

Faculdade de Ciências Farmacêuticas
Universidade de São Paulo

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Programa de Pós-Graduação em Fármaco e Medicamentos
Área de Produção e Controle Farmacêuticos

**Avaliação comparativa do efeito de diferentes
desintegrantes no desempenho de compressibilidade em
formulações de naproxeno obtidas por compressão
direta e granulação úmida**

MARCOS ANTONIO VIANA DOS SANTOS

**Dissertação para obtenção do grau de
MESTRE**

Orientadora:

Profa. Dra. Ida Caramico Soares

**SÃO PAULO
2004**

18004

DEDALUS - Acervo - CQ



30100006198

Ficha Catalográfica

Elaborada pela Divisão de Biblioteca e
Documentação do Conjunto das Químicas da USP.

Santos, Marcos Antonio Viana dos
S237a Avaliação comparativa do efeito de diferentes desintegrantes
no desempenho de compressibilidade em formulações de naproxeno
obtidas por compressão direta e granulação úmida / Marcos
Antonio Viana dos Santos. -- São Paulo, 2004.
84p.

Dissertação (mestrado) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas
da Universidade de São Paulo. Departamento de Farmácia.
Orientador: Soares, Ida Caramico

I. Formulações farmacêuticas 2. Tecnologia farmacêutica
I. T. II. Soares, Ida Caramico. orientador.

615.4 CDD

MARCOS ANTONIO VIANA DOS SANTOS

**Avaliação comparativa do efeito de diferentes
desintegrantes no desempenho de compressibilidade em
formulações de naproxeno obtidas por compressão
direta e granulação úmida**

Comissão Examinadora
Dissertação para obtenção do grau de
MESTRE

Profa. Dra. Ida Caramico Soares
Orientadora/Presidente

1º. Examinador

2º. Examinador

São Paulo, de

de 2004.

À minha esposa Zuleika e minhas filhas
Priscila, Patrícia e Cibele.

A Antonio, meu pai

AGRADECIMENTOS

À Profa. Dra. Ida Caramico Soares por ter aceitado ser minha orientadora.

Aos secretários da Pós Graduação Bete, Jorge e Elaine pela colaboração, uma constante.

À Profa. Dra. Elizabeth Igne Ferreira por sua valorosa colaboração.

À Marcia Kimie Ishibashi, colega de pós graduação, pelos inestimáveis companheirismo, apoio e incentivo.

À Tatiane Ramos pela amizade e incentivo.

Aos professores do exame de qualificação pelas sugestões oferecidas.

Ao Centro de Aplicações Farmacêuticas da ISP do Brasil pelos serviços prestados.

A todos que de alguma maneira colaboraram neste trabalho.

SUMÁRIO

	Pág.
1. INTRODUÇÃO	01
2. REVISÃO DA LITERATURA	04
2.1 Processo de fabricação	04
2.2 Matérias-primas	06
2.3 Desintegrantes	08
3. OBJETIVO	12
4. MATERIAL E MÉTODOS	13
4.1 Material	13
4.1.1 Matérias-primas	13
4.1.2 Material para a fórmula do processo de compressão direta	14
4.1.3 Material para a fórmula do processo de granulação por via úmida	14
4.1.4 Equipamentos	15
4.2 Métodos	16
4.2.1 Fluidez	16
4.2.2 Determinação do volume de compactado e volume aparente ..	17
4.2.3 Processo por compressão direta	18
4.2.4 Processo de granulação por via úmida	19
4.2.5 Testes de controle de processo para os métodos de compressão direta e granulação por via úmida	20
4.2.5.1 Dureza	20
4.2.5.2 Friabilidade	21
4.2.5.3 Desintegração	22
4.2.5.4 Umidade	22

4.2.5.5 Volume aparente e volume compactado da mistura a comprimir	22
4.2.5.6 Testes nos comprimidos	23
4.2.6 Análises estatísticas	23
4.2.7 Parâmetros gerais	25
5. RESULTADO	26
6. DISCUSSÃO	67
7. CONCLUSÃO	74
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	76

LISTA DE FIGURAS

	Página
Figura 1. Estrutura química do naproxeno	8
Figura 2. Estrutura molecular esquemática da crospovidona	11
Figura 3. Gráfico de peso médio de comprimidos obtidos por compressão direta (1% de desintegrante)	27
Figura 4. Gráfico de dureza de comprimidos obtidos por compressão direta (1% de desintegrante)	28
Figura 5. Gráfico de friabilidade de comprimidos obtidos por compressão direta (1% de desintegrante)	29
Figura 6. Gráfico de desintegração de comprimidos obtidos por compressão direta (1% de desintegrante)	30
Figura 7. Gráfico de peso médio de comprimidos obtidos por compressão direta (2% de desintegrante)	32
Figura 8. Gráfico de dureza de comprimidos obtidos por compressão direta (2% de desintegrante)	33
Figura 9. Gráfico de friabilidade de comprimidos obtidos por compressão direta (2% de desintegrante)	34
Figura 10. Gráfico de desintegração de comprimidos obtidos por compressão direta (2% de desintegrante)	35
Figura 11. Gráfico de peso médio de comprimidos obtidos por compressão direta (5% de desintegrante)	37
Figura 12. Gráfico de dureza de comprimidos obtidos por compressão direta (5% de desintegrante)	38
Figura 13. Gráfico de friabilidade de comprimidos obtidos por compressão direta (5% de desintegrante)	39
Figura 14. Gráfico de desintegração de comprimidos obtidos por compressão direta (5% de desintegrante)	40
Figura 15. Gráfico de peso médio de comprimidos obtidos por	

	granulação via úmida (desintegrante adicionado intra e extragranular)	42
Figura 16.	Gráfico de dureza de comprimidos obtidos por granulação via úmida (desintegrante intra e extragranular)	43
Figura 17.	Gráfico de friabilidade de comprimidos obtidos por granulação via úmida (desintegrante intra e extragranular)	44
Figura 18.	Gráfico de desintegração de comprimidos obtidos por granulação via úmida (intra e extragranular)	45
Figura 19.	Gráfico de peso médio de comprimidos obtidos por granulação via úmida (apenas desintegrante extragranular)	47
Figura 20.	Gráfico de dureza de comprimidos obtidos por granulação via úmida (apenas desintegrante extragranular)	48
Figura 21.	Gráfico de friabilidade de comprimidos obtidos por granulação via úmida (apenas desintegrante extragranular)	49
Figura 22.	Gráfico de desintegração de comprimidos obtidos por granulação via úmida (apenas desintegrante extragranular)	50
Figura 23.	Resultados estatísticos de desintegração de crospovidona a 1%, 2% e 5%	51
Figura 24.	Teste-T comparativo de concentrações 2% e 5% de crospovidona	52
Figura 25.	Resultados estatísticos de desintegração de croscarmelosa a 1%, 2% e 5%	53
Figura 26.	Teste-T comparativo das concentrações de 1% e 2% de croscarmelosa	54
Figura 27.	Resultados estatísticos de desintegração de glicolato	

	de amido sódico a 1%, 2% e 5%	55
Figura 28.	Resultados estatísticos de desintegração de alginato de sódio a 1%, 2% e 5%	56
Figura 29.	Resultados estatísticos de desintegração para amido de milho a 5% e 10%	57
Figura 30.	Resultado de tempo de desintegração para diferentes desintegrantes (concentração 1%)	58
Figura 31.	Resultados de desintegração para diferentes desintegrantes (concentração 2%)	60
Figura 32.	Resultados de desintegração para diferentes desintegrantes sem alginato (concentração 2%)	61
Figura 33.	Resultado de desintegração para diferentes desintegrantes (concentração 5%)	62
Figura 34.	Resultado de desintegração para diferentes desintegrantes sem alginato (concentração 5%)	63
Figura 35.	Resultado de desintegração para diferentes desintegrantes via úmida intra e extragranular	64
Figura 36.	Resultado de desintegração para diferentes desintegrantes via úmida extragranular	65

LISTA DE TABELAS

	Pág.
Tabela 1. Resultados de controle em processo para lotes preparados com 1% de desintegrante (processo compressão direta)	26
Tabela 2. Resultados de controle em processo para lotes preparados com 2% de desintegrante (processo compressão direta)	31
Tabela 3. Resultados de controle em processo para lotes preparados com 5% de desintegrante (processo compressão direta)	36
Tabela 4. Resultados de controle em processo para lotes preparados com 1% de desintegrante, processo granulação por via úmida, adicionados 50% na fase interna e 50% na fase externa	41
Tabela 5. Resultados de controle em processo para lotes preparados com 1% de desintegrante adicionado somente na fase externa (processo granulação por via úmida)	46

1. INTRODUÇÃO

A fabricação de comprimidos pelo processo de compressão direta tem sido buscada no desenvolvimento de novos produtos farmacêuticos como primeira escolha em função dos menores custos de produção devidos à sua grande praticidade. Entretanto, como muito freqüentemente as matérias-primas farmacêuticas exibem como características inerentes fluidez inadequada e baixo potencial de compactabilidade, a granulação por via úmida ainda é aplicada em grande parte dos processos farmacêuticos (AUGSBURGER *et al.*, 1999).

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) tem, nos últimos anos, regulamentado de maneira crescente e virtuosa os requerimentos a serem observados no que diz respeito a procedimentos para desenvolvimento de novos produtos, estudos de estabilidade, testes clínicos (biodisponibilidade e bioequivalência) e documentação em geral a ser elaborada quando do registro de produtos novos bem como revalidação de registro de produtos já comercializados. Essas determinações têm levado as indústrias, notadamente as de origem nacional, a constantes investimentos não apenas em instalações e equipamentos de produção como também em equipamentos para suas áreas de desenvolvimento de produtos e tecnologia farmacêutica. Mas, especialmente, têm ocorrido investimentos em profissionais farmacêuticos capacitados para atenderem às novas exigências.

Nesse contexto, também fica evidenciada a importância da documentação dos resultados obtidos nos testes realizados durante o controle de processo, em especial os relatórios emitidos por equipamentos automatizados dotados de *softwares* que, a par de garantirem transparência, facilitam o trabalho técnico tanto do pessoal de produção como daqueles incumbidos de analisarem a documentação, reforçando a garantia da qualidade dos produtos.

Excipientes utilizados na composição de comprimidos que favoreçam o bom andamento do processo de produção minorando ou eliminando problemas de fluidez e auxiliando a mistura final a ter boa compressibilidade são altamente desejáveis, mesmo quando se trata de processo por via úmida e isso devido a que, cada vez mais, se busca a automatização dos processos de produção com transferência de pós através de dutos com aplicação de vácuo e, principalmente, devido à crescente automatização das compressoras com consequente aumento de produtividade. Uma categoria de excipientes de presença quase que obrigatória entre os componentes da formulação de um comprimido são os desintegrantes, que têm desempenhado papel de importância no desempenho final dos comprimidos (DAVID *et al.*, 1977).

Neste trabalho foi levado em consideração que esses desintegrantes possuem diferentes características físicas, notadamente no que se refere à fluidez e à compactabilidade. Entre os desintegrantes a serem testados

encontramos a crospovidona, o alginato de sódio, a croscarmelose, o glicolato sódico de amido, a hidroxipropilcelulose e o amido de milho.

Algumas características tanto da mistura final para compressão como dos próprios comprimidos e também do processo de compressão são parâmetros que indicam o grau de conformidade de uma formulação e seu procedimento de fabricação. Assim, testes como fluidez, volume compactado e volume aparente dos componentes da fórmula individualmente e da mistura final, peso médio, dureza, friabilidade e desintegração do comprimido e força de compressão e força de ejeção de comprimido durante o processo de fabricação podem ser aplicados com o objetivo de monitorar o mencionado grau de conformidade.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Procesos de fabricação

Na produção de comprimidos, ocorre, a um ritmo crescente, a introdução de equipamentos de alta capacidade de produção, dando a essa operação farmacêutica uma velocidade vertiginosa. Essas máquinas compressoras, computadorizadas, sensíveis e precisas, por seu potencial de produção, determinam ritmo de trabalho que desafia o perfil de limitação e funcionalidade de muitas formulações, cujos excipientes, por vezes ultrapassados, comprometem a qualidade do produto que se quer obter ou, até, inviabilizam sua obtenção nos equipamentos mais modernos (DÁLLIA, 2002).

A mecânica do processo de compressão descreve, num primeiro estágio, um rearranjo no posicionamento das partículas no interior da câmara de compressão à medida que ocorre o aumento da força de compressão. As partículas buscam ocupar os espaços vazios reduzindo o volume do material particulado que formará o comprimido. Além de fatores relacionados ao ferramental utilizado (punções e matrizes) como forma, qualidade de superfície lisa, eventuais microrranhuras e desgaste em geral, vários fatores dependentes das características físicas dessas partículas agem nesse momento, estando entre os principais as características de fluidez, grau de plasticidade e grau de elasticidade (BELDA *et al.*, 1999).

Num processo de compressão direta o ativo é misturado com alguns excipientes, subseqüentemente lubrificado e a seguir comprimido (CARTER, 2002).

Uma modificação na distribuição granulométrica, umidade, friabilidade, compressibilidade e compactabilidade dos grânulos e partículas que compõem uma formulação pode influenciar fortemente as propriedades finais do comprimido como dureza, friabilidade e tempo de desintegração (LEUENBERGER, 2001).

Formulações robustas são, absolutamente, um pré-requisito. No que diz respeito à produção de grânulos, a distribuição do tamanho destes não deve variar significativamente lote a lote. O fator chave aqui é a natureza e a correta quantidade de líquido granulante. A qualidade da formulação, vale dizer, sua robustez, também é dependente da relação entre os volumes médios das partículas que formam a formulação (LEUENBERGER, 2001).

A eleição de um processo de fabricação de comprimidos é um processo complexo, que deve avaliar grande variedade de alternativas, como disponibilidade de equipamentos, aderência do produto às especificações de qualidade, produtividade, características físicas e químicas do princípio ativo e excipientes, fatores de segurança, etc.

Em algumas combinações de formulação e processo, a escolha da granulação úmida é preferível em detrimento de um processo mais simples como a compressão direta, em função do desempenho do produto final (BOLHOUIS, 1997).

2.2 Matérias-primas

As deformações sofridas pelas partículas devidas à força de compressão aplicada são reversíveis quando relacionadas à característica elástica do material ou irreversíveis quando relacionadas às características plásticas (ASKER *et al.*, 1975). Materiais elásticos tendem a promover fraturas no comprimido formado, as quais podem reduzir a dureza do comprimido a um nível não aceitável e até mesmo podem levar à ocorrência de laminação. Já materiais plásticos tendem a facilitar o processo de compressão como um todo pelo melhor preenchimento dos espaços vazios e pela promoção de maior coesão entre as partículas, com conseqüentes melhores valores de dureza que podem ser obtidos com menores forças de compressão e de ejeção. A lactose é um exemplo de material com boa plasticidade, enquanto que o carbonato de magnésio apresenta importantes características elásticas. (ISIMI *et al.*, 2003)

Nos últimos anos, um crescente cuidado vem se tomando com o papel que os excipientes desempenham no processo de compressão e, como conseqüência, seus reflexos nas características dos comprimidos, o que, por sua vez, interferem nos parâmetros de controle do mencionado passo do

processo. Esses cuidados têm levado ao desenvolvimento da legislação farmacêutica, bem como a guias regulatórios e políticas de licenciamento de produtos farmacêuticos (ROBERTSON, 1999).

Entidades de âmbito internacional têm procurado estabelecer parâmetros referenciais que podem ser utilizados para avaliação de desempenho de excipientes que auxiliam o processamento de um comprimido durante sua fabricação. Seus conceitos foram utilizados nas avaliações decorrentes deste trabalho (The International Pharmaceutical Excipients Council, 2001).

Hoje em dia, é fortemente recomendável que a documentação relativa à submissão de registro de um produto farmacêutico traga a definição e justificativa do papel que um excipiente exerce numa formulação. A atividade desejada, o equivalente no excipiente à eficácia do princípio ativo, é chamada de funcionalidade. Há uma tendência de que a funcionalidade de um excipiente não seja descrita nas monografias farmacopéicas (ROBERTSON, 1999).

Com relação ao princípio ativo aqui trabalhado, o naproxeno é um agente não esteroide com marcada ação antiinflamatória que age inibindo a síntese de prostaglandinas de maneira não seletiva. Tem como característica rápida e completa absorção através do trato gastrintestinal após administração oral (Wannmacher, 2004).

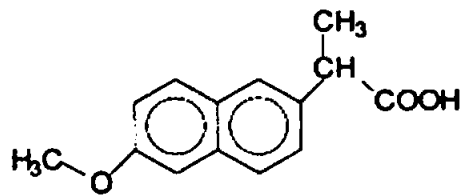


Fig. 1. Estrutura química do naproxeno 1

2.3 Desintegrantes

Desintegrantes são agentes adicionados à formulação de um comprimido (e de algumas cápsulas) para promover sua quebra em pequenos fragmentos num ambiente aquoso, aumentando, dessa maneira, a área superficial disponível e promovendo uma mais rápida liberação do princípio ativo (CARTER, 2002).

Existem três principais mecanismos e fatores ligados ao tipo de desintegrante utilizado que afetam a desintegração de um comprimido:

- inchamento: apesar de que nem todos os desintegrantes efetivos incham em contato com a água (ou tenha essa propriedade em uma menor dimensão), esse mecanismo é o mais comum. É o mecanismo do amido, o mais tradicionalmente utilizado. Inchando em contato com a água, a adesividade de outros ingredientes do comprimido é sobrepujada causando a quebra do comprimido (Carter, 2002);

-
- ação capilar e porosidade: a porosidade causada pelo desintegrante nos comprimidos provê caminhos para a penetração de fluidos. Os fluidos são forçados a penetrar pelos poros por ação capilar e rompe as ligações interparticulares, causando dessa maneira a quebra do comprimido (Carter, 2002);

 - deformação: o componente de natureza elástica da partícula de desintegrante faz com que esta, que foi deformada durante a compressão, retorne à sua forma original quando essa pressão é removida. Mas, com as grandes forças de compressão envolvidas durante o processo de formação do comprimido, essas partículas são deformadas mais permanentemente, se tomando energeticamente ricas, com essa energia sendo liberada com a posterior exposição à água (CARTER, 2002).

Amido de milho para ser efetivo como desintegrante precisa ser adicionado em concentrações entre 5% e 10%. Abaixo de 5% não há suficientes canais para penetração de água e conseqüente inchamento. Acima de 10% a baixa compressibilidade do amido dificulta a obtenção de comprimidos com dureza adequada. Os demais desintegrantes, de uso regular em formulações farmacêuticas têm sido utilizados, via de regra, em concentrações até 5% (Carter, 2002).

Um desintegrante usado num processo por via úmida pode ser mais efetivo se adicionado intra e extragranularmente, para promover a quebra do comprimido e, depois, a desintegração do grânulo para liberação do princípio ativo.

Todavia, a parte do desintegrante adicionada intragranularmente usualmente não é mais efetiva como a adicionada extragranularmente devido ao fato que é exposta à água e secagem durante o processo de fabricação, o que reduz a atividade da grande maioria dos desintegrantes (CARTER, 2002).

Devido à crescente demanda por desintegração adequada de comprimidos que possibilitasse bom desempenho de dissolução, surgiram os superdesintegrantes.

Três principais grupos de compostos foram desenvolvidos os quais incham até várias vezes seu tamanho original quando em contato com a água, produzindo mínimo ou nenhum efeito de viscosidade. Estes são os superdesintegrantes.

- 1) glicolato de amido sódico - derivado do amido de batata, composto de amilose e amilopectina, possui uma certa solubilidade (dispersa em água), o que leva à característica de formação de gel. Mecanismo: rápido e extensivo inchamento com algum efeito de gel.

Indicação de uso entre 4 e 6%. Acima de 8% seu efeito de formação de gel impossibilita o uso.

- 2) crospovidona - insolúvel e fortemente hidrofílica. Mecanismo: porosidade e ação capilar, inchamento e deformação. Indicação de uso entre 2 e 4% (Figura 2).

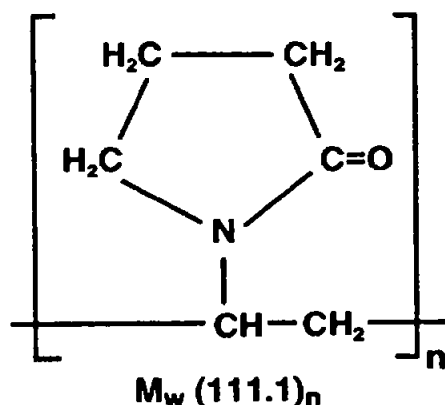


Figura 1. Estrutura molecular esquemática da crospovidona

- 3) croscarmelosa - por sua natureza fibrosa, possui alta capacidade de absorver água. Sua estrutura química de ligações cruzadas cria um material insolúvel, hidrofílico e de alta absorção. Mecanismo: ação capilar com mínimo efeito de formação de gel. Indicação de uso entre 2 e 4% (CARTER, 2002).

3. OBJETIVO

O objetivo deste trabalho é comparar o efeito de diferentes desintegrantes de uso comum em processos farmacêuticos, contra ele mesmo em diferentes concentrações e entre si em concentrações semelhantes, nas características físicas dos comprimidos obtidos pelos processos de compressão direta e de granulação por via úmida.

Conseqüentemente, ao final dos experimentos espera-se obter indicações sobre quais seriam os desintegrantes que melhor auxiliam o processo de compressão e que ao mesmo tempo produzem comprimidos cujas características físicas sejam aceitáveis segundo os critérios usualmente empregados na indústria farmacêutica.

4. MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Material

4.1.1 Matérias-primas

- Lactose malha 200 lote LO126A4172 (fabricante Meggle, origem Alemanha);
- Amido de milho modificado lote IN504089 (fabricante Colorcon, origem EUA);
- Crospovidona lote 3200071252 (fabricante International Specialty Products, origem EUA);
- Hidroxipropilcelulose lote 205182 (fabricante Shinetsu, origem Japão);
- Estearato de magnésio vegetal lote (fabricante Facci, origem Itália);
- Glicolato Sódico de Amido lote E9759X (fabricante Penwest Pharmaceutical Co, origem Inglaterra);
- Croscarmelose lote T321N (fabricante FMC, origem EUA);
- Naproxeno lote 020710 (fabricante CrossChem, origem Suíça);
- Alginato de Sódio lote OJ5986A (fabricante International Specialty Products, origem Inglaterra);

- Fosfato dicálcico lote A21198A (fabricante Budenheim, origem Alemanha).

4.1.2 Material para a fórmula do processo de compressão direta

Naproxeno	100,00mg
Fosfato dicálcico	65,40mg
Lactose	60,00mg
Desintegrante	2,30mg
Dióxido de silício	1,15mg
Estearato de magnésio	1,15mg
<hr/>	
Total	230,00mg

4.1.3 Material para a fórmula do processo de granulação por via úmida

Naproxeno	100,00mg
Fosfato dicálcico	183,5 mg
Povidona K90	9,0 mg
Desintegrante	3,0 mg
Dióxido de silício	3,0 mg
Estearato de magnésio	1,5 mg
<hr/>	
Total	300,0 mg

4.1.4 Equipamentos

Os equipamentos utilizados nos testes analíticos das matérias-primas e também como controle de processo são:

- determinador de fluidez e ângulo de repouso Erweka GT;
- determinador de volume compactado e volume aparente Erweka SVM 12;
- determinador de umidade Erweka HB43;
- balança Mettler PB 8001-S;
- peneiras malhas 20 e 60;
- misturador em V;
- compressora Riva Piccola 8 estações, instrumentada.

Equipamentos utilizados para controle de processo:

- durômetro Erweka DT;
- friabilômetro Erweka TA10;
- balança Mettler PB 8001-S;
- desintegrador Erweka;
- determinador de umidade Mettler HB43.

Equipamentos utilizados para processo de compressão direta:

- peneiras malhas 20 e 60;
- misturador em V;
- compressora Riva Piccola 8 estações, instrumentada.

Equipamentos utilizados para o processo de granulação por via úmida:

- granulador Intensivo Pro-C-epT modelo Mi-Mi-Pro;
- secador leito fluidizado Diosna;
- determinador de umidade Mettler HB 43;
- uniformizador de granulado Quadro-Comil modelo 197;
- misturador em V Amard;
- compressora Riva, modelo Piccola, 8 estações, instrumentada.

4.2 Métodos

4.2.1 Fluidez

Em um funil apoiado em uma base que bloqueia sob comando a passagem, uma quantidade acuradamente pesada do material a ser testado é adicionada. A quantidade a ser testada depende do volume aparente do material. A base, por onde o material deverá passar ao sair do funil pode ter 3

diâmetros de abertura: 10, 15 e 25 mm. A passagem do funil é desbloqueada e é medido o tempo necessário para o material fluir do funil. Três determinações são realizadas. A fluidez é expressada em segundos, relacionados a 100 g da amostra (Farmacopéia Européia, 1997).

4.2.2 Determinação do volume compactado e volume aparente

O volume aparente é determinado medindo-se o volume de massa conhecida (aproximadamente 100g) de uma amostra do material (pó) diretamente em uma proveta graduada de 250 mL. Durante o processo o material não deve ser compactado.

O volume compactado é determinado após o teste de volume aparente, permitindo-se queda controlada da proveta (14mm, 300 quedas/minuto). Faz-se 500 batidas e lê-se o volume; seguem-se mais 750 batidas e se faz nova leitura. A diferença entre as leituras deve ser menor que 2%, caso contrário repetem-se 1250 batidas até diferença de leitura inferior a 2% (Farmacopéia Americana, 2003).

4.2.3 Processo por compressão direta

O processo de fabricação por compressão direta se faz da seguinte forma:

- tamisar as matérias-primas em malha 20: naproxeno, lactose, fosfato dicálcico e dióxido de silício;
- misturar os pós acima em misturador V por 15 minutos a 15rpm;
- adicionar ao misturador o desintegrante a ser avaliado, previamente tamisado por malha 20, e misturar por 5 minutos a 15 rpm;
- recolher aproximadamente 30g da mistura acima obtida e realizar uma pré-mistura com estearato de magnésio previamente tamisado em malha 60;
- adicionar a pré-mistura de estearato de magnésio ao misturador V e misturar por 2 minutos a 15rpm;
- comprimir em compressora Riva, 8 estações, de acordo com os seguintes parâmetros: punção diâmetro 8mm, plano, circular; peso médio 230mg (225 a 235mg); força de compressão fixa de 600Kg; velocidade do platô: 11rpm; velocidade do mecanismo de alimentação forçada: 11rpm.

4.2.4 Processo de granulação por via úmida

As etapas do processo de granulação por via úmida foram:

- transferir para granulador de alta intensidade e misturar naproxeno, fosfato dicálcico, desintegrante com impelidor a 350rpm e triturador a 200rpm durante 3 minutos;
- preparar a solução granulante dissolvendo a povidona K90 em 100mL de água deionizada;
- adicionar a solução granulante através de bomba peristáltica a velocidade constante de 40rpm;
- manter agitação até torque atingir 70%;
- transferir massa úmida para secador de leito fluido e processar com ar de entrada a 60°C e 70% de capacidade volumétrica até temperatura de ar de saída atingir 42°C;
- verificar a umidade do granulado (menor que 1%);
- uniformizar o granulado através de moinho cônico utilizando malha com perfuração circular de 1,5mm;

-
- adicionar ao granulado uniformizado dióxido de silício previamente peneirado através de malha 60 e misturar por 15 minutos a 15rpm em misturador V;
 - adicionar ao misturador V estearato de magnésio previamente peneirado através de malha 60 e misturar por 5 minutos a 15rpm;
 - comprimir em compressora rotativa Riva modelo Piccola de 8 estações instrumentada obedecendo aos parâmetros: punção de 9,0mm, circular; peso médio de 300,0mg (293 a 308mg); velocidade do platô: 11rpm; velocidade do mecanismo de alimentação forçada: 11rpm; força de compressão fixada a 600Kg.

4.2.5 Testes de controle de processo para os métodos de compressão direta e granulação por via úmida

4.2.5.1 Dureza

Colocar o comprimido entre as duas barras do durômetro levando em consideração a forma do mesmo; para cada medida deve-se orientar o comprimido da mesma maneira com respeito à direção de aplicação da força. Tomar medidas de 10 comprimidos cuidando que todos os fragmentos do comprimido da determinação anterior tenham sido removidos antes de cada

determinação. Deve-se expressar a média das 10 determinações. (Farmacopéia Européia,1997).

4.2.5.2 Friabilidade

Friabilidade determinada em cerca de 6,5g de comprimidos, pesados exatamente, em friabilômetro com diâmetro interno de 290mm e profundidade de 40mm, ajustado para 100 voltas a uma velocidade de 25 rpm. Os comprimidos são tombados a cada volta por uma projeção em curva com um raio interno de 80mm que se estende internamente de um lado a outro. Se, durante o teste, surgem comprimidos quebrados considera-se a amostra como não tendo passado o teste. Caso não se notem comprimidos obviamente quebrados, pesam-se os comprimidos desprezando o pó gerado na operação. Geralmente se considera como máximo o limite de 1% (Farmacopéia Americana)

$$F \text{ (friabilidade)} = [(P1 - P2) \times 100] / P1$$

Onde:

P1 = peso antes do teste

P2 = peso depois do teste.

4.2.5.3 Desintegração

Determinação feita em desintegrador Erweka, com amostra de 6 comprimidos, um comprimido em cada um de 6 tubos de vidro com tela na parte inferior, utilizando cerca de 600mL de água a 37°C para o teste, contidos em béqueres de 1000mL (Farmacopéia Americana, 2003).

4.2.5.4 Umidade

A perda por secagem foi determinada em uma amostra de aproximadamente 5g em um analisador Mettler HB 43, equipado com luz infravermelha, a 95°C, até peso constante (diferença entre duas leituras feitas de 30 segundos em 30 segundos não maior do que 0,001g).

4.2.5.5 Volume aparente e volume compactado da mistura a comprimir

O volume compactado foi determinado usando um medidor de volume compactado J. ENGELSMANN – Stav 2003/5, que fornece uma queda de 0,2 cm a uma velocidade de 180 batidas/min. Tomando-se a mesma amostra usada no teste de volume aparente, faz-se a leitura quando a altura do granulado na proveta graduada chega a um valor constante. É feito ajuste para

1250 batidas, faz-se uma primeira leitura, repetem-se mais 1250 batidas até que a diferença entre duas leituras seja menor que 2mL.

4.2.5.6 Testes nos comprimidos

Os testes para variação de peso, dureza, espessura, diâmetro foram testados em um determinador Erweka.

Determinação feita em desintegrador Erweka, com amostra de 6 comprimidos, um comprimido em cada um de 6 tubos de vidro com tela na parte inferior, utilizando cerca de 600mL de água a 37°C para o teste, contidos em béqueres de 1000mL.

4.2.6 Análises estatísticas

Para a realização de testes estatísticos foi escolhida a característica cuja amostragem apresentou número suficiente de dados que garantem o poder do teste estatístico, que é a desintegração (medidas em segundos ou minutos).

Os testes estatísticos estão separados em 2 etapas:

- 1) compressão direta: testes de hipótese (teste-t para 2 amostras) comparando as amostras do mesmo produto em diferentes concentrações e testes de hipótese (teste-t para 2 amostras) comparando as amostras na mesma concentração para diferentes produtos (Tabelas 1 a 3);
- 2) granulação via úmida: testes de hipótese (teste-t para 2 amostras) comparando as amostras de diferentes produtos (Tabelas 4 e 5).

As triplicatas dos lotes foram reunidas e foram realizadas análises exploratórias dos dados a fim de determinar se alguma observação está fora do padrão, ou seja, se foi coletada ou digitada erradamente. Estas observações foram desconsideradas para a realização dos testes.

O teste de normalidade também foi realizado a fim de garantir que os resultados encontrados nos testes são confiáveis.

Os testes foram realizados baseados no nível de confiança de 95%, ou seja, quando o p-valor resultante dos testes é menor que 5% (0,05) significa que existe forte evidência de que existe diferença significativa entre as amostras.

4.2.7 Parâmetros gerais

Os parâmetros de velocidade do platô e do mecanismo de alimentação forçada, assim como a força de compressão aplicada (600 Kg) foram fixadas para todos os lotes, quer tenham sido fabricados por compressão direta quer por granulação por via úmida. Vale dizer, todos os lotes tiveram o mesmo valor para esse parâmetro. Essa medida foi possível devido à utilização da compressora Riva Piccola instrumentada. Todos os lotes preparados foram produzidos satisfatoriamente, não tendo sido verificados problemas de fluidez ou problemas durante a ejeção dos comprimidos.

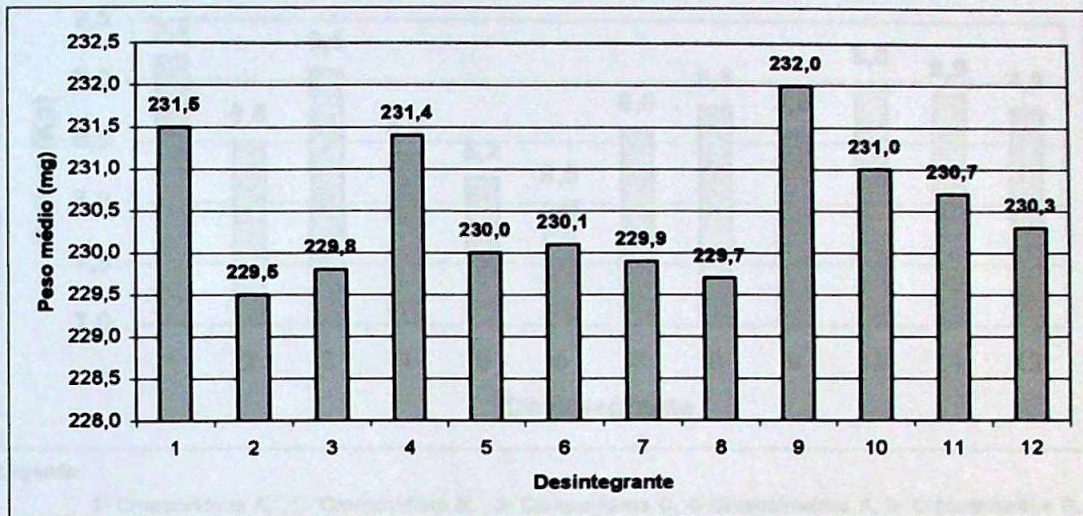
Para os testes em compressão direta foram verificados os desempenhos para concentrações diferentes do desintegrante, quais sejam, 1%, 2% e 5%, com conseqüente compensação no diluente (fosfato dicálcico). Como historicamente o amido de milho tem sido utilizado em concentrações mais elevadas, este desintegrante foi aplicado em concentrações de 5% e 10%, e comparados com os demais desintegrantes aplicados nas concentrações de 2% e 5%, respectivamente.

Para cada um dos desintegrantes testados foram preparadas triplicatas dos lotes, que foram identificados pelas letras A, B e C.

5. RESULTADOS

Tabela 1. Resultados de controle em processo para lotes preparados com 1% de desintegrante (processo compressão direta)

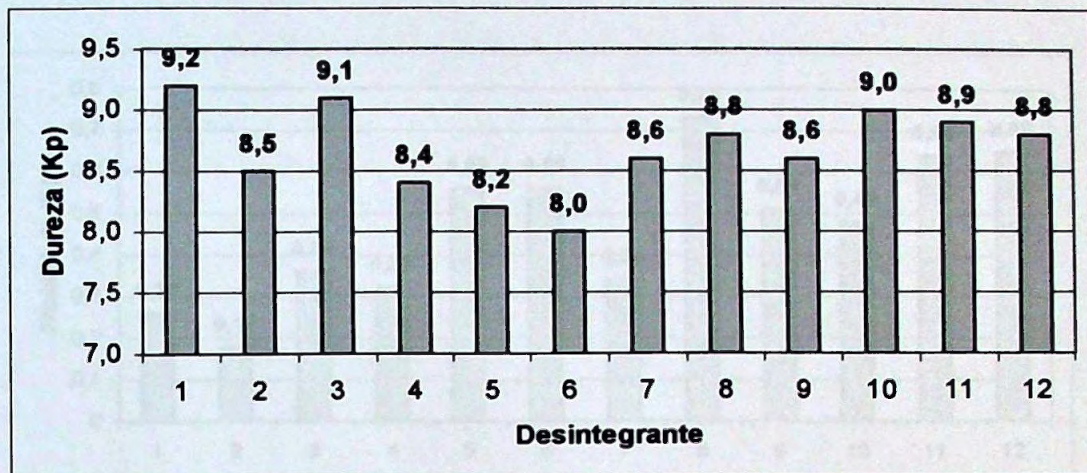
Desintegrante	Peso médio (mg)	Dureza (Kp)	Friabilidade (%)	Desintegração
Crospovidona A	231,5	9,2	0,26	1m39s; 2m21s; 2m45s; 2m52s; 3m54s; 3m57sb
Crospovidona B	229,5	8,5	0,18	3m20s; 3m53s; 3m55s; 3m58s; 4m; 4m
Crospovidona C	229,8	9,1	0,36	2m56s; 3m15s; 3m52s; 3m56s; 3m59s; 4m04s
Croscarmelosa A	231,4	8,4	0,32	3m25s; 3m25s; 3m25s; 3m30s; 3m30s; 3m40s
Croscarmelosa B	230,0	8,2	0,56	3m10s; 3m10s; 3m15s; 3m35s; 3m40s; 4m04s
Croscarmelosa C	230,1	8,0	0,56	3m; 3m15s; 3m20s; 3m45s; 3m50s; 3m50s
Glicolato de amido sódico A	229,9	8,6	0,34	2m; 2m25s; 2m30s; 3m01s; 3m17s; 3m31s
Glicolato de amido sódico B	229,7	8,8	0,73	1m51s; 1m58s; 2m13s; 2m58s; 3m37s; 3m40s
Glicolato de amido sódico C	232,0	8,6	0,51	1m50s; 2m; 2m34s; 3m15s; 3m15s; 3m37s
Alginato de sódio A	231,0	9,0	0,48	43m; 43m40s; 43m50s; 44m09s; 45m48s; 49m57s
Alginato de sódio B	230,7	8,9	0,64	41m39s; 42m20s; 42m30s; 42m30s; 44m06s; 47m55s
Alginato de sódio C	230,3	8,8	0,65	40m44s; 41m05s; 41m14; 41m23; 43m02s; 46m41s



Legenda:

1- Crospovidona A, 2- Crospovidona B, 3- Crospovidona C, 4- Croscarmelosa A, 5- Croscarmelosa B, 6- Croscarmelosa C, 7- Glicolato de amido sódico A, 8- Glicolato de amido sódico B, 9- Glicolato de amido sódico C, 10- Alginato de sódio A, 11- Alginato de sódio B, 12- Alginato de sódio C

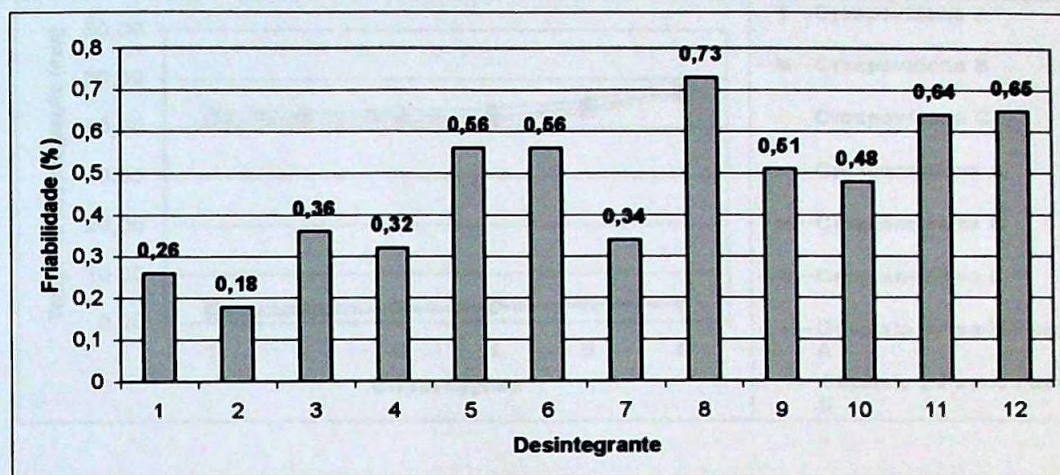
Figura 3. Gráfico de peso médio de comprimidos obtidos por compressão direta (1% de desintegrante)



Legenda:

1- Crospovidona A, 2- Crospovidona B, 3- Crospovidona C, 4- Croscarmelosa A, 5- Croscarmelosa B, 6- Croscarmelosa C, 7- Glicolato de amido sódico A, 8- Glicolato de amido sódico B, 9- Glicolato de amido sódico C, 10- Alginato de sódio A, 11- Alginato de sódio B, 12- Alginato de sódio C

Figura 4. Gráfico de dureza de comprimidos obtidos por compressão direta (1% de desintegrante)



Legenda:

1- Crospovidona A, 2- Crospovidona B, 3- Crospovidona C, 4- Croscarmelosa A, 5- Croscarmelosa B, 6- Croscarmelosa C, 7- Glicolato de amido sódico A, 8- Glicolato de amido sódico B, 9- Glicolato de amido sódico C, 10- Alginato de sódio A, 11- Alginato de sódio B, 12- Alginato de sódio C

Figura 5. Gráfico de friabilidade de comprimidos obtidos por compressão direta (1% de desintegrante)

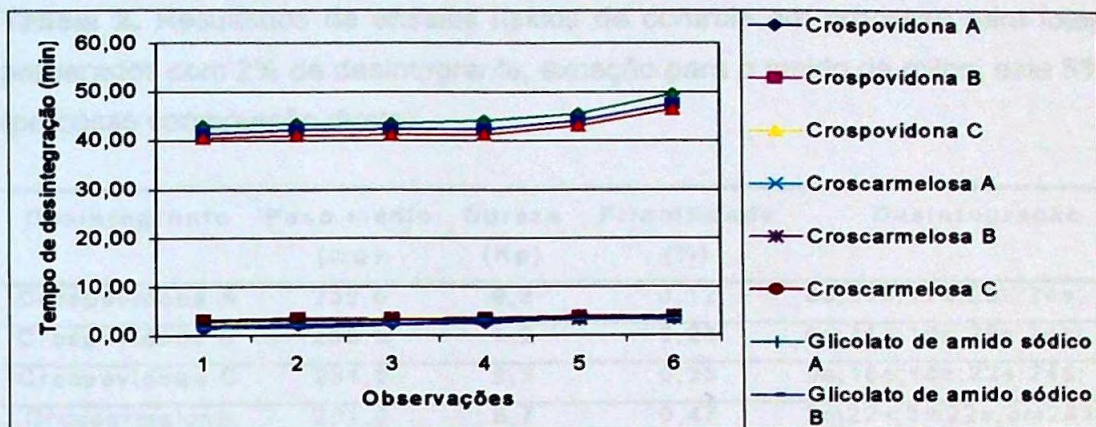
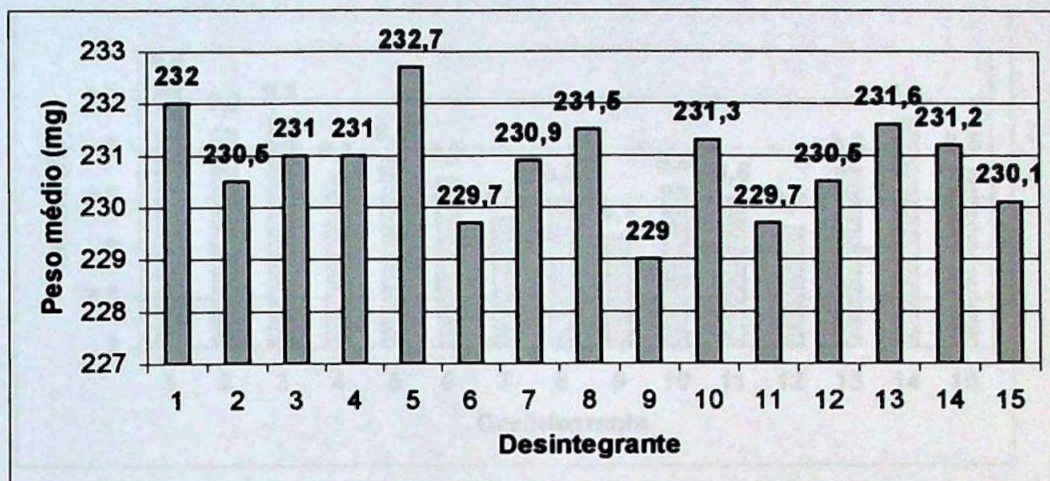


Figura 6. Gráfico de desintegração de comprimidos obtidos por compressão direta (1% de desintegrante)

Tabela 2. Resultados de ensaios físicos de controle em processo para lotes preparados com 2% de desintegrante, exceção para o amido de milho, este 5% (processo compressão direta)

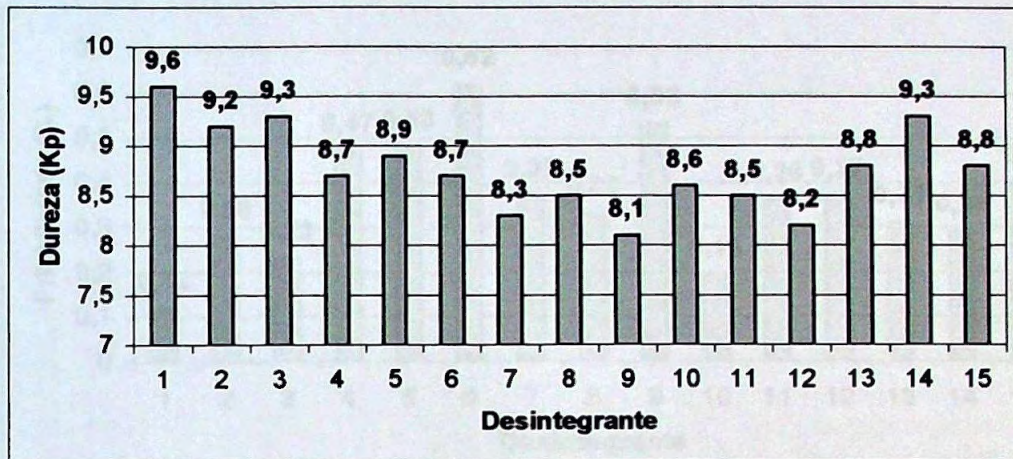
Desintegrante	Peso médio (mg)	Dureza (Kp)	Friabilidade (%)	Desintegração
Crospovidona A	232,0	9,6	0,12	9s;10s;17s;20s;24s; 24s
Crospovidona B	230,5	9,2	0,28	8s;11s;19s;23s;24s; 24s
Crospovidona C	231,0	9,3	0,23	9s;16s;16s;22s;24s; 34s
Croscarmelosa A	231,0	8,7	0,47	3m22s;3m22s;3m23s; 3m27s;3m27s;3m27s
Croscarmelosa B	232,7	8,9	0,48	3m22s;3m22s;3m24s; 3m28s;3m28s;3m33s
Croscarmelosa C	229,7	8,7	0,62	2m49s;2m58s;3m04s;3m 04s; 3m20s;3m25s
Glicolato de amido sódico A	230,9	8,3	0,37	1m45s;2m;2m15s;2m30s ;2m35s; 2m35s
Glicolato de amido sódico B	231,5	8,5	0,33	1m30s;1m41s;1m51s;1m 53s;1m55s;1m59s
Glicolato de amido sódico C	229,0	8,1	0,53	1m45s;1m45s;1m50s;1m 55s;1m55s;2m18s
Alginato de sódio A	231,3	8,6	0,19	26m21s;30m10s;30m19s ;33m;36m10s;40m38s
Alginato de sódio B	229,7	8,5	0,38	25m40s;28m57s;29m56s ;32m35s;33m24s;40m10 s
Alginato de sódio C	230,5	8,2	0,37	26m10s;29m10s;30m30s ;30m40s;35m30s;39m20 s
Amido de milho 5% A	231,6	8,8	0,31	3m20s;3m35s;3m43s;5m 16s;7m35s;8m03s
Amido de milho 5% B	231,2	9,3	0,29	4m19s;4m49s;5m15s;5m 25s;5m38s;6m05s
Amido de milho 5% C	230,1	8,8	0,40	4m29s;4m39s;5m02s;5m 23s;6m31s;6m43s



Legenda:

1- Crospovidona A, 2- Crospovidona B, 3- Crospovidona C, 4- Croscarmelosa A, 5- Croscarmelosa B, 6- Croscarmelosa C, 7- Glicolato de amido sódico A, 8- Glicolato de amido sódico B, 9- Glicolato de amido sódico C, 10- Alginato de sódio A, 11- Alginato de sódio B, 12- Alginato de sódio C, 13- Amido de milho 5% A, 14- Amido de milho 5% B, 15- Amido de milho 5% C

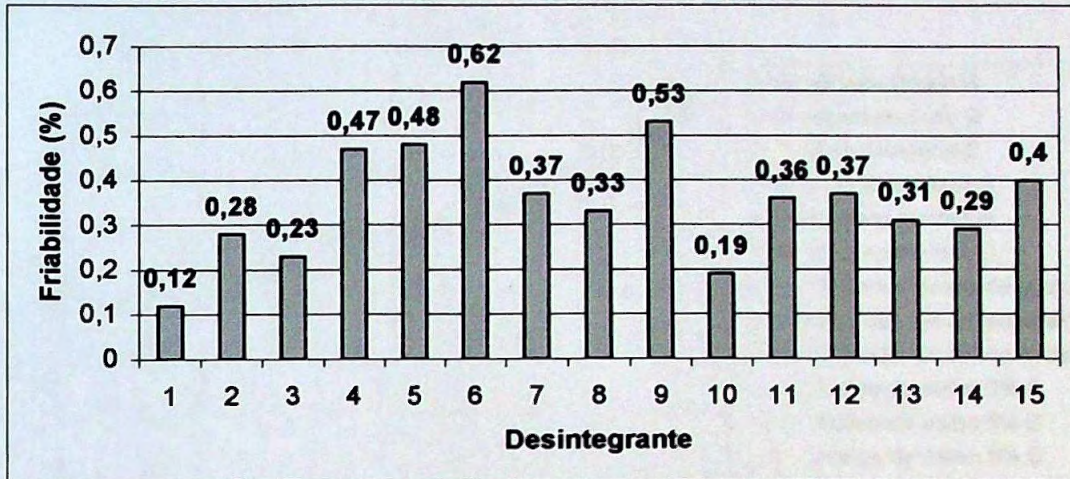
Figura 7. Gráfico de peso médio de comprimidos obtidos por compressão direta (2% de desintegrante)



Legenda:

1- Crospovidona A, 2- Crospovidona B, 3- Crospovidona C, 4- Croscarmelosa A, 5- Croscarmelosa B, 6- Croscarmelosa C, 7- Glicolato de amido sódico A, 8- Glicolato de amido sódico B, 9- Glicolato de amido sódico C, 10- Alginato de sódio A, 11- Alginato de sódio B, 12- Alginato de sódio C, 13- Amido de milho 5% A, 14- Amido de milho 5% B, 15- Amido de milho 5% C

Figura 8. Gráfico de dureza de comprimidos obtidos por compressão direta (2% de desintegrante)



Legenda:

1- Crospovidona A, 2- Crospovidona B, 3- Crospovidona C, 4- Croscarmelosa A, 5- Croscarmelosa B, 6- Croscarmelosa C, 7- Glicolato de amido sódico A, 8- Glicolato de amido sódico B, 9- Glicolato de amido sódico C, 10- Alginato de sódio A, 11- Alginato de sódio B, 12- Alginato de sódio C, 13- Amido de milho 5% A, 14- Amido de milho 5% B, 15- Amido de milho 5% C

Figura 9. Gráfico de friabilidade de comprimidos obtidos por compressão direta (2% de desintegrante)

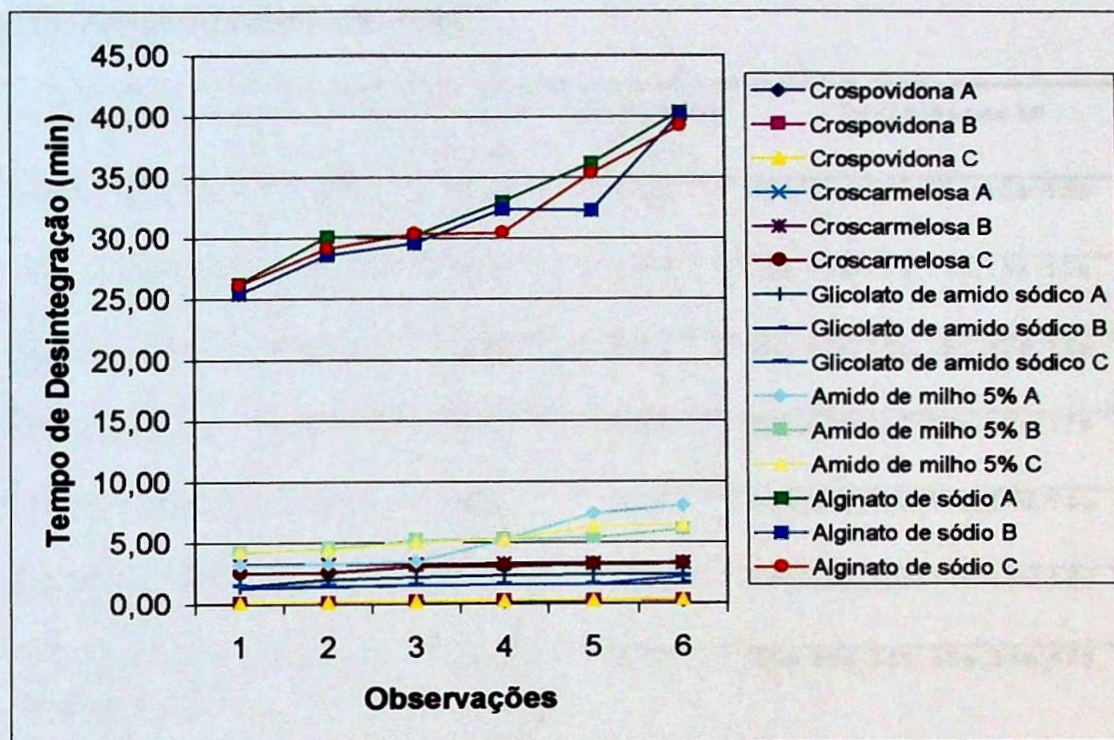
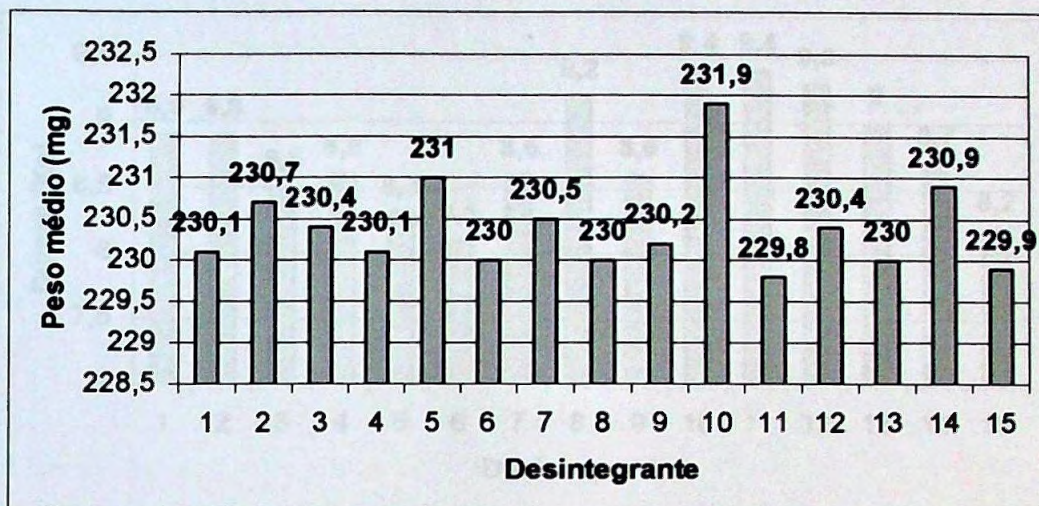


Figura 10. Gráfico de desintegração de comprimidos obtidos por compressão direta (2% de desintegrante)

Tabela 3. Resultados de ensaios físicos de controle em processo para lotes preparados com 5% de desintegrante, exceção para o amido de milho, este 10% (processo compressão direta)

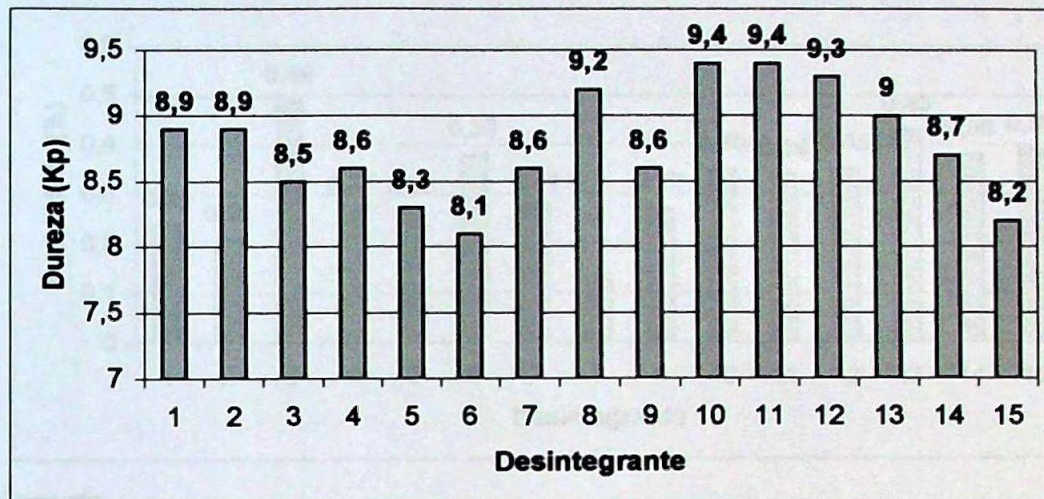
Desintegrante	Peso médio (mg)	Dureza (Kp)	Friabilidade e (%)	Desintegração
Crospovidona A	230,5	8,6	0,28	10s;10s;12s;12s;15s;15s
Crospovidona B	230,0	9,2	0,14	11s;11s;11s;13s;15s;15s
Crospovidona C	230,2	8,6	0,27	08s;10s;10s;12s;12s;14s
Croscarmelosa A	230,1	8,9	0,24	12s;12s;1s7;17s;17s;17s
Croscarmelosa B	230,7	8,9	0,21	14s;14s;14s;14s;14s;14s
Croscarmelosa C	230,4	8,5	0,49	14s;14s;16s;16s;16s;16s
Glicolato de amido sódico A	230,1	8,6	0,27	35s;35s;35s;35s;35s;45s
Glicolato de amido sódico B	231,0	8,3	0,26	35s;55s;55s;55s;1m04s;1m04s
Glicolato de amido sódico C	230,0	8,1	0,38	40s;40s;45s;45s;45s;55s
Alginato de sódio A	231,9	9,4	0,35	7m40s;7m50s;8m01s;9m09s; ;11m28s;11m40s
Alginato de sódio B	229,8	9,4	0,34	7m27s;7m36s;7m50s;8m;8m05s; ;11m34s
Alginato de sódio C	230,4	9,3	0,35	7m33s;7m42s;8m01s;8m30s; ;8m40s;11m38s
Amido de milho 10% A	230,0	9,0	0,43	2m10s;2m30s;2m40s;2m59s; ;2m59s;3m12s
Amido de milho 10% B	230,9	8,7	0,38	1m50s;1m50s;1m50s;1m50s; ;2m30s;3m
Amido de milho 10% C	229,9	8,2	0,39	2m;2m12s;2m12s;2m18s;2m43s; ;3m34s



Legenda:

1-Croscarmelosa A, 2-Croscarmelosa B, 3-Croscarmelosa C, 4- Glicolato de amido sódico , 5- Glicolato de amido sódico B, 6-Glicolato de amido sódico C, 7- Crospovidona A, 8- Crospovidona B, 9- Crospovidona C, 10- Alginato de sódio A, 11- Alginato de sódio B, 12- Alginato de sódio C, 13-Amido de milho 10% A, 14-Amido de milho 10% B, 15-Amido de milho 10% C

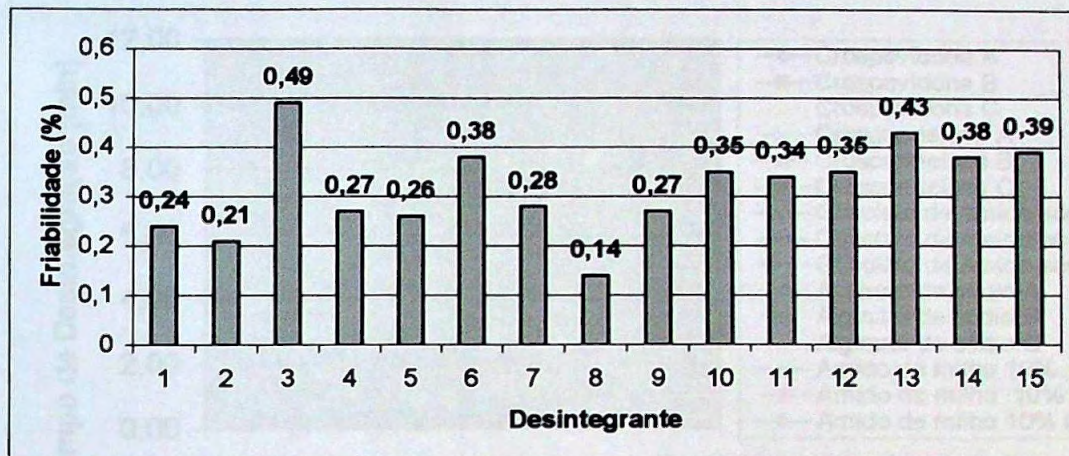
Figura 11. Gráfico de peso médio de comprimidos obtidos por compressão direta (5% de desintegrante)



Legenda:

1-Croscarmelosa A, 2-Croscarmelosa B, 3-Croscarmelosa C, 4- Glicolato de amido sódico , 5- Glicolato de amido sódico B, 6-Glicolato de amido sódico C, 7- Crosprovidona A, 8- Crosprovidona B, 9- Crosprovidona C, 10- Alginato de sódio A, 11- Alginato de sódio B, 12- Alginato de sódio C, 13-Amido de milho 10% A, 14-Amido de milho 10% B, 15-Amido de milho 10% C

Figura 12. Gráfico de dureza de comprimidos obtidos por compressão direta (5% de desintegrante)



Legenda:

1-Croscarmelosa A, 2-Croscarmelosa B, 3-Croscarmelosa C, 4- Glicolato de amido sódico , 5- Glicolato de amido sódico B, 6-Glicolato de amido sódico C, 7- Crospovidona A, 8- Crospovidona B, 9- Crospovidona C, 10- Alginato de sódio A, 11- Alginato de sódio B, 12- Alginato de sódio C, 13-Amido de milho 10% A, 14-Amido de milho 10% B, 15-Amido de milho 10% C

Figura 13. Gráfico de friabilidade de comprimidos obtidos por compressão direta (5% de desintegrante)

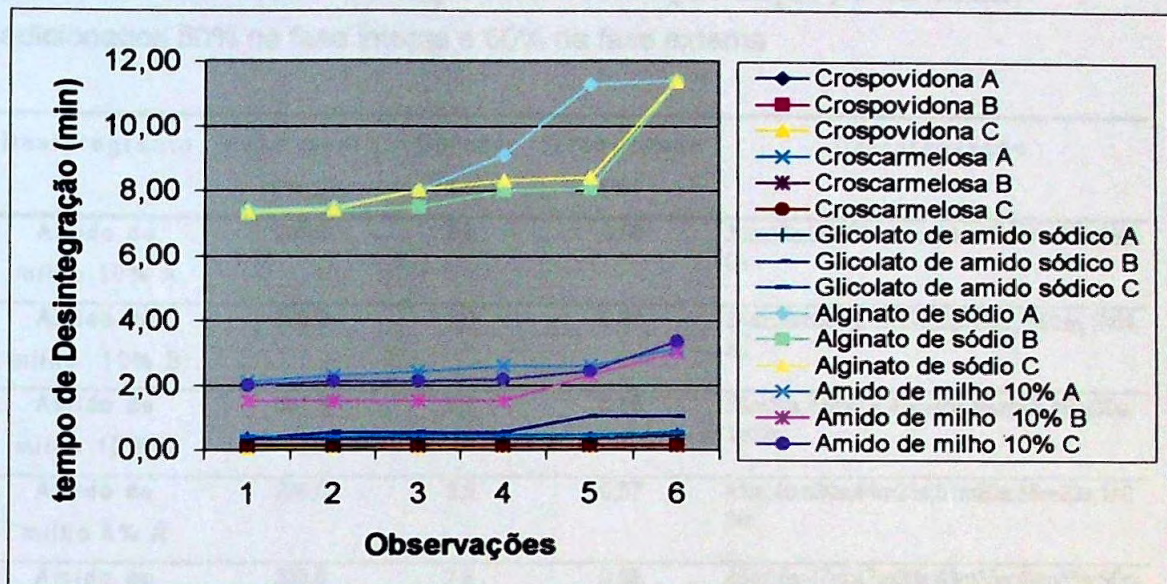
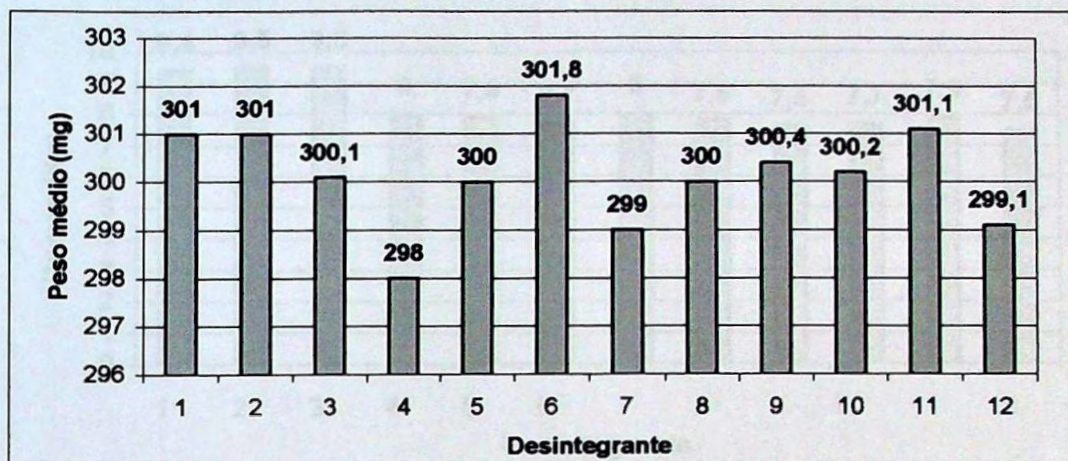


Figura 14. Gráfico de desintegração de comprimidos obtidos por compressão direta (5% de desintegrante)

Tabela 4. Resultados de ensaios físicos de controle em processo para lotes preparados com 1% de desintegrante, processo granulação por via úmida, adicionados 50% na fase interna e 50% na fase externa

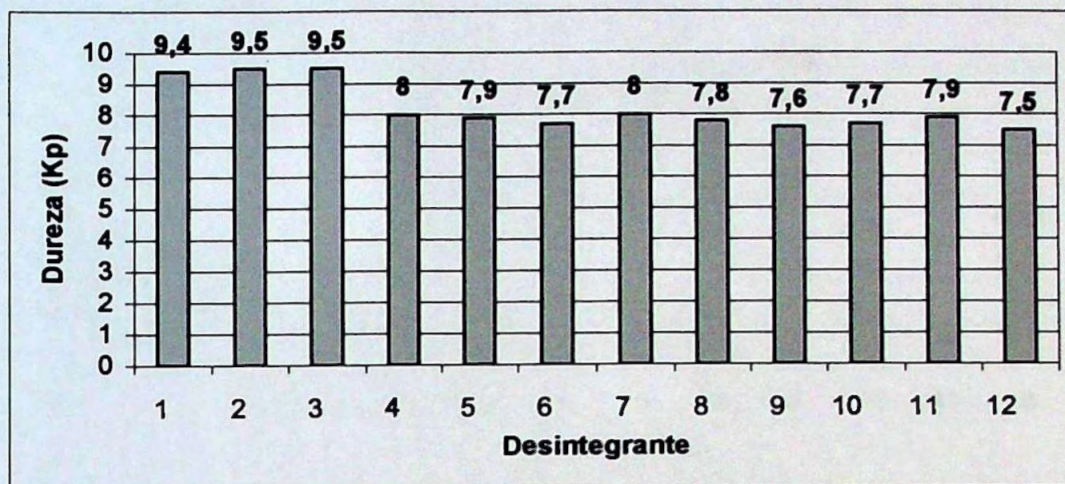
Desintegrante	Peso médio (mg)	Dureza (Kp)	Friabilidade (%)	Desintegração
Amido de milho 10% A	298,0	8,0	0,60	31m55s;34m50s;41m;46m40s;47m33s;4920s
Amido de milho 10% B	300,0	7,9	0,52	34m;39m30s;51m10s;52m15s;1h01m;1h04m;
Amido de milho 10% C	301,8	7,7	0,55	35m10s;43m40s;45m45s;49m50s;55m30s;1h02m
Amido de milho 5% A	299,0	8,0	0,57	41m;46m30s;44m25s;51m20s;55m20s;1h03m
Amido de milho 5% B	300,0	7,8	0,63	45m15s;47m;47m30s;48m35s;49m55s;50m50s
Amido de milho 5% C	300,4	7,6	0,66	45m30s;48m30s;51m10s;53m45s;56m50s;57m55s
Crospovidona A	301,0	9,4	0,19	39m;40m;40m30s;43m30s;44m;50m
Crospovidona B	301,0	9,5	0,00	33m;38m;39m;42m;43m;44m
Crospovidona C	300,1	9,5	0,18	31m10s;35m25s;35m55s;36m30s;37m;37m30s
L-HPC A	300,2	7,7	0,25	49m;51m;53m;1h01m;1h02m;1h05m
L-HPC B	301,1	7,9	0,00	54m;54m;54m;56m;57m;57m
L-HPC C	299,1	7,5	0,28	56m20s;1h40s;1h30s;1h05m;1h07m51s;1h13m10s



Legenda:

1- Crospovidona A, 2- Crospovidona B, 3- Crospovidona C, 4- Amido de milho 10% A, 5- Amido de milho 10% B, 6- Amido de milho 10% C, 7- Amido de milho 5% A, 8- Amido de milho 5% B, 9- Amido de milho 5% C, 10-L-HPC A, 11-L-HPC B, 12-L-HPC C

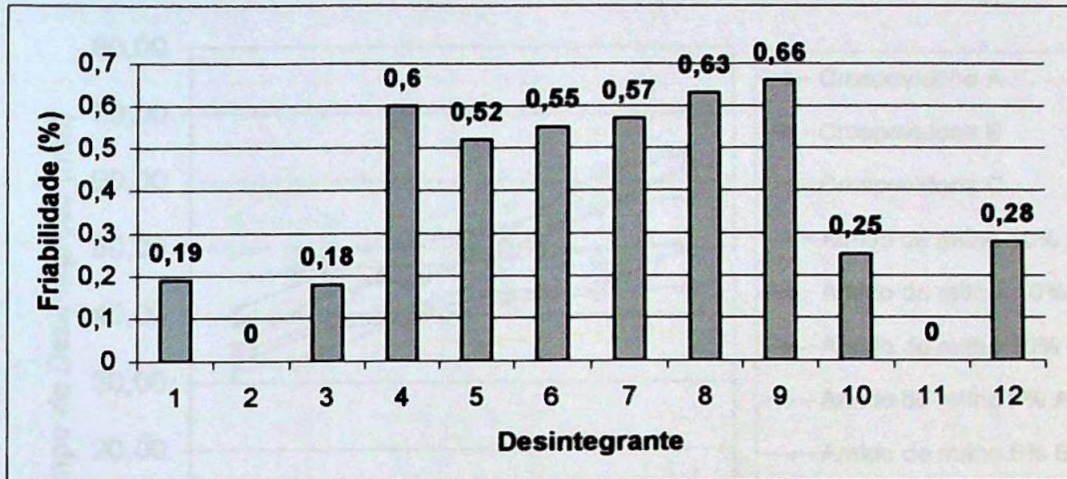
Figura 15. Gráfico de peso médio de comprimidos obtidos por granulação via úmida (desintegrante intra e extragranular)



Legenda:

1- Crospovidona A, 2- Crospovidona B, 3- Crospovidona C, 4- Amido de milho 10% A, 5- Amido de milho 10% B, 6- Amido de milho 10% C, 7- Amido de milho 5% A, 8- Amido de milho 5% B, 9- Amido de milho 5% C, 10-L-HPC A, 11-L-HPC B, 12-L-HPC C

Figura 16. Gráfico de dureza de comprimidos obtidos por granulação via úmida (desintegrante intra e extragranular)



Legenda:

1- Crospovidona A, 2- Crospovidona B, 3- Crospovidona C, 4- Amido de milho 10% A, 5- Amido de milho 10% B, 6- Amido de milho 10% C, 7- Amido de milho 5% A, 8- Amido de milho 5% B, 9- Amido de milho 5% C, 10-L-HPC A, 11-L-HPC B, 12-L-HPC C

Figura 17. Gráfico de friabilidade de comprimidos obtidos por granulação via úmida (desintegrante intra e extragranular)

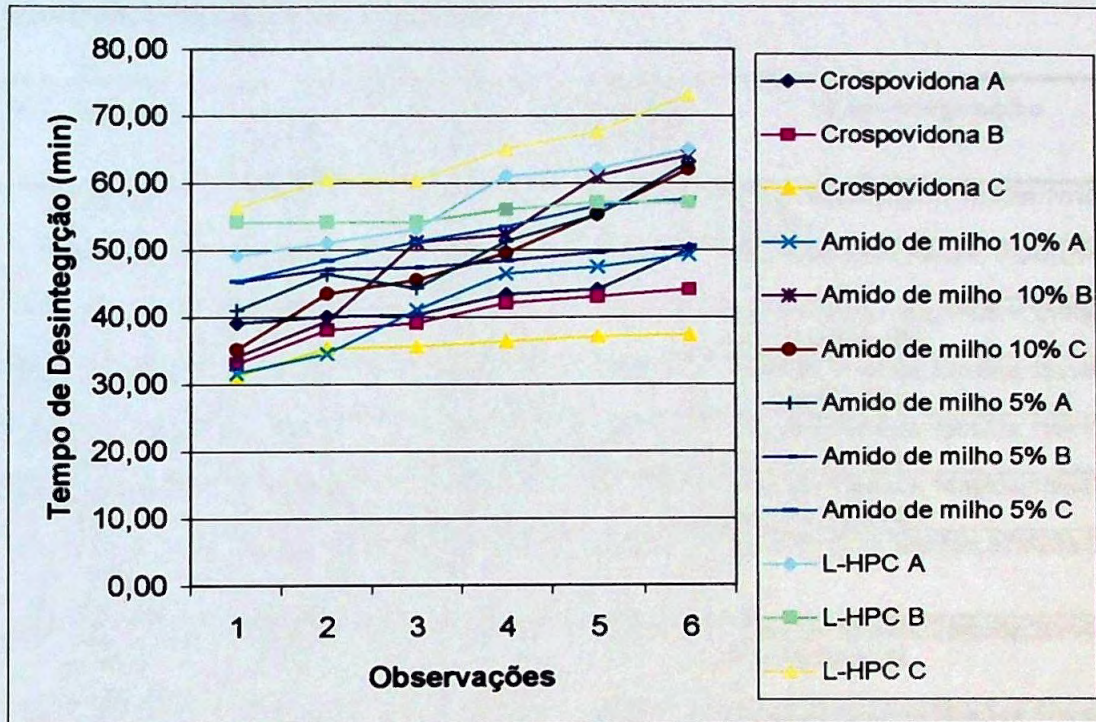
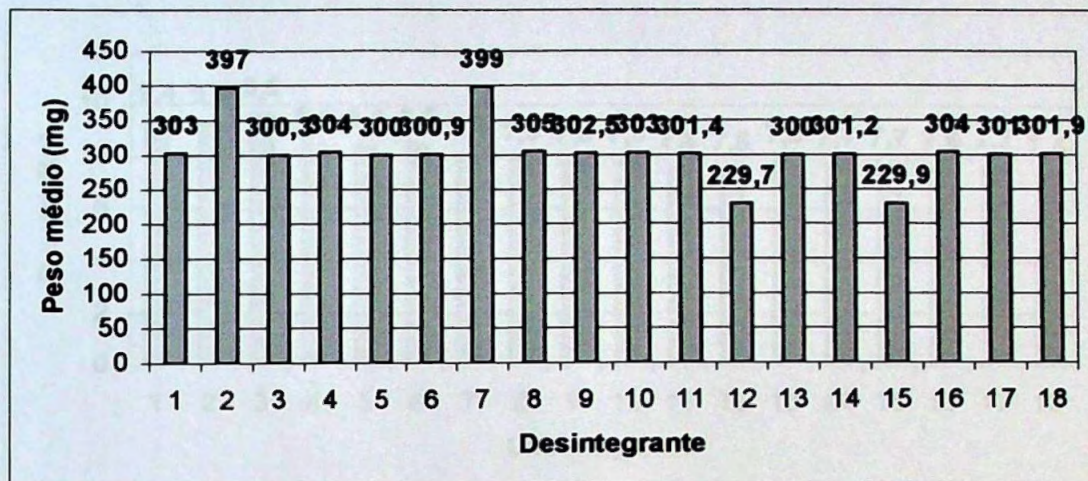


Figura 18. Gráfico de desintegração de comprimidos obtidos por granulação via úmida (intra e extragranular)

Tabela 5. Resultados de ensaios físicos de controle em processo para lotes preparados com 1% de desintegrante adicionado somente na fase externa (processo granulação por via úmida)

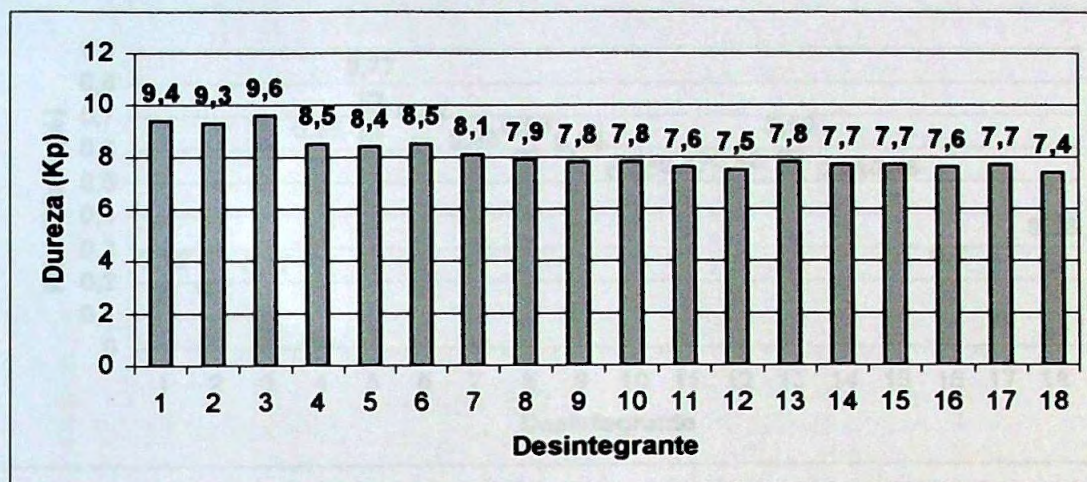
Desintegrante	Peso médio (mg)	Dureza (Kp)	Friabilidade (%)	Desintegração
L-HPC A	304,0	7,6	0,20	57m;1h02m;1h03m;1h10m;1h10m;1h10m
L-HPC B	301,0	7,7	0,00	55m;58m;59m;1h03m;1h04m;1h05m
L-HPC C	301,9	7,4	0,28	1h03m;1h05m30s;1h06m;1h08m;1h11m;1h12m10s
Crospovidona A	303,0	9,4	0,19	11m39s;11m58s;12m56s;16m49s;17m44s;17m55s
Crospovidona B	397,0	9,3	0,10	12m44s;13m05s;15m22s;15m12s;17m31s;17m50s
Crospovidona C	300,3	9,6	0,17	13m30s;13m40s;14m45s;15m43s;16m37s;17m08s
Glicolato de amido sódico A	399,0	8,1	0,55	20m25s;27m;30m15s;37m25s;38m
Glicolato de amido sódico B	305,0	7,9	0,59	17m05s;18m44s;23m50s;28m43s;28m38s;30m04s
Glicolato de amido sódico C	302,5	7,8	0,54	21m34s;24m56s;29m04s;37m43s;40m55s;41m35s
Croscarmelosa A	304,0	8,5	0,58	14m;14m21s;15m05s;15m49s;16m28s
Croscarmelosa B	300	8,4	0,77	15m03s;15m30s;17m;17m33s;18m33s;18m55s
Croscarmelosa C	300,9	8,5	0,63	14m10s;14m23s;15m05s;15m17s;15m49s;16m31s
Amido de milho 5% A	300,0	7,8	0,59	35m;40m;41m;43m;44m;44m
Amido de milho 5% B	301,2	7,7	0,45	37m06s;37m18s;41m16s;44m19s;46m21s;47m03s
Amido de milho 5% C	229,9	7,7	0,46	37m32s;37m59s;41m55s;42m43s;43m;45m08s
Amido de milho 10% A	303,0	7,8	0,45	18m01s;19m29s;19m29s;23m30s;27m44s;31m50s
Amido de milho 10% B	301,4	7,6	0,47	17m;19m10s;19m10s;23m49s;27m35s;30m01s
Amido de milho 10% C	229,7	7,5	0,48	12m06s;16m;17m58s;18m02s;26m;32m07s



Legenda:

- | | |
|--------------------------------|--------------------------|
| 1-L-HPC A | 10- Croscarmelosa A |
| 2 -L-HPC B | 11-Croscarmelosa B |
| 3- L-HPC C | 12-Croscarmelosa C |
| 4- Crospovidona A | 13- Amido de milho 5% A |
| 5-Crospovidona B | 14- Amido de milho 5% B |
| 6- Crospovidona C | 15- Amido de milho 5% C |
| 7- Glicolato de amido sódico A | 16- Amido de milho 10% A |
| 8- Glicolato de amido sódico B | 17- Amido de milho 10% B |
| 9- Glicolato de amido sódico C | 18-Amido de milho 10% C |

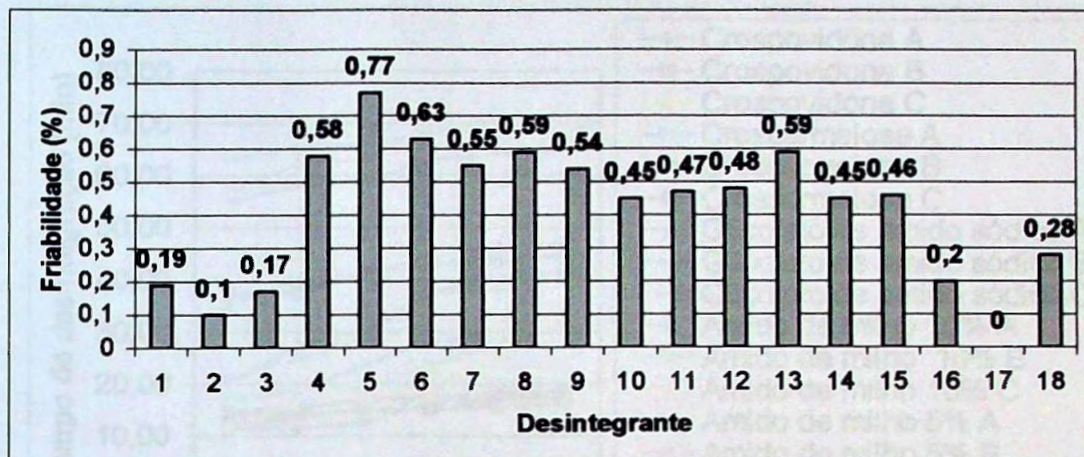
Figura 19. Gráfico de peso médio de comprimidos obtidos por granulação via úmida (apenas desintegrante extragranular)



Legenda:

- | | |
|--------------------------------|--------------------------|
| 1-L-HPC A | 10- Croscarmelosa A |
| 2 -L-HPC B | 11-Croscarmelosa B |
| 3- L-HPC C | 12-Croscarmelosa C |
| 4- Crospovidona A | 13- Amido de milho 5% A |
| 5-Crospovidona B | 14- Amido de milho 5% B |
| 6- Crospovidona C | 15- Amido de milho 5% C |
| 7- Glicolato de amido sódico A | 16- Amido de milho 10% A |
| 8- Glicolato de amido sódico B | 17- Amido de milho 10% B |
| 9- Glicolato de amido sódico C | 18-Amido de milho 10% C |

Figura 20. Gráfico de dureza de comprimidos obtidos por granulação via úmida (apenas desintegrante extragranular)



Legenda:

- | | |
|--------------------------------|--------------------------|
| 1-L-HPC A | 10- Croscarmelosa A |
| 2 -L-HPC B | 11-Croscarmelosa B |
| 3- L-HPC C | 12-Croscarmelosa C |
| 4- Crospovidona A | 13- Amido de milho 5% A |
| 5-Crospovidona B | 14- Amido de milho 5% B |
| 6- Crospovidona C | 15- Amido de milho 5% C |
| 7- Glicolato de amido sódico A | 16- Amido de milho 10% A |
| 8- Glicolato de amido sódico B | 17- Amido de milho 10% B |
| 9- Glicolato de amido sódico C | 18-Amido de milho 10% C |

Figura 21. Gráfico de friabilidade de comprimidos obtidos por granulação via úmida (apenas desintegrante extragranular)

Teste-T para diferença entre duas amostras

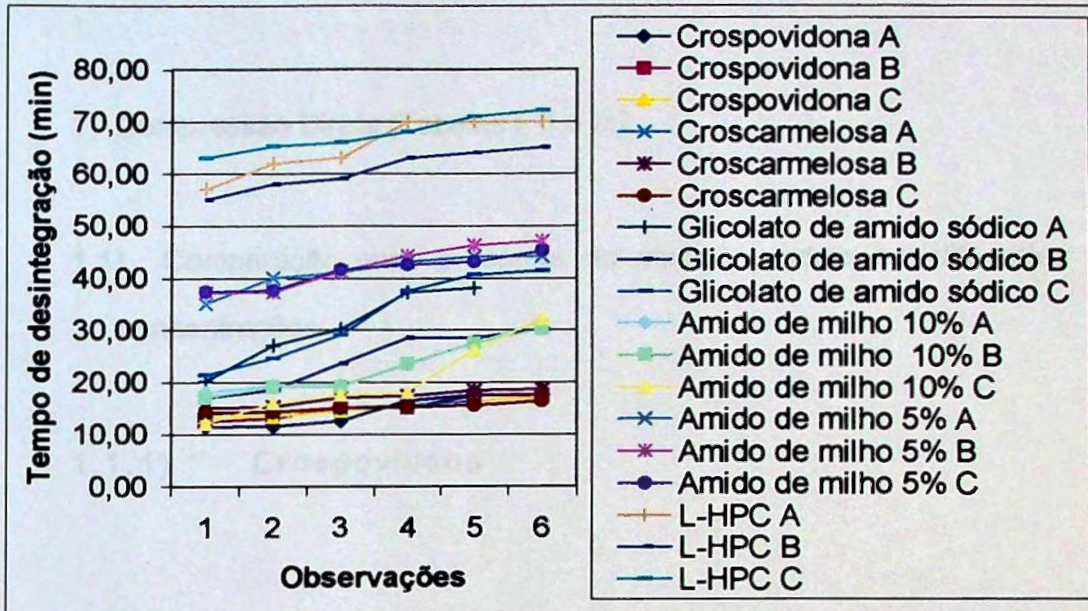


Figura 22. Gráfico de desintegração de comprimidos obtidos por granulação via úmida (apenas desintegrante extragranular)

Teste-T para diferença entre duas amostras

1) Compressão Direta (Tabelas I, II e III):

1.1) Comparação entre amostras do mesmo produto em diferentes concentrações:

1.1.1) Crospovidona

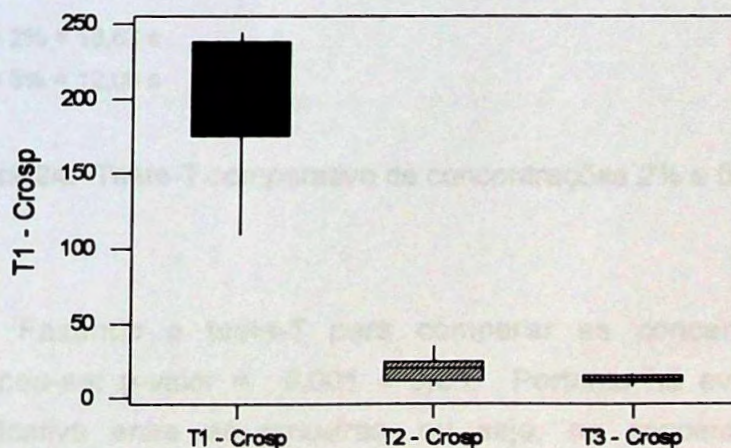
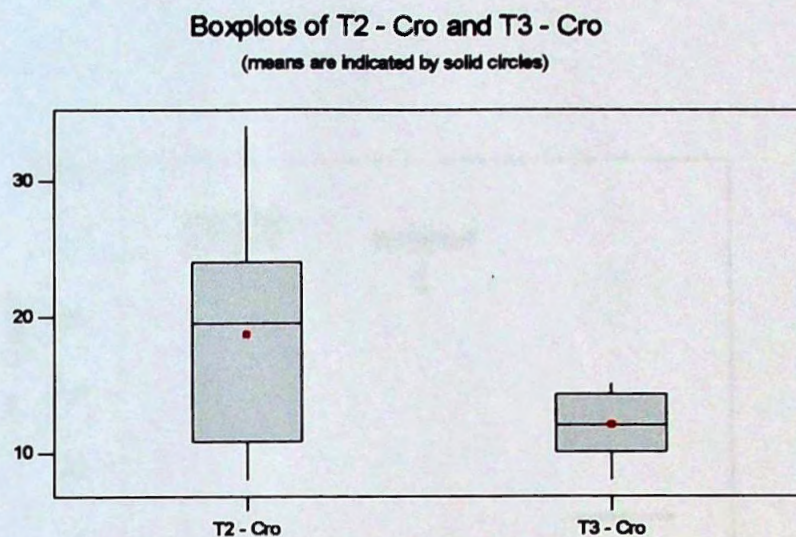


Figura 23. Resultados estatísticos de desintegração de crospovidona a 1%, 2% e 5%

Através do gráfico *Box-Plot* acima, é possível observar que há diferença significativa no tempo de desintegração (segundos) quando a concentração cresce de 1% para 2% ou 5%.



Média 2% = 18,67 s

Média 5% = 12,00 s

Figura 24. Teste-T comparativo de concentrações 2% e 5% de crosprovidona

Fazendo o teste-T para comparar as concentrações 2% e 5% verificou-se: $p\text{-valor} = 0,001 < 0,05$. Portanto há evidência de diferença significativa entre as amostras, ou seja, na concentração 5% há uma diminuição significativa no tempo de desintegração.

1.1.2) Croscarmelosa

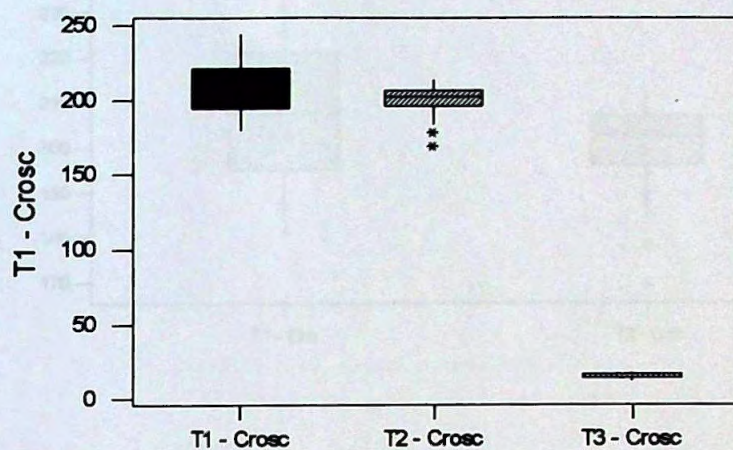
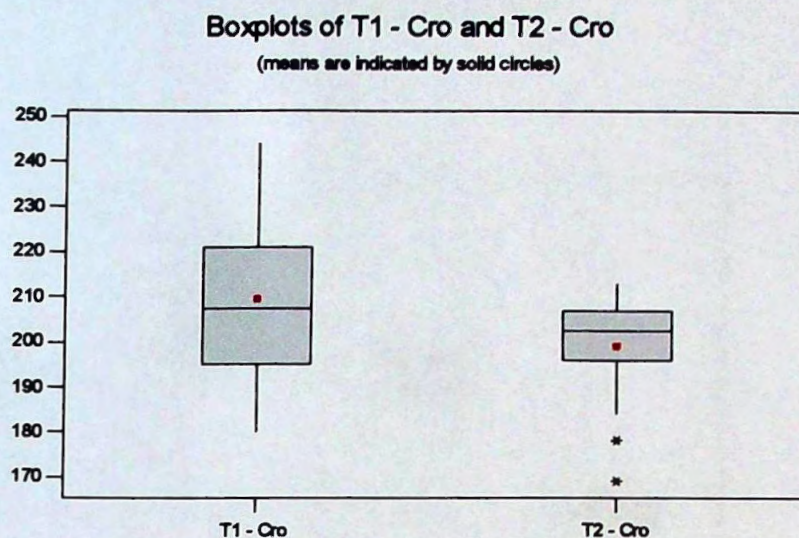


Figura 25. Resultados estatísticos de desintegração de croscarmelosa a T1=1%, T2=2% e T3=5%

Através do gráfico *Box-Plot* acima, é possível observar que há diferença significativa no tempo de desintegração (segundos) quando a concentração cresce de 1% ou 2% para 5%.



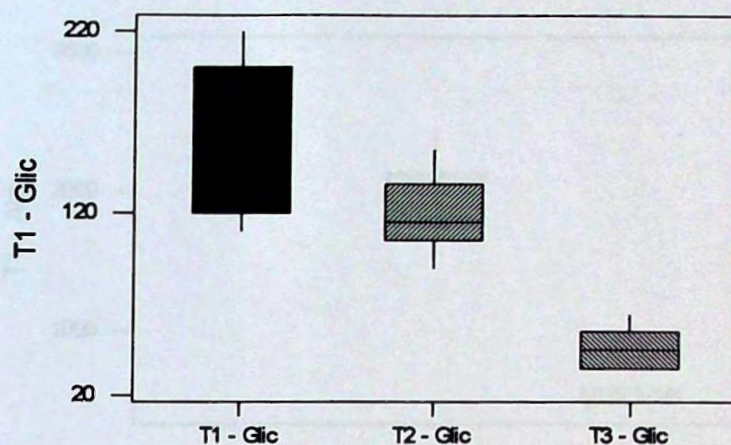
Média 1% = 209,4 s

Média 2% = 199,2 s

Figura 26. Teste-T comparativo das concentrações de 1% e 2% de croscarmelosa

Fazendo o teste-T para comparar as concentrações 1% e 2% verificou-se: $p\text{-valor} = 0,043 < 0,05$. Portanto há evidência de diferença significativa entre as amostras, ou seja, na concentração 2% há uma diminuição significativa no tempo de desintegração.

1.1.3) Glicolato de amido sódico



Média 1% = 165,11 s

Média 2% = 119,83 s

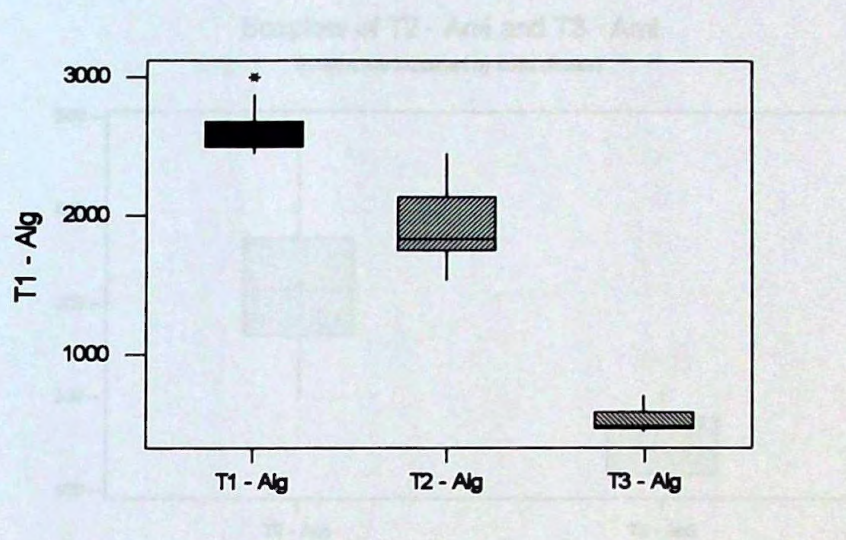
Média 5% = 45,44 s

Figura 27. Resultados estatísticos de desintegração de glicolato de amido sódico a T=1%, T2=2% e T3=5%

Através do gráfico *Box-Plot* acima, é possível observar que há diferença significativa no tempo de desintegração (segundos) conforme a concentração de desintegrante aumenta.

Todos os testes-T realizados entre as amostras mostraram que há evidência de diferença significativa.

1.1.4) Alginato de Sódio



Média 1% = 2618,5 s

Média 2% = 1929,4 s

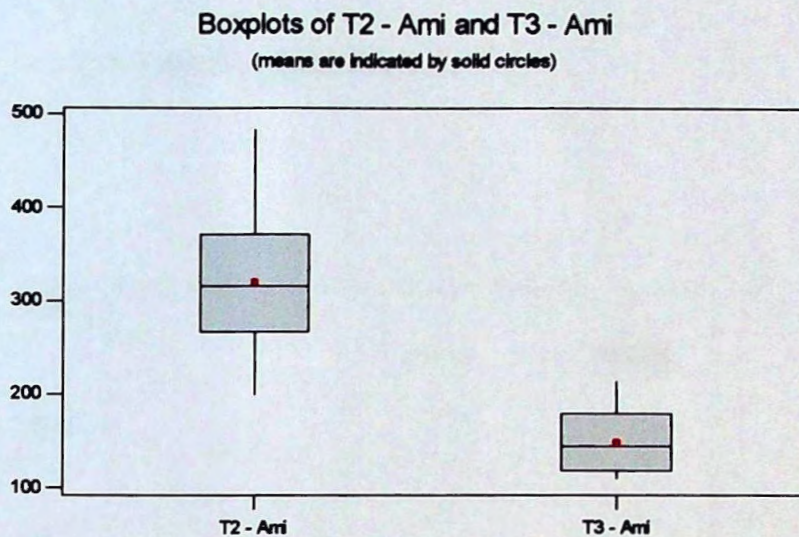
Média 5% = 527,9 s

Figura 28. Resultados estatísticos de desintegração de alginato de sódio a T1=1%, T2=2% e T3=5%

Através do gráfico *Box-Plot* acima, é possível observar que há diferença significativa no tempo de desintegração (segundos) conforme a concentração do desintegrante aumenta.

Todos os testes-T realizados entre as amostras mostraram que há evidência de diferença significativa.

1.1.5) Amido de milho



Média 5% = 319,4 s

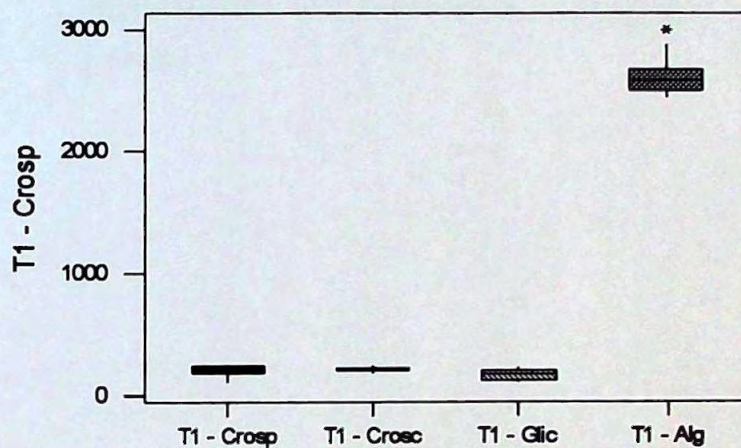
Média 10% = 147,7 s

Figura 29. Resultados estatísticos de desintegração para amido de milho a T2=5% e T3=10%

Fazendo o test-T para comparar as concentrações 5 e 10 % observou-se $p\text{-valor} = 0,000 < 0,05$. Portanto há evidência de diferença significativa entre as amostras, ou seja, na concentração 10% há uma diminuição significativa no tempo de desintegração.

1.2) Comparação entre amostras na mesma concentração:

1.2.1) Tabela 1 (Concentração 1%):



Média (Crospovidona) = 209,22 s

Média (Croscarmelosa) = 209,39 s

Média (Glicolato de amido sódico) = 165,11 s

Média (Alginato de sódio) = 2618,5 s

Figura 30. Resultado de tempo de desintegração para diferentes desintegrantes (concentração 1%)

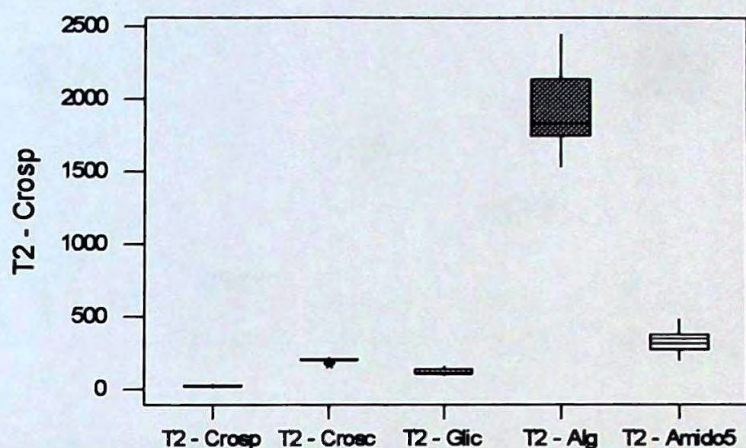
Através do gráfico *Box-Plot* acima, é possível observar que há diferença significativa no tempo de desintegração (segundos) entre os diferentes

desintegrantes e que pode ser observado que o Alginato de Sódio apresenta tempo de desintegração muito superior aos demais.

Com relação aos demais desintegrantes, foram realizados teste-T de comparação entre amostras e é possível afirmar que:

- para os superdesintegrantes Crospovidona X Croscarmelosa não há evidência de diferença significativa entre as amostras;
- o superdesintegrante Glicolato de Amido Sódico apresenta tempo de desintegração significativamente menor que o apresentado pelos demais.

1.2.2) Desintegrante concentração 2%



Média (Crospovidona) = 18,67 s

Média (Croscarmelosa) = 199,17 s

Média (Glicolato de amido sódico) = 119,83 s

Média (Alginato de sódio) = 1929,4 s

Média (Amido de milho 5%) = 319,4 s

Figura 31. Resultados de desintegração para diferentes desintegrantes (concentração 2%)

Através do gráfico *Box-Plot* acima, é possível observar que há diferença significativa no tempo de desintegração (segundos) entre os diferentes desintegrantes, onde pode ser observado que o Alginato de Sódio apresenta tempo de desintegração muito superior aos demais.

Para se obter uma melhor percepção gráfica, a amostra alginato de sódio foi excluída:

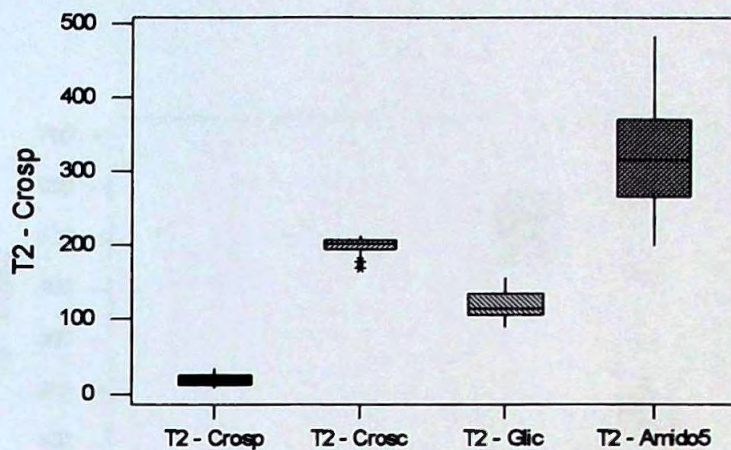
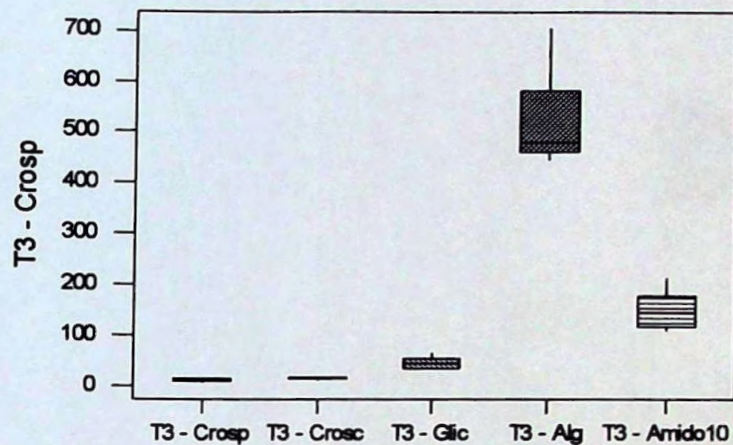


Figura 32. Resultados de desintegração para diferentes desintegrantes sem alginato (concentração 2%)

Novamente, é possível observar que há diferença significativa entre os tempos de desintegração para os diferentes desintegrantes. Foi realizado teste-T de comparação entre amostras e podemos afirmar que o produto Crospovidona apresenta tempo de desintegração significativamente menor que os demais.

1.2.3) Desintegrantes concentração 5%



Média (Crospovidona) = 12,00 s

Média (Croscarmelosa) = 14,89 s

Média (Glicolato de amido sódico) = 45,44 s

Média (Alginato de sódio) = 527,90s

Média (Amido de milho 5%) = 147,42 s

Figura 33. Resultado de desintegração para diferentes desintegrantes (concentração 5%)

Através do gráfico *Box-Plot* acima, é possível observar que há diferença significativa no tempo de desintegração (segundos) entre os diferentes desintegrantes, onde pode ser observado que o Alginato de Sódio apresenta tempo de desintegração muito superior aos demais.

Para se obter uma melhor percepção gráfica, a amostra alginato de sódio foi excluída:

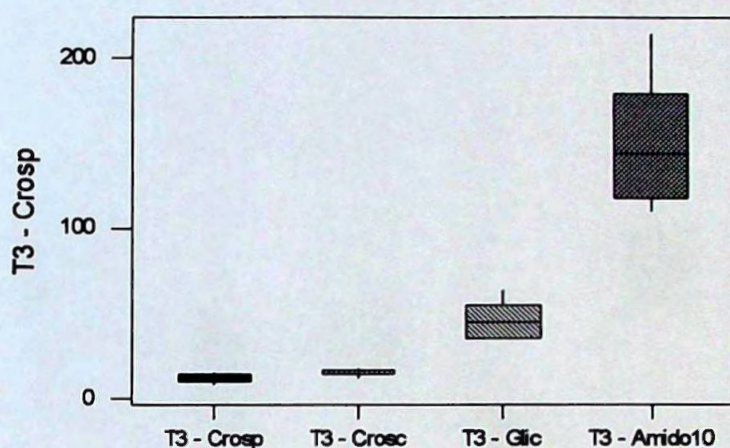
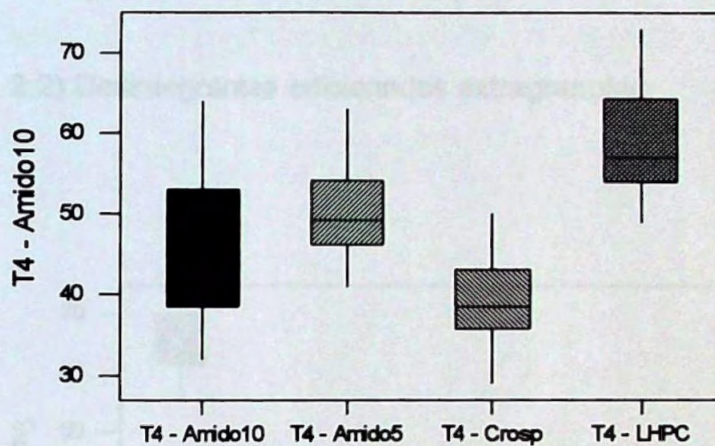


Figura 34. Resultado de desintegração para diferentes desintegrantes sem alginato (concentração 5%)

Com relação aos desintegrantes acima, foi realizado teste-T de comparação entre amostras e podemos afirmar que há diferença significativa entre todas as amostras (inclusive Crospovidona X Croscamelosa), sendo que o menor tempo de desintegração foi observado com o superdesintegrante Crospovidona.

2) Granulação Via Úmida (tempo em minutos):

2.1) Desintegrantes adicionados intra e extragranular



Média (Amido de Milho – 10%) = 46,78 min

Média (Amido de Milho – 5%) = 50,23 min

Média (Crospovidona) = 38,86 min

Média (L-HPC) = 58,96 min

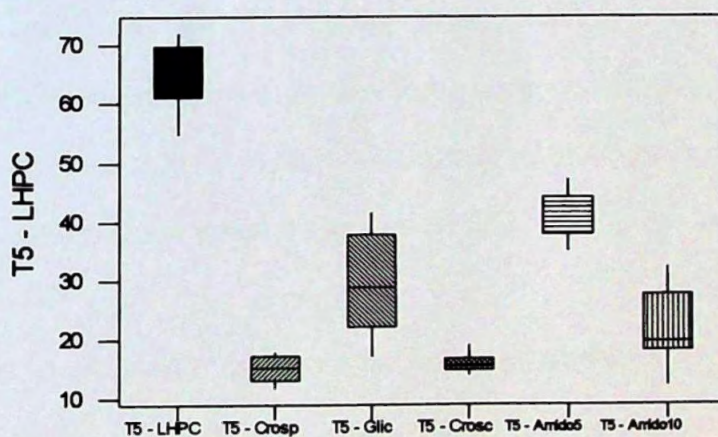
Figura 35. Resultado de desintegração para diferentes desintegrantes via úmida intra e extragranular

Através do gráfico *Box-Plot* acima, é possível observar que há diferença significativa no tempo de desintegração (segundos) entre os diferentes desintegrantes e que pode ser observado que o produto L-HPC apresenta tempo de desintegração superior aos demais.

Foi realizado teste-T de comparação entre amostras e é possível afirmar que:

- não há diferença significativa entre os desintegrantes Amido5% e Amido10%;
- o desintegrante Crospovidona apresenta tempo de desintegração que não é significativamente menor comparativamente aos demais.

2.2) Desintegrantes adicionados extragranular



Média (Amido de Milho – 10%) = 22,18 min

Média (Amido de Milho – 5%) = 41,60 min

Média (Crospovidona) = 15,09 min

Média (L-HPC) = 64,50 min

Média (Croscarmelosa) = 15,85 min

Figura 36. Resultado de desintegração para diferentes desintegrantes via úmida extragranular

Através do gráfico *Box-Plot* acima, é possível observar que há diferença significativa no tempo de desintegração (segundos) entre os diferentes desintegrantes, onde, mais uma vez, pode ser observado que o produto L-HPC apresenta tempo de desintegração superior aos demais.

Foi realizado teste-T de comparação entre amostras e é possível afirmar que não há diferença significativa entre os produtos Crospovidona X Croscarmelosa, que apresentam tempos de desintegração significativamente menores que os tempos relativos aos outros desintegrantes.

6. DISCUSSÃO

Os resultados obtidos mostram, que o aumento na concentração do desintegrante melhora o desempenho dos comprimidos notadamente no que se refere ao tempo de desintegração (Tabela 1 a 5). Essa característica foi observada para todos os desintegrantes aqui estudados e foi confirmada com os resultados dos estudos estatísticos aplicados aos resultados de todos desintegrantes (Figuras 23 a 29).

Os resultados mais assemelhados de um mesmo desintegrante em concentrações diferentes se deu com a crospovidona a 2% e 5%. O estudo estatístico auxiliou a mostrar diferenças significativas no desempenho das diferentes concentrações (Figuras 37 e 37).

Ao se avaliar a característica de desintegração dos comprimidos, na concentração de 1% de desintegrantes, claramente se observa um desempenho comparável entre os chamados três superdesintegrantes, crospovidona, croscarmelose e glicolato sódico de amido (Figuras 6 e 30), com o tempo máximo de desintegração em torno de 4 minutos, conforme demonstra na Tabela 1. Os estudos estatísticos, no entanto, demonstram que, nesta concentração, o glicolato sódico de amido apresenta desempenho distinto, possivelmente devido ao seu poder de inchamento (*swelling pressure*) enquanto que os dois outros superdesintegrantes não apresentam diferença significativa entre si.

O desintegrante alginato de sódio apresentou tempo máximo superior a 40 minutos, ficando assim muito aquém do desempenho dos demais. Provavelmente esse desempenho se deveu à característica que possui essa matéria-prima de formar gel, o que dificulta a penetração de água na estrutura do comprimido.

Quanto à característica de dureza dos comprimidos, é de se notar que apenas a croscarmelose apresentou resultados ligeiramente inferiores, em torno de 8,2 Kp, enquanto os demais apresentaram resultados em torno de 8,8 Kp. Vale ressaltar que mesmo valores como 8,2 Kp, já pode ser considerado como um bom desempenho (Figura 4).

Para o teste de friabilidade, o melhor desempenho foi o apresentado pela crospovidona, com resultados próximos de 0,3%, enquanto os demais apresentaram índices médios superiores a 0,5%, embora estejam abaixo do índice máximo de 1% (Figura 5).

Com os resultados obtidos é possível afirmar que os três superdesintegrantes podem ser aplicados na concentração de 1% a uma formulação em que se busca um desempenho do comprimido em que o tempo de desintegração não represente um fator limitante e que, assim, um resultado maior de tempo seja aceitável.

Quando se aplicou o desintegrante na concentração de 2% (amido de milho 5%), observou-se uma melhora significativa no desempenho do desintegrante crospovidona, que apresentou resultados máximos próximos de 30 segundos no teste de desintegração (Tabela 2). O glicolato de amido sódico também apresentou melhora (tempo máximo de 2 minutos e 35 segundos), mas não tão significativa e isso se deve, provavelmente a que seu desempenho está relacionado a apenas um mecanismo de ação, qual seja, o inchamento. Enquanto a croscarmelosa apresentou mudança discreta em seu desempenho, o alginato de sódio reduziu seu tempo máximo para cerca de 40 minutos, ainda um resultado muito longe do esperado. Foi realizado teste-T de comparação entre amostras e podemos afirmar que o produto Crospovidona apresenta tempo de desintegração significativamente menor que os demais para esta concentração (Figuras 30 a 32). Esse melhor desempenho se deve, provavelmente, aos diferenciados mecanismos de ação desse superdesintegrante, quais sejam, capilaridade e deformação, além da força de inchamento que é comum aos demais.

O amido de milho modificado aplicado na concentração de 5% apresenta resultados no limite do aceitável. Esse desempenho que pode ser considerado inferior deste desintegrante se deve a que seu mecanismo de ação é apenas a força de inchamento e que é menor que aquelas apresentadas pelos chamados superdesintegrantes.

Nos testes de dureza dos comprimidos, observou-se que a croscarmelosa, nesta concentração de 2%, apresentou resultado equiparável aos dos demais desintegrantes (Figura 8). Já nos testes de friabilidade, observou-se, em geral, melhora de desempenho de todos os desintegrantes quando se compara com a concentração anterior de 1% (Figura 9).

Quando se compara os resultados obtidos com os desintegrantes na concentração de 5% (amido de milho 10%), no teste de desintegração dos comprimidos, observam-se os melhores resultados como sendo os da crospovidona e da croscarmelose, com tempo máximo próximo de 15 segundos (Tabela 3). Foi realizado teste-T de comparação entre amostras e é possível afirmar que há diferença significativa entre todas as amostras (inclusive crospovidona X croscarmelosa), sendo que o menor tempo de desintegração foi observado com o superdesintegrante crospovidona (Figuras 33 e 34).

O superdesintegrante glicolato de amido sódico apresentou resultados máximos entre 45 segundos e 1 minuto, ficando, nesta concentração, aquém do esperado.

O alginato de sódio apresenta melhora significativa de desempenho, com tempo máximo menor que 12 minutos, mas ainda muito longe dos demais (Figura 14).

Fica evidenciado nos estudos estatísticos que, independentemente da concentração testada, no processo de compressão direta, o desempenho dos superdesintegrantes glicolato de amido sódico, crospovidona e croscarmelose é superior ao dos desintegrantes comuns. Todavia, comparando o desempenho geral desses superdesintegrantes entre si, é possível notar a melhor desempenho do glicolato na concentração de 1% e da crospovidona para as concentrações de 2% e 5%.

Esses dados de desempenho são importantes como determinantes da escolha do desintegrante a ser utilizado em uma formulação, norteando-se pelo desempenho desejado para o comprimido que se quer obter. Vale dizer, se o desempenho esperado para o comprimido é de que se desintegre rapidamente, por exemplo numa formulação de comprimido de desintegração instantânea, é mais recomendada a utilização de um desintegrante que seja efetivo em poucos segundos com o objetivo de garantir a ação esperada do comprimido. Sabe-se, porém, que outros fatores como custo e disponibilidade da matéria-prima também têm um papel a desempenhar quando da definição de uma formulação.

Para os testes de dureza e friabilidade, os desintegrantes apresentaram resultados comparáveis.

Ao se preparar a formulação aplicando-se o processo de granulação por via úmida com o desintegrante sendo aplicado parcialmente (50%) na fase

interna, ou seja, na massa molhada, foram testados apenas os desintegrantes reconhecidamente aplicáveis por não perder funcionalidade, quais sejam amido de milho, nas concentrações de 5% e 10%, crospovidona e hidroxipropilcelulose, estes dois na concentração de 1%.

A crospovidona apresentou melhores resultados que os demais nos testes de desintegração, dureza e friabilidade (Figuras 16 a 18).

Surpreendentemente, os estudos estatísticos demonstraram não haver diferença significativa entre os resultados de desempenho para as duas concentrações de amido de milho (Figura 35).

Quando toda a quantidade de desintegrante (1%) foi adicionada apenas à fase externa no processo de granulação por via úmida, ou seja, logo antes da mistura final, com o granulado já seco e uniformizado, os resultados obtidos (Tabela 5) mostram um desempenho superior para a crospovidona e a croscarmelose com desintegração máxima em torno de 17 minutos. O amido de milho na concentração de 10% apresenta tempo máximo pouco superior a 30 minutos mostrando melhor desempenho que o glicolato de amido sódico (1%) que apresentou máximo de 41 minutos e 35 segundos (Figura 22). Amido de milho 5% teve máximo de 47 minutos enquanto a L-HPC passou de 1 minuto. Estatisticamente ficou demonstrado não haver diferença significativa entre os dois melhores nesta aplicação, quais sejam, croscarmelosa e crospovidona (Figura 36).

Quanto à dureza dos comprimidos, destacou-se a crospovidona com resultados em torno de 9,4Kp (Figura 20). No teste de friabilidade os melhores desempenhos foram da L-HPC e da crospovidona com resultados próximos de 0,2% (Figura 21).

Para os processos de granulação via úmida, pelos resultados obtidos, a melhor escolha, em função exclusivamente de seu desempenho, seria entre crospovidona e croscarmelosa.

7. CONCLUSÃO

O aumento da concentração do desintegrante levou a um desempenho melhor do comprimido obtido, em termos de tempo de desintegração.

De uma maneira geral, ficou evidenciada a superioridade de desempenho do glicolato de amido sódico, crospovidona e croscarmelosa, os chamados superdesintegrantes, em comparação com os demais desintegrantes.

Nos testes de compressão direta, em concentrações menores (1%), os estudos estatísticos permitiram evidenciar um desintegrante com desempenho superior, que foi o glicolato de amido sódico. Entretanto, o desempenho bastante inferior do alginato de sódio ficou patente.

Numa concentração intermediária (2%) e também em maior concentração (5%), a crospovidona mostrou desempenho superior aos demais desintegrantes.

Na concentração de 5%, o desempenho da croscarmelosa superou ao do glicolato de amido sódico.

Na granulação por via úmida, os superdesintegrantes croscarmelosa e crospovidona voltaram a apresentar desempenhos equivalentes e superiores

aos dos demais quando aplicados extragranularmente. Quando a aplicação se deu intragranularmente (50%) e extragranularmente (restantes 50%), estatisticamente se evidencia superioridade da crospovidona.

Quanto à dureza dos comprimidos, destacou-se a crospovidona com resultados em torno de 9,4Kp.

No teste de friabilidade, os melhores desempenhos foram da hidroxipropilcelulose e da crospovidona com resultados próximos de 0,2%.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGRAWAL, Y.K.; PRAKASAM, K. Effect of binders on sulfamethoxazole tablets. J. Pharm. Sci., Hoboken, v.77, n.10, p.885-888, 1988.

ALBERTINI, B.; CAVALLARI, C.; PASSERINI, N.; GONZALEZ-RODRIGUEZ, M.L.; RODRIGUEZ, L. Evaluation of beta-lactose, PVP K12 and PVP K90 as excipients to prepare piroxicam granules using two wet granulation techniques. Eur. J. Pharm. Biopharm., Amsterdam, v.56, n.3, p.479-487, 2003.

ASKER, A.F.; SAIED, K.M.; ABDEL-KHALEK, M.M. Investigation of some materials as dry binders for direct compression in tablet manufacture. Part 1. Flow properties and water sorption. Pharmazie, Eschborn, v.30, n.3, p.181-185, 1975.

ASKER, A.F.; SAIED, K.M.; ABDEL-KHALEK, M.M. Investigation of some materials as dry binders for direct compression in tablet manufacture. Part 7. Formulation and evaluation of ascorbic acid and phenobarbitone tablets. Pharmazie, Eschborn, v.30, n.7, p.466-470, 1975.

ASKER, A.F.; SAIED, K.M.; ABDEL-KHALEK, M.M. Investigation of some materials as dry binders for direct compression in tablet manufacture. Part 6. Effect of drug. Pharmazie, Eschborn, v.30, n.7, p.463-465, 1975.

ASKER, A.F.; SAIED, K.M.; ABDEL-KHALEK, M.M. Investigation of some materials as dry binders for direct compression in tablet manufacture. Part 3. Effect of diluents. Pharmazie, Eschborn, v.30, n.6, p.373-376, 1975.

ASKER, A.F.; SAIED, K.M.; ABDEL-KHALEK, M.M. Investigation of some materials as dry binders for direct compression in tablet manufacture. Part

5. Effects of lubricants and flow conditions. Pharmazie, Eschborn, v.30, n.6, p.378-382, 1975.

ASKER, A.F.; SAIED, K.M.; ABDEL-KHALEK, M.M. Investigation of some materials as dry binders for direct compression in tablet manufacture. Part 2. Comparative self-binding properties. Pharmazie, Eschborn, v.30, n.4, p.236-238, 1975.

REKHI, G.S.; NELLORE, R.V.; HUSSAIN, A.S.; TILLMAN, L.G.; MALINOWSKI, H.J.; AHGSBURGER, L.L. Identification of critical formulation and processing for metoprolol tartrate extended release (ER) matrix tables. J. Controlled Release, Amsterdam, v.59, n.3, p.327-342, 1999.

BELDA, P.M.; MIELCK, J.B. The tableting machine as an analytical instrument: consequences of uncertainties in punch force and punch separation data on some parameters describing the course of the tableting process. Eur. J. Pharm. Biopharm., Amsterdam, v.48, n.2, p.157-170, 1999.

BLATTNER, D.; KOLB, M.; LEUENBERGER, H. Percolation theory and compactibility of binary powder systems. Pharm. Res., Dordrecht, v.7, n.2, p.113-117, 1990.

BOLHOUIS, J.K. Improvement of dissolution of poorly soluble drugs by solid deposition on a superdisintegrant. The choice of superdisintegrant and effect of granulation. Eur. J. Pharm. Sci., Amsterdam, v.5, p.63-65, 1997.

CARTER, J. Pharma Information. Disponível em: www.pharmainfo.com. Acesso em: 1 dez 2002.

DÁLLIA, E. Princípios da compressão: tendências e desafios. Fármacos Med., São Paulo, v.3, p.39-46, 2002.

-
- DAVID, S.T.; AUGSBURGER, L.L. Plastic flow during compression of directly compressible fillers and its effect on tablet strength. J. Pharm. Sci., Hoboken, v.66, n.2, p.155-159, 1977.
- DELATTRE, L.; GILLARD, J.; JAMINET, F.; ROLAND, M. Comparative evaluation of lubricants added to excipients for direct compression. J. Pharm. Belg., Bruxelles, v.31, n.5, p.497-508, 1976.
- DELATTRE, L.; JAMINET, F. Factors influencing the binding power of excipients for direct compression. Pharm. Acta Helv., Zurich, v.49, n.3/4, p.108-116, 1974.
- EDGE, S.; STEELE, D.F.; STANFORTH, J.N.; CHEN, A.; WOODCOCK, P.M. Powder compaction properties of sodium starch glycolate disintegrants. Drug Dev. Ind. Pharm., Monticello, v.28, n.8, p.989-999, 2002.
- EJIOFOR, O.; ESEZOBO, S.; PILPEL, N. The plasto-elasticity and compressibility of coated powders and the tensile strengths of their tablets. J. Pharm. Pharmacol., Wallingford, v.38 n.1, p.1-7, 1986.
- EUROPEAN PHARMACOPOEIA, 3rd ed. Strasbourg, Council of Europe, 1997.
- GARCIA MARQUEZ, M.A.; MUNOZ, A.; JIMENEZ-CASTELLANOS, M.R. The effect of two lubricants (magnesium stearate and pruv) in the formation of tablets of four anti-ulcer agents/ by means of direct compression. Pharm. Acta Helv., Zurich, v.67, n.2, p.50-56, 1992.
- GARZON SERRA, M.D.; VILLAFUERTE ROBLES, L. Compactibility of agglomerated mixtures of calcium carbonate and microcrystalline cellulose. Int. J. Pharm., Amsterdam, v.258, n.1/2, p.153-163, 2003.

GOHEL, M.C.; JOGANI, P.D.; BARIYA, S.E. Development of agglomerated directly compressible diluent consisting of brittle and ductile materials. Pharm. Dev. Technol., Monticello, v.8, n.2, p.143-151, 2003.

GONUL, N.; OGAN-HASCICEK, C.; BAYKARA, T. The consolidation and compressibility properties of some novel directly compressible filler-binders. Acta Pol. Pharm., Warsaw, v.57, n.4, p.311-317, 2000.

GORDON, M.S.; CHOWHAN, Z.T. Effect of tablet solubility and hygroscopicity on disintegrant efficiency in direct compression tablets. J. Pharm. Sci., Hoboken, v.76, n.12, p.907-909, 1987.

GOTO, K.; SUNADA, H.; DANJO, K.; YONEZAWA, Y. Pharmaceutical evaluation of multipurpose excipients for direct compressed tablet manufacture: comparisons of the capabilities of multipurpose excipients with those in general use. Drug Dev. Ind. Pharm., Monticello, v.25, n.8, p.869-878, 1999.

GUERIN, E.; TCHORELOFF, P.; LECLERC, B.; TANGUY, D.; DELEUIL, M.; COUARRAZE, G. Rheological characterization of pharmaceutical powders using tap testing, shear cell and mercury porosimeter. Int. J. Pharm., Amsterdam, v.189, n.1, p.91-103, 1999.

GURSOY, A.; KALKAN, F.; OKAR, I. Preparation and tableting of dipyrindamole alginate-Eudragit microspheres. J. Microencapsulation, Basingstoke, v.15, n.5, p.621-628, 1998.

HIESTAND, E.N. Mechanical properties of compacts and particles that control tableting success. J. Pharm. Sci., Hoboken, v.86, n.9, p.985-990, 1997. [Review].

ISIMI, S.Y.; NASIPURI, R.N.; OJILE, J.B.; IBRAHIM, Y.K.; EMEJE, M. Effects of diluent type on compressional characteristics of the mixed stem bark extract of *Anogeissus leiocarpus* and *Prosopis africana* tablet formulation. Acta Pharm., Zagreb, v.53, n.1, p.49-56, 2003.

JIVRAJ, M., MARTINI, L.G., THOMSON, C.M. An overview of the different excipients useful for the direct compression of tablets. Pharm. Sci. Technol. Today, Oxford, v.3, n.2, p.58-63, 2000.

JOHANSEN, A.; SCHAEFER, T. Effects of interactions between powder particle size and binder viscosity on agglomerate growth mechanisms in a high shear mixer. J. Pharm. Sci., Hoboken, v.12, n.3, p.297-309, 2001.

JOHANSEN, A.; SCHAEFER, T. Effects of physical properties of powder particles on binder liquid requirement and agglomerate growth mechanisms in a high shear mixer. J. Pharm. Sci., Hoboken, v.14, n.2, p.135-147, 2001.

JONEJA, S.K.; HARCUM, W.W.; SKINNER, G.W.; BARNUM, P.E.; GUO, J.H. Investigating the fundamental effects of binders on pharmaceutical tablet performance. Drug Dev. Ind. Pharm., Monticello, v.25, n.10, p.1129-1135, 1999.

KAWASHIMA, Y.; NIWA, T.; TAKEUCHI, H.; HINO, T.; ITO, Y. Control of prolonged drug release and compression properties of ibuprofen microspheres with acrylic polymer, eudragit RS, by changing their intraparticle porosity [corrected]. Chem. Pharm. Bull., Tokyo, v.40, n.1, p.196-201, 1992. (Erratum appears in Chem. Pharm. Bull., v.41, n.4, p.796, 1993).

KEDVESSY, G.; SELMECZI, B.; DEME-RAPO, J.; KALA, H.; MOLDENHAUER, H.; GIESE, R. On the compressibility of micronized celluloses of the Avicel

and the Heweten type (author's transl). Pharmazie, Eschborn, v.37, n.1, p.29-30, 1982.

KHAN, K.A.; RHODES, C.T. Comparative evaluation of some direct compression diluents. Pharm. Acta Helv., Zurich, v.51, n.1, p.23-26, 1976.

KHAN, K.A.; RHODES, C.T. Effect of variation in compaction force on properties of six direct compression tablet formulations. J. Pharm. Sci., Hoboken, v.65, n.12, p.1835-1837, 1976.

LEUENBERGER, H. New trends in the production of pharmaceutical granules: batch concept and the problem of scale-up. Eur. J. Pharm. Biopharm., Amsterdam, v.52, p.279-288, 2001.

KIDOKORO, M.; HARAMIISHI, Y.; SAGASAKI, S.; SHIMIZU, T.; YAMAMOTO, Y. Application of Fluidized Hot-Melt Granulation (FHMG) for the preparation of granules for tableting: properties of granules and tablets prepared by FHMG. Drug Dev. Ind. Pharm., Monticello, v.28, n.1, p.67-76, 2002.

MILLAN, M.; CARABALLO, I.; RABASCO, A.M. The role of the drug/excipient particle size ratio in the percolation model for tablets. Pharm. Res., Dordrecht, v.15, n.2, p.216-220, 1998.

MONEDERO PERALES, M.D.; MUNOZ-RUIZ, A.; VELASCO ANTEQUERA, M.V.; JIMENEZ-CASTELLANOS BALLESTEROS, M.R. Study of the compaction mechanisms of lactose-based direct compression excipients using indentation hardness and Heckel plots. J. Pharm. Pharmacol., Wallingford, v.46, n.3, p.177-181, 1994.

MUNOZ, N.; FERRERO, C.; MUNOZ-RUIZ, A.; VELASCO, M.V.; JIMENEZ-CASTELLANOS, M.R. Effect of explotab on the tabletability of a poorly soluble drug. Drug Dev. Ind. Pharm., Monticello, v.24, n.8, p.785-791, 1998.

NAGEL, K.M.; PECK, G.E. Investigating the effects of excipients on the powder flow characteristics of theophylline anhydrous powder formulations. Drug Dev. Ind. Pharm., Monticello, v.29, n.3, p.277-287, 2003.

NICKLASSON, F.; ALDERBORN, G. Compression shear strength and tableting behavior of microcrystalline cellulose agglomerates modulated by a solution binder. Pharm. Res., Dordrecht, v.18, n.6, p.873-877, 2001.

OFOEFULE, S.I.; CHUKWUBE, V.O.; ATTAMA, A.A. Effect of direct compression excipients on the stability of ascorbic acid (vitamin c) tablets. Boll. Chim. Farm., Milan, v.138, n.8, p.418-421, 1999.

OLMO, I.G.; GHALY, E.S. Compressional characterization of two dextrose-based directly compressible excipients using an instrumented tablet press. Pharm. Dev. Technol., Monticello, v.4, n.2, p.221-231, 1999.

RAILKAR, A.M.; SCHWARTZ, J.B. Evaluation and comparison of a moist granulation technique to conventional methods. Drug Dev. Ind. Pharm., Monticello, v.26, n.8, p.885-889, 2000.

RASENACK, N.; MULLER, B.W. Crystal habit and tableting behavior. Int. J. Pharm., Amsterdam, v.244, n.1/2, p.45-57, 2002.

REES, J.E.; RUE, P.J. Time-dependent deformation of some direct compression excipients. J. Pharm. Pharmacol., Wallingford, v.30, n.10, p.601-607, 1978.

ROBERTSON, M.I. Regulatory issues with excipients. Int. J. Pharm., Amsterdam, v.187, p.273-275, 1999.

-
- SANGEKAR, S.A.; SARLI, M.; SHETH, P.R. Effect of moisture on physical characteristics of tablets prepared from direct compression excipients. J. Pharm. Sci., Hoboken, v.61, n.6, p.939-944, 1972.
- SANGHVI, P.P.; COLLINS, C.C.; SHUKLA, A.J. Evaluation of Preflo modified starches as new direct compression excipients. I. Tableting characteristics. Pharm. Res., Dordrecht, v.10, n.11, p.1597-603, 1993.
- SCHLACK, H.; BAUER-BRANDL, A.; SCHUBERT, R.; BECKER, D. Properties of fujicalin, a new modified anhydrous dibasic calcium phosphate for direct compression: comparison with dicalcium phosphate dihydrate. Drug Dev. Ind. Pharm., Monticello, v.27, n.8, p.789-801, 2001.
- SCHUSSELE, A.; BAUER-BRANDL, A. Note on the measurement of flowability according to the European Pharmacopoeia. Int. J. Pharm., Amsterdam, v.257, n.1/2, p.301-304, 2003.
- SEO, A.; HOLM, P.; SCHAEFER, T. Effects of droplet size and type of binder on the agglomerate growth mechanisms by melt agglomeration in a fluidised bed. J. Pharm. Sci., Hoboken, v.16, n.3, p.95-105, 2002.
- TERASHITA, K.; IMAMURA, K. Preparation of antipyretic analgesic by direct compression and its evaluation. Chem. Pharm. Bull., Tokyo, v.50, n.12, p.1542-1549, 2002.
- TUNON, A.; BORJESSON, E.; FRENNING, G.; ALDERBORN, G. Drug release from reservoir pellets compacted with some excipients of different physical properties. J. Pharm. Sci., Hoboken, v.20, n.4/5, p.469-479, 2003.
- UNITED States Pharmacopoeia: USP 26. The National Formulary: NF 21. Rockville: United States Pharmacopoeial Convention, 2002. p.2921.

WANG, X.; CUI, F.; YONEZAWA, Y.; SUNADA, H. Preparation and evaluation of combination tablet containing incompatible active ingredients. Chem. Pharm. Bull., Tokyo, v.51, n.7, p.772-778, 2003.

WELIKOWA, E.; DINEV, P. On the behaviour of a one-component drug form during compression (author's transl). Pharmazie, Eschborn, v.36, n.2, p.130-133, 1981.

WONG, T.; HENG, P.; YEO, T.; CHAN, L. Influence of polyvinylpyrrolidone on aggregation propensity of coated spheroids. Int. J. Pharm., Amsterdam, v.242, n.1/2, p.357-360, 2002.

RESUMO

Este trabalho teve como objetivo comparar o efeito de diferentes desintegrantes de uso comum em processos farmacêuticos no procedimento de compressão e também o efeito nas características físicas dos comprimidos obtidos pelos processos de compressão direta e de granulação por via úmida.

Os desintegrantes testados foram a crospovidona, o alginato de sódio, a croscarmelosa, o glicolato sódico de amido, a hidroxipropilcelulose e o amido de milho.

Os testes realizados nos comprimidos foram dureza, friabilidade, tempo de desintegração, umidade, volume aparente e volume socado da mistura a comprimir e variação do peso e da espessura do comprimido.

Nos testes de compressão direta, em concentrações menores (1%), através dos testes estatísticos se verifica a superioridade do glicolato sódico de amido. Nas concentrações de 2% e 5%, se evidenciou melhor desempenho da crospovidona.

Na granulação por via úmida, os superdesintegrantes croscarmelosa e crospovidona apresentaram desempenhos equivalentes e superiores aos dos demais quando adicionados extragranularmente. Quando o uso do desintegrante se deu intra e extragranularmente, a crospovidona superou os demais.

Quanto à dureza dos comprimidos, destacou-se a crospovidona com resultados em torno de 9,4Kp.

No teste de friabilidade, os melhores desempenhos foram da hidroxipropilcelulose e da crospovidona com resultados próximos de 0,2%.

ABSTRACT

This work's objective was to compare the effect of different disintegrants which are commonly used in pharmaceutical processes in the compression procedure also the effect upon the tablet physical characteristics acquired through the process of direct compression and via wet granulation.

Among the disintegrants are: crospovidone, sodium alginate, croscarmellose, sodium starch glicolate, hydroxypropylcellulose and maize starch.

The tablets were tested for hardness, friability, disintegration time, humidity, apparent volume, mixture volume for compression, and weight variability thickness.

During the direct compression, under low concentrations (1%), only with statistical tests it was possible to verify the superior performance of sodium starch glicolate. With higher concentrations of 2% and 5%, it was evidenced the better performance of crospovidone.

During wet granulation, the superdisintegrants croscarmellose and crospovidone showed equivalent and superior performance than the others when used extragranularly. Therefore, when the disintegrants were used intra and extragranularly, the best performance of crospovidone was evidenced.

Considering the tablets hardness, crospovidone had the best performance with results around 9.4Kp.

For the friability test, the outstanding results point to hydroxypropylcellulose and crospovidone with results nearing 0.2%.