Y é interpretado como a pressão além da qual o material se deforma plasticamente. A constante A é uma função do volume inicial do compacto e está ligada ao processo de densificação, devido ao rearranjo das partículas dentro da matriz, nos primeiros estágios de compressão, antes da formação de ligações interparticulares (Çelik, 1992; Nyström et al., 1993). Baixos valores para P_Y indicam um alto índice de deformação plástica (altos valores para k). As pressões associadas à região linear da curva mostrada no gráfico da Figura 2 são as responsáveis pela união das partículas a frio. Ainda segundo Heckel (1961a, 1961b), as pressões que propiciam a transição da região curva do gráfico mostrado na Figura 2, para a região linear, correspondem aos valores mínimos de pressão, necessários para se obter um comprimido ou compacto coerente.

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

Parte Experimental

A escolha dos componentes para a formulação de comprimidos de liberação controlada contendo zidovudina foi realizada considerando os objetivos pretendidos, as informações presentes no laudo do fabricante e nas monografias do fármaco (“drugbank”). Alguns ajustes na formulação e na concentração dos componentes foram feitos durante o processo de compactação. A Tabela 2 mostra a composição, fabricante, lote e quantidade dos constituintes usados na formulação.

Tabela 2. Formulação usada na preparação dos comprimidos.

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

Os comprimidos foram produzidos por compressão direta em máquina de compressão modelo Caver Laboratory Press 23500-57, utilizando punção plano de 11 mm. Os comprimidos foram feitos em lotes empregando-se para cada lote forças de compressão diferentes, num intervalo entre 0.5 tf a 9 tf (o símbolo tf significa tonelada força). O valor da força de compressão foi obtido através da leitura de um manômetro analógico. As dimensões de cada comprimido foram medidas imediatamente após terem sido ejetados da matriz e 24 h após a fabricação, com paquímetro digital da marca Digimess, modelo 100.176BL. O intervalo de forças usado nos estudos, segundo a Equação 4, fornece pressões num intervalo entre 46.8 MPa a 842.6 MPa.

As densidades aparentes compactadas mostradas foram obtidas pesando-se cada comprimido e dividindo o valor obtido pelo respectivo volume. O volume de cada comprimido foi determinado matematicamente, medindo-se as dimensões do comprimido e usando a expressão para o cálculo do volume de um cilindro.

A porosidade de cada comprimido foi determinada utilizando duas técnicas diferentes, conforme discutido na análise teórica e demonstrado na Equação 6. Uma das técnicas consiste em medir o coeficiente de atenuação linear de cada comprimido e na outra os valores de densidade são utilizados. A obtenção da porosidade, via técnica de atenuação gama, foi feita através do aparato experimental mostrado na Figura 1.

O método mais utilizado para avaliar a dureza de um comprimido é o da mensuração da força necessária para quebrar o comprimido, aplicando-se a ele pressão radial (Çelik & Driscoll, 1993). A resistência mecânica dos comprimidos ao esmagamento (dureza) e ao atrito (friabilidade) foi obtida, respectivamente, em equipamento Nova Ética, modelo 298-DGP e modelo 300. Os procedimentos para determinação da dureza e da friabilidade foram conduzidos de acordo com as técnicas descritas na Farmacopeia Brasileira (1988).

Ensaio de Dissolução

A taxa de liberação do AZT foi avaliada *in vitro* por um período de 24 h (dissolutor Erweka®, modelo DT-600). A técnica utilizada neste estudo foi conduzida de acordo com os procedimentos descritos na USP (2008). O meio de dissolução contendo 900mL de HCl 0.1N (pH 1.2) foi mantido à temperatura de $(37.0 \pm 0.5)^\circ\text{C}$, utilizando o aparato II, agitado à 50rpm. Em intervalos pré-determinados, amostras de 5mL foram retiradas do meio

de dissolução e filtradas (filtros de membrana 45µm). O volume do meio de dissolução foi mantido constante pela reposição imediata de 5mL de HCl 0.1N. A concentração de zidovudina dissolvida no meio de dissolução, em cada tempo, foi determinada por espectrometria UV (para λ = 266nm).

RESULTADOS

Os limites de pressões (46.8 MPa até 842.6 MPa) utilizadas para compactação foram estabelecidos durante o experimento. Os resultados obtidos neste ensaio de compactação também foram úteis para ajustar a formulação aos objetivos pretendidos. Os comprimidos obtidos com a formulação ajustada apresentaram: i) coloração branca; ii) formato cilíndrico e iii) superfícies e bordas lisas. Os resultados dos testes para avaliação dos comprimidos foram registrados e são apresentados nas Tabelas 3 e 4.

A Tabela 3 mostra, para cada lote de comprimidos, a pressão usada na compactação, peso, densidade aparente compactada, dureza e friabilidade.

Tabela 3. Pressões utilizadas na compactação, peso, densidade aparente compactada, dureza e friabilidade dos comprimidos. Os resultados são os valores médios obtidos para as diferentes quantidades e seus respectivos desvios padrão da média.

Pressão (MPa)	Peso (g)	Densidade (g/cm3)	Dureza (N)	Friabilidade (%)
46.8±2.3	0.5931±0.0144	1.175±0.010	31.50±6.39	5.59±1.13
93.6±4.7	0.5874±0.0106	1.241±0.016	74.75±9.54	1.65±0.56
140.4±7.0	0.5907±0.0103	1.257±0.007	95.50±8.48	1.37±0.14
187.2±9.3	0.6136±0.0181	1.286±0.019	-	1.19±0.27
234.0±11.7	0.5964±0.0136	1.273±0.016	145.75±35.01	1.14±0.22
280.8±14.0	0.6031±0.0282	1.279±0.007	129.50±4.24	0.95±0.17
327.6±16.4	0.6026±0.0208	1.282±0.017	158.00±34.64	0.94±0.41
374.4±18.7	0.6038±0.0189	1.276±0.016	170.25±15.21	0.84±0.21
468.0±23.4	0.5938±0.0135	1.282±0.017	155.50±7.07	0.89±0.29
655.3±32.8	0.6512±0.0109	1.283±0.013	177.50±14.14	0.69±0.14
842.6±42.1	0.6405±0.0015	1.286±0.011	-	-

A Tabela 4 mostra, para cada lote de comprimidos, a relação entre a pressão usada na compactação e os respectivos valores dos coeficientes de atenuação linear, porosidade obtida via densidades aparente compactada (PD) e por atenuação de raios gama (PRγ). Os valores nas Tabelas 3 e 4 são apresentados como média e desvio padrão da média.

Tabela 4. Pressões utilizadas na compactação, coeficiente de atenuação linear, porosidade medida pelo método tradicional (PD) e porosidade medida utilizando- atenuação de raios gama (PRγ). Os resultados são os valores médios obtidos para as diferentes quantidades e seus respectivos desvios padrão da média.

Pressão (MPa)	Coefficiente Aten. Linear (cm ⁻¹)	Porosidade (PD) (%)	Porosidade (PRγ) (%)
46.8±2.3	0.1992±0.0049	18.06±0.71	20.79±0.03
93.6±4.7	0.2202±0.0078	13.52±1.15	12.44±0.04
140.4±7.0	0.2151±0.0071	12.39±0.53	14.47±0.04
187.2±9.3	0.2189±0.0063	10.09±1.51	12.96±0.04
234.0±11.7	0.2175±0.0082	11.27±1.17	13.51±0.04
280.8±14.0	0.2287±0.0032	10.85±0.51	9.06±0.04
327.6±16.4	0.2339±0.0064	10.60±1.19	6.99±0.04
374.4±18.7	0.2240±0.0093	11.04±1.10	10.93±0.03
468.0±23.4	0.2289±0.0101	10.60±1.16	8.98±0.05
655.3±32.8	0.2302±0.0041	10.58±0.91	8.46±0.04
842.6±42.1	0.2306±0.0043	10.36±0.80	8.31±0.04

O valor encontrado para a densidade verdadeira (ρ_v) da formulação foi de (1.435±0.017) g/cm³, obtido por picnometria a ar, usando o Picnômetro a ar da Uniso (Oliveira Jr. et al., 2010b).

O valor encontrado para o coeficiente de atenuação de massa, obtido experimentalmente fazendo uma média de todas as amostras analisadas, foi de (0.1753±0.0066) g/cm². O valor médio do coeficiente de atenuação linear verdadeiro (μ_v=μ_mρ_v) encontrado para esta formulação foi de (0.2515±0.0095) cm⁻¹.

A curva analítica da absorvância (ABS) obtida no comprimento de onda λ=263nm, usada para determinar a concentração (C) do fármaco (AZT) nos intervalos de tempo do estudo de dissolução é dada pela equação ABS=0.00574+0.03682C, com coeficiente de correlação igual a r²=0.999.

A Figura 3 apresenta a relação entre a pressão de compactação, a quantidade de AZT dissolvido e o tempo de dissolução.

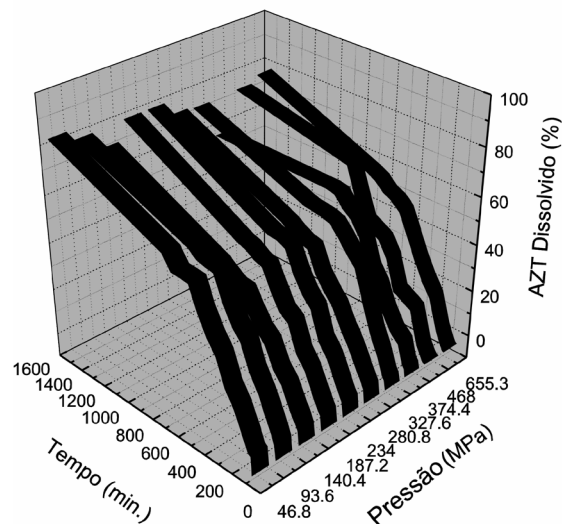


Figura 3. Resultado do teste de dissolução, mostrando a porcentagem de AZT dissolvido em função do tempo de dissolução e da pressão de compactação aplicada na preparação dos comprimidos.

DISCUSSÃO

O teste de dureza tem por objetivo medir a resistência mecânica dos comprimidos ao esmagamento. De acordo com a Farmacopeia Brasileira (1988), os comprimidos devem apresentar resistência superior a 30N. Analisando os valores de dureza mostrados na Tabela 3, todos os comprimidos preencheram os requisitos mínimos especificados pela Farmacopeia Brasileira (1988) quanto a dureza, com exceção daqueles fabricados na pressão de 46.8 MPa, que se considerado o desvio experimental, seriam reprovados.

O teste de friabilidade tem por objetivo medir a resistência mecânica dos comprimidos ao atrito. A friabilidade é um parâmetro adimensional, sendo aceitáveis comprimidos com perda de massa inferior a 1.5% do seu peso inicial segundo Farmacopeia Brasileira (1988). Analisando os valores de friabilidade mostrados na Tabela 3, os comprimidos obtidos nas pressões de 46.8 MPa, 93.6

MPa e 140.4 MPa não atendem os requisitos especificados na Farmacopeia Brasileira (1988).

Como esperado, a friabilidade e a dureza são dependentes da pressão de compactação, porém a partir de 327 MPa, seus valores praticamente oscilam dentro da margem de erro. Considerando o intervalo de pressões até 327 MPa, observa-se que aumentando a pressão de compactação, ocorre um aumento na dureza dos comprimidos e consequente diminuição da friabilidade.

Com relação ao peso dos comprimidos, de acordo com os critérios de aceitação da Farmacopeia Brasileira (1988) para comprimidos com massa acima de 250 mg, que é de +/- 5%, os comprimidos deverão pesar no máximo 630 mg e no mínimo 570 mg, a partir disso, podemos observar na Tabela 3 que todos os lotes estão de acordo com esse critério, com exceção dos produzidos nas pressões de compactação de 655.3 MPa e 842.6 MPa.

O coeficiente de atenuação linear, obtido da Equação 2, depende da energia da radiação utilizada, da composição química e das propriedades físicas do material. De acordo com os resultados apresentados na Tabela 4, o coeficiente de atenuação linear, aumenta com o aumento da pressão aplicada na compactação, até o valor 327 MPa, aproximadamente. Este resultado é o esperado uma vez que o coeficiente de atenuação linear segue a mesma tendência da densidade. Por outro lado, o coeficiente de atenuação de massa (μ_m), obtido dividindo-se o coeficiente linear pela densidade aparente compactada de cada comprimido ($\mu_m = \mu_c / \rho$), é um parâmetro que está diretamente relacionado às propriedades químicas da formulação, uma vez que a dependência da densidade foi eliminada. O coeficiente de atenuação de massa deve ser o mesmo para todos os comprimidos, sendo um parâmetro que caracteriza a formulação em estudo.

Os valores de porosidade de cada lote de comprimidos mostrados na Tabela 4 foram obtidos via Equação 6, usando a metodologia tradicional (densidades) e a não convencional, baseada na atenuação da radiação gama. Enquanto a metodologia tradicional fornece a porosidade global do comprimido, o método da radiação, por sua vez, mede a porosidade no local onde o feixe radioativo incide no comprimido. Como podemos escolher o diâmetro do feixe radioativo, através do uso de colimadores com diâmetros apropriados, é possível com este método fazer um mapeamento da porosidade em diferentes pontos da amostra. Neste experimento, o feixe radioativo incidiu no centro de cada comprimido. Os valores da porosidade obtidos pelas duas metodologias podem, portanto, diferir, dependendo do diâmetro escolhido para o feixe radioativo e do ponto de incidência do mesmo na amostra. A porosidade, como já era esperada, tem um comportamento inverso daquele seguido pela densidade e coeficiente de atenuação linear, ou seja, diminui com a pressão de compactação. Os valores de porosidade obtidos pelas duas técnicas seguem um mesmo comportamento, porém a técnica da atenuação gama fornece valores maiores para a porosidade nas pressões mais baixas e menores nas pressões mais altas, se comparados aos obtidos pela técnica tradicional. A técnica de atenuação gama, também é mais precisa do que a tradicional, se compararmos os desvios experimentais dos dados obtidos com as duas técnicas. A Tabela 4 mostra que a partir de aproximadamente 327 MPa, praticamente não há alteração na porosidade em função da pressão aplicada.

De todos os testes *in vitro* conduzidos na avaliação dos comprimidos, o de dissolução é aquele cujos resultados são mais significativos (Lima et al., 2005). A liberação do fármaco contido no comprimido pode envolver processos de desintegração e de dissolução. Os estudos de dissolução são utilizados para a orientação do desenvolvimento de novas formulações, na avaliação da influência de alterações no processo de produção e/ou na formulação, no controle de qualidade de cada lote de uma determinada especialidade farmacêutica e na avaliação da equivalência farmacêutica entre apresentações de diferentes fabricantes (Rodrigues et al., 2006).

Os resultados obtidos no estudo de dissolução mostram uma taxa de liberação aproximadamente constante nas primeiras 10 horas (600min.). Neste tempo cerca de 60% do fármaco já haviam sido liberados. As curvas mostradas na Figura 3 indicam que a velocidade e a quantidade de fármaco liberado são praticamente independentes da pressão aplicada. Provavelmente este fato esteja relacionado com os constituintes usados nesta formulação. Como foram adicionados dois polímeros, ou seja, o HPMC K4 e o HPMC K100, com a finalidade de retardar a difusão do fármaco, esses se sobrepuseram a força aplicada, tornando a porosidade que é altamente dependente da força, um fator secundário no processo de dissolução.

Todos os comprimidos usados neste estudo liberaram aproximadamente 80% do princípio ativo no tempo de 24h, se projetarmos um desvio médio em torno de 10% para a concentração de fármaco liberado.

A exceção, como pode ser vista na Figura 3, ficou para os comprimidos feitos na pressão de compressão de 374.4 MPa. Para esta pressão, a quantidade máxima de fármaco liberado em 24 horas ficou abaixo de 80%.

A caracterização físico-química do processo compactação da formulação em estudo foi feita utilizando as equações mostradas na Tabela 1, propostas por Heckel (1961a) e Walker (1923). A equação proposta por Heckel (1961a) traz o comportamento da função $\ln(1/\epsilon)$ em relação a pressão aplicada. Apesar desta equação ser uma das mais utilizadas quando o objetivo é estudar processos de densificação, a mesma mostra-se de difícil aplicação em algumas situações, pois, segundo a proposta de Heckel (1961a), devemos aplicar a equação apenas para a parte dos dados que possuem dependência linear com a pressão. A Figura 4 mostra os dados experimentais obtidos neste trabalho e o ajuste a estes dados da curva de Heckel (1961a), obtida através do processo de regressão linear. A partir deste ponto, nas análises que utilizam dados de porosidade, usamos os obtidos pelo método das densidades.

A análise dos dados mostrados na Figura 4 foi dividida em duas partes. A primeira parte, corresponde aos comprimidos obtidos utilizando pressões menores que 200 MPa e a outra a todo o intervalo de pressões. Na primeira parte, vemos claramente que existe um comportamento linear da função $\ln(1/\epsilon)$ versus pressão, seguido por um platô. Este comportamento é esperado para substâncias que se deformam plasticamente (Çelik, 1992). A Figura 4 mostra dois ajustes da curva de Heckel aos dados experimentais, um indicado pela curva sólida, obtida usando apenas os dados da primeira parte ($P < 200$ MPa) e outro indicado pela curva pontilhada, que corresponde ao ajuste quando se usa todos

os dados experimentais, isto é, dados que correspondem a todo o intervalo de pressões medido.

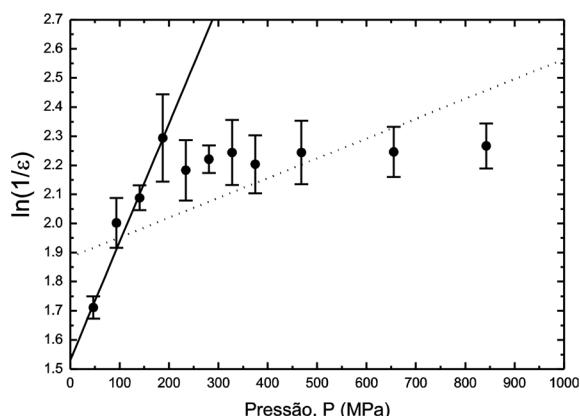


Figura 4. Dados experimentais representados graficamente segundo a proposta de Heckel (1961-a), para as diferentes pressões de compactação. A curva sólida é o resultado do ajuste usando-se na regressão linear, apenas os dados experimentais obtidos para pressões menores que 200 MPa ($\ln(1/\epsilon)=1.5305+0.00406P$, $r^2=0.9749$). A curva pontilhada é o resultado do ajuste por regressão linear, quando se usa todo o intervalo de pressões medido ($\ln(1/\epsilon)=1.8839+0.000680P$, $r^2=0.4953$).

Fica claro, quando analisamos o valor do coeficiente de correlação dos ajustes mostrados na Figura 4, que os dados que devem ser considerados na análise de Heckel, são aqueles obtidos no intervalo de pressão menor que 200 MPa. Utilizando a equação da reta que ajusta os dados experimentais a este intervalo de pressões ($P < 200$ MPa), obteve-se os valores das constantes $A=1.5305$ e $k=0.00406$ MPa^{-1} . O valor de A está relacionado com a densidade aparente bruta inicial da formulação, somada a uma constante arbitrária, que mede a redução de volume que a formulação experimentou nos primeiros estágios da compressão. Neste estudo, como não temos dados experimentais obtidos para pressões abaixo de 46.8 MPa, não vamos discutir o significado da constante A . Por outro lado, a constante k está relacionada com as propriedades físicas do material que está sendo comprimido. O valor de k , como discutido na seção teórica, está relacionado com o tipo de deformação seguido pelos constituintes que compõem a formulação. É razoável supor que, se uma formulação possui dois componentes, tendo um deles comportamento plástico e o outro quebradiço, quando misturamos os componentes para submetê-los a um processo de densificação, o resultado esperado deve ser a média ponderada daquele apresentado pelos seus constituintes. Valores altos para k indicam que a substância se deforma plasticamente. Neste estudo, como temos uma formulação experimental nova e não foram encontrados dados na literatura que permitissem uma comparação e, considerando ainda, que não conhecemos o comportamento de todas as substâncias que compõem a formulação, não podemos afirmar que o valor de k é alto ou baixo. Usando o valor de k , calculamos a pressão a partir da qual o material se deforma plasticamente, denominada “yield pressure” e indicada por P_y . O valor de P_y , obtido quando se usam na análise apenas as pressões no intervalo $P < 200$ MPa foi de (246.30 ± 27.84) MPa e se considerarmos todo o intervalo de pressões estudado, o valor obtido passa para (1515.15 ± 494.84) MPa. Não foram encontrados na

literatura, valores de P_y desta magnitude, indicando que o intervalo de pressões usado na análise proposta por Heckel (1961a) não pode ser o total.

A escolha da pressão correta de compactação é um dos parâmetros físicos mais importantes a ser definido para a produção de uma forma farmacêutica sólida, e como o valor de P_y indica a pressão na qual já temos um compacto estável esta seria a pressão indicada para se produzir comprimidos utilizando esta formulação.

A Figura 5 apresenta os dados experimentais sob a ótica da proposta de Walker (1923), em que temos uma relação entre o volume relativo do compacto ($V_r=1/\rho_r$) e o logaritmo da pressão ($\text{Log}P$). A Figura 5 mostra também as retas que melhor se ajustam aos dados experimentais, obtidas via regressão linear e considerando nos ajustes dois conjuntos de dados, aqueles para pressões menores que 200 MPa (linha sólida) e outro que inclui todo o intervalo de pressões (linha pontilhada).

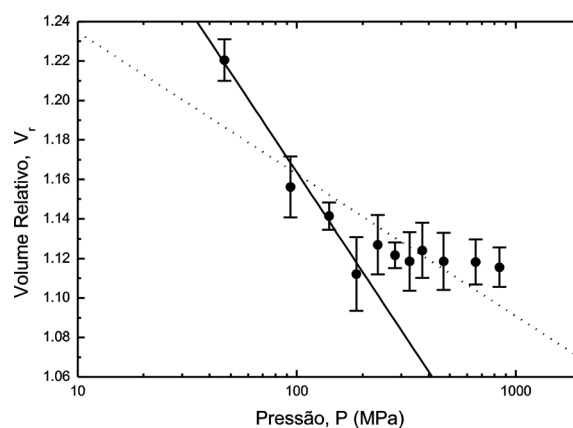


Figura 5. Dados experimentais representados graficamente segundo a proposta de Walker (1923). A curva sólida foi obtida usando-se na regressão linear, apenas os dados experimentais obtidos para pressões menores que 200 MPa ($V_r=1.4989-0.16766\text{Log}P$, $r^2=0.9612$). A curva pontilhada foi obtida usando-se na regressão linear, todo o intervalo de pressões ($V_r=1.3067-0.07195\text{Log}P$, $r^2=0.7163$).

Os resultados mostrados na Figura 5 são semelhantes àqueles obtidos quando analisamos os da proposta de Heckel, ou seja, consideramos o intervalo de pressões menores que 200 MPa, o ajuste linear é melhor ($r^2=0.9812$) do que o obtido quando todo o intervalo pressões ($r^2=0.7163$) é considerado. Comparando os valores dos coeficientes de correlação obtidos via equação de Heckel com os obtidos via equação de Walker, percebemos que a diferença não é muito significativa, se o intervalo de pressões considerado for aquele onde $P < 200$ MPa, mas ao estendermos a análise para todo o intervalo de pressões, o ajuste proporcionado pela proposta de Walker é muito superior. Uma forma de comparar as duas propostas (Heckel e Walker) foi construir um gráfico da densidade relativa ρ_r em função das pressões. Como a densidade relativa aparece nas duas equações, é possível separá-la e visualizar em um único gráfico o seu comportamento, em função das pressões. A Figura 6 mostra o gráfico da densidade relativa em função das pressões, junto com os ajustes de Heckel e Walker para os dois intervalos de pressões estudados.

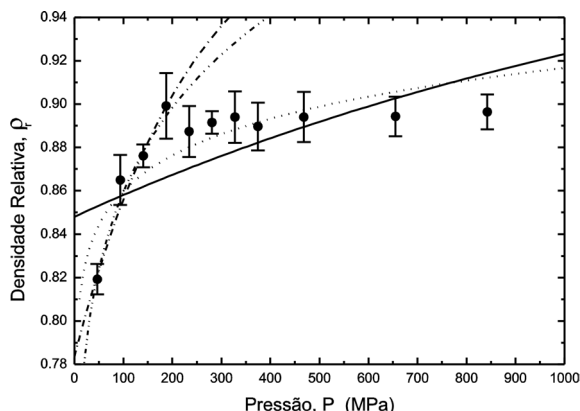


Figura 6. Densidade relativa em função das pressões. A linha sólida ($\rho_r = 1 - e^{-(1.88996 + 0.0006801P)}$) e a linha traço ponto ($\rho_r = 1 - e^{-(1.53053 + 0.00406P)}$) correspondem ao ajuste usando a equação de Heckel para todo o intervalo de pressões e para o intervalo onde $P < 200$ MPa, respectivamente. A linha ponto ($\rho_r = 1 / (1.30679 - 0.07195 \text{Log} P)$) e a linha traço dois pontos ($\rho_r = 1 / (1.49696 - 0.16766 \text{Log} P)$), correspondem ao ajuste usando a equação de Walker para todo o intervalo de pressões e para o intervalo onde $P < 200$ MPa, respectivamente.

Analisando a Figura 6 pode-se observar que as equações propostas por Heckel (1961a) e Walker (1923) produzem resultados distintos, ou seja, transformam de forma diferente as densidades relativas. Como já mencionado os resultados são similares em ambas as propostas, quando se consideram apenas os pontos com pressões $P < 200$ MPa, no entanto, quando se considera todo o intervalo de pressões, a equação de Walker descreve melhor o comportamento geral dos dados experimentais.

A informação relevante e de interesse para as ciências farmacêuticas, que pode ser obtida da equação de Walker, é a constante K_3 multiplicada por 100, denominada coeficiente de compressibilidade W da formulação. O valor obtido para W , quando se usam pressões no intervalo $P < 200$ MPa foi de $W = 16.76 \pm 1.76$ e quando se usa todo o intervalo de pressões foi de $W = 7.19 \pm 1.51$. Valores elevados para W indicam formulações com excelentes propriedades de compactação.

A Tabela 5 mostra valores obtidos para P_Y e W para algumas substâncias usadas pela indústria farmacêutica (Sonnergaard, 1999). Pretende-se, com os dados apresentados na Tabela 5, apenas fornecer valores da ordem de grandeza para as quantidades P_Y e W , como forma de comparação com os valores obtidos neste trabalho.

Tabela 5. Valores de densidade verdadeira (ρ_v), de “yield pressure” (P_Y) e coeficiente de compressibilidade (W), para vários intervalos de pressões, de alguns materiais usados pela indústria farmacêutica.

Material	ρ_v (g/cm ³)	P_Y (MPa)	W	Pressões (MPa)
Avicel® PH 102	1.557	77.6±5.8	125.0±1.3	80-210
Avicel® PH 101	1.566	79.0±7.3	114.6±1.28	80-210
Avicel® PH 301	1.550	78.4±3.1	96.8±1.29	80-220
Emcompress®	2.392	327.0±41.9	56.6±0.75	140-250
Sorbitol	1.524	95.5±13.3	50.5±0.59	110-190
Cloreto de Sódio	2.134	83.3±3.9	43.5±1.11	110-180
Tabletose®	1.555	150.2±12.2	42.5±1.29	90-200
Ácido Ascórbico	1.694	150.1±13.1	34.1±1.29	100-180
Paracetamol	1.294	117.5±7.6	28.5±0.91	100-220
Formulação deste trabalho	1.435	246.3±27.84	16.76±1.63	46.8-187.2

Verifica-se que o valor de W para a formulação em questão (considerando o intervalo $P < 200$ MPa), quando comparado com valores apresentados na Tabela 5 para outras substâncias, é relativamente baixo, indicando uma formulação com propriedades de compactação ruins. O valor da razão C_3/K_3 obtido da equação de Walker também indica que os comprimidos não tinham boas propriedades de compactação. Conclusão semelhante pode ser obtida quando comparamos o valor de P_Y obtido neste trabalho, com os valores apresentados na Tabela 5 para diferentes substâncias. O valor de P_Y deste trabalho é alto, ficando abaixo apenas do Emcompress®, indicando que as propriedades de compressibilidade da formulação em estudo, não são as mais adequadas. O valor de P_Y obtido indica que a partir da pressão de 246.30 ± 27.84 MPa a formulação se deforma plasticamente e um compacto coerente é obtido.

Analisando o comportamento dos dados mostrados na Figura 4, segundo Çelik (1992), este comportamento é típico de formulações que se deformam plasticamente, seguido por um processo de fundição ou derretimento das partículas. Segundo Santos (2010), quando submetemos o AZT a altas pressões de compressões, ocorre uma transformação, na estrutura do AZT passando de cristalina para amorfa. Segundo Hiestand, (1977) e Wray (1992), materiais cristalinos apresentam, em geral, tendência à deformação do tipo elástica, enquanto que os materiais amorfos tendem a deformação plástica. O resultado mostrado na Figura 4 corrobora esta afirmação.

Uma análise crítica dos resultados obtidos das equações propostas por Heckel (1961a, 1961b) e Walker (1923), indica que apesar da enorme quantidade de trabalhos disponíveis sobre densificação, ainda não temos uma teoria única capaz de fornecer toda a informação qualitativa e quantitativa necessárias para a obtenção de formulações farmacêuticas sólidas robustas. Os testes se complementam, não devendo nenhum deles ser descartado em detrimento do outro.

ABSTRACT

Study of physical-chemical properties involved in the compaction process of an experimental formulation containing zidovudine

This paper presents a study of the physical-chemical properties involved in powder compaction of an experimental formulation containing as model drug the zidovudine. The aim of this work was to characterize the physical-chemical behavior of experimental tablets produced by direct compression applying different strengths. In these analyses were employed conventional and non-conventional methodologies. The non-convective methodology was the use of gamma-ray attenuation technique for tablet porosity determination. The conventional methodologies used were the tests of hardness, friability and dissolution. The theoretical models used to explain the physical-chemical behavior of the formulation under compression were those proposed by Heckel and Walker. These tests showing that the densification process is to take mainly by plastic deformation and pressures about 246 MPa

are enough to produce robust tablets. Results obtained from the analysis of the Walker equation, indicate that the formulation has compression properties that could be improved.

Keywords: Tablets. Gamma-ray attenuation. Heckel and Walker equations. Compaction Process. Zidovudine.

REFERÊNCIAS

- Bueno JHF, Castro AD, Evangelista RC, Gremião MPD. Alguns fatores físicos envolvidos na compressão e suas aplicações na formulação de comprimidos. *Rev Ciênc Farm.* 1998;19(2):183-196.
- Bolhuis GK, Armstrong NA. Excipients for direct compaction – an update. *Pharm Dev Technol.* 2006;11(1):111-124.
- Çelik M. Overview of Compaction Data Analysis Techniques. *Drug Dev Ind Pharm.* 1992;18(6-7):767-810.
- Çelik, M, Driscoll CE. An overview of the effects of some physico-chemical and mechanical characteristics of particulates on the compaction and post-compaction properties of compacts. *Drug Dev Ind Pharm.* 1993;19(17-18):2119-2141.
- Farmacopeia Brasileira. 4ª ed. São Paulo: Atheneu; 1988. Parte 1, p.v.1.1., v.1.1.-2.,v.1.3.-1.3.2., v.1.4.1., v.2.1.1., v.2.11-2.
- Hancock BC, Colvin JT, Mullarney MP, Zinchuk A. The relative Densities of Pharmaceutical Powder, Blends, Dry Granulations, and Immediate-Release Tablets. *Pharm Tech.* 2003:64-80.
- Hardman, JG, Limbird, LE, Gilman, AG. Goodman e Gilman: As bases farmacológicas da terapêutica. 10 ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2003. 1647p.
- Hardy IJ, Cook WG. Predictive and correlative techniques for the design, optimisation and manufacture of solid dosage forms. *J Pharm Pharmacol.* 2003;55(1):3-18
- Heckel RW. Density-pressure relationships in powder compactation. *Trans Metall Soc AIME.* 1961a;221:671-675.
- Heckel RW. An analysis of powder compactation phenomena. *Trans Metall Soc AIME.* 1961b; 221:1001-1008.
- Hersey JA, Rees JE. Deformation of particles during briquetting. In: *Proceedings of the 2nd Particle Size Conf. Society for Analytical Chemistry*; 1970; Bradford: Society for Analytical. Chemistry;1970.
- Hiestand EN, Wells JL, Peot CB, Ochs JF. Physical Processes of Tableting. *J Pharm Sci.* 1977;66(4):510-519.
- Hubbel JH, Berger MJ. XCOM: Photon Cross Section on a Personal Computer; 1987. NBSIR 87-3597. US Department of Commerce, National Bureau of Standards, Gaithersburg, MD.
- Lachman L, Lieberman HA, Kaning JL. Teoria e Prática na Indústria Farmacêutica. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian; 2001.
- Lima AC, Michelin DC, Santos MRC, Paganelli MO, Ignácio RF, Chaud MV. Efeito da Força de Compressão e da Umidade no Perfil de Dissolução de Fármacos. *Saúde em Revista.* 2005;7(15):39-43.
- Macleod HM. Compaction of Ceramics Enlargement and Compaction of Particulate Solids. In: Stanlay-Wood NG. *Enlargement and Compaction of Particulate Solids.* Butterworths: London; 1983. p. 241-276.
- Mehta AM. Evaluation and characterization of pellets. In: Sellassie G. *Pharmaceutical pelletization technology 1 ed.* New York: Marcel Dekker Inc.; 1989. p. 241-266.
- Moises RP. Tecnologia de Produção de Comprimidos. *Fármacos & Medicamentos.* 2006; 7(38): 38-46.
- Nyström C, Alderborn G, Duberg M, Karehill PG. Bonding Surface Area and Bonding Mechanism -Two Important Factors for the Understanding of Powder Compatibility. *Drug Dev Ind Pharm.* 1993;19:2143-2196.
- Oliveira Jr. JM, Andréo FN, Chaud MV, Angiolucci T, Aranha N, Martins ACG. Porosity measurement of solid pharmaceutical dosage forms by gamma-ray transmission. *App Rad Isot.* 2010a;68(12):2223-2228.
- Oliveira Jr. JM, Andréo Fº N, Chaud MV, Gonçalves MM, Aranha N, Lima Jr. JR. Projeto e Construção de um Picnômetro a Ar para Caracterização de Insumos e Produtos Farmacêuticos. *Quim Nova.* 2010b;33(6):1384-1388.
- Rodrigues PO, Stulzer HK, Foppa T, Cardoso TM, Silva MAS. Equivalência Farmacêutica entre Comprimidos de Propranolol Comercializados no Mercado Nacional. *Infarma.* 2006;18(3-4):3-7.
- Santos HMM, Veiga FJB, Pina EMST, Souza JJMS. Obtenção de pellets por extrusão e esferonização farmacêutica. Parte II – Avaliação das características física de pellets. *Rev. Bras. Cienc. Farm.* 2006; 42(3):309-318.
- Santos JV, Carvalho LAEB, Pina MET. The influence of the compression force on Zidovudine release from matrix tablets. *AAPS PharmSciTech.* 2010;11(3):1442-1448.
- Silva, P. *Farmacologia.* 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2002.
- Soares LAL, Petrovick PR. Física da Compressão. *Cad de Farm.* 1999;15(2):65-79.
- Sonnergaard JM. A Critical evaluation of the Heckel equation. *Int J Pharm.* 1999;193:63-71.
- Tipler PA, Llewellyn RA. Física Moderna. 3. ed. Rio de Janeiro: Livros Técnicos e Científicos Editora S.A.; 2001.
- USP. The United States Pharmacopeia. 31ª ed. Rockville: The United States Pharmacopeial Convention; 2008. p. 3523-25.

Van Der Voort Maarschalk K, Bolhuis GK. Aprimoramento das propriedades de materiais para compressão direta. *Pharm Tech.* 1999;3(4-8):17-25.

Vogel PJ, Schmidt PC. Force-Time Curves of a Modern Rotary Tablet Machine II. Influence of Compression Force and Tableting Speed on the Deformation Mechanisms of Pharmaceutical Substances. *Drug Dev Ind Pharm.* 1993;19(15):1917-1930.

Walker EE. The Properties of powders VI: the compressibility of powders. *Trans Faraday Soc.* 1923;19:73-82.

Wray PE. The Physics of Tablet Compactation Revisited. *Drug Dev Ind Pharm.* 1992;18(6-7):627-658.

Recebido em 4 de setembro de 2011.

Aceito em 2 de dezembro de 2011.

