

UNIVERSIDADE DE SOROCABA
PRÓ-REITORIA ACADÊMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICA

Valéria de Campos Orsi

**AVALIAÇÃO DAS CARACTERÍSTICAS FÍSICAS E
BIOFARMACOTÉCNICAS DE COMPRIMIDOS PREPARADOS COM
FARELO DA FÉCULA E FARELO DA FARINHA DA MANDIOCA,
USANDO UMA MÁQUINA DE COMPRESSÃO INSTRUMENTADA**

SOROCABA/SP

2011

Valéria de Campos Orsi

**AVALIAÇÃO DAS CARACTERÍSTICAS FÍSICAS E
BIOFARMACOTÉCNICAS DE COMPRIMIDOS PREPARADOS COM
FARELO DA FÉCULA E FARELO DA FARINHA DA MANDIOCA,
USANDO UMA MÁQUINA DE COMPRESSÃO INSTRUMENTADA**

Dissertação apresentada à Banca Examinadora do
Programa de Pós-Graduação em Ciências
Farmacêuticas, da Universidade de Sorocaba,
como exigência parcial para obtenção do título de
Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Orientador: Prof^o Dr. José Martins de Oliveira
Júnior

SOROCABA/SP

2011

Ficha Catalográfica

Orsi, Valéria de Campos

O76a Avaliação das características físicas e biofarmacotécnicas de comprimidos preparados com farelo da fécula e farelo da farinha da mandioca, usando uma máquina de compressão instrumentada / Valéria de Campos Orsi. – Sorocaba, SP, 2011.
115 f. : il.

Orientador: Prof. Dr. José Martins de Oliveira Junior.

Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) –
Universidade de Sorocaba, Sorocaba, SP, 2011.

Valéria de Campos Orsi

**AVALIAÇÃO DAS CARACTERÍSTICAS FÍSICAS E
BIOFARMACOTÉCNICAS DE COMPRIMIDOS PREPARADOS COM
FARELO DA FÉCULA E FARELO DA FARINHA DA MANDIOCA,
USANDO UMA MÁQUINA DE COMPRESSÃO INSTRUMENTADA**

Dissertação aprovada como requisito parcial para
obtenção do grau de Mestre no programa de Pós-
Graduação em Ciências Farmacêuticas da
Universidade de Sorocaba

Aprovada em:

BANCA EXAMINADORA:

Ass.:

Pres.: Prof. Dr. José Martins de Oliveira Junior
Universidade de Sorocaba

Ass.:

1º Exam.: Profª Drª Ana Dóris de Castro
Universidade Estadual Paulista
"Júlio de Mesquita Junior"

Ass.:

2º Exam.: Prof. Dr. Marco Vinícius Chaud
Universidade de Sorocaba

Dedico este trabalho a Deus, fonte da vida.
Aos meus avós e pais, pelo exemplo de vida.
Ao meu esposo e filhas, minha Família.

AGRADECIMENTOS

A Deus, pelo seu amor incondicional, inspiração divina que me dá forças e sabedoria. O meu tudo. Quão grande és tu Senhor!

Ao meu esposo, Geraldo, e filhas, Marcela e Rafaela, meus pais, Simeão e Vilma, irmãos e amigos, bênçãos de Deus na minha vida, meu amor e eterno agradecimento.

Aos professores que contribuíram para a realização deste trabalho: Profº Dr Fernando Sá Del Fiol, Profº Dr Newton Andreo Filho, Profº Dr Marcos Moisés Gonçalves, Profº Dr Robson Vicente M. de Oliveira, Profº Dr Norberto Aranha, Profª Drª Marta Maria Duarte Carvalho Vila, Profª Drª Maria Aparecida Lopes da Costa, Profª Drª Yoko Oshima Franco, Profª Magali Glauzer Silva, Profª Valquíria Miwa Hanai Toshida e demais professores, meu respeito e gratidão.

À aluna de Iniciação Científica do Curso de Graduação de Farmácia, Elis Granato que, em muitos momentos, me ajudou na realização da parte prática da pesquisa, meu reconhecimento e gratidão.

Aos técnicos de laboratório da UNISO, meus colegas que me apoiaram, meu reconhecimento e gratidão.

Aos professores da Banca Examinadora, cuja a honrosa participação muito enriquecerá esta minha dissertação, meu reconhecimento maior.

Ao meu co-orientador Profº Dr Marco Vinícius Chaud, meu reconhecimento e gratidão pela oportunidade de construção deste trabalho, e minha admiração pelo grande pesquisador que é que, com dedicação e paciência auxilia a todos que o procuram.

Ao meu orientador, que lutou para que este trabalho fosse realizado com dignidade e propósitos grandes, Profº Dr José Martins de Oliveira Júnior, minha gratidão por esta conquista.

À Universidade de Sorocaba, pelo incentivo e apoio financeiro, propiciando condições para a realização deste projeto, meu reconhecimento e gratidão.

RESUMO

Neste trabalho, foi projetado, construído e testado uma máquina de compressão instrumentada, denominada Máquina de Compressão da UNISO (MCU). A MCU foi montada sobre uma prensa hidráulica manual, podendo transmitir uma força de compressão ao pó ou grânulo em estudo, através da sua prensa hidráulica, de até 15 toneladas-força. O conjunto de punções e a matriz foram usinados usando aço VND e VC 131 respectivamente, com dureza adequada para suportar os esforços oriundos do processo de fabricação dos comprimidos. Para medir a força de compressão, assim como o deslocamento do punção superior, transdutores foram instalados em posições específicas na máquina de compressão. Os sinais analógicos enviados pelos transdutores instalados na MCU foram processados por um ADC de 16 bits. A interface homem-máquina e o sistema de aquisição de dados necessários para operar a MCU, foi desenvolvido usando a linguagem de programação LabView. Os objetivos deste trabalho foram testar a MCU e fazer a caracterização das propriedades físico-químicas de comprimidos de liberação rápida, oriundos de formulações experimentais, quando submetidos a forças de compressão diferentes. Foram utilizados como principais excipientes dois subprodutos provenientes da indústria de processamento da mandioca, geralmente descartados ou subutilizados, que são os farelos da farinha (Ffa) e da fécula (Ffe) da mandioca de linhagem IAC 13. Os resultados dos testes físico-químicos e farmacotécnicos, envolvendo o Ffa e Ffe foram comparados com os obtidos da análise de outra formulação que usa o mesmo fármaco modelo, porém tendo como principal excipiente o Amido 1500. Os comprimidos produzidos usando o Ffa, Ffe e o Amido 1500 foram analisados através de testes farmacopéicos e por estudos teóricos propostos por Walker e Heckel. A MCU apresentou versatilidade, produzindo informações em tempo real e precisas dos processos físicos durante a produção dos comprimidos. O estudo dos farelos como excipientes em comprimidos produzidos com pressões mais elevadas indicam características físicas semelhantes às apresentadas pelo Amido 1500, confirmando estudos anteriores que os farelos têm potencial como desintegrante em forma farmacêutica de comprimido.

Palavras chaves: Máquina de Compressão, Farelo da Farinha e da Fécula de Mandioca, Amido 1500, Testes Farmacotécnicos, Testes Físico-Químicos, Equação de Walker e Heckel.

ABSTRACT

In this work, it has been projected, built and tested an instrumented press machine, called Press Machine from Uniso (MCU). The MCU was assembled on a manual hydraulic press, which is able to transmit a compression force of up to 15 tons to the powder or granule in study, through its hydraulic press. The set of punches and the matrix were machined using VND and VC131 steel respectively, with proper hardness to hold the efforts from the tablet manufacturing process. To measure the compression force, as well as the displacement of the top punch, transducers were installed in specific positions in the compression machine. The analog signals sent by the transducers installed in the MCU were processed by a 16-bit ADC. The man-machine interface and the data acquisition system required to operate the MCU, were developed using the Lab View programming language. The objectives of this work were to test the MCU and make the characterization of physico-chemical properties of quick-release tablets, from experimental formulation, when submitted to different compression forces. It was used as main excipients two by-products from the cassava processing industry, generally discarded or underused, which are the bran of flour (Ffa) and the starch (Ffe) of cassava from IAC13 lineage. The results of the Physico-chemical and pharmacotechnical tests, involving the Ffa and the Ffe were compared to those obtained in the analysis of another formulation which uses the same model drug, but that has as main excipient the Starch 1500. The tablets produced using the Ffa, Ffe and the Starch 1500 were analyzed through pharmacopeial tests and theoretical studies proposed by Walker and Heckel. The MCU showed up versatile in producing accurate and real time information of the Physical processes during the tablets production. The bran study as excipient in produced tablets with higher pressures indicates Physical characteristics similar to those presented by the Starch 1500, confirming previous studies that the bran has potential as disintegrant in tablet pharmaceutical form.

Keywords: Press Machine, Bran of flour and Starch of Cassava, Starch 1500, Pharmacotechnical Tests, Physico-Chemical Tests, Walker and Heckel Equation.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Representação esquemática do grânulo de amido.....	22
Figura 2	Conformação espacial da amilose.....	23
Figura 3	Características da reação do amido com iodo amilose.....	23
Figura 4	Modelo da estrutura da amilopectina.....	24
Figura 5	Estrutura da amilopectina.....	25
Figura 6	Desenho da estrutura molecular da amilose.....	26
Figura 7	Desenho da estrutura molecular da amilopectina.....	26
Figura 8	Diafratogramas de raio-X de diferentes amidos.....	29
Figura 9	Representação esquemática do processo de obtenção da fécula da mandioca.....	33
Figura 10	Esquema dos três principais métodos de produção de comprimido: Granulação úmida (A), granulação seca (B), compressão direta (C).....	38
Figura 11	Disposição da matriz e punções superiores e inferiores 11A e seus diferentes diâmetros e formatos 11B.....	39
Figura 12	Etapas do processo de compressão em máquinas excêntricas.....	41
Figura 13	Diagrama de uma montagem para instrumentação de um punção e de uma matriz.....	42
Figura 14	Montagem utilizada no registro e medição das forças de compressão.....	43
Figura 15	Ilustração da compressão e consolidação de sólidos em pó.....	44
Figura 16	Diagrama do efeito da força de compressão sobre o leito de pó.....	46
Figura 17	Diagrama de um corte de um conjunto de punções e matriz, usado para a realização do estudo de compactação.....	47
Figura 18	Representação esquemática da curva força-deslocamento do punção superior.....	49
Figura 19	Estrutura molecular do Cloridrato de Venlafaxina.....	52
Figura 20	Fotos dos Ffe e Ffa na sua forma "in natura".....	56
Figura 21	Processo de titulação para determinação de amido da amostra Ffe e Ffa.....	61
Figura 22	Aparato para determinação do ângulo de repouso e velocidade de fluxo.....	63
Figura 23	Fotografia da prensa hidráulica instrumentada utilizada para a produção dos comprimidos.....	67
Figura 24	Ilustração da força aplicada diametralmente.....	68

Figura 25	Desenho esquemático mostrando os principais elementos que formam a máquina de compressão da UNISO (MCU).....	70
Figura 26	Gráfico da curva de calibração do sensor de 10T.....	72
Figura 27	Gráfico da curva de calibração do sensor de deslocamento.....	73
Figura 28	Gráfico da curva de calibração do sensor de deslocamento.....	73
Figura 29	Gráfico ilustrando a deformação do sistema, em função da força aplicada.....	75
Figura 30	Tela principal do programa que controla a MCU, desenvolvido usando a linguagem LabView sobre a plataforma Windows.....	76
Figura 31	Desenho do formato característico do amido da mandioca.....	78
Figura 32	Aspecto do Ffe (A) e do Ffa (B) após a moagem.....	79
Figura 33	Fotomicrografias do formato característico do amido do Ffe (A) e do Ffa (B).....	79
Figura 34	Resultado do processo de titulação dos Ffe (A) e Ffa (B).....	81
Figura 35	Fotomicrografia (2X) dos Ffe (T50) e Ffa (<T100).....	85
Figura 36	Apresenta grânulos secos das formulações I, II e III após secagem.....	87
Figura 37	Fotografia dos comprimidos obtidos para a Formulação I, (A) usando pressão de 160 MPa, (B), pressão de 95MPa e (C) pressão de 40 MPa.....	87
Figura 38	Fotografia dos comprimidos obtidos para Formulação II, (A) usando pressão de 200 MPa, (B) usando pressão de 90 MPa e (C) usando pressão de 55 M Pa	87
Figura 39	Fotografia dos comprimidos da Formulação III, (A) usando-se pressão de 200 MPa, (B), pressão de 65 MPa e (C) pressão de 40 MPa.....	88
Figura 40	Curva analítica do Cloridrato de Venlafaxina.....	90
Figura 41	Gráfico da força de compressão versus deslocamento do punção superior.....	92
Figura 42	Gráfico representando o comportamento das formulações I, II e III em função da força-deslocamento aplicada.....	92
Figura 43	Gráfico representando o comportamento das formulações I, II e III em função da força-deslocamento aplicada.....	93
Figura 44	Gráfico representando o comportamento das formulações I, II e III em função da força-deslocamento aplicada.....	93
Figura 45	Gráfico representando o comportamento das formulações I, II e III em função da força-deslocamento aplicada.....	94
Figura 46	Gráfico da força de compressão em função da altura final do comprimido, obtido para a Formulação I, usando pressão 100 Mpa.....	96

Figura 47	Densidade relativa em função da pressão de compactação, obtido usando a Formulação I para a pressão máxima de 100 MPa.....	96
Figura 48	Volume relativo em função da pressão de compactação, obtido usando a Formulação I para a pressão máxima de 100 MPa.....	97
Figura 49	Porosidade em função da pressão de compactação, obtido usando-se a Formulação I para a pressão máxima de 100 MPa.....	98
Figura 50	Dados experimentais relativos à Formulação I, obtidos usando-se a pressão de compressão de 180 MPa, representados graficamente segundo a proposta de Walker.....	99
Figura 51	Dados experimentais relativos à Formulação II, obtidos usando-se a pressão máxima de compressão de 180 MPa, representados graficamente segundo a proposta de Walker.....	100
Figura 52	Dados experimentais relativos à Formulação III, obtidos usando-se a pressão máxima de compressão de 180 MPa, representados graficamente segundo a proposta de Walker.....	100
Figura 53	Dados experimentais relativos à Formulação I, obtidos usando-se a pressão máxima de compressão de 180 MPa, representados graficamente segundo a proposta de Hecker.....	102
Figura 54	Dados experimentais relativos à Formulação II, obtidos usando-se a pressão máxima de compressão de 180 MPa, representados graficamente segundo a proposta de Hecker.....	102
Figura 55	Dados experimentais relativos à Formulação III, obtidos usando-se a pressão máxima de compressão de 180 MPa, representados graficamente segundo a proposta de Hecker.....	103

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Composição química do farelo de mandioca seco.....	32
Tabela 2	Relação entre o peso dos comprimidos e o diâmetro dos punções.....	40
Tabela 3	Fórmula farmacêutica dos comprimidos preparados com Ffe e Ffa e amido 1500.....	66
Tabela 4	Valores de pH, acidez, cinzas, proteínas, lipídios, fibras e amido do Ffe e Ffa.....	81
Tabela 5	Análise granulométrica dos Ffe e Ffa.....	82
Tabela 6	Características dos Ffe e Ffa.....	83
Tabela 7	Ensaio físico das formulações I, II e III.....	89
Tabela 8	Ensaio físico das formulações I, II e III.....	89
Tabela 9	Valores de energias envolvidas no processo de compressão conforme definidos no gráfico da Figura 18.....	94
Tabela 10	Valores de energias envolvidas no processo de compressão conforme definidos no gráfico da Figura 18.....	94
Tabela 11	Valores de energias envolvidas no processo de compressão conforme definidos no gráfico da Figura 18.....	95
Tabela 12	Valores de energias envolvidas no processo de compressão conforme definidos no gráfico da Figura 18.....	95
Tabela 13	Valores das densidades verdadeiras das formulações usadas neste estudo.	97
Tabela 14	Valores obtidos dos ajustes da função de Walker aos dados experimentais, para as formulações I, II e III, na pressão máxima de 180 Mpa, usando-se na análise o intervalo de pressões compreendido entre 0 a 65 Mpa.....	101
Tabela 15	Valores obtidos dos ajustes da função de Hecker aos dados experimentais, para as formulações I, II e III, na pressão máxima de 180 MPa, usando-se na análise o intervalo de pressões compreendido entre 0 a 65 Mpa.....	104
Tabela 16	Valores da “yield pressure” e do coeficiente de compressibilidade <i>W</i> para alguns materiais usados pela indústria farmacêutica.....	105

QUADROS

Quadro 1	Representação esquemática da influência das propriedades dos pós e dos grânulos nas características dos medicamentos na forma farmacêutica de comprimidos.....19
Quadro 2	Representação esquemática de excipientes e suas funcionalidades, produzidos a partir de melhoramento de produtos de origem naturais.....21
Quadro 3	Representação esquemática dos parâmetros utilizados para determinar dissolução da VLF.....68
Quadro 4	Equações propostas por Walker e Heckel.....77

LISTA DE ABREVIATURAS

ADC – Conversor analógico-digital

CMC - Carboximetilcelulose

COLORCON – Empresa produtora do Amido 1500

d – distância entre os planos atômicos do cristal

LAFINAU – Laboratório de Física Nuclear Aplicada da Universidade de Sorocaba (UNISO)

Ffa – Farelo da Farinha da mandioca

Ffe – Farelo da Fécula da mandioca

IAC 13 – Instituto Agrônomo de Campinas, responsável pela produção da mandioca de linhagem de número 13

IRSN – Inibidores da recaptção da serotonina e noradrenalina

J - Joule, unidade de SI de energia

MPa – Significa MEGA PASCAL, **M** representa o prefixo mega, que significa um milhão. O símbolo **Pa** representa o Pascal, unidade SI de pressão. 1 **Pa** é a pressão exercida por uma força de 1N sobre uma superfície plana de 1m² de área, perpendicular à direção da força

MCU – Máquina da compressão da Universidade de Sorocaba

N - Newton, unidade SI de força

tf – unidade de SI de Tonelada-força

VFL – Cloridrato de Venlafaxina

UNISO – Universidade de Sorocaba

θ – Denominado Teta, ângulo de incidência dos raios X (medido entre o feixe de incidência e os planos cristalinos)

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	15
2	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	19
2.1	Influências das propriedades dos excipientes nos produtos intermediários e final ...	19
2.1.1	Excipientes funcionais.....	20
2.1.2	Amido.....	21
2.1.3	Amido da mandioca	29
2.1.4	Resíduos da mandioca	31
2.1.5	Aproveitamento do farelo da mandioca	33
2.1.6	Aplicação do amido.....	34
2.2	Produção de comprimidos.....	34
2.2.1	Formulação de comprimidos.....	36
2.2.2	Tecnologia de produção de comprimidos	36
2.3	Processo de compressão	39
2.3.1	Prensa hidráulica instrumentada.....	41
2.3.2	Física da compressão	44
2.4	Cloridrato de Venlafaxina	51
3	OBJETIVOS.....	53
4	MATERIAL E MÉTODOS.....	54
4.1	Material	54
4.2	Equipamento.....	55
4.3	Métodos.....	55
4.3.1	Determinação da porcentagem de umidade presente nos farelos da mandioca	56
4.3.2	Determinação da acidez dos farelos da mandioca	57
4.3.3	Determinação de cinzas totais dos farelos da mandioca	57
4.3.4	Determinação de Lipídios.....	58
4.3.5	Determinação de proteínas.....	58
4.3.6	Determinação de Amidos	59
4.3.7	Determinação de Fibras	61
4.3.8	Determinação do pH	62
4.4	Determinação da granulometria.....	62
4.5	Determinação do fluxo	63
4.6	Determinação da densidade aparente e densidade compactada	64

4.7	Determinação do índice de compressibilidade	64
4.8	Determinação do Índice de intumescência	65
4.9	Preparação dos comprimidos.....	65
4.9.1	Determinação das características físicas dos comprimidos	67
4.10	Método espectrofotométrico para a determinação da curva analítica do Cloridrato de Venlafaxina	68
4.11	Determinação da dissolução do Cloridrato de Venlafaxina	68
4.12	Desenvolvimento da máquina de compressão da UNISO (MCU).....	69
4.12.1	Punções e matriz.....	70
4.12.2	Transdutores de força e deslocamento	71
4.12.3	Calibração da MCU.....	74
4.12.4	Interface homem-máquina	75
4.12.5	Determinação da densidade verdadeira	76
4.12.6	Insumos farmacêuticos	76
4.12.7	Determinação da energia gasta na produção dos comprimidos	77
4.12.8	Determinação do comportamento físico da formulação, utilizando modelos teóricos de Hecker e Walker	77
5	RESSULTADOS E DISCUSSÃO	78
5.1	Características organolépticas	78
5.2	Avaliação físico-química do Ffe e Ffa.....	80
5.3	Micromerítica dos Ffe e Ffa	82
5.3.1	Análise granulométrica dos Ffe e Ffa	82
5.4	Índice de intumescimento.....	85
5.5	Preparação dos comprimidos.....	86
5.5.1	Ensaio físico	88
5.6	Curva analítica do Cloridrato de Venlafaxina	90
5.6.1	Avaliação, “in vitro”, do perfil de dissolução do Cloridrato de Venlafaxina	90
5.6.2	Resultados dos processos físicos utilizando a máquina de compressão instrumentada	91
6	CONCLUSÕES	106
	REFERÊNCIAS	107

1 INTRODUÇÃO

Os requisitos analíticos e biológicos necessários para registro de uma especialidade farmacêutica, de origem natural ou sintética, sempre foram o centro das atenções das indústrias farmacêuticas e das autoridades de saúde.

Expectativas e demandas crescentes com relação à qualidade dos medicamentos têm estimulado o desenvolvimento e a pesquisa de novos fármacos, invariavelmente caracterizados por maior eficácia e menor quantidade de impurezas. Entretanto, a qualidade dos medicamentos não depende somente das características das substâncias ativas e do processo de produção, mas também da qualidade e da funcionalidade dos excipientes. Os excipientes não podem ser considerados como componentes inertes de um medicamento.

Os excipientes apresentam energia termodinâmica própria que podem provocar alterações físicas e/ou químicas, comprometendo a eficácia e a segurança do medicamento.

Os excipientes mais tradicionais, muitas vezes são tidos como quimicamente inertes, farmacologicamente e toxicologicamente inativos. No entanto, excipientes contendo funções orgânicas reativas tais como álcool, glicóis, terpenos e óxidos, ou com propriedades complexantes, redutoras ou oxidantes também são frequentemente empregados na fabricação de medicamentos.

Quantidades consideráveis de excipientes com grupamentos quirais (amido, celulose) também são empregados, e estes podem reagir com compostos racêmicos dando origem à diastereoisômeros com diferentes propriedades químicas e, portanto biodisponibilidade diferente (SANTUS, 1995).

Destas observações preliminares é evidente que os requisitos principais de um excipiente para uso farmacêutico, como inércia química e inatividade farmacológica e tecnológica, raramente estão presentes. Portanto a suposta inércia e inatividade dos excipientes são mais uma expectativa do que o resultado de uma paralisação termodinâmica ou biológica.

Para além da atividade tradicional de suporte e veículo, o excipiente é utilizado como um adjuvante, do latim *adjuvare*, aquele que melhora a atividade do fármaco, condiciona o sistema de liberação e melhora a adesão ao tratamento.

No National Formulary Admissions Policy (1994) há a seguinte definição para excipientes: “excipiente é qualquer componente, exceto o fármaco, intencionalmente adicionado à formulação de uma forma de dosagem”. (KATDARE, A; CHAUBAL M. V.

2006). O advérbio “intencionalmente” adicionado nesta definição é para frisar a complexidade e o importante papel dos excipientes em suas respectivas formulações.

Para cada via de administração, em cada formulação específica os excipientes devem garantir a estabilidade da forma de dosagem, a precisão e a exatidão da dose, bem como modificar, quando necessário suas características organolépticas, e facilitar a adesão do paciente ao tratamento. Os excipientes, na forma de pós ou grânulos interferem, de forma significativa nos processos físicos e químicos quando o objetivo é produzir formas farmacêuticas sólidas.

Os excipientes também são escolhidos e adicionados com a finalidade de controlar a taxa de desintegração e dissolução, com repercussão favorável no perfil de liberação do fármaco e na sua biodisponibilidade e desta forma otimizar a eficácia terapêutica e reduzir os efeitos colaterais não desejados.

O estudo de formulação de medicamentos sobre uma base empírica dá lugar a uma técnica farmacêutica que inevitavelmente está mudando de uma “arte” (FSA: *fai secondo arte*) para uma ciência aplicada.

O desenvolvimento de novos excipientes funcionais a partir de materiais existentes tem sido a estratégia empregada pela indústria farmacoquímica nas últimas três décadas, em um primeiro momento pela conveniência do ponto de vista econômico e valor agregado e também para acompanhar as evoluções de substâncias ativas, equipamentos e normas regulatórias. (SHANGRAW; WALLACE, 1981)

Como exemplo de excipiente funcional desenvolvido a partir de materiais já existentes pode citar o amido 1500, um excipiente farmacêutico, proveniente do processo de modificação física do amido de milho (resultando em pré-gelatinizado parcialmente do amido). Possui múltiplas funções, como agente desintegrante, aglutinante, lubrificante, apresenta boa compressibilidade sendo eficaz em vários métodos de processamento de formas farmacêuticas sólidas orais, tais como compressão direta, granulação úmida e granulação seca.

Os Farelos da Farinha da mandioca e os Farelos da Fécula da mandioca, subprodutos de síntese ou de purificação, são fortes candidatos para desenvolvimento de novos materiais e excipiente farmacêutico em forma farmacêutica sólidas orais devido apresentarem grande quantidade de amido na sua constituição, baixos teores de impureza, ser produzido em abundância e ter baixo custo econômico.

Os comprimidos constituem a forma farmacêutica mais amplamente utilizada. (AULTON, 2005) São eficientes e proporcionam facilidade de manipulação, identificação e administração para o paciente. As formas farmacêuticas sólidas são mais estáveis, e assim, são preferidas para os fármacos pouco estáveis. (ANSEL, 2000)

Quando um fármaco é vinculado na forma de comprimido, há uma considerável redução da área superficial efetiva, devido aos processos de granulação e de compressão envolvidos na obtenção dessa forma farmacêutica. Esses processos exigem adição de diferentes adjuvantes, os quais cumprem a função de aproximar ao fármaco a sua área superficial ao estado prévio à compressão. Especificamente são os adjuvantes de formulação que permitem, entre outras funções, solubilizar, modificar a dissolução, favorecer a compressibilidade e corrigir características organolépticas do fármaco. (AULTON, 2005)

Os comprimidos devem preencher critérios de qualidade, entre os quais: dosagem correta do fármaco, avaliação da uniformidade de conteúdo, a aparência elegante, a cedência do fármaco em função da desintegração e da dissolução, resistência do comprimido ao atrito e à fratura. (AULTON, 2005)

A produção de comprimidos é um processo complexo que envolve uma série de variáveis físicas, químicas e processos de engenharia. As máquinas de compressão instrumentadas podem fornecer informações de suma importância, quando o objetivo é estudar e avaliar o comportamento de substâncias na forma de pós ou grânulos, sob o efeito de uma força de compressão. Medidas precisas das forças envolvidas no processo de produção de comprimidos e o monitoramento de outras variáveis, como o deslocamento dos punções e o tempo de compressão, fornecem informações relevantes para o projeto e design de novas formas farmacêuticas sólidas.

Na década de 50, Higuchi, Nelson e Busse (1954), Nelson et al. (1954) e Nelson et al. (1955) instrumentaram as primeiras máquinas de compressão que se tem notícia. Knoechel, Ross e Sperry (1966) conseguem patentear uma máquina de compressão do tipo rotativa, que foi instrumentada com sensores que forneciam a força empregada no processo de produção de comprimidos. Trabalhos discutindo as aplicações práticas da máquina de compressão de Knoechel Ross e Sperry (1966) foram publicados na sequência por Knoechel e colaboradores (1967) e Knoechel, Sperry e Lintner (1967).

Na década de 80, com o surgimento dos primeiros computadores pessoais (PC), surgem também, os primeiros pacotes comerciais para produção de comprimidos, incluindo a prensa, a instrumentação e os softwares de controle. (JERZEWSKI; RUDNIC, 1986; ZEISS; BECK; PATEL, 1986)

Desde a instrumentação das primeiras máquinas até os dias atuais, muitos trabalhos foram publicados sobre os processos físico-químicos envolvidos na densificação de substâncias, isto é, as forças envolvidas na compressão da substância no interior da matriz e aquelas necessárias para a ejeção do comprimido. (ARMSTRONG; BLUNDELL, 1985; WALTER; AUGSBERGER, 1986; BELDA; MIELCK, 1999)

A grande maioria dos trabalhos, refere-se à instrumentação de máquinas rotativas no entanto, se o objetivo for o estudo do comportamento físico de princípios ativos e excipientes usados pela indústria farmacêutica, quando submetidos à compressão, o uso de máquinas que utilizam um único conjunto de punção, montadas sobre a estrutura de prensas hidráulicas, com operação manual, simplificam enormemente o projeto de instrumentação e podem ser feitas a custos reduzidos, permitindo que instituições acadêmicas e indústrias de pequeno porte possam construí-las.

Existem atualmente no mercado uma série de modelos de máquinas de compressão. Citamos como exemplo o modelo LM-1 da marca Lemaq e modelo ZP-23 da marca Ruin Huali, sendo a grande maioria comercializada sem instrumentação. As máquinas instrumentadas permitem que se obtenham de forma simples e imediata parâmetros como: força, tempo e o deslocamento dos punções. Estes parâmetros por sua vez, podem ser usados para calcular a densidade ou porosidade, a energia envolvida na produção do comprimido e parâmetros morfológicos como dimensões, área de superfície e volume dos comprimidos. O conhecimento destes parâmetros é essencial, quando se deseja estudar o comportamento físico das substâncias usadas na formulação, através do emprego de modelos teóricos, como aqueles propostos por Walker (1923) e Heckel (1961a, 1961b).

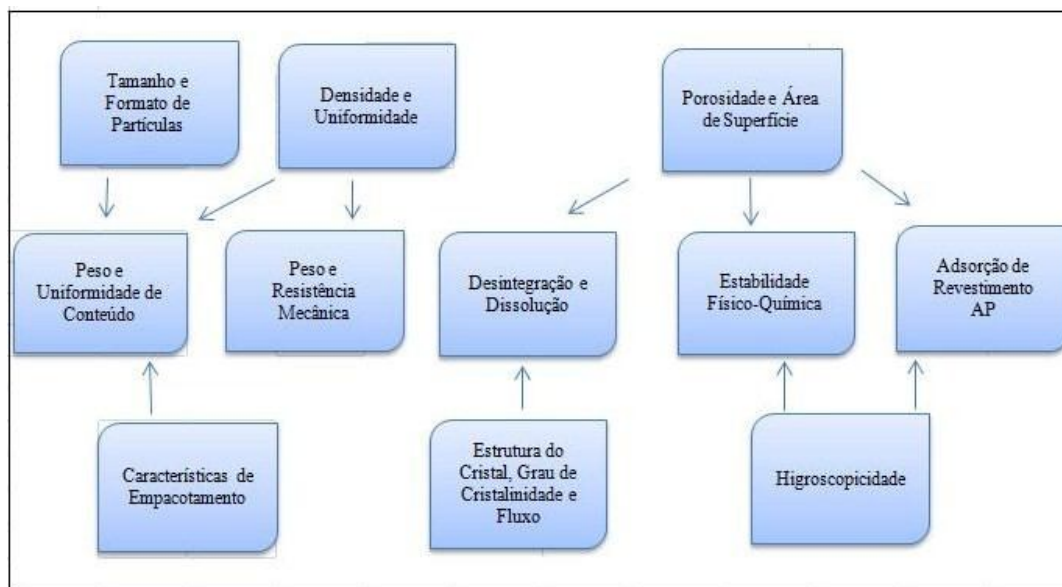
Neste trabalho foi desenvolvido uma máquina de compressão instrumentada no qual está instalada no Laboratório de Física Nuclear Aplicada da Universidade de Sorocaba (LAFINAU), denominado a partir de agora, como “Máquina de Compressão da UNISO – MCU” e que foi testada usando 3 formulações experimentais contendo o princípio ativo Cloridrato de Venlafaxina (VFL) e como principais excipientes o amido 1500 e dois subprodutos oriundos da indústria de processamento de mandioca, a saber: o farelo da farinha de mandioca (Ffa) e o farelo da fécula de mandioca (Ffe).

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Influências das propriedades dos excipientes nos produtos intermediários e final

Durante o processo de produção, as propriedades dos excipientes no estado sólido, bem como as do princípio ativo, são refletidas em vários parâmetros tais como: compressibilidade, fluidez, mistura, uniformidade, lubrificação, sedimentação, solubilidade e uniformidade de peso e de conteúdo. O Quadro 1 ilustra esquematicamente como as propriedades de pós e granulados influenciam as características de medicamentos na forma farmacêutica comprimidos.

Quadro 1 – Representação esquemática da influência das propriedades dos pós e dos grânulos nas características dos medicamentos na forma farmacêutica de comprimidos



Fonte: "Elaboração Própria"

Como forma de corroborar e elucidar a influência das propriedades dos excipientes nas características dos medicamentos, pode-se citar o trabalho de Castro (2003) que estudando as propriedades do farelo da fécula da mandioca como potencial desintegrante em formas farmacêuticas sólidas orais, observou que em comprimidos placebos (sem adição de fármaco) produzidos por técnica de granulação úmida, o farelo apresentou melhores características de desintegrante que o amido de milho, este último utilizado como desintegrante de referência, já os comprimidos com o amido de milho apresentaram maior dureza.

Em um segundo momento, onde foram produzidos comprimidos com adição do fármaco praziquantel, o qual possui características de baixa solubilidade em água e baixa densidade, o tempo de desintegração se prolongou tanto em comprimidos constituídos de farelo como de amido de milho. O tempo de desintegração só diminuiu em comprimidos que constituíam maiores concentrações de farelo, ou em comprimidos de menor dureza. De acordo com Castro (2003) o amido de milho se apresentou com propriedades de coesão melhor que o farelo, e o farelo apresentou qualidades mais eficazes como desintegrante em formas farmacêuticas sólidas. Este estudo além de alcançar seu objetivo, que era confirmar o potencial do farelo como desintegrante, mostrou a influência dos excipientes na taxa de desintegração do comprimido, bem como a influência no perfil de dissolução do fármaco.

Como é difícil antever e determinar a funcionalidade tecnológica dos excipientes seria útil iniciar os estudos de desenvolvimento pela caracterização física: tamanho da partícula e distribuição do tamanho da partícula, forma da partícula, ângulo de repouso, porosidade, volume real, volume aparente, densidade aparente, e proceder com uma segunda etapa, se possível, para determinar seu comportamento. (ANSEL et al., 2000)

Na preparação dos comprimidos, são acrescentados diluentes para aumentar o volume da formulação, aglutinantes para promover a aderência e outros materiais como pós antiaderentes, deslizantes e lubrificantes para facilitar o fluxo e evitar adesão, agentes desintegrantes para promover sua desagregação depois da administração e revestimentos para melhorar a estabilidade, o controle de desintegração ou a aparência (ANSEL et al., 2000) por meios mecânicos e físicos.

2.1.1 Excipientes funcionais

O avanço na ciência de materiais e a disponibilidade de métodos mais sofisticados, para caracterização do estado sólido, permitem projetar desenvolver e experimentar novos excipientes com propriedades adequadas a determinadas formulações e/ou processos específicos de fabricação.

A primeira abordagem neste sentido é a conveniência do ponto de vista econômico e o valor agregado. Em resumo, consiste em testar novos tipos de materiais iniciando com os mais simples, modificando algumas de suas propriedades físicas, tais como tamanho da partícula, grau e forma de cristalização, índice de compactação, propriedades de fluxo, entre outros.

Para produtos de origem natural ou semi-sintéticos a solução pode estar, muitas vezes, nos subprodutos de síntese ou de purificação, no caso podemos citar os farelos da produção da fécula e da farinha de mandioca, excipientes de estudo deste trabalho.

Quadro 2 – Representação esquemática de excipientes e suas funcionalidades, produzidos a partir de melhoramento de produtos de origem naturais

Amido	Starch 1500 Lycatab PGS	Melhor compressão/Compressão direta
Lactose	Lactose Spraydied	1º Excipiente utilizado em compressão direta
Celulose	Celulose Microcristalina (MCC) - Avicel	Excelente fluido e compressão
Celulose	Polímeros Metilcelulose (MC) Hidroxietilcelulose (HEC) Hidroxipropilmetilcelulose (HPMC) Carboximetilcelulose Sódica (CMC-Na)	Solúvel em água e/ou solvente orgânico, podem ser empregados nas formulações como agentes espessantes, aglutinantes de matrizes

2.1.2 Amido

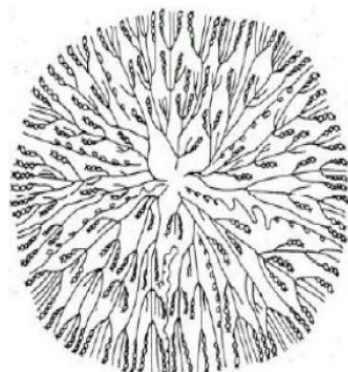
2.1.2.1 Caracterização química do amido

O amido é um polissacarídeo de origem vegetal extraído em grande quantidade de sementes, raízes e tubérculos sendo um dos produtos finais do processo fotossintético dos vegetais e constitui a principal reserva de carbono das plantas é categorizado em um dos dois polissacarídeos que o constituem: amilose e amilopectina. Por exemplo, o amido de milho contém 27% de amilose, enquanto o amido de batata contém 22% de amilose. O amido da mandioca contém cerca de 20-30% de amilose e 80-70% de amilopectina (MURPHY, 2000).

O amido tendem a se agregar em grãos talvez devido à natureza espiralada das suas moléculas (RAVEN, 2007) A estrutura e a organização do grânulo são visualizadas na Figura 1.

A proporção de amilose e amilopectina, e suas estruturas moleculares diferenciam os amidos de origens botânicas distintas, cultivares e diferentes condições de cultivo (KITAHARA;COPELAND, 2004).

Figura 1 – Representação esquemática do grânulo de amido

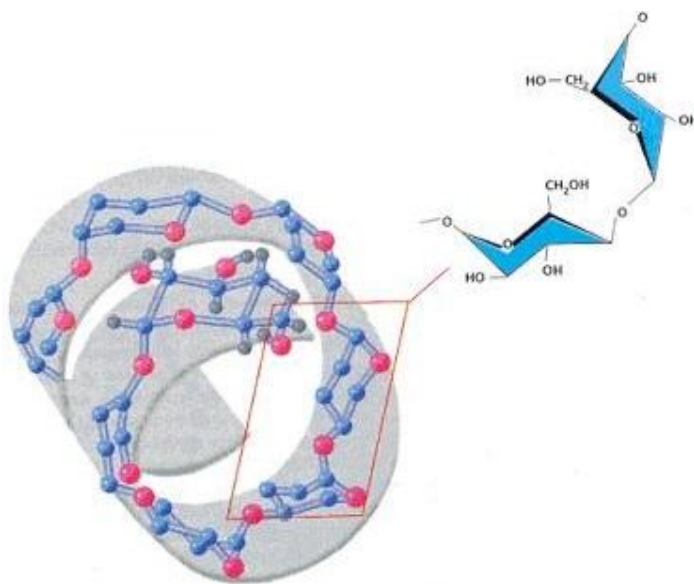


Fonte: LINEBACK (1986 apud FENIMAN 2004) Disponível em:
<<http://www.uepg.br/mestrados/mescsta/Arquivos/Dissertacoes/MATSUGUMA, LS.pdf>>
Acessado em :03 de junho 2011

Independente da fonte botânica do amido, a sua funcionalidade, bem como a sua organização física na estrutura granular é em grande parte atribuída à proporção amilose/amilopectina. Enquanto a amilose parece ser amorfa, a amilopectina é descrita como parcialmente cristalizada na parte ramificada da sua estrutura.

A amilose, representada esquematicamente na Figura 2, possui uma única hélice, sua superfície interna é relativamente hidrofóbica, contém uma espiral de moléculas de água, no qual são perdidas para ser substituído por lipídios hidrofóbicos. A hélice também é responsável pelas características de ligações da amilose com cadeias de moléculas carregadas de iodo, onde cada volta da hélice detém cerca de dois átomos de iodo. Neste caso uma cor azul é produzida, conforme mostra a Figura 3, devido a interação entre a água e o iodo deficiente de elétrons (doador e receptor). (FRANCO et al. 2001)

Figura 2 – Conformação espacial da amilose

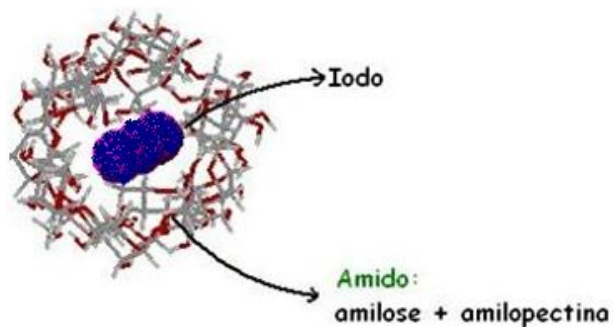


Disponível em:

<http://www.fcfar.unesp.br/alimentos/bioquímica/praticas_ch/teste_amido.htm>

Acesso em: 24 de outubro 2010

Figura 3 – Características da reação do amido com iodo amilose



Disponível em:

<http://www.fcfar.unesp.br/alimentos/bioquímica/praticas_ch/teste_amido.htm>

Acesso em: 24 de outubro 2010

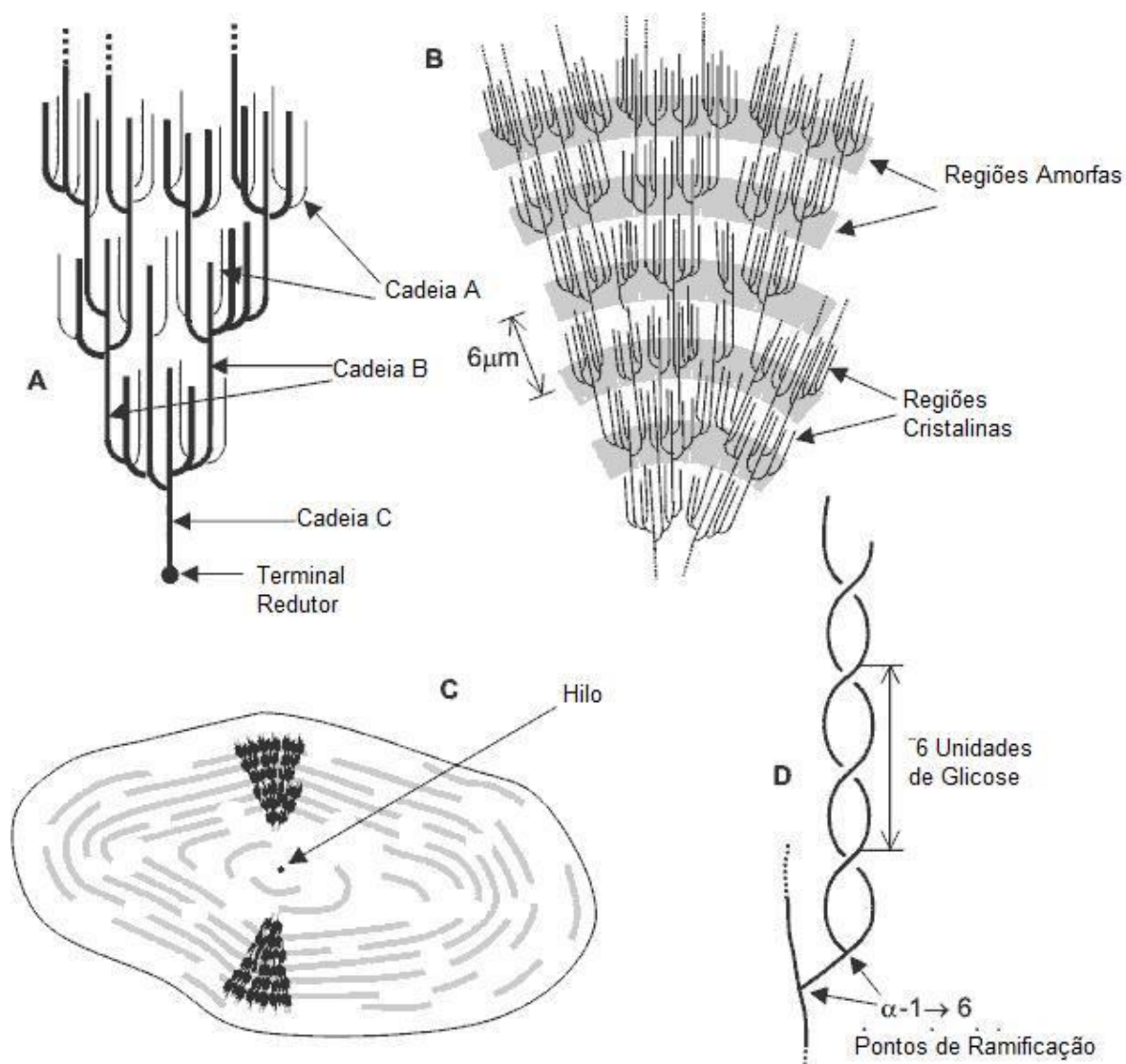
A estrutura da amilopectina mostrada nas Figuras 4 e 5 é caracterizada pelo alto grau de ramificação. Nas regiões de ramificações, a amilopectina é constituída de duplas hélices. Na presença de iodo, a amilopectina resulta em uma solução de coloração avermelhada. (FRANCO et al. 2001).

Figura 4 – Modelo da estrutura da amilopectina



Disponível em: < <http://www.lsbu.ac.uk/water/hysta.html> > Acesso em: 24 de outubro 2010

No diagrama da Figura 5, em (A) pode-se observar as características essenciais da amilopectina, que consiste de uma cadeia principal C e muitas cadeias ramificadas denominadas A e B. (FRANCO et al., 2001) Em (B) pode-se observar a organização das regiões amorfas e cristalinas da estrutura de geração de camadas concêntricas que contribuem para os “anéis de crescimento”. Em (C) pode-se observar a orientação das moléculas de amilopectina em uma seção transversal de um grânulo idealizado inteiro, onde segundo Gallant, Bouchet e Badwin (1997), as camadas cristalinas e amorfas da amilopectina seriam organizadas dentro de estruturas maiores mais ou menos esféricas chamadas bloquetes. Ao microscópio, os grânulos dos amidos, na presença de luz polarizada, mostram uma característica típica conhecida como Cruz de Malta, cruz negra que se observa no hilo. Na Figura 5 (D), pode-se observar a estrutura em dupla hélice provavelmente ocupada por cadeias vizinhas e que deu origem ao amplo grau de cristalinidade no grânulo.

Figura 5 – Estrutura da amilopectina

Disponível em: < <http://www.lsbu.ac.uk/water/hysta.html> >

Acesso em: 24 de outubro

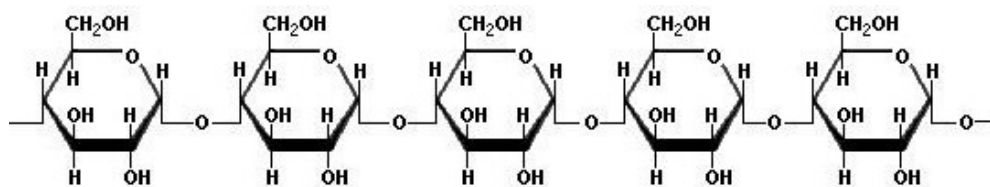
2010

A fórmula estrutural do amido apresenta a amilose como um polímero essencialmente linear, conforme ilustra a Figura 6, composta por unidades de α – glicose. Uma única molécula de amilose pode conter 1.000 ou mais monômeros de α – glicose, cadeia de seis átomos de carbono que em solução, como é o caso na célula, assume a forma de anel, com o carbono 1 de uma molécula de α -glicose ligado ao carbono 4 da seguinte, ligação conhecida como α (1-4), forma uma longa cadeia não ramificada, que se enrola formando uma espiral uniforme, com massa molar entre 10^1 - 10^2 Kg/mol. Já a amilopectina, ilustrada na Figura 7, é altamente ramificada e composta por unidades de α -glicose ligadas em α (1-4) e com 5 a 6% de ligações α (1-6) nos pontos de ramificação, pode conter de 1.000 a 6.000 ou mais

monômeros de α –glicose; cadeias curtas de cerca de 8 a 12 monômeros de α –glicose divergem da cadeia principal, formando ramificações, mais ou menos em intervalos de 12 a 25 monômeros de α –glicose, com massa molar entre 10^4 - 10^6 Kg/mol. (RAVEN, 2007; SILVA et al., 2008; WHISTLER; DANIEL, 1996; COULTATE, 1996).

As variedades genéticas mutantes (hibridização) de importância são: amido Waxy (ceroso) que contém praticamente só amilopectina, a quantidade de amilose é insignificante. Amidos de milho de alto teor de amilose (high amylose) apresentam estes teores variando de 50% a 90%. (MURPHY, 2000).

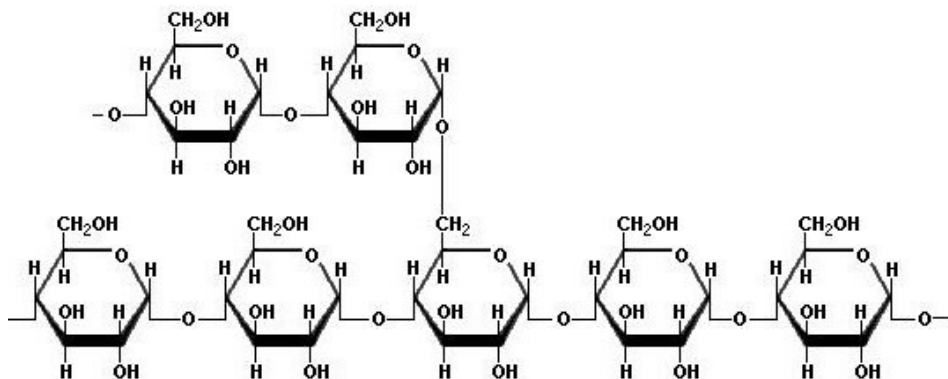
Figura 6 – Amilose – cadeia linear de monômeros de α – glicose repetidos



Disponível em: <<http://www.scientificpsychic.com/fitness/carbohydrates1.html>>

Acesso em: 24 de outubro 2010

Figura 7 – Amilopectina – cadeia ramificada de monômeros de α – glicose repetidos



Disponível em: <<http://www.scientificpsychic.com/fitness/carbohydrates1.html>>

Acesso em: 24 de outubro 2010

Tanto a amilose como a amilopectina são encontradas distribuídas em diferentes proporções no grânulo de amido. A funcionalidade do amido, assim como sua organização física na estrutura granular, é em grande parte atribuída à proporção da amilose e da amilopectina, as quais representam de 97% a 99% do peso seco do amido. A amilose e a amilopectina estão associadas entre si por ligações de hidrogênio e a maioria dos amidos

contém cerca de 20%-30% de amilose e 70%-80% de amilopectina. (BILIARDES, 1991; MURPHY, 2000)

A diferença no conteúdo de amilose e amilopectina também altera propriedades físicas do amido, o que significa que polissacarídeos com diferentes proporções de amilose e amilopectina podem apresentar propriedades físicas e funcionalidade diferentes. Portanto excipientes com estas características, igualmente denominados de amido, não são necessariamente intercambiáveis no que diz respeito ao uso farmacêutico em especial comprimidos. As características de compressibilidade e fluxo bem como a propriedade diluente, agregante e desintegrante devem ser avaliadas lote a lote e de acordo com a origem. A modificação química dos amidos nativos tem conferido a estes propriedades funcionais peculiares. O grau de modificação dos amidos é produzido por condições controladas de temperatura e pH e afeta diretamente o preço e a aplicação deste como excipiente farmacêutico. (DOLMATOVA et al., 1998)

2.1.2.2 Tipos de amido

Amido, palavra de origem inglesa medieval “sterchen”, que significa endurecer, é um carboidrato complexo e insolúvel em água, composto por mais de mil unidades de glicose.

Os carboidratos são as moléculas orgânicas mais abundantes na natureza e são principalmente moléculas armazenadoras de energia na maioria dos organismos vivos. Existem três tipos principais de carboidratos, classificados pelo número de subunidades de açúcar que eles contêm. Os monossacarídeos, tais como a glicose e a frutose consistem de apenas uma molécula de açúcar, descritos pela fórmula geral $(CH_2O)_n$, possuem uma cadeia de carbono (o “esqueleto” de carbono) com um grupo de hidroxila (-OH) ligado a cada átomo de carbono, exceto um deles, o qual se encontra na forma de um grupo carbonila (-C=O). Tanto o grupo hidroxila como o grupo carbonila são hidrofílicos; desse modo, os monossacarídeos, assim como muitos outros carboidratos, dissolvem-se prontamente na água. (RAVEN, 2007)

Os monossacarídeos são blocos constitutivos – os monômeros – a partir dos quais as células vivas constroem os dissacarídeos, os polissacarídeos e outros carboidratos essenciais. A glicose e outros monossacarídeos são as fontes principais de energia química para as plantas e também para os animais. Os dissacarídeos contêm duas subunidades de açúcar interligadas covalentemente, como a sacarose (açúcar da cana) e lactose (açúcar do leite). A

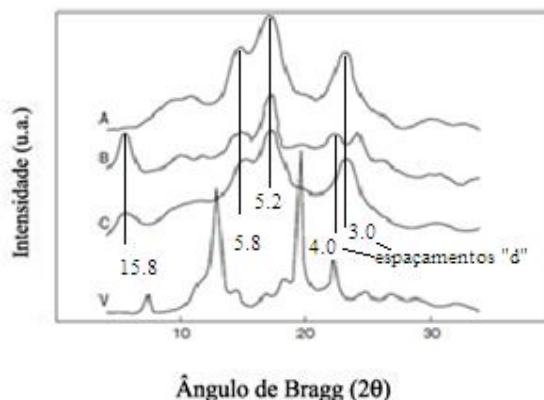
celulose e o amido são polissacarídeos, os quais contêm muitas subunidades de açúcar ligadas entre si. (RAVEN, 2007)

A denominação mais comumente encontrada nas principais farmacopéias é: amido de milho; amido de batata; amido de arroz; amido de mandioca; amido de trigo. (ROWE; SHESKEY; WELLER, 2003).

A possibilidade de introduzir novas matérias-primas agrícolas como fontes de amidos com características interessantes industrialmente, vem suscitando o interesse dos industriais da área, pois proporcionaria um crescimento diferenciado em nível mundial, visto que no Brasil existe uma grande variedade de raízes amiláceas (VILPOUX, 1998). Independente da origem o CAS Registry number é 9005-25-8. A formulação empírica do amido é descrita $(C_6H_{10}O_5)_n$, onde $n = 300-1000$ unidade de α -glicose. (ROWE; SHESKEY; WELLER, 2003)

A cristalinidade dos grânulos de amido é atribuída principalmente à amilopectina e não à amilose que, embora seja linear, apresenta uma conformação que dificulta sua associação regular com outras cadeias. O amido nativo pode ser classificado em três tipos de estrutura cristalinas a partir das diferenças dos difratogramas de raio-X. (BLANSHARD, 1987)

Os padrões de cristalinidade, apresentados na Figura 8, são definidos com base nos espaços interplanares, ou seja, espaços entre os planos de átomos (**d**), e intensidade relativa das linhas de difração de raios-X (CEREDA, 2001). Segundo Zobel (1988), o padrão de cristalinidade tipo A, refere ao amido de cereais, no qual se caracteriza por apresentar picos definidos nos espaços interplanares de 5,8; 5,2 e 3,8 Å (angstrons), o tipo B, refere ao amido de tubérculos, onde apresenta um pico de maior intensidade no espaço interplanar de 5,2 Å e vários picos de intensidade média de 15,8; 6,2; 4,0 e 3,7 Å, e o tipo C, refere ao amido de leguminosas, apresenta semelhança com o padrão A, tendo um pico adicional de 15,4 Å de intensidade fraca. A amilose quando estiver complexada com compostos orgânicos, água ou iodo, pode aparecer o padrão tipo V. O padrão V, amilose complexada, apresenta picos em 12,0; 6,8 e 4,4 Å, sendo que o tipo de 4,4 Å é normalmente usado como a primeira indicação de que o complexo V está sendo formado. (ZOBEL, 1988; BILIADERIS, 1991)

Figura 8 – Difratogramas de raio-X de diferentes amidos

Fonte: LIU (2005) adaptado de Zobel (1988)

Amidos nativos têm sido usados há muito tempo como ingredientes no preparo de diferentes produtos. Entretanto, sua utilização é limitada em função das condições de processamento, como temperatura e pH, que restringem sua aplicação em escala industrial. Diante disso, essas limitações podem ser solucionadas com a modificação química, física ou enzimática do amido (VAN de BIJ, 1976).

A modificação química e física dos amidos nativos previamente pré-gelatinizados tem conferido a estes propriedades funcionais peculiares de entumescimento em água fria, conferindo características compressíveis e de fluidez. Para que ocorra a pré-gelatinização do amido nativo ocorre a ruptura total ou parcial dos grânulos de amido na presença de água e posterior secagem. (USP 24 NF 19)

A utilização do amido na indústria é determinada por suas propriedades funcionais. As quais estão relacionadas com características do grânulo de amido como tamanho, estrutura e proporção amilose/amilopectina. (DAIUTO; CEREDA; CARVALHO, 2002)

2.1.3 Amido da mandioca

A mandioca pertence à classe das Dicotiledôneas, ordem Euphorbiales, família Euphorbiaceae e ao gênero *Manihot*. Nesse gênero, já foram identificadas 98 espécies, das quais a *Manihot esculenta* Crantz é a única cultivada comercialmente para a produção de raízes comestíveis na sua forma fresca, e por ser de fácil extração e purificação, sua importância no setor alimentar e industrial tem aumentado significativamente. (FUKUDA, 2002) As cultivares de mandioca são classificadas em: 1) doces ou de "mesa", também conhecidas como aipim, macaxeira ou mandioca mansa e normalmente utilizadas para consumo fresco humano e animal e 2) amargas ou mandiocas bravas, geralmente usadas nas

indústrias. A mandioca (*Manihot esculenta* Crantz) apresenta raízes de reserva que são o principal órgão de armazenamento dos carboidratos, fécula, produzidos pela planta, possui como característica principal a presença de menos de 100 ppm de ácido cianídrico (HCN) na polpa crua das raízes (DAIUTO; CEREDA; CARVALHO, 2002; LORENZI et al., 1996). O teor de HCN varia com a cultivar, com o ambiente e com o estado fisiológico da planta, e é um fator decisivo na escolha da cultivar de aipim. (FUKUDA; OTSUBO, 2003)

A mandioca é originária da América Tropical, estudos mostram que seu cultivo no Brasil data de antes do descobrimento do Brasil pelos índios na divisa entre a Amazônia e o Cerrado brasileiro. A mandioca é um alimento básico, especialmente em países da América do Sul, África e Ásia, onde representa a principal fonte de calorias e carboidratos para 300 a 500 milhões de pessoas (CORREA et al., 2005). A produção de mandioca está localizada notadamente em áreas tropicais e os cinco maiores países produtores, por ordem de importância, são: Nigéria, Brasil, Tailândia, República Democrática do Congo e Indonésia (FAO, 2008). Portanto estes países possuem uma elevada demanda de mandioca e potencial produção de farelo, subproduto da mandioca.

Como o HCN nas raízes é liberado durante o processamento, na indústria podem ser utilizadas tanto cultivares de mandioca mansa como brava.

A mandioca industrializada pode dar origem a inúmeros produtos e subprodutos, dentre os quais se destacam a farinha e a fécula, também chamada de amido, tapioca ou goma. Nesse caso, as cultivares devem apresentar alta produção e qualidade do amido e da farinha. (FUKUDA; OTSUBO, 2003)

De maneira distinta dos cereais, o desenvolvimento das raízes tuberosas de mandioca se dá juntamente com a parte aérea (caule, pecíolo e folhas) durante todo o ciclo, ocasionando uma demanda simultânea de assimilados para o desenvolvimento da parte aérea e das raízes, que competem entre si. O rendimento de raízes tuberosas é, deste modo, dependente do saldo de carboidratos, e da capacidade de dreno das raízes em atrair e acumular carboidratos na forma de amido (WILLIAMS, 1972; ENYI, 1972).

As épocas mais indicadas para as colheitas da mandioca são aquelas em que as plantas se acham em "período de repouso", ou seja, quando, pelas condições de clima (temperaturas mais baixas e quase nenhuma chuva), as plantas já derrubaram as folhas, atingindo o máximo de produção de raízes e de reservas de amido. No Estado de São Paulo, os melhores meses para esse fim são os de maio a agosto.

Disponível em:< <http://www.criareplantar.com.br/agricultura/mandioca.php?tipoconteudo=texto&idconteudo=1386>> Acesso em: 29 de setembro 2010

As cultivares de mandioca apresentam adaptação específica a determinadas regiões e dificilmente uma mesma cultivar, ou seja, variedade se comporta de forma semelhante em todos os ecossistemas. Um dos motivos para isso é o grande número de pragas e doenças que afetam o cultivo, restritas a determinados ambientes. Isso justifica, em parte, a grande diversidade de cultivares utilizados pelos agricultores de mandioca do Brasil. Um dos trabalhos pioneiros no Brasil, quanto ao melhoramento genético da mandioca, teve início, em São Paulo, com a criação, em 1935, da Seção de Raízes e Tubérculos do Instituto Agrônomo (IAC). (FUKUDA; OTSUBO, 2003)

As variedades de mandioca IAC 13 e IAC 14 desenvolvidas pelo Instituto Agrônomo de Campinas foram produzidas a partir da seleção de uma população de 180.000 clones formadas pela recombinação de nove variedades elite: SRT 1 Vassourinha, SRT 59 Branca de Santa Catarina, SRT 1105 Mico ou Roxinha, SRT 1099 Taquari, SRT 1198 Engana Ladrão, IAC 14-18, IAC 12-829, SRT 1139 Aipim Bravo e IAC 105-66. Estas variedades, em especial a IAC13, clone 44-82, adaptada a solos de baixa fertilidade, apresenta uma produtividade média de raízes 12% superior às demais e é mais indicada para a produção de farinhas.

Disponível em: <<http://www.iac.br/Cultivares/Folders/Mandioca/IAC13.htm>> Acesso em: 27 de setembro 2010.

2.1.4 Resíduos da mandioca

Os resíduos do processamento da mandioca são partes constituintes da própria planta que são gerados em função do processo tecnológico adotado. A qualidade dos resíduos é determinada por fatores como o cultivar, a idade da planta, tempo após a colheita, tipo e regulação de equipamentos. O resíduo sólido constituído de farelo, bagaço, casca, descarte da mandioca constitui a parte fibrosa da raiz onde se encontra a fécula não aproveitada no processo de produção da Fécula e da Farinha. (CEREDA, 1994).

É um descarte industrial tóxico para o meio ambiente, pois junto com o farelo é dejetado cianeto, composto orgânico presente na mandioca (CEREDA, 1994). Na produção de 1 tonelada de fécula, 17% de fécula são descartadas junto com o resíduo sólidos. (ABAM, 2004)

O farelo de mandioca é quase que totalmente composto por fécula e fibra. Os dois componentes perfazem, em média, 99% do farelo nas indústrias de fécula e 90% do farelo nas indústrias de farinha. Porém, o farelo das indústrias de fécula tem praticamente o dobro da fibra do farelo das indústrias de farinha de mandioca. A diferença observada é consequência

do processo diferencial de produção de fécula e de farinha de mandioca. Na produção de fécula, as raízes são raladas para liberar os grânulos de amido contido nas células, seguidas de lavagens sucessivas para sua extração máxima, ficando, no bagaço, apenas o amido firmemente ligado ao material fibroso. Na produção de farinha de mandioca, as raízes são raladas com objetivos granulométricos, ou seja, reduzi-la a grânulos que permitam fazer a farinha; a massa ralada é prensada apenas para eliminar o excesso de água, sendo em seguida esfarelada e peneirada para ser levada ao forno. O resíduo retido nas peneiras é o farelo, portanto formado principalmente por pequenos pedaços de raízes com tamanho superior a malha das peneiras e fibras originárias do sistema vascular das raízes. (BLANCO-METZER; VALLE, T.L, 2007)

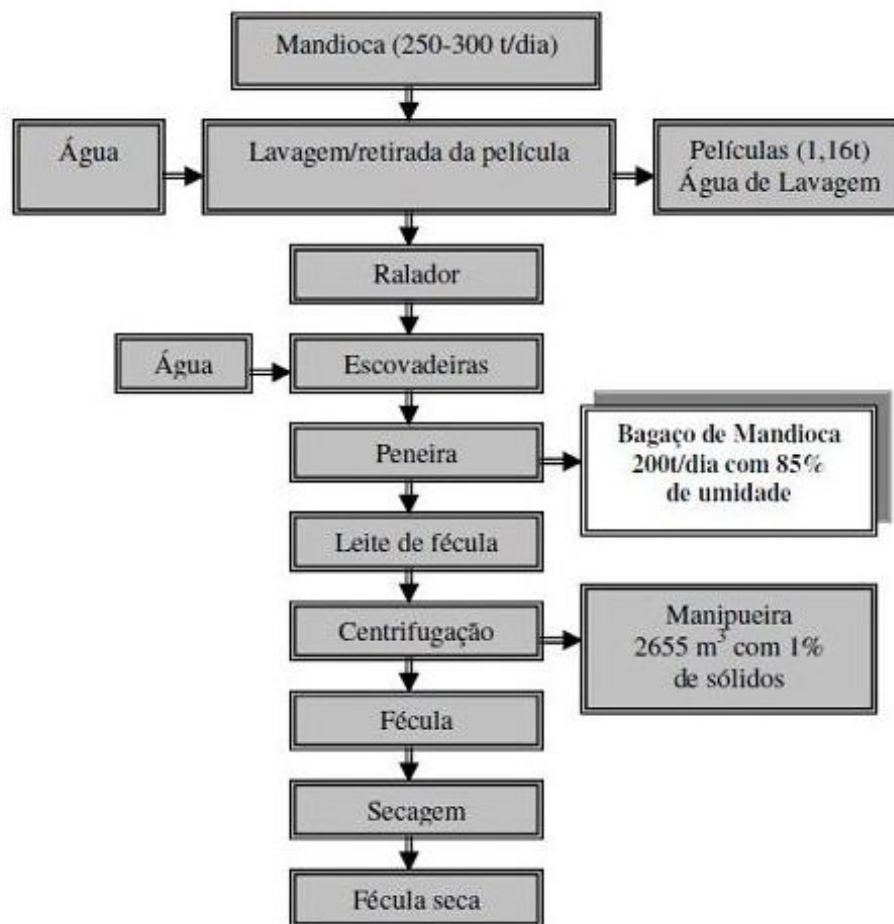
A Tabela 1 apresenta a composição química do farelo seco da mandioca no processo de produção da fécula, segundo literatura de referência

Tabela 1 – Composição química do farelo de mandioca seco

Composição (massa seca – m.s)	CEREDA (1994)	BRAMORSKI e tal. (1998)	PALMA (2003) Peso por peso (%p/p)
Umidade (%)	9.52	13.91	4.97
Cinzas (g/100 m.s.)	0.66	3.07	1.50
Lipídios (g/100 m.s.)	0.83	0.14	0.22
Proteínas (g/100 m.s.)	0.32	1.56	1.67
Fibras (g/100 m.s.)	14.88	42.04	-----
Amido (g/100 m.s.)	63.85	51.27	51.02

A Figura 9 apresenta um esquema ilustrativo do processamento de raízes de mandioca na produção de Fécula, sinalizando também a produção de farelo da mandioca.

Figura 9 – Processo de obtenção da fécula da mandioca



Fonte: PANDEY et al., (1992)

2.1.5 Aproveitamento do farelo da mandioca

Estes resíduos possuem vantagens biotecnológicas devido ao seu baixo teor de cinzas (1,44%) e possuir grandes quantidades de amido remanescente do processo com carboidratos. (SOCCOL; VANDERBERGUE; LEBEAULT, 2000)

Existem possibilidades de transformar os resíduos sólidos da extração do amido da mandioca em produtos nobres e de alto valor agregado. Exemplos de reaproveitamento do subproduto da mandioca são: obtenção de Glicose e etanol, produção de amilase, xilanases, ácido cítrico, aromas e excipiente de comprimidos. (BRAMORSKI et al., 1998; SOCCOL et al., 2000; PALMA, 2003; CASTRO, 2003)

2.1.6 Aplicação do amido

O amido é um “commodities” e como tal seu uso é regulado pelo preço. Na América latina o milho ainda domina o mercado de amido, seguido pelo amido de mandioca processado principalmente no Brasil. (CEREDA; VILPOUX, 2004)

Devido ao baixo custo o amido tem sido tradicionalmente utilizado pela indústria de alimentos como ingrediente calórico e como melhorador das propriedades funcionais em sistemas alimentícios. É utilizado para alterar ou controlar diversas características como textura, aparência, umidade, consistência e estabilidade no armazenamento (shelf-life). Pode também ser usado para aglutinar ou desintegrar; expandir ou adensar; clarear ou tornar opaco; reter a umidade ou inibi-la; produzir textura lisa ou polposa e coberturas leves ou crocantes. (CEREDA et al., 2001).

Na indústria farmacêutica o amido é usado como um excipiente principalmente em formulações orais de formas farmacêuticas sólida, onde ele é utilizado como aglutinante, diluente, e desintegrante. (RAVEN; EVERT; CURTIS, 2007)

Exemplo de aplicação do amido modificado com importante valor industrial refere-se a purificar e utilizar alto teor de amilose reticulada (ligação cruzada) como matrizes reticuladas em formas farmacêuticas sólidas, tornando-se um excipiente de liberação lenta de fármacos. (MULHBACHER et al., 2001)

O amido, além de ser empregado, frequentemente, nas indústrias de alimentos, de cosméticos, farmacêutica, de papel e têxtil, vem sendo utilizado também como material termoplástico em aplicações tais como: embalagens, potes para plantio, pratos e talheres descartáveis (WANG, YANG; WANG, 2003; SCOTT, 1995). O amido é uma alternativa viável para este fim, devido a sua biodegradabilidade, baixo custo e alta disponibilidade. (CHANDRA; RUSTGI, 1998)

2.2 Produção de comprimidos

O projeto de produção de comprimidos tem por objetivo a liberação de quantidades adequadas do fármaco no tempo e no local planejado. O mesmo deve fornecer um produto com aspecto perfeito, que esteja livre de defeitos físicos, e com volume, aparência e peso uniformes e mecanicamente resistentes.

Um grande paradoxo no desenvolvimento de comprimidos é a relação entre resistência mecânica e a desintegração. Se por um lado os comprimidos devem ser mecanicamente resistentes para suportar o estresse físico do processo de compactação, embalagem e

transporte, por outro lado ele deve ser capaz de desintegrar rapidamente em meio biológico. Contudo, esta máxima não se aplica para comprimidos de liberação modificada.

Muitas vezes, o conjunto de objetivos na produção de comprimidos é conflitantes. Um projeto de produção de comprimidos que enfatize apenas a questão terapêutica pode resultar em um produto comercialmente inadequado. O projeto de fabricação que enfatize apenas o aspecto comercial pode resultar em um produto terapeuticamente ineficaz. Meyer e colaboradores (1974) avaliaram 14 medicamentos à base de furantoína e constataram que todos atendiam aos requisitos físicos dos formulários oficiais. No entanto, a biodisponibilidade era significativamente diferente em todos os produtos.

Os processos envolvidos na produção dos comprimidos também podem influenciar a dissolução e a biodisponibilidade. Comprimidos obtidos por compressão direta, granulação via seca ou via úmida respectivamente, podem apresentar comportamentos “in vitro” de perfil de dissolução diferente. Aspectos como forma e condições de secagem do granulado, tempo de mistura ou agitação, velocidade e força de compressão também podem alterar significativamente o desempenho da forma farmacêutica no organismo. (MANADAS; PINA; VEIGA, 2002)

Nesse sentido, é relevante destacar que com o aparecimento no mercado de excipientes com características especiais de compressibilidade, as empresas tendem a substituir o processo de granulação via úmida pela compressão direta. Entretanto, no caso de medicamentos já registrados e comercializados, essa alteração deve ser cuidadosamente avaliada quanto ao possível impacto nas características de dissolução e biodisponibilidade. (SHARGEL; YU, 1999).

Os comprimidos são apropriados para produção em grandes escalas, e apresentam o menor custo de fabricação entre as formas farmacêuticas de uso oral. Não obstante, os comprimidos são as formas farmacêuticas que apresentam as melhores propriedades combinadas, tanto química e microbiológica como física, o que lhes garante maior estabilidade e maiores prazos de validade. Os custos da embalagem dos comprimidos são, relativamente, inferiores aos de outras formas farmacêuticas. A identificação individual de cada unidade de dose facilita a identificação, minimiza erros de dosagem e pode ser facilmente realizada.

Os compostos químicos dificilmente podem ser compactados isoladamente, técnica de compactação direta, e ainda reunir todas as qualidades biofarmacotécnicas necessárias para alcançar alto desempenho técnico e terapêutico. A fabricação de comprimidos exige planejamento racional, uso de múltiplos adjuvantes e equipamentos adequados para o

processo de mistura, granulação e, principalmente, compactação, e que de certa forma possui como desvantagem o aumento do custo no processo de produção das formas farmacêuticas sólidas.

2.2.1 Formulação de comprimidos

As propriedades físicas esperadas dos comprimidos estão diretamente relacionadas com o efeito terapêutico desejado. Para alcançar estas propriedades a formulação de comprimidos envolve a escolha de vários adjuvantes. Os excipientes têm funções diferentes no desenvolvimento de um comprimido. Ora os excipientes são usados como diluentes, agregantes, absorventes de umidade ou lubrificantes, ora são utilizados como desintegrantes, alcalinizantes, molhantes, etc.

Na produção de comprimidos os excipientes exercem, muitas vezes, mais de uma função. Um diluente solúvel incorporado numa formulação de comprimidos funcionará também como desintegrante, reduzindo o tempo de desintegração e liberação do fármaco e, provavelmente, antecipando o efeito terapêutico.

2.2.2 Tecnologia de produção de comprimidos

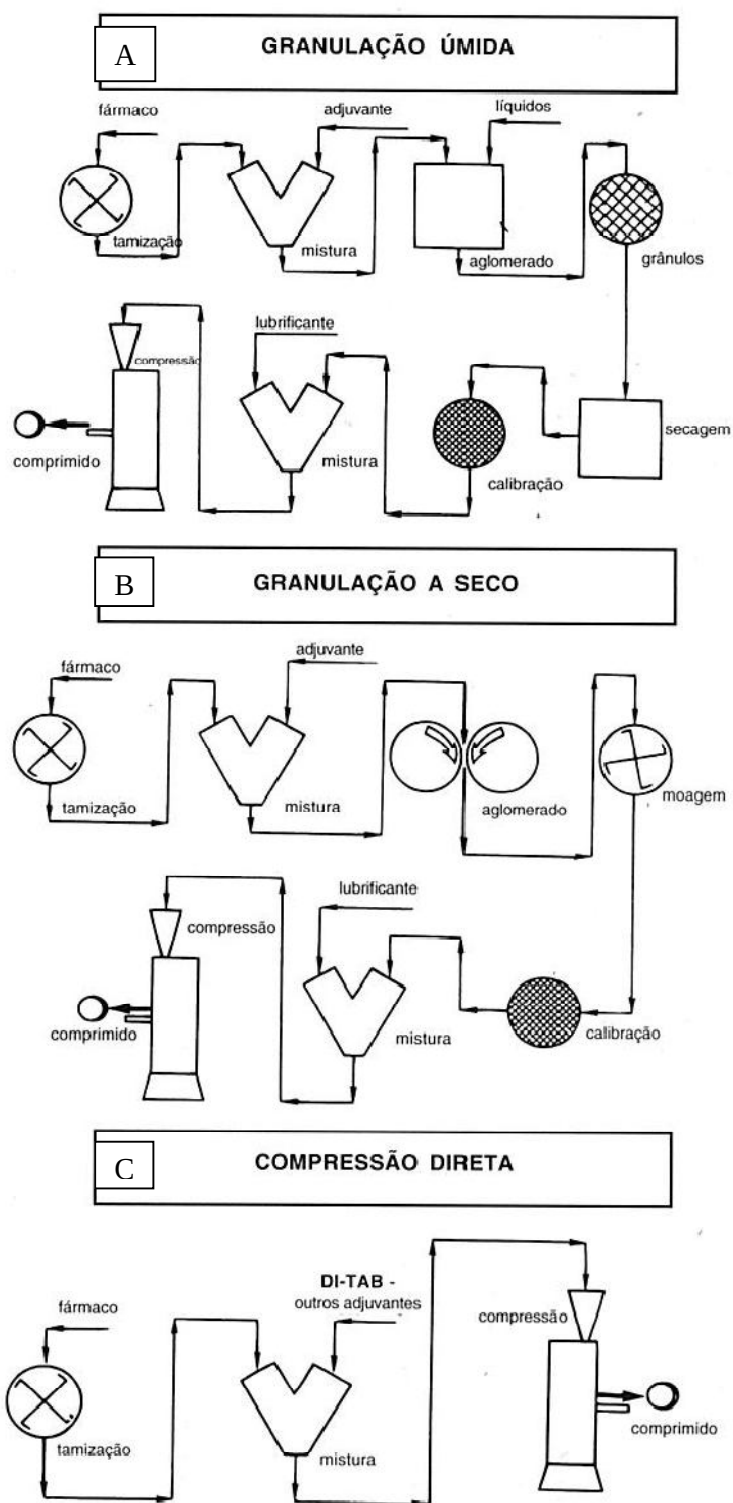
As propriedades físico-químicas dos fármacos e excipientes que compõem as formulações de comprimidos influenciam decisivamente o comportamento de compactação do sistema particulado (NARAVAN; HANCOCK, 2003). Considerando que, em muitos casos, a quantidade de fármaco presente na formulação é menor que a do excipiente (PIFFERI et al., 1999), as propriedades dos excipientes devem predominar no comportamento de compactação durante o processo de obtenção de comprimidos. A distribuição de tamanho de partícula dos materiais particulados afeta vários processos e parâmetros, como compressão, mistura, fluxo das partículas, peso, tempo de desintegração, dureza, friabilidade, velocidade de dissolução e biodisponibilidade. (VEESLER et al., 1992; YAJIMA et al., 1996). Para as substâncias que sofrem extensiva deformação plástica, o tamanho original da partícula deve ser particularmente importante.

As propriedades de fluxo do material apresentam, particularmente, influência sobre as operações industriais envolvidas no processamento de formas farmacêuticas sólidas como tamisação, mistura, granulação e compactação, enquanto a densidade influencia a compressibilidade, a porosidade e a dissolução dos comprimidos. (BANKER; ANDERSON, 2001). Conjuntamente, as referidas propriedades podem influenciar decisivamente as

características físicas dos comprimidos produzidos, como homogeneidade de peso, friabilidade, dureza e desintegração. (MARSHALL, 2001)

Os três métodos básicos para a preparação de comprimidos são o método de granulação úmida, o método de granulação a seco e o método de compressão direta. A Figura 10 apresenta esquemas de cada uma delas. (ANSEL et al., 2000)

Figura 10 – Esquema dos três principais métodos de produção de comprimido: Granulação úmida (A), granulação seca (B), compressão direta (C).



Fonte: (ANSEL et al., 2000)

2.3 Processo de compressão

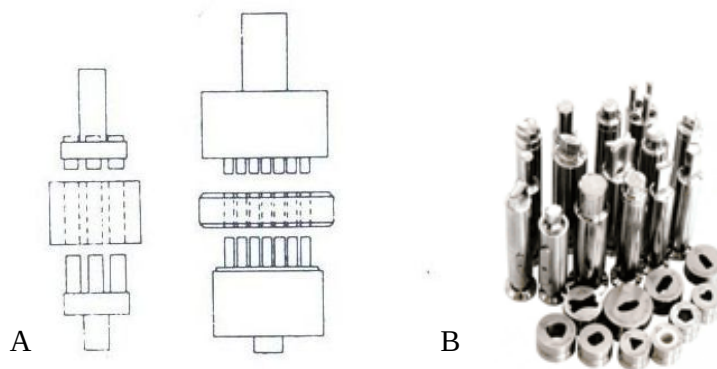
O processo de compressão requer máquinas capazes de exercer grande pressão para compactar o material em pó ou granulado, com matrizes e punções, (Figura 11A).

Os punções podem ser de secção circular ou apresentarem outras formas, como triangular, quadrangular, oval, poligonal, entre outras.

Os diâmetros e formas dos comprimidos são determinados pelas matrizes e punções usados em sua compressão, (Figura 11B).

Habitualmente reservam-se os punções circulares para a obtenção de comprimidos destinados a uso interno, enquanto que os punções de secção angular são preferidos para medicamentos destinados a serem usados para aplicação externa. Este princípio, defendido por Frendernburg, não sofreu ainda ratificação internacional. (LACHMAN et al., 2001; PRISTA et al., 2003). Provavelmente esta prática se deve ao fato de que comprimidos na forma circular são mais fáceis de deglutir.

Figura 11 – Disposição da matriz e punções superiores e inferiores 11A e seus diferentes diâmetros e formatos 11B



Fonte: (PRISTA et al. 2003)

A superfície compressor pode também ser escavada (Punções Côncavos). As matrizes, que também são de aço inoxidável, podem apresentar-se revestidas por carbonato de tungstênio, material que as torna muito mais resistentes, mas que também lhes eleva consideravelmente o preço.

O diâmetro dos punções deve estar relacionado com o peso dos comprimidos a obter.

No caso dos punções serem escavados deve observar-se, ainda, uma relação entre o seu diâmetro e a sua curvatura, (Tabela 2). (PRISTA et al., 2003)

Tabela 2 – Relação entre o peso dos comprimidos e o diâmetro dos punções

Peso dos comprimidos em gramas	Diâmetro dos punções em milímetros
De 0.06 a 0.10	6
>> 0.10 a 0.12	7
>> 0.12 a 0.15	8
>> 0.15 a 0.20	9
>> 0.20 a 0.30	10
>> 0.30 a 0.40	11
>> 0.40 a 0.55	12
>> 0.55 a 0.70	13
>> 0.70 a 0.80	14
>> 0.80 a 0.90	15
>> 0.90 a 1.00	16

Fonte: (PRISTA et al., 2003)

São conhecidos dois tipos de máquinas de comprimir comumente empregadas na produção de comprimidos: as máquinas excêntricas ou alternativas, e as máquinas rotativas ou rotatórias. Em trabalhos de pesquisa e de desenvolvimento são usadas máquinas de comprimir (prensas) como equipamentos avançados, para avaliação das propriedades de compressão de materiais particulados e previsão da passagem de escala (“scale up”) sobre as propriedades dos comprimidos formados (passagem de escala corresponde à troca por um equipamento de maior porte para a realização de certa operação em escala de maior produção). (AULTON, 2005)

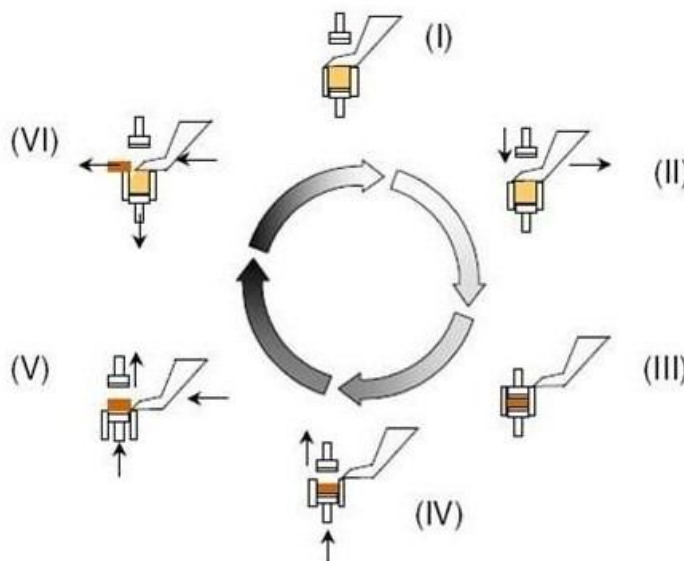
As máquinas de excêntrico ou alternativas nos modelos mais simples são constituídas por dois punções, um inferior e outro superior, por uma câmara de compressão ou matriz, cujo fundo é formado pelo punção inferior, e por uma peça móvel distribuidora do pó.

O número de punções é muito variável, havendo máquinas com 10 ou mais punções (5 inferiores e 5 superiores) e, como se compreende, o diâmetro destes punções variam em razão inversa com os seu números.

Em média, a pressão necessária para obter um comprimido varia entre 150 a 200 MPa. As máquinas de excêntrico são susceptíveis de exercerem pressões muito superiores, o que traduz a sua potência. Há frequentemente, máquinas cuja potência é de 40-50 toneladas. Este sistema excêntrico (movimento vertical alternativo do punção superior) foi escolhido porque é o único, neste tipo de máquina, que permite uma rapidez de cadência suficiente para um rendimento interessante.

A Figura 12 ilustra o movimento dos punções e distribuidor durante o processo de compressão em máquina excêntrica: (I) alimentação; (II) compactação; (III) compressão; (IV) ejeção; (V) expulsão; (VI) pré-alimentação.

Figura 12 – Etapas do processo de compressão em máquinas excêntricas



Fonte: (PETROVICK, 1999)

A máquina de comprimir rotativa (também chamada de máquina de comprimir de estações múltiplas) foi desenvolvida para aumentar o rendimento de produção de comprimidos. Essas máquinas são empregadas, principalmente, durante a passagem da escala, na etapa final da fase de formulação e na produção em ampla escala. Volumes de produção superiores a 10 mil comprimidos por minutos podem ser alcançados com este equipamento (AULTON, 2005). Uma máquina rotativa pode chegar a ter 2 a 3 distribuidores e 40 jogos de punções e matrizes. As matrizes são montadas circularmente na mesa ou platô e, junto com os punções, giram durante a operação da máquina, de tal modo que uma matriz estará sempre associada a um par de punções, ocorrendo cerca de 10 voltas por minuto (15 a 20 em alguns casos). A potência dispendida é menor do que nas máquinas alternativas, sendo habitualmente de 5 a 10 toneladas. (AULTON, 2005; LACHMAN et al., 2001)

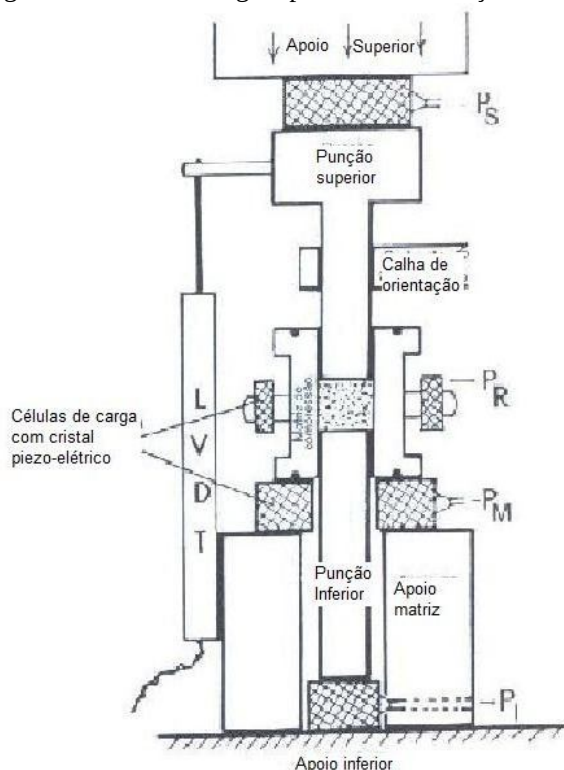
2.3.1 Prensa hidráulica instrumentada

A maioria dos estudos sobre os fundamentos físicos de compressão tem sido efetuados em máquinas de excêntricas ou mesmo em estações de compressão isolados montados numa prensa hidráulica. (LACHMAN et al., 2001)

O interesse em usar uma máquina de comprimir com uma única estação durante o desenvolvimento de formulações, que são para ser processadas em máquinas de comprimir com várias estações, é bastante limitado. A sensibilidade da formulação a ser testada em relação à velocidade de aplicação da pressão deve ser determinada por compressão a

velocidades diferentes e por controle das alterações das propriedades dos comprimidos. Devido a este efeito da aplicação da pressão muitos investigadores têm preferido instrumentar os punções e as matrizes efetuando experiências de compressão usando estes conjuntos em combinação com equipamentos de compressão/tensão. Por exemplo, a montagem apresentada na Figura 13, permite controlar todas as forças que atuam sobre o sistema bem como o deslocamento do punção. (LACHMAN et al., 2001)

Figura 13 – Diagrama de uma montagem para instrumentação de um punção e de uma matriz



Fonte: (LACHMAN et al., 2001)

Assim, este sistema apresenta todas as vantagens de utilização de uma máquina de estação única continuando a apresentar o mesmo movimento de uma máquina rotativa. Estes conjuntos de punções e matrizes podem ser removidos da máquina excêntrica e montados numa prensa mecânica de compressão/tensão. O sistema contém uma representação precisa do ciclo de compressão da máquina de compressão num microprocessador o qual, por outro lado, controla o movimento dos punções isoladamente, (através de implantação de transdutores) de forma que reproduz o perfil exato da pressão aplicada pela máquina de comprimir. Dispositivos como estes facilitam os estudos de compressão para várias velocidades de compressão proporcionando um meio adequado para adquirir o máximo de informação para um estudo rápido necessitando de uma quantidade mínima de materiais.

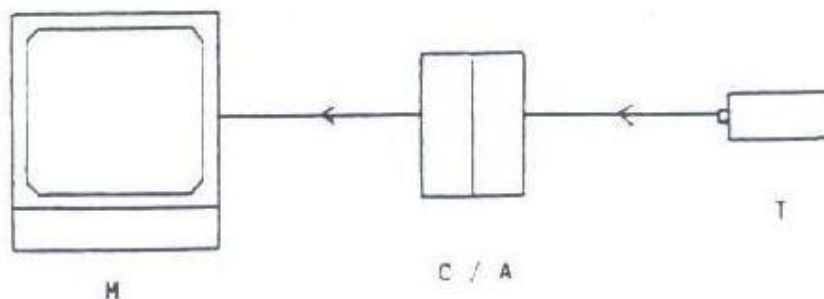
Estes equipamentos são conhecidos como simuladores de compactação. (LACHMAN et al., 2001)

O recurso ao tratamento eletrônico de sinais emitidos permite ainda, para além da determinação das forças máximas de compressão, detectar e registrar os sucessivos valores de força, crescentes e decrescentes, ocorridas durante a preparação de um comprimido (compressão força/deslocamento).

A Figura 14 apresenta um esquema, no qual T é o Transdutor, A o amplificador, C o conversor de sinal e M o computador.

Existem 5 intervalos de tempos diferentes: tempo de consolidação TC; tempo de aplicação da força máxima ou “dwell time”; tempo de contato com a força de compressão TF; tempo de permanência do comprimido na matriz TP; tempo de ejeção TE. (LACHMAN et al., 2001)

Figura 14 – Montagem utilizada no registro e medição das forças de compressão



Fonte: (LACHMAN et al., 2001)

Adaptados pela primeira vez por MARSHALL a este tipo de determinação, os transdutores piezoelétricos, têm sido aceites cada vez mais e constituem, de fato, o método de avaliação das forças de compressão mais utilizado atualmente. Transdutores piezoelétricos são células de cristais piezoelétricos, nomeadamente de quartzo. (LACHMAN et al., 2001)

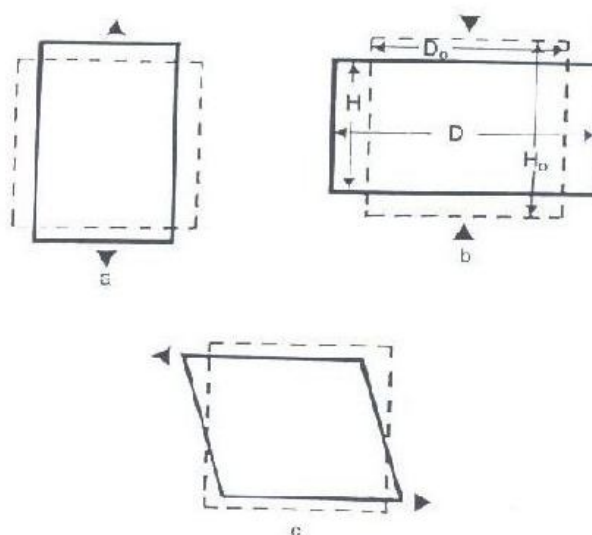
LVDT – Transformador Diferencial Linear Variável - Transdutor de Deslocamento, permite medir o deslocamento progressivo, descendente e ascendente, do punção superior de máquinas alternativas durante um ciclo de compressão, e relacioná-lo com a variação da força exercida durante esse mesmo ciclo. Obtêm-se, assim, as curvas de compressão força/deslocamento que por representarem valores de força exercida pelo punção superior num determinado espaço por ele percorrido, tem sido utilizado para comparar as energias dispendidas durante a preparação de um comprimido, conforme ilustra a Figura 13.

2.3.2 Física da compressão

Deformação é a mudança na forma e tamanho de um corpo quando o mesmo é submetido a forças opostas, verifica-se uma alteração finita na sua geometria a qual depende da natureza da força aplicada. Os tipos de deformação existentes são: Deformação Tensil; Deformação por compressão; Deformação por corte.

O diagrama, Figura 15, ilustra a mudança na geometria (deformação) de um corpo sólido resultando de vários tipos de força aplicada: deformação Tensil (a), deformação por compressão (b) e deformação por corte (c). (LACHMAN et al., 2001)

Figura 15 – Ilustração da compressão e consolidação de sólidos em pó



Fonte: (LACHMAN et al., 2001)

Quando se aplicam forças mecânicas sobre uma mistura de pós verifica-se normalmente uma redução no volume do granel. (PRISTA et. al., 2003)

Na sequência da aplicação da força verifica-se normalmente uma alteração do empacotamento das partículas do pó e, na maioria dos casos, este mecanismo principal que explica a redução do volume do granel no início do processo. A partir de uma determinada carga, o espaço reduzido e o aumento do atrito interparticular impedem qualquer movimento das partículas, tornando mais difícil o rearranjo das partículas, e um aumento da compressão provoca uma deformação dessas partículas em maior ou menor grau. Se por remoção da força aplicada a deformação é reversível, isto é, se o material se comporta como borracha, então se está perante uma deformação elástica (LACHMAN et al., 2001; AULTON, 2005). Todos os sólidos apresentam um componente elástico quando submetidos a uma deformação externa.

Com alguns materiais, tais como ácido acetilsalicílico ou celulose microcristalina, a deformação elástica constitui o principal mecanismo de compressão para a gama de forças normalmente usadas durante a produção de comprimidos, conforme ilustra a Figura 16. (LACHMAN et al., 2001)

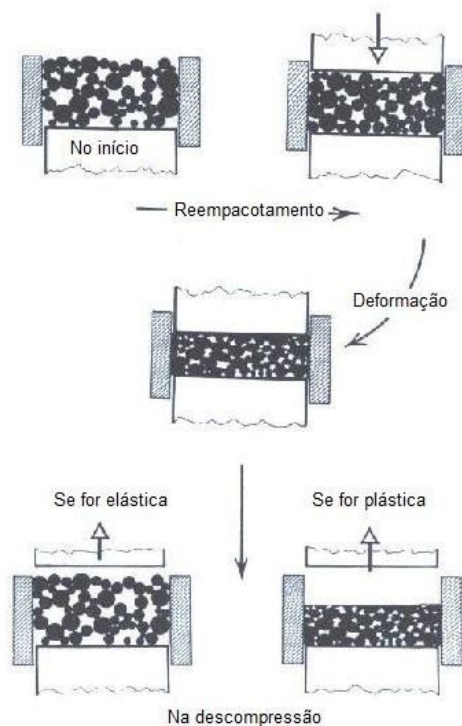
Para outros materiais sólidos, em pó, quando as forças aplicadas ultrapassam o seu limite elástico, ou ponto de cedência, observa-se uma deformação que não é reversível imediatamente após a remoção da força. A redução do volume do granel destes materiais resulta numa deformação plástica com um escoamento viscoso das partículas as quais são obrigadas a passar entre os espaços vazios, ou seja, as moléculas movimentam-se ao longo de planos de deslizamento dentro das partículas. (LACHMAN et al., 2001; AULTON, 2005)

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, que ocorrem 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; VANDER VOORTMAARSCHALK; 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 à deformação plástica. (WRAY, 1992; Hiestand et al., 1977)

A medida da força mecânica aplicada e a análise do deslocamento dos punções têm demonstrado ser uma das principais ferramentas utilizadas na análise dos processos de compactação e consolidação de pós e grânulos. Um grande número de equações matemáticas têm sido propostas, com o objetivo de avaliar os mecanismos de densificação e consolidação envolvidos durante a compressão de materiais sólidos particulados. Uma visão geral destas equações, assim como a discussão dos principais processos físicos e químicos envolvidos na compressão podem ser encontrados nos trabalhos de Soares; Petrovick (1999), Santos et al. (2006) e Angiolucci, (2010).

Figura 16 – Diagrama do efeito da força de compressão sobre o leito de pó

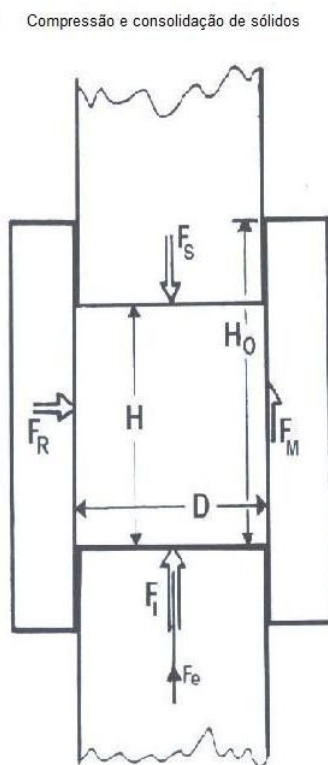


Fonte: (LACHMAN et al., 2001)

2.3.2.1 Forças presentes nos punções e matrizes no processo de produção de comprimidos

Força Axial Superior (FS) é a força aplicada ao punção superior; Força Axial Inferior (FI) é proporção da FS aplicada ao punção inferior. Quando o material não está livre para se expandir no plano horizontal, pois é impedido pela matriz, desenvolve uma força perpendicular à superfície da parede da matriz chamada Força Radial; (FR). A passagem do material a ser processado contra a parede da matriz resulta num atrito, ocasionando a Força de Fricção ou Atrito (FM) A Figura 17. ilustra as forças envolvidas no processo de compactação de formas farmacêuticas sólidas.

Figura 17 – Diagrama de um corte de um conjunto de punções e matriz, usado para a realização do estudo de compactação



Fonte: (LACHMAN et al., 2001)

Em regra, a força global de uma máquina é definida em função da pressão exercida ao nível do punção superior. Essa pressão (F_s) distribui-se sobre a matriz e suas paredes, onde exerce forte atrito, atuando por fim, sobre o punção inferior. Como este se encontra fixo nas máquinas de excêntrico, constitui um plano de resistência que exerce uma força igual, mas de sentido oposto. Assim, é compreensível que o comprimido resultante apresente zonas onde a pressão foi mais forte e outras onde a pressão incidiu com menos intensidade. Deste modo, na prática, trabalhando-se com máquinas de excêntrico, obtêm-se comprimidos em que zonas de alta pressão se situam à periferia e na sua parte central. (LACHMAN et al., 2001)

2.3.2.2 Aplicações da máquina de compressão instrumentada em estudos de densificação de insumos farmacêuticos

Através da instrumentação de máquinas de comprimir é possível controlar o processo durante a produção e avaliar o perfil compressional dos produtos, pois permite avaliar tanto o parâmetro de plastoelasticidade, bem como as características do comprimido obtido (dureza,

desintegração, etc.), problemas tais como descabeçamento, laminação e variação no peso dos comprimidos são consequências da recuperação elástica. (VOGEL; SCHMIDT, 1993, WRAY, 1992)

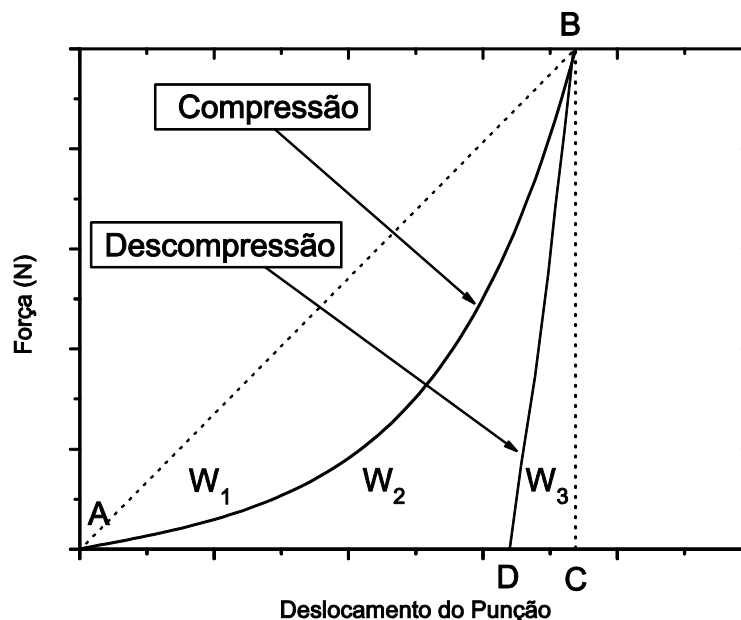
Os perfis de compressão, descritos como observáveis (força de compressão, deslocamento do punção) podem ser utilizados como impressões digitais de formulações e ajudar a detectar problemas que possam ocorrer durante a produção. (HOLBLITZELL; RHODES, 1990; YLIRUUSI et al., 1997)

A força é o parâmetro mais importante envolvido no processo de compressão. A força aplicada está diretamente relacionada à dureza, friabilidade e também aos fenômenos de “capping” e laminação.

A área sob a curva da força em função do deslocamento representa o trabalho ou a energia gasta na produção do comprimido, conforme ilustrado na Figura 18.

A curva de força-deslocamento tem alguma aplicação no desenvolvimento farmacêutico como indicador da capacidade compressional de complexos farmacêuticos, incluindo a avaliação das características de elasticidade de materiais a partir da curva de descompressão. Também pode ser empregada como modo de monitorar o comportamento de compressão de uma substância, a fim de documentar e avaliar a reprodutibilidade entre lotes. (SOARES; PETROVICK, 1999)

Figura 18 - Representação esquemática da curva força-deslocamento do punção superior



Fonte: Adaptada de Vachon e Chulia (1999)

No gráfico da Figura 18, a área ABC delimitada pelas linhas pontilhadas, representa a energia ideal ou máxima segundo Vachon e Chulia (1999), envolvida na produção do compacto ($W_{\text{máx}} = W_1 + W_2 + W_3$). A origem neste gráfico representa o ponto em que o punção entra em contato com o material no interior da matriz de compressão. A energia máxima pode ser dividida em três partes. W_1 é a energia necessária para promover o empacotamento das partículas apenas por rearranjo, W_2 é o trabalho necessário para a formação do comprimido e W_3 é o trabalho decorrente da recuperação elástica do compacto (SOARES; PETROVICK, 1999). A parte da energia gasta no processo de compressão recuperada durante a fase de descompressão aparece quando deformações de origem elástica estão presentes. Estas deformações fazem com que o volume do compacto tenha um pequeno aumento, contribuindo para a diminuição do trabalho total ($W_T = W_2 + W_3$). O trabalho na descompressão (W_3) está representado na Figura 18 pela área DBC e, deve ser descontado do trabalho total, a fim de se obter o trabalho líquido (W_2), para a produção do compacto. Rigorosamente, este trabalho só pode ser considerado como sendo o líquido, se descartarmos o trabalho necessário para vencer as forças de atrito, que atuam entre a parede interna da matriz e os punções. Como este trabalho é de difícil quantificação, geralmente não é incluído nos cálculos. Alguns autores propõem que se denomine este trabalho como trabalho aparente líquido ao invés de trabalho líquido (ALDERBOR; NYSTRÖM, 1996). Além dos trabalhos apresentados na Figura 18,

outro gasto de energia, geralmente não levado em consideração nos cálculos, mas que pode, segundo Führer e Parmentier (1977), chegar a 90% da energia gasta no processo de compressão, é a produção de calor. O calor envolvido nesta etapa pode ser medido usando-se técnicas de calorimetria, mas geralmente não é levado em consideração, devido a dificuldades inerentes envolvidas na obtenção destes dados.

O valor absoluto do trabalho líquido (W_2), que é numericamente igual à área ABD, delimitada pela curva sólida na Figura 18, depende da força máxima aplicada, pois quanto maior a força, maior será este trabalho. Para superar esta dificuldade, alguns autores como Dürr, Hansen e Harwalik (1972) têm proposto o uso de razões entre as diferentes áreas mostradas no gráfico da Figura 18. De acordo com Dürr, Hansen e Harwalik (1972), a área indicada por W_1 deve ser a menor possível e a razão das áreas $(W_2+W_3)/W_1$ e W_2/W_3 deve ser a maior possível. Stamm e Mathis (1976) usaram métodos similares para definir um coeficiente de plasticidade (CP) para a formulação. Segundo Stamm e Mathis (1976), o coeficiente CP foi definido como a razão $100W_2/(W_2+W_3)$, isto é, a razão entre o trabalho necessário para produzir o compacto dividido pelo trabalho total. Valores altos para CP indicam que uma grande parte da energia foi usada num processo de deformação irreversível do material que irá formar o comprimido. Exemplos de valores de CP encontrados para Manitol e Avicel® PH101, foram 58.2 e 94.1 respectivamente.

A medida de força e deslocamento dos punções tem demonstrado ser uma ferramenta de grande valor para análise dos perfis de redução do volume de pós e a força aplicada. Um grande número de equações matemáticas tem sido desenvolvido com o objetivo de avaliar os mecanismos de densificação e consolidação envolvidos durante a compressão de materiais sólidos, entre elas podemos citar a equação de Heckel e Walker. (MACLEOD, 1983; ÇELIK, 1992)

Walker (1923) observou uma relação logarítmica entre a pressão aplicada e o volume relativo do compacto. O volume relativo é definido como o inverso da densidade relativa ($V_r=1/\rho_r$). O conhecimento de como o volume relativo varia com a pressão aplicada permite uma análise do grau de empacotamento da formulação. A redução do volume é sempre acompanhada de deformações do tipo elástica e/ou plástica. Em alguns casos ocorrerá também o processo de fragmentação das partículas que compõem a formulação, resultando em partículas menores, que encontrarão novas posições no interior da matriz, contribuindo para um maior e mais fechado empacotamento. O processo de redução do volume consome energia (processo endotérmico), pois ao aproximar as partículas, aumenta-se a área de superfície disponível capaz de formar ligações intermoleculares, contribuindo assim para a

formação do comprimido. Por outro lado, os processos envolvidos na formação das ligações interparticulares, são inerentemente exotérmicos, liberando energia e que, após a ejeção do comprimido da matriz, irá influenciar o nível de “capping” ou laminação, que os comprimidos estarão sujeitos. A redução de volume que um determinado material experimenta depende além das propriedades físico-químicas do mesmo, dos fatores temperatura e da rapidez do processo de compactação. (ALDERBORN; NYSTRÖN, 1996)

A equação de Heckel (1961a, 1961b) corresponde a equação mais empregada nos estudos de compactação farmacêutica, a qual considera que a redução dos espaços vazios (porosidade) obedece uma cinética de primeira ordem com a aplicação de pressão.

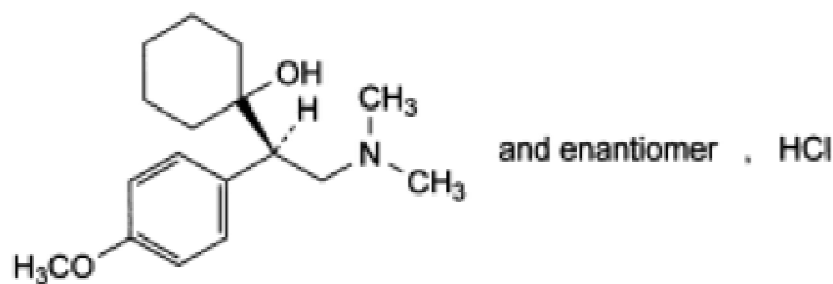
O conhecimento da porosidade de um material sólido pode fornecer informações relevantes quando o objetivo é conduzir estudos da desagregação das multi-unidades, dissolução, adsorção e difusão de substâncias ativas. No que se refere especificamente aos comprimidos, a determinação da porosidade é um importante 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.

2.4 Cloridrato de Venlafaxina

O Cloridrato de Venlafaxina (VFL) (1-[2-(dimetilamino)-1-(4-metoxifenil) etil] ciclohexanol hidrocloridrato, é um fármaco antidepressivo que atua como inibidor da recaptação dos neurotransmissores serotonina e noradrenalina (IRSN). (BRITISH PHARMACOPOIEA, 2009)

A molécula de VFL possui um átomo de carbono assimétrico conferindo estereoisomerismo, conforme ilustração da Figura 19. Estereoisômeros são isômeros cujos átomos ou grupo de átomos possuem uma distribuição espacial diferente na molécula, mas apresentam as mesmas propriedades químicas e físicas, exceto quanto à rotação específica $[\alpha]$. Entretanto, eles podem apresentar diferenças extraordinárias naqueles fatores que dependem de seu arranjo espacial, mostrando seguidamente diferentes propriedades farmacodinâmicas e farmacocinéticas. (CAREY, 1992; THALL, 1996) Os enantiômeros são estereoisômeros relacionados entre si por uma simetria em relação a um plano. Os enantiômeros apresentam desvios polarimétricos opostos da mesma magnitude: + a (+) e - a (-). (CAREY, 1992). O enantiômero (-) da venlafaxina inibiu “in vitro” a recaptação da noradrenalina e da serotonina, enquanto o enantiômero (+) inibiu primeiramente a recaptação de serotonina. (MUTH et al., 1986)

Figura 19 - Estrutura molecular do Cloridrato de Venlafaxina



Fonte: BRITISH PHARMACOPOIEA, 2009

A VFL é altamente solúvel em água com solubilidade superior a 572mg/ml. (USPTO-20090081286) e esta característica biofarmacêutica lhe confere alta biodisponibilidade. Troy e colaboradores (1997) que estudaram a farmacocinética e biodisponibilidade do VLF administrada por via oral, concluíram que 92% da dose do VLF são absorvidos após administração oral de liberação imediata.

O fármaco venlafaxina possui pKa 9,4 (USPTO-20090081286), caracterizando ser um ácido fraco, por isto é apresentado na forma de sal para melhorar sua dissolução quando em forma farmacêutica sólida. (AULTON, 2005)

Fármacos que possuem grupo amina na sua constituição, como no caso da venlafaxina, são preparados e comercializados também na forma de sal para proteger de processos oxidativos. (COSTA, 2005)

3 OBJETIVOS

Construção e instrumentação de uma máquina de compressão de baixo custo, montada sobre uma prensa hidráulica que utiliza sensores de força e deslocamento dos punções, permitindo assim, a obtenção dos principais parâmetros de interesse da indústria farmacêutica, para o projeto, design e estudo de formas farmacêuticas sólidas compactadas.

Testar a respectiva máquina de compressão usando subprodutos do processo de produção da farinha e da fécula da mandioca, como forma de avaliar a viabilidade do uso destes subprodutos como excipientes farmacêuticos na produção de comprimidos.

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Material

Ácido Acético Glacial PA – Ecibra/ Lote - 18535

Ácido Clorídrico – Gold/ Lote – 30600

Ácido Nítrico PA – Gold/ Lote - 30747

Ácido Sulfúrico PA – Ecibra/ Lote – 15598

Ácido Tricloroacético PA – Dinâmica/ Lote – 36903

Álcool Etílico 95% PA – Ecibra/ Lote – 17528/18173

Amido 1500 – Colorcon/ Lote IN 517075 (doação)

Bicarbonato de sódio PA – Ecibra/ Lote 18494

Biftalato de Potássio PA - Nuclear/ Lote - 08030455

Carboximetilcelulose (sal sódico) - Synth/ Lote 43648

Carvão Ativado – Ecibra/ Lote – 15918

Celite 545 PA – Dinâmica/ Lote - 40299

D – Glicose Anidra (dextrose) PA Synth/ Lote - 120405

Dióxido de titânio – Merck/ Lote K 21853008

Éter Etílico – Ecibra/ Lote - 18173/18595

Farelo proveniente da farinha de mandioca de linhagem IAC 13 - Caio Prado Alimento Ltda – (doação)

Farelo proveniente da fécula da mandioca de linhagem IAC13 - Caio Prado Alimentos Ltda – (doação)

Fenoltaleína - Synth/ Lote - 18486

Fosfato Tricálcio – Riedel-de Haën/ Lote 90466

Hidróxido de Bário PA. 8 H₂O – Ecibra/ Lote - 17571

Hidróxido de Sódio PA (Micropérola) Ecibra/ Lote – 18455

Potássio Sulfato PA – Ecibra/ Lote – 16568

Solução de Fehling A

Solução de Fehling B

Sulfato de Cobre (ico) – CAAL/ Lote 3286

Sulfato de Potássio – Ecibra/Lote 16568

Venlafaxina HCL – Ideal Farma/ Lote VHF 50071109 (pureza 99,32%), Índia

Zinco Metálico Granulado PA – Ecibra/ Lote 16.965

4.2 Equipamento

Autoclave Vertical – Phoenix, modelo AV 50
Balança analítica – Ohaus, AS 200S
Balança eletrônica – Marte, modelo AS 2000C
Banho-maria – Quimis, modelo 334-18
Blocos digestores – Tecnal, modelo - 008/50
Bomba de vácuo – Primatec, modelo 131
Chapa aquecedora - Fisatom, modelo 752 A
Destilador de nitrogênio – Tecnal, modelo Te 036/1
Dissolutor – American Lab, modelo AL 1000
Espectrofotômetro UV-VIS – Shimadzu, modelo 1501
Estufa – Fanem, modelo Orion 515
Estufa com Circulação e Renovação – Marconi, modelo MA 035
Máquina de Compressão Instrumentada - MCU
Máquina fotográfica digital – Canon, modelo Power Shot A620
Microscópio Nikon, modelo E800
Moinho Tipo Wiley – Marconi, modelo MA 340
Mufla – Quimis, modelo 318D21
Paquímetro Digimess, modelo 25A. A02. 014
Peagômetro, - Analyser, modelo pH 300
Peneiras para análise granulométrica – Bertel;
Picnômetro - PICNAU
Purificador de água Purelab, modelo Option- Q
Tamises

4.3 Métodos

As amostras de Ffe e Ffa ilustradas na Figura 20, foram analisadas quanto as suas características organolépticas baseadas na caracterização do amido da Farmacopéia Brasileira 5 ed.(2010)

Figura 20 – Fotografias dos farelos (Ffe) e (Ffa) in natura, respectivamente



Fonte: “Elaboração Própria”

As amostras de Ffe e Ffa foram caracterizadas quanto: porcentagem de umidade, acidez, cinzas totais, lipídios, proteínas, amidos, fibras e determinação do pH, e a metodologia utilizada para estes ensaios físico-químicos foi baseada segundo Instituto Adolfo Lutz (1985).

As amostras de farelos (Ffa) e (Ffe) foram inspecionados isoladamente com relação a suas características organolépticas: aparência, odor e cor. Os farelos foram triturados separadamente em moinho tipo Wiley, o tamis utilizado para passagem dos farelos tinha abertura da malha de 0.850 mm (ABNT/ASTM). Os farelos Ffe e Ffa moídos e tamisados foram fotografados, envolvidos em papel Kraft e acondicionados ao abrigo da luz e umidade. Cada amostra de farelo foi amostrada pelo método de cruz. A amostra do farelo foi espalhada sobre uma bandeja e dividida em quatro partes, no formato de cruz. Após a divisão, os quadrantes opostos foram retirados e os dois outros restantes foram homogeneizados e divididos novamente em formato de cruz. O processo de divisão se repetiu sucessivamente até obter a quantidade de amostra necessária. Ao final do processo foi obtida amostra de 270.0 g de Ffe e 230.0 g de Ffa os quais foram destinados às análises físico-químicas.

4.3.1 Determinação da porcentagem de umidade presente nos farelos da mandioca

Para determinação da umidade dos farelos, através de análise gravimétrica, onde 6.0 g de cada amostra foram colocadas em uma cápsula de porcelana, previamente dessecada e tarada. As cápsulas de porcelanas, contendo as amostras, foram transferidas para uma estufa e mantidas durante 3 horas à temperatura de 105°C. Este procedimento de secagem foi repetido até que amostras tivessem peso constante. O estudo foi feito em triplicata e o resultado a ser apresentado é a média destas informações.

Para determinação da umidade (UR) foi utilizado a equação 1:

$$UR = \frac{N}{P} \times 100 \quad (1)$$

onde **N** é a massa de água perdida na secagem, **P** é a massa da amostra úmida em gramas e 100 é o fator de porcentagem.

4.3.2 Determinação da acidez dos farelos da mandioca

A determinação da acidez das amostras Ffe e Ffa foi realizada por titulação. Na titulação das amostras, 25.0 mL de NaOH 0.1M foram transferidos para uma bureta para serem utilizadas com agente titulante. As amostras de Ffe ou do Ffa foram colocadas em um frasco de erlenmeyer de 125.0 mL e misturados com 50.0 mL de H₂O e 4 gotas de solução alcoólica de fenolftaleína a 1%. A solução de NaOH 0.1 M foi gotejada através da bureta até que a dispersão adquirisse coloração rósea.

Para determinação do grau de acidez foi utilizada equação 2:

$$\text{Acidez} = \frac{V \times f}{P \times c} \times 100 \quad (2)$$

onde, **V** é o volume (mL) da solução de NaOH 0.1 M gasto no processo de titulação, **f** é o fator de correção da solução de hidróxido de sódio 0.1 M, **P** é a massa da amostra em gramas usada na titulação, **C** é uma constante utilizada para a correção de solução de NaOH, para cada concentração de NaOH existe um valor de constante e 100 é o fator de porcentagem.

4.3.3 Determinação de cinzas totais dos farelos da mandioca

Para se determinar o índice de cinzas de uma amostra, a mesma deve ser aquecida a uma temperatura na faixa de 550-570°C e o resíduo produzido é a cinza, a análise foi realizada por gravimetria. (INSTITUTO ADOLFO LUTZ, 1958)

A determinação de cinzas totais das amostras do farelo (Ffe) e do farelo (Ffa) foi realizada separadamente e em triplicata. Para determinação de cinzas totais, 5.0 g Ffe e Ffa foram colocados em cadinhos previamente secos em estufa a 105°C até peso constante. Após este procedimento os cadinhos foram pesados e tarados. As amostras que estavam nos cadinhos foram incineradas utilizando a chama do bico de bunsen. O aquecimento foi mantido até que não ocorresse a liberação de fumaça. Após este procedimento, as amostras foram colocadas em mufla a 550°C por 6 horas. Após este tempo, as amostras foram mantidas na mufla até que a temperatura chegasse a 105°C. Após este procedimento, os cadinhos foram colocados e mantidos no dessecador até temperatura ambiente, sendo finalmente pesados.

Para determinar as cinzas totais foi utilizada a equação 3:

$$\text{Cinzas Totais} = \frac{N}{P} \times 100 \quad (3)$$

onde **N** é a massa de cinzas, **P** é a massa da amostra em gramas e 100 é o fator de porcentagem.

4.3.4 Determinação de Lipídios

Os lipídios são determinados na maioria dos casos, pela extração com solventes orgânicos, pois são compostos orgânicos constituídos de ácidos graxos. Os lipídios são substâncias insolúveis em água e solúveis em solventes orgânicos, tais como éter, clorofórmio e acetona. (INSTITUTO ADOLFO LUTZ, 1958)

A determinação de lipídios das amostras do farelo (Ffe) e do farelo (Ffa) foi realizada separadamente e em triplicata. Os lipídios foram extraídos com éter etílico, sob refluxo em Soxhlet. Uma amostra de 2.0 g de Ffe e Ffa foi colocada em cartucho feito com papel de filtro. Após este procedimento os cartuchos contendo as amostras foram lacrados e colocados individualmente dentro do Soxhlet. O aparelho de Soxhlet foi acoplado na sua parte inferior com um balão de fundo redondo de 500.0 mL, previamente seco em estufa a 105°C até peso constante e posteriormente tarado. O éter etílico foi colocado no sistema através da parte superior do aparelho extrator Soxhlet. Para manter o cartucho imerso em éter e executar a destilação foram utilizados 300.0 ml de éter etílico. A temperatura do sistema foi mantida a 34.6°C durante o período de extração (10 h). Após este de tempo, o balão de fundo redondo foi retirado do sistema. O éter etílico que estava dentro do balão foi todo destilado. Após o processo de extração o balão contendo o lipídio foi colocado em estufa a 105°C por 1 hora e, em seguida, mantido em dessecador até alcançar a temperatura ambiente.

A quantidade de lipídios nos Ffe e Ffa foi determinada utilizando a equação 4:

$$\text{Lipídios} = \frac{N}{P} \times 100 \quad (4)$$

onde **N** é a massa do lipídio extraída, **P** é a massa da amostra em gramas e 100 é o fator de porcentagem.

4.3.5 Determinação de proteínas

A determinação de proteínas é baseada na determinação de nitrogênio, geralmente feita pelo processo de digestão Kjeldahl. O método de digestão Kjeldahl se baseia em três etapas: digestão, destilação e titulação (INSTITUTO ADOLFO LUTZ, 1958). A determinação de proteínas das amostras do farelo (Ffe) e do farelo (Ffa) foi realizada separadamente e em triplicata.

Para a determinação de proteínas, 1.0 g de amostras de Ffe e Ffa foram pesadas e transferidas para os tubos de vidro de borosilicato. Os tubos de vidro contendo as amostras foram acomodados no bloco digestor e misturados com 25.0 mL de ácido sulfúrico e 6.0 g da mistura catalítica (dióxido de titânio anidro : sulfato de cobre anidro : sulfato de potássio anidro, na proporção 0.3 : 0.3 : 6.0). A temperatura do sistema foi gradativamente aquecida até 400°C. Esta temperatura foi mantida até que o material orgânico fosse completamente digerido (± 10 h). A partir deste momento o processo de digestão da amostra se finaliza, transformando o nitrogênio presente na amostra em sal amoniacal.

Após este procedimento, foram adicionados à amostra 10 gotas de solução alcoólica de fenolfataleína a 1% e 1.0 g de zinco em pó. Após este procedimento o tubo contendo a amostra foi colocado no destilador de nitrogênio. Solução de NaOH a 30% foi adicionada cuidadosamente à amostra, até garantir um ligeiro excesso de base, observado pela mudança de cor. O vapor de água produzida pela caldeira do destilador de nitrogênio foi o responsável por aquecer a amostra e arrastar a amônia produzida na reação do sal amoniacal com a solução de NaOH. A amônia liberada passou por refrigerador e condensou em um erlenmeyer de 250,0 mL contendo 25,0 mL de ácido sulfúrico 0,05 M e 3 gotas de solução de vermelho de metila a 1%. O processo de destilação finalizou com a produção de aproximadamente 250,0 mL de destilado.

A titulação foi realizada com 250,0 mL do destilado. Uma solução de vermelho de metila a 1% foi utilizada como indicador e uma solução de NaOH 0,1 M foi utilizada como titulante do excesso de ácido sulfúrico presente no destilado.

A quantidade de proteína foi determinada pela equação 5:

$$\text{Proteínas} = \frac{V \times 0,14 \times f}{P} \quad (5)$$

onde **V** é o volume da diferença entre o volume em mL de ácido sulfúrico 0,05M e o volume em mL de NaOH 0,1M gastos na titulação, **P** é a massa da amostra em gramas, **f** é um fator de conversão e 0,14 é uma constante.

4.3.6 Determinação de Amidos

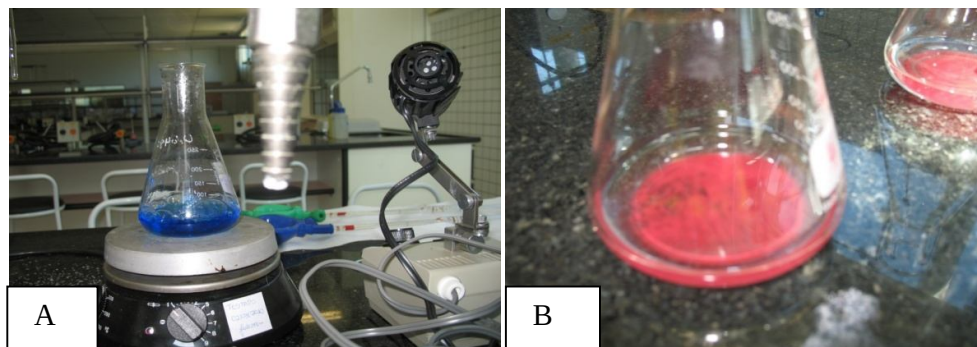
O amido pertence ao grupo de compostos denominado glicídios. Os métodos de determinação de glicídios estão baseados nas propriedades físicas das suas soluções ou no poder redutor dos glicídios. Os métodos de redução dos glicídios resumem em pesar ou titular a quantidade de óxido cuproso precipitado de uma solução de íons de Cu II (cúprico) por um volume conhecido da solução de glicídios ou medir o volume da solução de glicídios

necessário para reduzir completamente um volume conhecido da solução de cobre II. (INSTITUTO ADOLFO LUTZ, 1958)

A determinação de amido das amostras do farelo (Ffe) e do farelo (Ffa) foi realizada separadamente e em triplicata.

Para a determinação de amido, 5.0 g de amostras de Ffe e Ffa foram pesadas e colocadas em cápsulas de porcelanas. A amostra foi tratada com três porções de 20.0 mL de éter etílico sucessivamente, com agitação seguida de decantação da amostra e retirada do excesso do éter etílico do sobrenadante. Após este procedimento a amostra desengordurada foi transferida para um frasco de erlenmeyer de 500.0 mL com o auxílio de 100.0 mL de álcool 70%. O frasco de erlenmeyer contendo a amostra foi agitado e colocado em banho-maria a temperatura de 87°C por 1 hora, utilizando um pequeno funil no gargalo do frasco do erlenmeyer para condensar os vapores. Após este período, o frasco de erlenmeyer foi retirado do banho-maria e resfriado até temperatura ambiente. Após o resfriamento foram adicionados à amostra 50.0 mL de etanol 95%. Posteriormente, a solução contendo a amostra foi filtrada a vácuo utilizando papel de filtro qualitativo. Após este procedimento a amostra retida juntamente com o papel de filtro foi transferida em um frasco de erlenmeyer de 500.0 mL com auxílio de 150.0 mL de água e 5 gotas de solução de NaOH 10% foi adicionado ao frasco de erlenmeyer. Após este procedimento, o frasco de erlenmeyer contendo a amostra foi aquecido em autoclave a uma atmosfera de pressão durante 1 hora. O frasco de erlenmeyer foi retirado da autoclave e deixado resfriar até temperatura ambiente. Após este procedimento, adicionou ao mesmo 5.0 mL de ácido clorídrico. O frasco contendo a amostra retornou ao aquecimento em autoclave a 1 atm de pressão por mais 30 minutos. Após este período de tempo o frasco foi retirado da autoclave, deixado resfriar até temperatura ambiente e adicionado de solução de NaOH 10% até que o meio contendo a amostra apresentasse pH 7.0. A amostra foi transferida do frasco de erlenmeyer para um balão volumétrico de 500.0 mL, misturada com 0.5 g de carvão ativado e o volume completado com água até o menisco e agitado para homogeneizar a mistura. O carvão ativado e o resíduo foram separados das amostras por filtração. O filtrado obtido foi utilizado para a determinação de amido por meio de titulação. O filtrado foi transferido para uma bureta de 25.0 mL. Em um frasco de erlenmeyer de 250.0 mL foram colocados 10.0 mL de solução de Fehling A, 10.0 mL de solução de Fehling B e 40.0 mL de água purificada. Após este procedimento, a solução contida no frasco de erlenmeyer foi aquecida por meio de chapa aquecedora até ebulição, conforme apresenta Figura 21A e titulada com o filtrado até a mudança de cor azulada para transparente com um precipitado vermelho, conforme apresenta a Figura 21B.

Figura 21 - Processo de titulação para determinação de amido da amostra Ffe e Ffa



A quantidade de amido foi determinada utilizando a equação 6:

$$\text{Amido} = \frac{A \times a \times 0,9}{P \times V} \times 100 \quad (6)$$

onde **A** é o volume em ml da solução da amostra, **P** é a massa da amostra em gramas, **V** é o volume em mL da solução gasto na titulação, **a** é o fator de glicose correspondente a 10.0 mL das soluções Fehling A e B, **0.9** constante e 100 é o fator de porcentagem.

4.3.7 Determinação de Fibras

A metodologia utilizada para determinar o teor de fibras consiste de três etapas: desengordurar, digerir e incinerar.

A determinação de teor de fibras das amostras do farelo (Ffe) e do farelo (Ffa) foi realizada separadamente e em triplicata.

A remoção da gordura (lipídio) foi realizada conforme descrição feita na determinação de lipídios.

O cartucho contendo a amostra desengordurada, após a evaporação do éter, foi levado para estufa a 105°C por uma hora para secagem. Após este procedimento a amostra foi retirada do cartucho e transferida para um frasco de erlenmeyer de 500.0 mL com boca esmerilhada.

O frasco de erlenmeyer foi acoplado a um condensador de bola e à amostra foi adicionado 0.5 g de agente filtrante (areia diatomácea) e 100.0 mL da solução ácida (ácido acético glacial, ácido nítrico, ácido tricloroacético e água) utilizada para lavar o cartucho no qual se manteve em aquecimento por 40 minutos. Após este período de tempo a amostra digerida foi filtrada à vácuo em cadinho de Gooch, previamente preparado com areia diatomácea e lã de vidro, dessecados em estufa a 105°C e pesados após resfriamento. A amostra contida no cadinho de Gooch foi lavada com água fervente até a neutralização do filtrado. A amostra contida no cadinho de Gooch foi novamente lavada com 20.0 mL de

etanol e 20.0 mL de éter. Posteriormente, o cadinho com a amostra digerida foi levado à estufa a 105°C até peso constante. O cadinho foi transferido para a mufla (550°C) para incineração da amostra.

A quantidade de fibra foi determinada utilizando a equação 7:

$$\text{Fibra} = \frac{N}{P} \times 100 \quad (7)$$

onde **N** é a massa em grama de fibras, **P** é a massa em gramas da amostra e 100 é o fator de porcentagem.

4.3.8 Determinação do pH

Para determinação do pH dos Ffe e Ffa foi utilizado peagômetro.

A determinação de pH das amostras do farelo (Ffe) e do farelo (Ffa) foi realizada separadamente e em triplicata.

Para a determinação do pH, 10.0 g de amostras de Ffe e Ffa foram pesadas e colocadas em béquer e diluídas com de 100.0 mL de água. Após este procedimento, o conteúdo foi agitado até que as partículas ficassem uniformemente suspensas, o eletrodo do peagômetro foi colocado dentro da solução e o valor do pH determinado.

4.4 Determinação da granulometria

As amostras de Ffe e Ffa foram caracterizadas quanto à sua granulometria utilizando a técnica de tamisação. (ANSEL, 2000)

Para a determinação da granulometria, 100.0 g das amostras de Ffe ou Ffa foram pesadas e transferidas para um conjunto de tamises sobrepostos seguindo a abertura das malhas: 0.850 mm (T20), 0.600 mm (T30), 0.425 mm (T40), 0.300 mm (T50), 0.250 mm (T60), 0.212 mm (T70), 0.180 mm (T80), 0.100 mm (T100). Os tamises foram mantidos em movimento vibratórios por 15 minutos. Após este procedimento as amostras retidas na superfície de cada tamis foram cuidadosamente recolhidas e pesadas.

Para a determinação do percentual da amostra retida em cada tamis foi utilizada a equação 8:

$$\% \text{Retida pelo tamis} = \frac{P1}{P2} \times 100 \quad (8)$$

onde **P1** é a massa (g) da amostra retida em cada tamis em gramas, **P2** é a soma das massas retidas em cada tamis e no coletor e **100** é o fator de porcentagem.

Após a tamisação as amostras de Ffe retidas nos tamises T40, T50, T60 foram caracterizadas quanto ao diâmetro médio, tempo de escoamento, ângulo de repouso, densidade aparente, densidade compactada e índice de compactação. A mesma caracterização foi feita com Ffa retida nos tamises T80, T100 e material retido em tamis com abertura de malha <0.15mm.

O diâmetro médio das partículas do Ffe e Ffa foi determinado utilizando a equação 9:

$$d_{av} = \frac{\sum(\%retida) \times (abertura\ média)}{100} \quad (9)$$

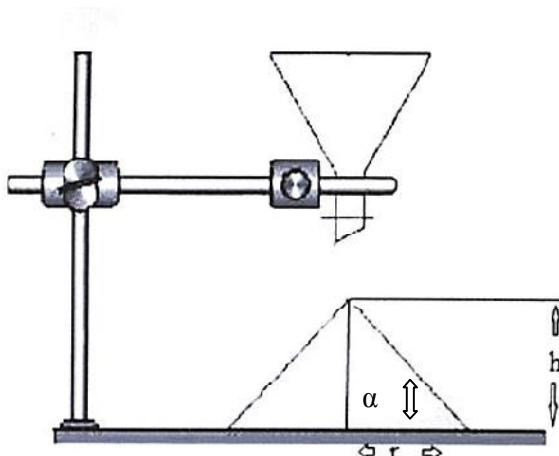
onde d_{av} é o diâmetro médio da partícula, $\sum(\%retida)$ é a soma total em porcentagem do material retido na superfície das malhas dos tamises, **abertura média** (mm) é abertura do tamis e **100** é o fator de correção da porcentagem. (ANSEL, 2000)

4.5 Determinação do fluxo

Para estimar a capacidade de fluxo das amostras de Ffe e Ffa foi utilizada a técnica de determinação do ângulo de repouso e o tempo de escoamento. (ANSEL, 2000). As amostras de Ffe e Ffa foram estudadas separadamente e o teste foi realizado em triplicata.

As amostras foram colocadas no funil, deixando-as cair livremente sobre uma superfície. A altura e o diâmetro do cone resultante foram medidos conforme Figura 22.

Figura 22 – Aparato para determinação do ângulo de repouso e velocidade de fluxo



O ângulo de repouso foi determinado utilizando a equação 10:

$$\alpha = \arctg \frac{h}{r} \quad (10)$$

onde α é o ângulo de repouso, h a altura do cone de pó formado com a queda livre da amostra e r e o raio do cone da amostra.

O tempo de escoamento das amostras de Ffe e Ffa foi determinado utilizando o mesmo aparato apresentado na Figura 22, e com auxílio de um cronômetro foi determinado o tempo necessário para o total escoamento das amostras através da abertura do funil.

A velocidade do fluxo foi determinada utilizando a equação 11:

$$VF = \frac{ME}{T} \quad (11)$$

onde **VF** é a velocidade do fluxo, **ME** é a massa escoada (g) e **T** é o tempo (min), necessário para o escoamento total da amostra pelo funil.

4.6 Determinação da densidade aparente e densidade compactada

As amostras de Ffe e Ffa foram estudadas separadamente e em triplicata. Para a determinação da densidade aparente as amostras foram colocadas em uma proveta previamente tarada, o volume da amostra colocada na proveta foi padronizado e a massa da amostra pesada. (ANSEL, 2000)

A densidade aparente foi determinada utilizando a equação 12:

$$da = \frac{M}{Va} \quad (12)$$

onde **da** é a densidade aparente (g/ml), **M** é a massa (g) da amostra e **Va** é o volume aparente (mL)

Para a determinação da densidade compactada a proveta, contendo a amostra com massa conhecida, foi batida repetidas vezes, com movimentos verticais, contra um anteparo firme, porém macio. Este movimento foi repetido até que a amostra no interior da proveta alcançasse o volume mínimo. (ANSEL, 2000)

A densidade compactada foi determinada utilizando a equação 13:

$$dc = \frac{M}{Vc} \quad (13)$$

onde **dc** é a densidade compactada (g/ml), **M** é a massa (g) da amostra e **Vc** é o volume compactado (mL).

4.7 Determinação do índice de compressibilidade

O índice de compressibilidade percentual, também conhecido como índice de compressão de Carr (ICC), foi determinado através da correlação entre a densidade aparente e

densidade compactada. Para a determinação do índice de compressibilidade percentual foi utilizada a equação 14 (LACHMAN et al., 2001)

$$ICC = \frac{dc-da}{dc} \times 100 \quad (14)$$

onde **ICC** é o índice de compressibilidade percentual, **dc** densidade compactada (g/mL) e **da** densidade aparente (g/mL) e **100** é o fator de porcentagem.

4.8 Determinação do Índice de intumescência

O índice de intumescência é a medida do volume ocupado pelo intumescimento de 1.0g da amostra, pela adição de água ou outro agente intumescente, sob condições definidas. A metodologia utilizada foi baseada na Farmacopéia Brasileira 5 ed. As amostras de Ffe e Ffa foram analisadas separadamente e em triplicata.

Para a determinação do índice de intumescência, pesou 1.0 g de Ffe e Ffa. Após este procedimento, a amostra foi transferida para uma proveta de 25.0 mL com tampa, anotando o volume ocupado em mL pela amostra. Foram adicionados à proveta contendo amostra, 25.0 mL de água. Após este procedimento a mistura foi agitada durante uma hora em intervalos de 10 minutos. Após este procedimento deixou a mistura em repouso por 3 horas. Após este período de tempo registrou o volume ocupado pela amostra. Calculou o valor médio obtido a partir das várias determinações individuais e relacionou a 1g de material utilizado inicialmente. Para determinar o quanto a amostra inicial aumentou em massa utilizamos a equação 15:

$$P_f = \frac{P_i \times V_f}{V_i} \quad (15)$$

onde **P_f** é a massa final (g) intumescida, **P_i** é a massa inicial (g), **V_f** é o volume final ocupado pela amostra, **V_i** é o volume inicial ocupado pela amostra.

Para determinar o índice de intumescência em porcentagem utilizamos a equação 17:

$$I\% = \frac{P_f \times 100}{P_i} \quad (16)$$

onde **I%** é intumescência em porcentagem, **P_f** é a massa final (g) intumescida, **P_i** é a massa inicial (g) e **100** é o fator de porcentagem.

4.9 Preparação dos comprimidos

Para a preparação dos comprimidos, após estudo de caracterização micromerítica, a granulometria de escolha para o Ffe foi o material retido no tamis 50 (0.300 mm) e para Ffa foi utilizado os grânulos menores que o tamis 100 (0.150 mm).

As formulações dos comprimidos preparados com Ffe e Ffa e amido 1500 estão descritos na Tabela 3.

Tabela 3 - Fórmula farmacêutica dos comprimidos preparados com Ffe e Ffa e amido 1500

Formulação	I (mg)	II (mg)	III (mg)
Clor.Venlafaxina	50,0 ±0,001	50,0 ±0,001	50,0 ±0,001
Ffa	100,0 ±0,001	—	—
Ffe	—	100,0 ±0,001	—
Amido 1500	—	—	100,0 ±0,001
Fosfato Tricálcio	77,0 ±0,001	77,0 ±0,001	77,0 ±0,001
Bicarbonato de Sódio	10,0 ±0,001	10,0 ±0,001	10,0 ±0,001
Carboximetilcelulose (aq)1%(qs)*	27,0 ±0,001	31,0 ±0,001	32,0 ±0,001
Estearato de magnésio	0,20 ±0,001	0,20 ±0,001	0,20 ±0,001
Total (cpr)	264,0 ±0,001	268,0 ±0,001	269,0 ±0,001

* (qs) – quantidade suficiente; (aq.) - aquosa

Os comprimidos foram preparados pela técnica de granulação úmida. Os componentes da formulação foram, pesados e misturados usando técnica de diluição geométrica de pós. Foram retiradas da mistura o estearato de magnésio e o carboximetilcelulose (CMC). O líquido aglutinante foi preparado pela dispersão a 1% de CMC em água. O líquido agregante foi posteriormente adicionado à mistura de pós em quantidade suficiente para formar massa maleável. A massa úmida foi forçada através de um tamis de malha 3.35 mm (T6). Após todo o material ser convertido, os grânulos úmidos foram recolhidos e espalhados de modo uniforme em bandeja e secos em estufa de circulação (40°C).

Após o procedimento de secagem, os grânulos foram aos poucos colocados em um gral de porcelana, em que sofreram pressão do pistilo sucessivas vezes, ocasionando a quebra dos grânulos em tamanhos menores. Após este procedimento os grânulos foram forçados a passar na superfície da malha do tamis 40, através de movimentos vibratórios de forma manual. Os grânulos retidos na malha do tamis 50 resultante desta tamisação foram submetidos à compactação sob pressão controlada em prensa hidráulica instrumentada, antes da compactação, porém foram misturados com 0,2% de estearato de magnésio.

Os comprimidos foram obtidos utilizando quatro diferentes forças de compressão. Durante o processo da compactação foram avaliados o deslocamento do punção superior no interior da câmara de compactação e a força de compressão necessária para obtenção dos comprimidos. A Figura 23 apresenta a fotografia da máquina MCU, utilizada para a produção dos comprimidos.

Figura 23 – Prensa hidráulica instrumentada (MCU), utilizada para a produção dos comprimidos



Fonte: Elaboração própria

4.9.1 Determinação das características físicas dos comprimidos

Para determinar a resistência mecânica dos comprimidos produzidos das formulações I (Ffa), II (Ffe) e III (Amido 1500) sob duas forças distintas em média ($98 \text{ MPa} \pm 5$) e ($32 \text{ MPa} \pm 6$) respectivamente, foram realizados testes de dureza e testes de friabilidade baseados em métodos da Farmacopéia Brasileira 5 ed.

4.9.1.1 Determinação da resistência ao esmagamento do comprimido

Para determinar a resistência ao esmagamento dos comprimidos, 5 comprimidos em média, de cada formulação, produzidos sob uma determinada pressão, foram submetidos individualmente à ação de um aparelho, durômetro, que mede a força aplicada, em Newtons (N), diametralmente, necessária para esmagá-los, conforme ilustra Figura 24.

Figura 24 – Ilustração da força aplicada diametralmente

4.9.1.2 Determinação da resistência à abrasão dos comprimidos

Para determinar a resistência à abrasão dos comprimidos, 5 comprimidos em média, de cada formulação, produzidos sob uma determinada pressão, foram pesados e colocados em uma aparelho, friabilômetro, que gira em torno de seu eixo a uma velocidade de 25 ± 1 rotações por minuto. Após 4 minutos em rotação os comprimidos foram retirados cuidadosamente do aparelho e novamente pesados. A diferença entre o peso inicial e o final representa a friabilidade, medida em função da porcentagem de pó perdida.

4.10 Método espectrofotométrico para a determinação da curva analítica do Cloridrato de Venlafaxina

A curva analítica foi construída a partir da diluição de 62.5 mg de VLF em 25 mL de HCl 0,1 M. Desta solução foram preparadas diluições correspondentes às concentrações de 0.02, 0.04, 0.05, 0.06 e 0.08 mg/mL. A leitura das diluições foi feita por espectrofotometria em 274 nm. As análises foram feitas em triplicatas.

4.11 Determinação da dissolução do Cloridrato de Venlafaxina

O ensaio de dissolução “in vitro” utilizado para determinar a dissolução do Cloridrato de Venlafaxina foi desenvolvido e validado por Tzanavaras e colaboradores (2005), conforme se apresenta o Quadro 3.

Quadro – 3 Parâmetros utilizados para determinar o perfil de dissolução da VLF

Meio de dissolução	HCl 0.1M
Temperatura	37°C
Velocidade de rotação	50 rpm
Volume do meio de dissolução	900 mL
Aparato	II (Pá)
Volume da amostra coletada	5 mL

As alíquotas foram coletadas nos tempos de 30 e 60 minutos e filtradas por meio de papel de filtro. O volume do meio foi mantido constante pela reposição simultânea de 5,0mL de HCL 0,1M. A concentração de Venlafaxina (VFL) dissolvida no meio foi determinada por

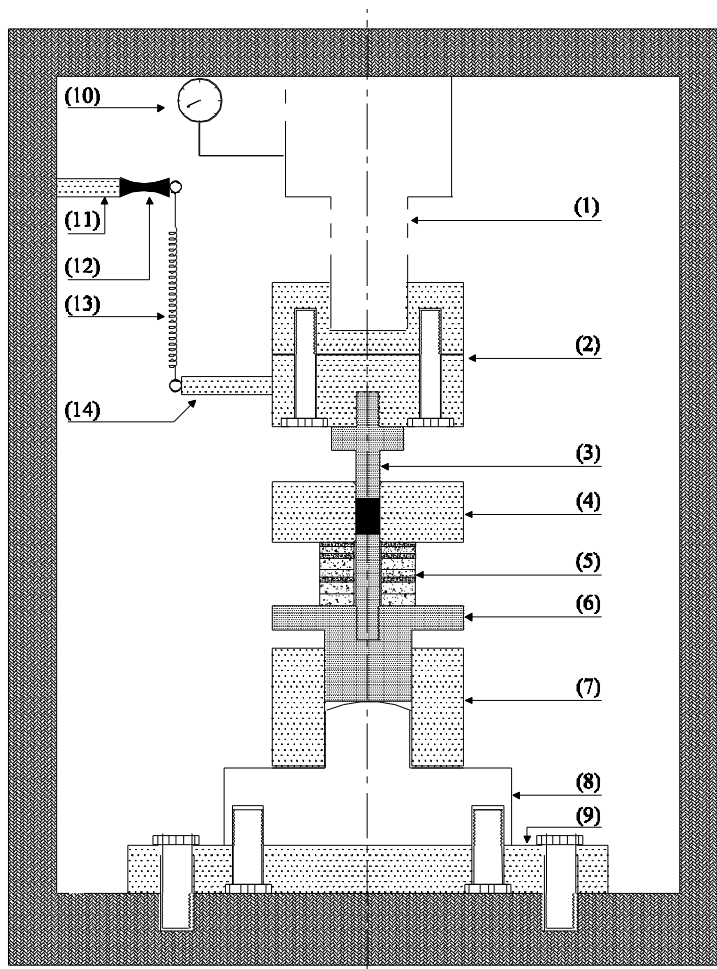
espectrofotometria em 274nm. A concentração de VFL liberada em tempo específico foi determinada através da equação da reta previamente estabelecida pela curva de calibração da VLF. Os dados foram utilizados para a construção da curva de liberação. Os experimentos foram conduzidos em quintuplicatas.

4.12 Desenvolvimento da máquina de compressão da UNISO (MCU)

A Figura 25 apresenta o desenho esquemático da Máquina de Compressão da UNISO (MCU), onde identificamos todos os elementos que a compõem.

A MCU foi montada sobre uma prensa hidráulica, modelo MPH15 com manômetro, fabricada pela Marcon Indústria Metalúrgica Ltda. Esta prensa pode transmitir uma força através da sua prensa hidráulica de até 15 tf. Entre a base da prensa e o macaco hidráulico, foi acoplado o conjunto de peças mostradas no desenho esquemático da Figura 25, numeradas de 1 a 10, as quais discrimina na sequência: nº 1 - pistão do macaco hidráulico, nº 2 - suporte do punção superior, nº 3 - punção superior, nº 4 - matriz, nº 5 - espaçadores, nº 6 - punção inferior, nº 7 - suporte para encaixe no sensor de força de 10 Ton., nº 8 - sensor de força, nº 9 - base do sensor de força, , nº 10 - manômetro analógico. Ao lado desse conjunto, temos outra montagem numerada de 11 a 14, onde mostramos o sistema responsável por medir o deslocamento do punção superior, sendo: nº 11 - suporte do sensor de força de 10 N, nº 12 - sensor de força de 10 N, nº 13 - mola, nº 14 – suporte para acoplamento da mola. O sistema de compressão é manual, porém toda a aquisição de dados é assistida por computador e foi desenvolvida para o sistema operacional Windows, usando-se a linguagem de programação denominada LabView.

Figura 25 – Desenho esquemático mostrando os principais elementos que formam a máquina de compressão da UNISO (MCU)



Fonte: “Elaboração Própria”

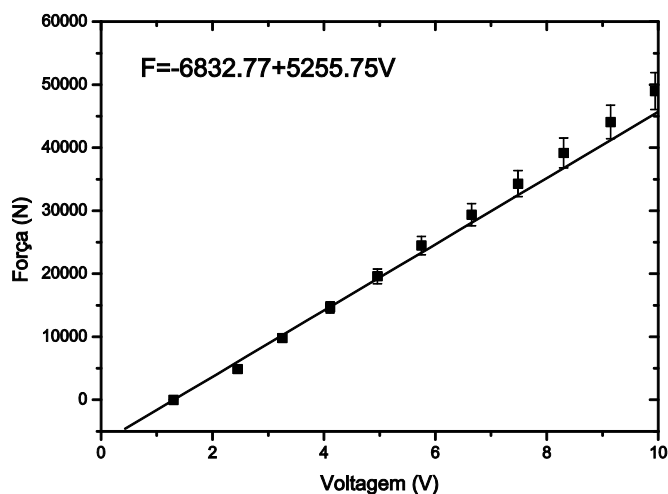
4.12.1 Punções e matriz

O conjunto de punções e a matriz foram usinados usando aço especial, VND e VC 131 respectivamente, com dureza adequada para suportar os esforços oriundos do processo de fabricação dos comprimidos. Fez-se um projeto de matriz bi-partida, sendo que a união das partes (dois semi-cilindros) é feita por meio de parafusos. Isso se mostrou útil, por que, ao tentarmos ejetar do interior da matriz de compressão os comprimidos obtidos com certas substâncias, os mesmos aderiam as paredes da matriz e sua liberação e posterior limpeza da matriz ficava difícil. Utilizando-se uma matriz bi-partida, a operação foi simplificada. O conjunto de punções utilizados nos testes apresentados neste trabalho tinha 12 mm de diâmetro. O sistema está apto a trabalhar com outros diâmetros de punções. A medida da força aplicada necessária para a obtenção de um comprimido provinha apenas do punção

inferior, pois utilizamos apenas um sensor de força e a opção foi instrumentar o punção inferior. Em algumas máquinas de compressão a instrumentação é feita em ambos os punções.

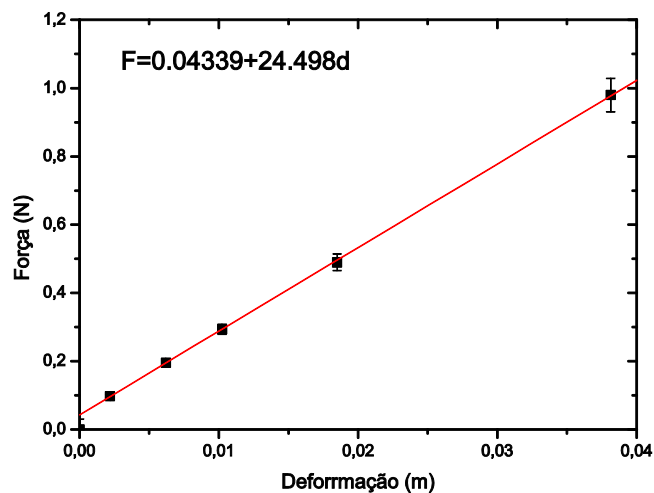
4.12.2 Transdutores de força e deslocamento

Para medirmos a força de compressão, assim como o deslocamento dos punções, transdutores foram instalados em posições específicas na máquina de compressão. Os transdutores são dispositivos que convertem energia de uma forma para outra, ou seja, ao aplicarmos um esforço no transdutor o mesmo deforma-se e esta deformação é convertida em um sinal de tensão ou corrente elétrica, que é amplificado e lido por um conversor analógico-digital (ADC), podendo ser processado e posteriormente armazenado em formato digital. Os transdutores usados neste trabalho são do tipo extensômetro (strain gage), que convertem a força aplicada em um sinal de voltagem. Quando um esforço é aplicado, os fios que compõem o transdutor alongam, tornando-se simultaneamente mais fino, acarretando uma mudança na sua resistência elétrica. A variação na resistência elétrica, segundo a Lei de Ohm ($V= Ri$, sendo: V a tensão, R a resistência e i a corrente elétrica), irá produzir uma mudança na tensão de saída do transdutor. Na prática, o strain gage é montado num arranjo conhecido como ponte de Wheatstone. Aplicando-se uma tensão denominada de excitação na ponte (tipicamente 10 V) e ajustando-se os resistores que formam a ponte, pode-se conseguir uma tensão de saída de 0 V, quando não há carga no transdutor. Quando um esforço é aplicado, a ponte fica desbalanceada, produzindo uma tensão de saída diferente de zero, proporcional à força aplicada. A tensão de saída é geralmente da ordem de milivolts, por volt de excitação por unidade de força aplicada. Por exemplo, em um dos transdutores usado neste trabalho, a sensibilidade determinada pelo fabricante era de 2 mV/V/Ton. O que significa dizer que para uma força de 1 Ton. tinha-se uma tensão de saída de 2 mV, por volt de excitação. Como a tensão é baixa, a mesma deve ser amplificada antes de ser lida no ADC. A célula de carga utilizada para medir a força do punção inferior, foi o modelo CT-10T, fabricada pela empresa MK Controle e Instrumentação LTDA. A Figura 26, mostra o gráfico da força aplicada no transdutor em função de tensão de saída. A relação é linear, sendo o coeficiente de correlação $r=0.9961$ e a equação $F=-6832.77+5255.75V$.

Figura 26 – Gráfico da curva de calibração do sensor de 10T

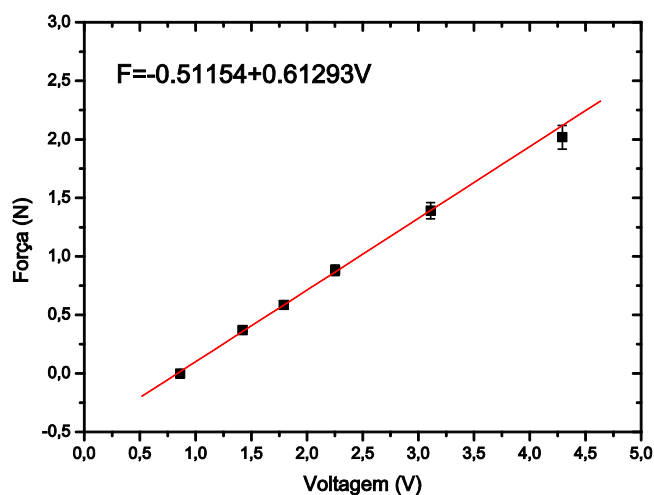
O gráfico da Figura 26 ilustra a curva de calibração do sensor de 10T, usado para medir a força de compressão no punção inferior.

A medida do deslocamento do punção superior foi feita usando um transdutor de força de 10N, acoplado a uma mola. Segundo a Lei de Hooke ($F = kd$), onde k (N/m) é a constante elástica da mola e d (m) a deformação, para deformações do tipo elásticas, a força aplicada é diretamente proporcional à deformação. Baseado neste princípio, conhecendo-se a força aplicada no transdutor, por calibração prévia e a constante elástica da mola, pode-se obter a deformação da mola que será igual ao deslocamento do punção. O princípio de funcionamento deste transdutor de força é o mesmo do utilizado para medir a força de compressão do punção inferior. A Figura 27 mostra a relação entre a força aplicada e a deformação da mola ($F = kd$), sendo o coeficiente de correlação $r = 0.9985$.

Figura 27 – Gráfico da curva de calibração do sensor de deslocamento

O gráfico usado na calibração do sensor de deslocamento (Figura 27), ilustra a relação entre a força aplicada e a deformação produzida na mola.

A Figura 28 ilustra a relação entre força aplicada e a tensão na saída do transdutor ($F = -0.51154 + 0.61293V$). A relação é linear com coeficiente de correlação igual a $r = 0.9989$. Conhecendo-se a tensão de saída no transdutor, pode-se obter o deslocamento do punção.

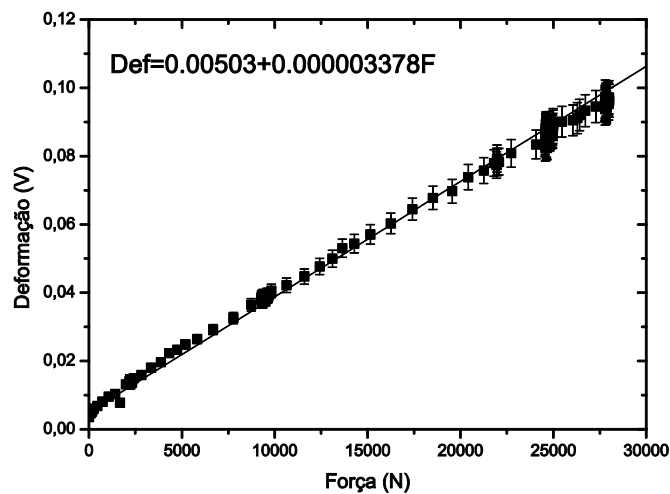
Figura 28 - Gráfico da curva de calibração do sensor de deslocamento

O gráfico da Figura 28 ilustra a curva de calibração do sensor de deslocamento usado para medir o deslocamento do punção superior.

4.12.3 Calibração da MCU

A calibração do sistema é o procedimento mais importante a fim de garantir reprodutibilidade e precisão nos resultados. A calibração do transdutor de força usado para medir a força de compressão foi feita aplicando-se no transdutor, forças entre 0 tf. e 10 tf., medidas por intermédio do manômetro analógico acoplado à prensa e analisando-se a tensão de saída no transdutor. O deslocamento do punção foi calibrado em três etapas: i) primeiro calibra-se a mola, a fim de se obter sua constante elástica; ii) no passo seguinte, usando a mola acoplada ao transdutor de força, aplicam-se forças conhecidas à mola e mede-se a tensão de saída no transdutor; iii) finalmente, colocam-se os punções em contato um com o outro, ou seja, a partir deste ponto devemos esperar deslocamento nulo do punção superior e, aplicando-se sucessivamente forças conhecidas, mede-se o deslocamento do punção. Se o sistema for totalmente rígido e não houver deformação, o punção não deve se deslocar, pois ambos já estão em contato. No entanto, o que se verifica na prática é que o sistema como um todo se deforma e o punção desloca-se de um valor igual à deformação experimentada pelo sistema. Investigamos o que poderia estar ocasionando esta deformação e encontramos que a mesma prove de uma série de fatores que se somam. O principal deles é a deformação da própria estrutura que forma a prensa hidráulica, mas em menor grau também se deformam o próprio transdutor de força e os punções. A correção desta deformação mostrou-se essencial para garantirmos precisão nas medidas do deslocamento do punção. Esta calibração da deformação foi feita colocando-se os punções em contato e medindo-se, após a aplicação de sucessivos esforços, o deslocamento do punção. O resultado deste teste é mostrado na Figura 29, onde é possível verificar que o sistema como um todo se deforma, podendo atingir alguns milímetros de deformação, para valores altos de força aplicada. Verificou-se que a deformação tem um comportamento linear com a força aplicada, como pode ser verificado pelo coeficiente de correlação $r=0.9965$ obtido quando se ajusta uma reta ($Def=0.00503+0.000003378F$) aos dados experimentais.

Figura 29 – Deformação do sistema, em função da força aplicada

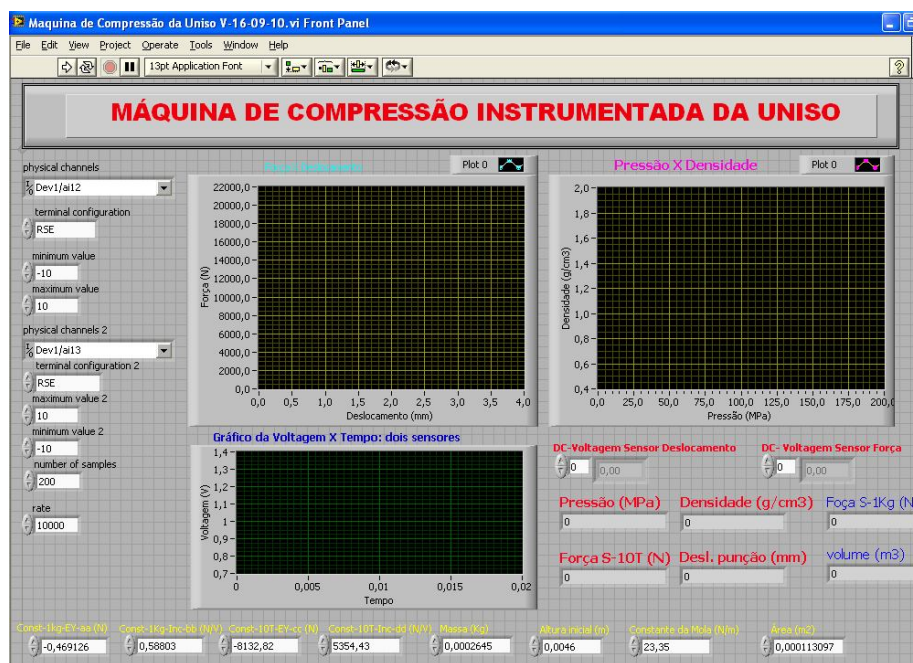


O erro estimado no deslocamento do punção, após todas as calibrações foi de ± 250 μm .

4.12.4 Interface homem-máquina

Os sinais analógicos enviados pelos sensores instalados na MCU são processados por um ADC de 16 bits que teoricamente, fornece uma resolução de uma parte em $2^{16} = 65536$, ou aproximadamente de 0.0015% de resolução nas tensões lidas, o que de certa forma pode ser considerada excessiva, se comparado a outros erros envolvidos no processo. O ADC utilizado consiste de um módulo comercializado pela empresa National Instruments, modelo NI-6251 que possui vários canais analógicos e digitais para entrada e saída de dados e conta também, com uma série de outras funções que podem ser acessadas via programação. A interface homem-máquina e o sistema de aquisição de dados necessários para operar a MCU, foi desenvolvido usando-se a linguagem de programação LabView. A Figura 30 mostra a tela principal da interface homem-máquina, onde é possível fornecer todos os parâmetros de calibração do sistema, bem como visualizar em tempo real, por intermédio de gráficos, os principais parâmetros envolvidos no processo de densificação. Todos os dados foram armazenados em arquivos, para posterior análise.

Figura 30 – Tela principal do programa que controla a MCU, desenvolvido usando a linguagem LabView sobre a plataforma Windows



4.12.5 Determinação da densidade verdadeira

A determinação prévia da densidade verdadeira da formulação é um parâmetro essencial para o cálculo da densidade relativa, conforme definido na Equação 17.

$$\rho_r = \frac{\rho_{ap}}{\rho_v} \quad (17)$$

onde ρ_r a densidade relativa, ρ_{ap} a densidade aparente e ρ_v a densidade verdadeira. A densidade relativa é um dos parâmetros usados para se avaliar a redução de volume experimentado pela formulação, durante o processo de densificação. A densidade verdadeira das substâncias e/ou formulações analisadas neste trabalho foram obtidas por picnometria a ar, usando-se o PICNAU. (OLIVEIRA et al., 2010)

4.12.6 Insumos farmacêuticos

Como forma de avaliar o desempenho da MCU, usamos três formulações experimentais, que continham o princípio ativo Cloridrato de Venlafaxina e como principais excipientes o farelo Ffe, Ffa e amido 1500, conforme mostra a Tabela 3. A escolha destas formulações, que usam como excipiente o farelo, subproduto da produção da fécula e da farinha de mandioca em detrimento ao amido de milho, muito usado na produção de

comprimidos teve por finalidade, testar as propriedades físicas destes excipientes, na produção de comprimidos.

4.12.7 Determinação da energia gasta na produção dos comprimidos

Para determinar a energia gasta na produção dos comprimidos obtidos das formulações I, II e III, foi utilizada a equação 18:

$$W = \int F(x)dx \quad (18)$$

onde **F(x)** a força aplicada e **x** o deslocamento do punção superior. A Figura 18 mostra um desenho esquemático da força em função do deslocamento do punção.

Os dados da força empregada no processo de compressão em função do deslocamento do punção superior foram obtidos usando a MCU.

4.12.8 Determinação do comportamento físico da formulação, utilizando modelos teóricos de Heckel e Walker

Para a determinação do comportamento físico dos excipientes das formulações I, II e III na produção de comprimidos, utilizou as equações propostas por Heckel e Walker, ilustradas no Quadro 4.

Quadro 4 - Equações propostas por Walker e Heckel.

Nome	Equações (19) e (20)	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. (19)
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. (20)

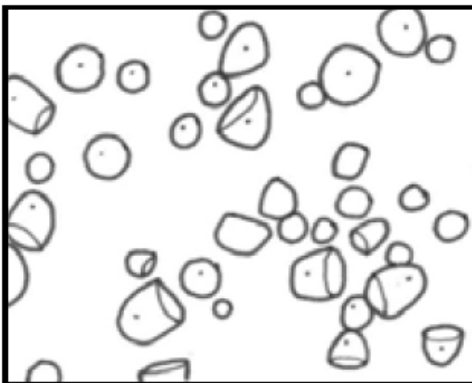
5 RESSULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Características organolépticas

O amido se caracteriza por ser um pó fino, branco, inodoro e insípido. (Farmacopéia Brasileira 5 ed.)

O amido da mandioca é constituído de grãos que variam de 25 μm a 35 μm de diâmetro, irregularmente arredondados, em forma de dedal, de esfera truncada em uma ou várias faces, com hilo pontuado, linear ou estrelado, central e bem nítido conforme ilustra a Figura 31. (Farmacopéia Brasileira 5 ed.)

Figura 31 – Representação esquemática de grãos de amido da mandioca

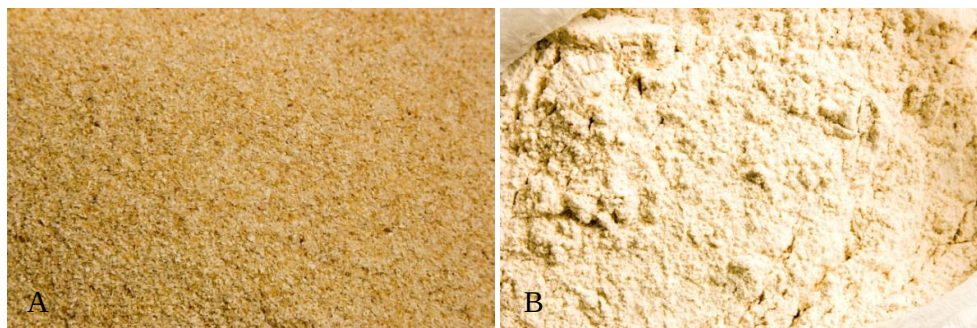


Como os farelos Ffe e Ffa são um subproduto do beneficiamento da mandioca, tivemos o cuidado de verificar a ausência de impurezas e carunchos devido a conservação ser relativamente precária.

As amostras de farelo Ffe e Ffa, constituem numa mistura grosseira de amido e fibras, de cor amarelada, inodora e insípida, conforme apresentado nas Figuras 20A e 20B.

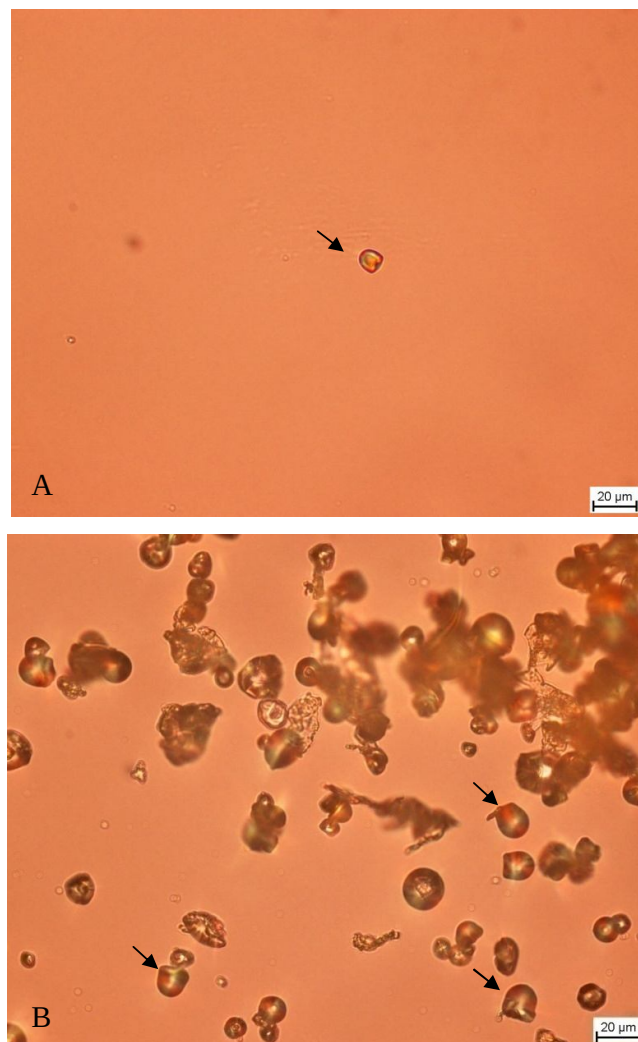
Os Ffe e Ffa são processados de forma diferente e após a moagem apresentam diferentes características físicas (Figura 32A e 32B). O Ffe possui maior quantidade de fibras, apresentando um material com menor homogeneidade e com maior intensidade na cor.

Figura 32 – Aspecto do Ffe (A) e do Ffa (B) após a moagem



As figuras 33A e 33B apresentam fotomicrografias (400X) do farelo Ffe e do Ffa após o processo de moagem. Nestas fotomicrografias pode ser observadas o grânulo do amido no formado característico de dedal.

Figura 33 – Fotomicrografias do formato característico do amido do Ffe (A) e do Ffa (B)



5.2 Avaliação físico-química do Ffe e Ffa

A avaliação físico-química das amostras do Ffe e do Ffa teve por finalidade determinar a concentração de amido e de outros componentes. Os resultados das análises terão por referência, valores adotados para o amido em monografias farmacopéicas e pelo Handbook of pharmaceutical excipients 4 ed., exceto o lipídeo. Demiate e colaboradores (2005) citam que o conteúdo de lipídeo no amido é inferior a 0.1%.

O amido é constituído de carboidratos. No entanto, o produto industrial apresenta como acompanhantes outras substâncias como material graxo, proteínas e cinzas. Essas substâncias são partes da planta de onde o amido foi extraído, e a quantidade delas depende da composição da planta, do método de extração e da purificação. Teores menores destas substâncias refletem positivamente no processo de extração e de purificação. A composição química só tem valor para comparar as características dos amidos das diferentes matérias-primas nas mesmas condições de extração. Ainda assim é possível generalizar sobre substâncias presentes nos amidos de cereais, de raízes e de tubérculos. Dos constituintes menores, os que mais influenciam as propriedades funcionais do amido são os lipídios e o fósforo. Presentes principalmente nos cereais, os lipídeos afetam a geleificação, modificam o comportamento reológico, ou seja, a viscosidade das pastas resultantes e inibem a cristalização das moléculas, reduzindo assim a retrogradação (WANG; WHITE, 1994). O movimento da água dentro dos grânulos é inibido na presença de lipídios de superfície, enquanto o intumescimento e a lixiviação da amilose são reduzidos na presença de complexo amilose-lipídio. (RAEKER et. al., 1998) Disponível em: <<http://www.slideshare.net/jalonso24/tecnologia-para-extrao-de-amido-de-papas>> acesso 03/06/2011

O amido da mandioca tem como índice de umidade máxima permitida 16%, o pH varia de 4,5 a 7,0. O amido deve conter pequenas quantidades de elementos minerais e sais inorgânicos, como cálcio, potássio, magnésio e sódio encontrado na sua forma iônica, os quais são determinados pelo índice de cinzas. (JACOBS et al., 1998). O conteúdo de cinzas no amido da mandioca deve ser inferior a 0,6%. (USP 30 NF25)

O índice de acidez segundo a Farmacopéia Portuguesa para o amido é deve ser inferior a 2% e seu valor elevado é sugestivo de degradação da matéria, que ocorre por hidrólise de ésteres constituintes da matéria graxa.

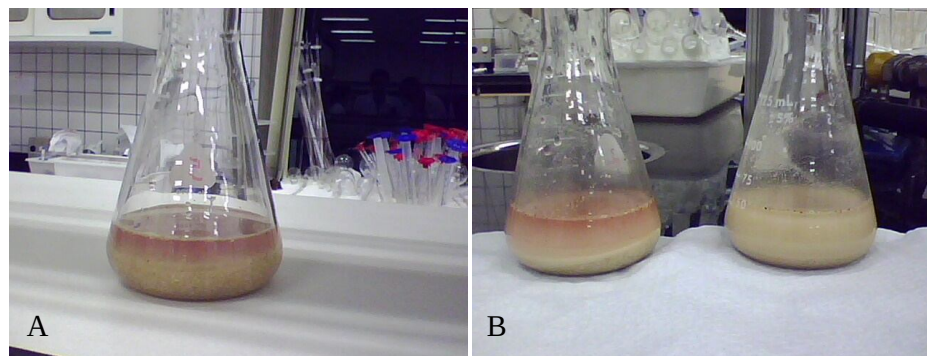
A Tabela 4 apresenta os resultados obtidos nos ensaios físico-químicos dos Ffa e Ffe.

Tabela 4 – Análises físico-químicas do Ffe e Ffa

Valores de Referência		Ffe		Ffa	
Umidade*	≤ 16%	12.92%	± 0.06	12.90%	± 0.09
pH*	4.5 a 7.0	5.54	± 0.01	5.96	± 0.01
Acidez *	≤ 2%	1.973%	± 0.005	1.98%	± 0.01
Cinzas*	≤ 0.6%	0.87%	± 0.01	1.02%	± 0.02
Proteínas	≤ 0.3%	0.35%	± 0.01	0.40%	± 0.12
Lipídios	< 0.1%	0.35%	± 0.02	0.45%	± 0.01
Fibra	—	8.73%	± 0.68	5.50%	± 0.13
Amido	—	74.46%	± 0.36	79.78%	± 0.43

* USP 30; Farmacopéia Portuguesa 6 ed.; Handbook of pharmaceutical excipients 4 ed.

As Figuras 34A e 34B mostram a cor rósea produzidas pelos farelos Ffe e Ffa no processo de titulação para a determinação de índice de acidez.

Figura 34 - Resultado do processo de titulação dos Ffe (A) e Ffa (B)

Os resultados obtidos nas análises físico-químicas mostram que os farelos têm concentrações suficientes de amido para ser utilizados como desintegrantes de comprimidos.

Os índices de cinzas e lipídios acima dos padrões estabelecidos pela USP 30 são provavelmente, devido à fonte do material natural (origem botânica), práticas agronômicas, procedimentos de moagem, e tipos de modificações químicas que podem sofrer os amidos. Embora uma análise mais detalhada do material inorgânico das cinzas seja necessária, para o aproveitamento dos farelos de fécula e farinha como matéria prima farmacêutica, a quantidade utilizada na fabricação de comprimidos seria suficientemente pequena para usá-las com segurança.

Apesar dos valores de lipídios estarem acima do desejável (DEMIATE et al. 2005), a utilização dos mesmos como excipientes não é prejudicial, uma vez que os fosfolipídios são

utilizados como antioxidante e estabilizante em alimentos e preparações farmacêuticas. (REMINGTON; GENNARO, 2000)

As fibras são células do esclerênquima (termo grego skleros, que significa “duro”) caracterizadas pela presença de parede secundária espessada e comumente lignificada, são células importantes na resistência e sustentação nas paredes da planta que já cessaram o alongamento, (RAVEN, 2007) sua presença maior ou menor nos farelos se deve ao método de extração utilizado.

A grande presença de amido nos farelos analisados, sugerem sua utilização como excipiente em preparações farmacêuticas.

5.3 Micromerítica dos Ffe e Ffa

A caracterização dos Ffe e Ffa para uso farmacotécnico foi utilizada para definir a escolha dos demais componentes da formulação, bem como da via de preparação dos comprimidos.

5.3.1 Análise granulométrica dos Ffe e Ffa

A análise granulométrica teve a finalidade de obter dados quantitativos sobre o tamanho, a distribuição dos Ffe e Ffa.

A Tabela 5 apresenta a distribuição dos Ffe e Ffa após o processo de tamisação e o tamanho médio das partículas formadas.

Tabela 5 – Análise granulométrica dos Ffe e Ffa

Ffe				Ffa	
Ø médio da partículas (mm)		0.31		0.25	
Tamis nº	Abert.mm	Ffe 100 g	% retida	Ffa 100 g	% retida
20	0.85	0.4	0.41	0.84	0.91
30	0.6	8.04	8.31	13.91	15.0
40	0.425	19.91	20.59	2.39	2.58
50	0.3	26.86	27.77	10.11	10.9
60	0.25	16.66	17.23	6.62	7.14
70	0.212	6.71	6.94	2.62	2.82
80	0.18	6.69	9.92	15.81	17.05
100	0.15	3.72	3.85	7.1	7.66
F < 100	0.125	7.72	7.98	33.34	36.18
	Total	96.71	100.0	92.74	100.24

As partículas do Ffe retidas nas superfícies das malhas: 0.425mm (T40), 0.3mm (T50), 0.25mm (T60) e as partículas do Ffa retidas nas superfícies das malhas: 0.18mm (T80), 0.15mm (T100), e recolhidas após passarem pelo tamis 100, foram escolhidas para análise

micromerítica, quanto ao: tamanho médio das partículas, as características de fluxo (tempo de escoamento (**TE**) e ângulo de repouso (**Â**)), densidade aparente (**da**), densidade compactada (**dc**), índice de compactação porcentual (**IC%**) e Os resultados obtidos na micromerítica são apresentados na Tabela 6.

Tabela 6 – Características dos Ffe e Ffa

	Ffe			Ffa		
Ø médio das Partículas (mm)	0.33			Ø médio das Partículas (mm)	0.15	
Tamis/abert. malha(mm)	40/ (0.425)	50/ (0.3)	60/ (0.25)	80/ (0,18)	100/ (0.15)	Fundo <0.15
TE (min.)	0.085 ±0.007	0.113 ±0.002	0.111 ±0.001	0.57 ±0.01	1.45 ±0.56	1.48 ±0.05
Â (°)	29.39 ±0.20	29.39 ±3.19	30.61 ±0.61	34.67 ±0.56	40.57 ±0.94	40.42 ±0.42
da (g/mL)	0.474 ±0.003	0.509 ±0.008	0.492 ±0.006	0.338 ±0.004	0.37 ±0.02	0.437 ±0.005
dc (g/mL)	0.554 ±0.003	0.574 ±0.009	0.559 ±0.007	0.47 ±0.005	0.54 ±0.00	0.697 ±0.004
IC (%)	16.273 ±0.005	13.63 ±0.01	13.637 ±0.005	38.890 ±0.001	51.51 ±0.01	61.40 ±5.21

TE: Tempo de escoamento; **Â:** Ângulo de repouso; **da:** Densidade aparente; **dc:** Densidade compactada; **IC%:** Índice de compactação porcentual

Atrações entre partículas semelhantes conhecidas como coesão, e atrações por outros tipos de partículas ou superfícies sólidas, conhecidas como adesão, realçam uma propriedade intrínseca dos pós em granel, tais como a resistência ao movimento individual das partículas quando submetidas a forças externas. Este fenômeno influencia várias operações, tais como escoamento nos alimentadores de máquinas de compressão, o movimento dos pós nos misturadores e a resistência à desintegração dos comprimidos. (LANCHMAN et al., 2001)

O ângulo de repouso permite ter uma noção qualitativa dos efeitos de coesão interna e de fricção entre as partículas de um pó submetidas a uma pressão externa reduzida. (LANCHMAN et al., 2001) Os pós com ângulo de repouso baixo, próximo de 25°, fluem livremente e os que têm ângulos de repouso altos, maiores que 50°, têm fluxo ruim. (AULTON, 2005) O tempo de escoamento é determinado pela resistência ao movimento das partículas, materiais pouco coesivos possuem tempo de escoamento menor (ANSEL, 2000). O índice de compressibilidade, inferior a 15% reflete normalmente um escoamento fácil das partículas da amostra, enquanto valores superiores a 25% indicam um escoamento difícil das partículas. (LANCHMAN, 2001)

Vários fatores, inclusive forma e tamanho, determinam a fluidez dos pós. As partículas esféricas fluem melhor que as demais. As partículas muito finas não fluem tão livremente

como as partículas grandes. Em geral, as partículas cujo tamanho varia entre 0.25 mm e 2.0 mm fluem livremente se a forma for propícia. As partículas cujo tamanho varia de 0.025 mm a 0.25 mm podem fluir livremente ou causar problemas, dependendo da forma e de outros fatores. Com partículas menores que 0.1 mm, o fluxo é um problema na maioria das substâncias. (ANSEL, 2000)

A densidade aparente (d_a) é uma característica de um pó e não das partículas individuais que o compõem e é dada pela massa de pó, M , que ocupa um volume determinado, V . A densidade bruta de um pó é dependente do empacotamento das partículas e modifica-se à medida que o pó é consolidado (d_c). Um pó consolidado pode apresentar maior resistência ao fluxo de pó. A facilidade com o qual um pó torna-se consolidado pode ser utilizada indiretamente para quantificar o fluxo. (AULTON, 2005)

Os resultados de micromerítica das partículas do Ffa mostram diferenças significativas entre o TE e A° das partículas retidas no T80 em relação às demais. Os mesmos fatores que levam a estas diferentes características alteram também as densidades aparentes e densidades compactadas e, conseqüentemente, os índices de compactação.

Considerando os aspectos avaliados, o uso das partículas do Ffe dos T40, T50, T60 não é críticos no desempenho do processo de fabricação dos comprimidos e todos apresentam boas características de fluidez, um IC entre 16% e 13% (Tabela 6). Contudo, os grânulos T80 da Ffa podem facilitar o processo de fabricação devido ao melhor fluxo das partículas, originando comprimidos com menor resistência à desintegração (IC 38%), embora mais volumosos (d_c 0,47g/mL).

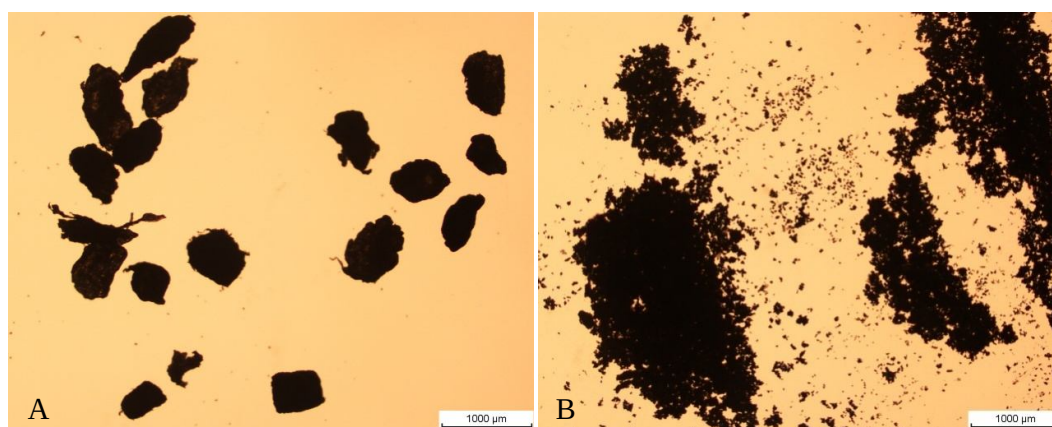
Apesar das partículas dos Ffa do T80 apresentarem características de melhor fluxo e menor resistência à desintegração, optou por utilizar na fórmula farmacêutica as partículas que foram recolhidas após o tamis 100, pó definido como semifino (Farmacopéia Brasileira 5 ed.), (Tabela 5). Apesar de não apresentar o melhor fluxo, a densidade compactada com valor mais alto (d_c 0.697g/mL) indica material mais coeso, favorecendo o processo de compactação (IC 61.40%), isto favorece a produção de comprimidos com boa estabilidade física (friabilidade e dureza) com menores forças de compressão aplicada.

Para as partículas do Ffe optou para usar na fórmula farmacêutica as partículas do T50, pó definido como moderadamente grosso (Farmacopéia Brasileira 5 ed.), (Tabela 5).

Os Ffe e Ffa são constituídos dos mesmos componentes, mas em proporções diferentes (Tabela 4) desta forma as características micromeríticas se apresentaram de forma diversa. Na distribuição granulométrica do Ffe a retenção maior das partículas ocorreu na malha 0.3 mm (T50) e no Ffa a retenção maior foi na malha < 150.0 mm. Portanto o tamanho das partículas

do Ffe no T50 são maiores que as partículas do Ffa T<100 (Figura 35). Isto se deve pela maior quantidade de fibras presentes no Ffe proporcionando uma mistura mais heterogênea, onde o amido está aderido à fibra conferindo características micromeríticas diferentes do Ffa. Pode se afirmar que a fibra presente em menor ou maior quantidade nos respectivos farelos Ffe e Ffa influencia as suas características micromeríticas. Onde o Ffe apresenta melhor fluidez devida à baixa coesão entre as partículas e pelo seu tamanho maior, já o Ffa apresenta baixa fluidez devido à melhor coesão das mesmas e pelo seu tamanho menor. Estas diferentes características influenciaram no comportamento de estabilidade física das formulações farmacêuticas que as compuserem.

Figura 35 - Fotomicrografia (2X) dos Ffe (T50) A e Ffa (<T100) B



5.4 Índice de intumescimento

O índice de intumescimento representa o aumento do volume em mL do material pulverizado quando em contato com a água. E é um dos mecanismos utilizados por desagregantes, que ao aumentar o seu volume favorece a separação das partículas constituintes do comprimido, incrementando a superfície específica e, em consequência, a velocidade de dissolução do fármaco. (GIL, 201; SOARES; PETROVICK, 1997)

Estudos realizados com os farelos e com o amido 1500 mostram um índice maior de intumescimento do Ffe ($360 \pm 34\%$) em relação ao Ffa ($180 \pm 16\%$). O amido 1500 apresentou o maior índice de intumescimento ($420 \pm 5\%$)

Apesar das diferenças no intumescimento, os resultados indicam que os farelos possuem grande potencial como agentes desagregantes de formulações farmacêuticas, pois os valores apresentados de índice de intumescimento de ambos são semelhantes e/ou até maiores que alguns desagregantes modernos, exemplo é o desagregante croscamelose sódica que

apresenta um aumento de quase 200% em seu tamanho quando em contato com a água.(PETROVICK, 1999)

5.5 Preparação dos comprimidos

A forma farmacêutica de comprimidos foi escolhida para avaliar a influência dos Ffe e Ffa na produção e no comportamento biofarmacotécnico, *in vitro*. Os resultados foram comparados com o amido 1500. O Cloridrato de Venlafaxina foi utilizado como fármaco modelo. O bicarbonato de sódio e o fosfato tricálcio foram utilizados respectivamente como alcalinizantes da camada de difusão e diluentes. A CMC foi utilizada como agregante (via úmida) e o estearato de magnésio como lubrificante. O Ffa foi adicionado na Formulação I, o Ffe foi adicionado na Formulação II e o Amido 1500 foi adicionado na Formulação III (Tabela 3).

A Figura 36 apresenta os grânulos das formulações farmacêuticas I, II e III após o processo de secagem. Na Formulação II pode ser evidenciada uma heterogeneidade na cor e textura, devido a presença maior de fibras da composição do Ffe, que também é observado no comprimido.

Figura 36 - Apresenta grânulos secos das formulações I, II e III após secagem



Os comprimidos (FIGURA 38) foram produzidos, usando a máquina de compressão instrumentada (MCU), aplicando diferentes forças de compressão no intervalo entre 30 MPa e 200 MPa. As Figuras 37, 38 e 39 apresentam os comprimidos das três Formulações em três forças de compressões distintas.

Figura 37 – Comprimidos obtidos para a Formulação I, (A) usando pressão de 160 MPa, (B) usando pressão de 95MPa e (C) usando pressão de 40 MPa

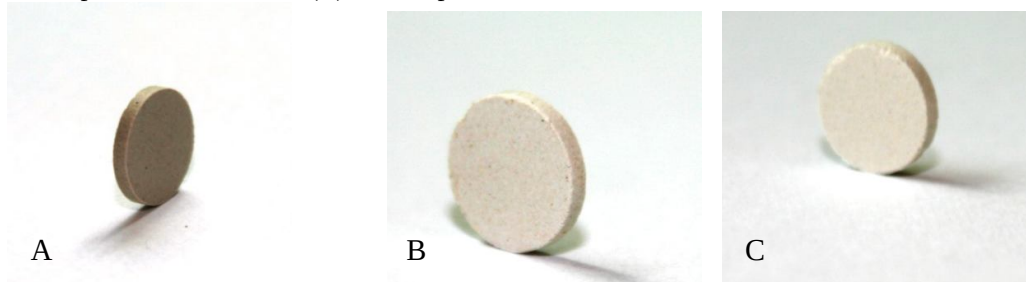


Figura 38 - Comprimidos obtidos para Formulação II, (A) usando pressão de 200 MPa, (B) usando pressão de 90 MPa e (C) usando pressão de 55 MPa

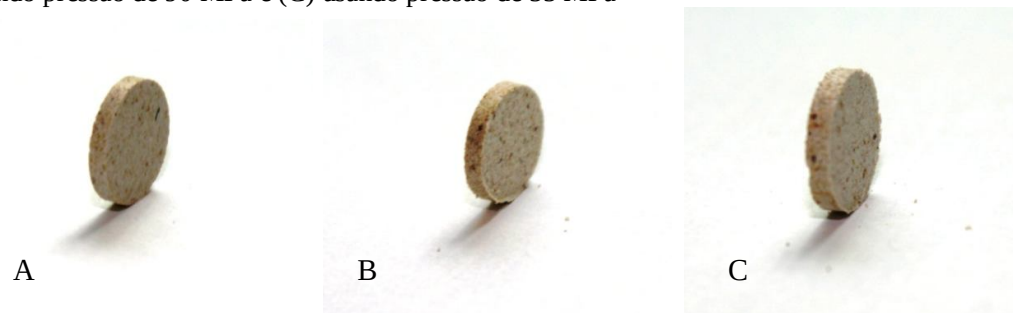
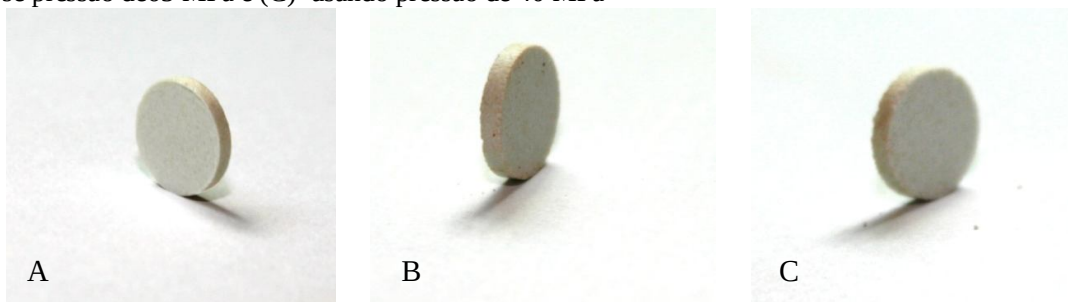


Figura 39 – Comprimidos da Formulação III, (A) usando-se pressão de 200 MPa, (B) usando-se pressão de 65 MPa e (C) usando pressão de 40 MPa



Os comprimidos, das três formulações, produzidas com forças mais elevadas de (160 a 200 MPa) resultaram em comprimidos com aspecto melhor, sem deformações. Os comprimidos das Formulações I, II, com forças intermediárias de (90 a 95 MPa) apresentaram pequenas imperfeições (*picking* e *sticking*), a Formulação III apresentou na pressão intermediária (65 MPa) imperfeições mais acentuada, mas isto se deve a menor força aplicada. Nos comprimidos da Formulação I, II e III produzidos com forças de compressão baixas foram observadas imperfeições mais acentuadas. Os *picking* e *sticking* são desvios que ocorrem quando os comprimidos apresentam aderência aos punções superiores e inferiores (*picking*) ou às matrizes (*sticking*), gerando imperfeições nos mesmos. (AULTON, 2005) A aderência aos punções e às matrizes pode ser encarada como desvio grave ou crítico, dependendo da quantidade de massa que é perdida, mas em geral, as aderências são superficiais e suas conseqüências recaem sobre o aspecto final do produto (BURLIM, 2007).

Estudos com a Formulação I, II, III resultaram que nas forças de compressão mais baixas ocorreram desvios do tipo *picking* e *sticking*, mas a perda de massa na produção dos comprimidos não foi significativa, permitindo afirmar que as conseqüências recaem somente no aspecto final do comprimido.

5.5.1 Ensaios físicos

Os ensaios físicos são geralmente aplicados a produtos acabados e estão associados de modo direto e indireto, a um ou mais dos seguintes aspectos: estabilidade física, uniformidade e biodisponibilidade do fármaco. Assim valores de tempo de desintegração de um comprimido estarão relacionados com os processos de dissolução/absorção, e, portanto, a biodisponibilidade do fármaco, enquanto a friabilidade e dureza de um comprimido definirão sua estabilidade física. (GIL, 2010)

A determinação da dureza do comprimido está associada à sua resistência ao esmagamento. Tal resistência diz respeito à estabilidade física de formas sólidas obtidas por compressão. O limite aceitável segundo a Farmacopéia Brasileira IV ed. é de no mínimo 30 N para equipamento de mola espiral. (GIL, 2010)

A determinação da friabilidade traduz a resistência do comprimido ao desgaste, o limite aceitável é de no máximo 1.5% de diferença de peso segundo a Farmacopéia Brasileira 5 ed. (2010).

As Tabelas 7 e 8 apresentam os ensaios físicos dos comprimidos das formulações I (Ffa), II (Ffe), III (Amido 1500) sob duas forças distintas médias (98MPa $\pm$ 5) e (32MPa $\pm$ 6) respectivamente.

Tabela 7 – Ensaios físicos das formulações I, II e III

*Referência		I	II	III
Pressão (MPa)		98 $\pm$ 5	98 $\pm$ 5	98 $\pm$ 5
Massa (g)		0. 263 $\pm$ 0.001	0. 270 $\pm$ 0.001	0.270 $\pm$ 0.001
Espessura (mm)		1.76 $\pm$ 0.02	1.89 $\pm$ 0.07	1.763 $\pm$ 0.005
Friabilidade %	$\leq$ 1.5%	0.01	0.14	0.12
Dureza (N)	$\geq$ 30N	90 $\pm$ 1	61.7 $\pm$ 0.6	70 $\pm$ 1

* (limite aceitável), Farmacopéia Brasileira 4 ed.

Os testes físicos conduzidos com os comprimidos das três formulações indicam um comportamento um pouco diferente para a Formulação I, dureza mais elevada e friabilidade nula, quando comparada aos demais. Os comprimidos da Formulação I constituída pelo Ffa apresentaram melhor estabilidade física, conferindo aos mesmos um melhor aspecto e resistência.

Tabela 8 – Ensaios físicos das formulações I, II e III

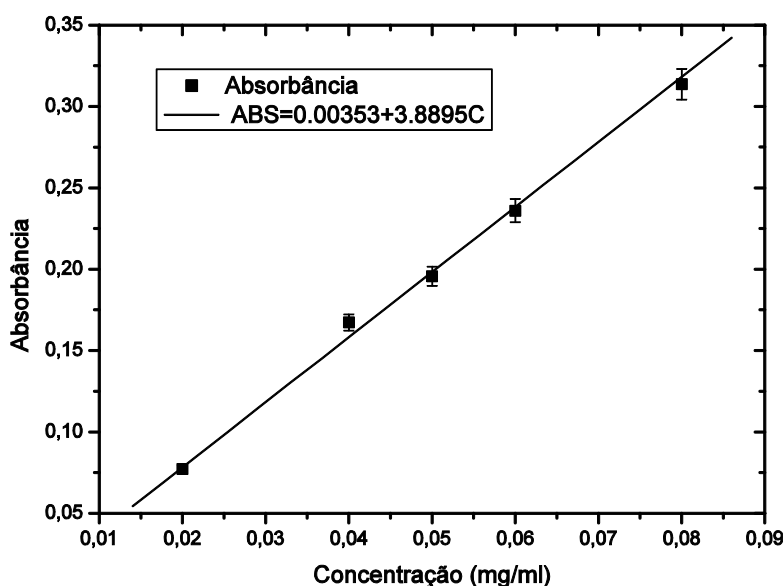
	I	II	III
Pressão (MPa)	32 $\pm$ 6	32 $\pm$ 6	32 $\pm$ 6
Massa (g)	0.261 $\pm$ 0.001	0.261 $\pm$ 0.00	0.270 $\pm$ 0.001
Espessura (mm)	2.03 $\pm$ 0.07	2.37 $\pm$ 0.07	2.250 $\pm$ 0.001
Friabilidade %	0.48	60.98	75.09
Dureza (N)	20.8 $\pm$ 0.2	-----	-----

A Tabela 8 mostra outro conjunto de dados obtidos para as três formulações, usando-se valores de pressões de compressão muito mais baixos. Os testes físicos dos comprimidos mostram novamente uma diferenciação da Formulação I. As Formulações II e III apresentaram valores extremamente elevados para a friabilidade e por serem comprimidos extremamente frágeis, mostrou-se impossível a obtenção da dureza.

5.6 Curva analítica do Cloridrato de Venlafaxina

A Figura 40 apresenta a curva de calibração do Cloridrato de Venlafaxina, obtida usando-se espectrofotômetro UV/VIS no comprimento de onda de 274 nm.

Figura 40 – Curva analítica do Cloridrato de Venlafaxina



O coeficiente de correlação do ajuste linear ilustrado na Figura 40 foi de $r^2=0.997$.

5.6.1 Avaliação, “in vitro”, do perfil de dissolução do Cloridrato de Venlafaxina

Os comprimidos das Formulações I, II e III foram avaliados quanto a dissolução do Cloridrato de Venlafaxina. Duas pressões distintas foram utilizadas ($180 \text{ MPa} \pm 9$) e ($55 \text{ MPa} \pm 3$). Em ambos os ensaios de dissolução, após um intervalo de tempo de 30 min. 100% do Cloridrato de Venlafaxina havia sido liberado.

Relacionando os resultados obtidos no perfil de dissolução dos comprimidos produzidos com as forças de compressão citadas acima, constatou que a desintegração e a dissolução do fármaco liberado foram os mesmos para ambas as forças utilizadas. Podemos também inferir que sendo a desintegração de um comprimido uma ação, habitualmente,

anterior ao processo de dissolução, obtivemos para os Ffa e Ffe um tempo de desintegração rápido, confirmando assim a potência dos farelos como desintegrantes.

Após os estudos de caracterização micromerítica dos farelos e do Amido 1500, usados nas Formulações I (Ffa), Formulação II (Ffe) e Formulação III (Amido 1500), constatou que aparentemente a Formulação I apresenta melhores características físico-químicas e farmacotécnicas para a produção de comprimidos se comparadas às formulações II e III, pois tanto em forças de compressão altas como em baixas sua estabilidade física foi melhor. Uma das possibilidades para os comprimidos produzidos com Ffa terem apresentado aspecto final melhor que a Ffe, pode estar relacionada à superior homogeneidade das partículas desta farinha em relação a Ffe, e não a uma característica física ou química das farinhas em si.

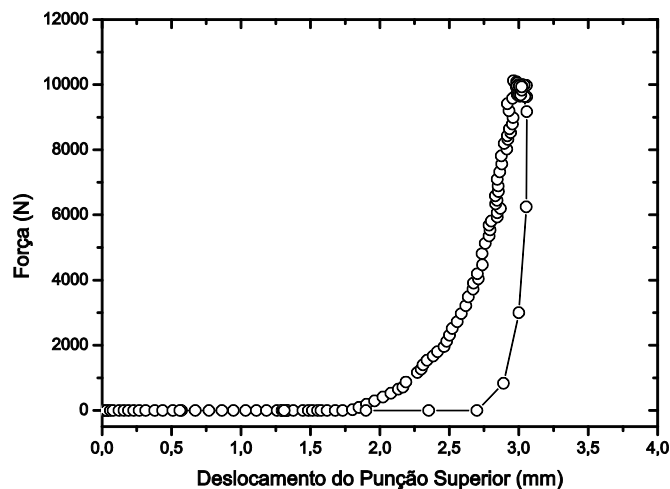
5.6.2 Resultados dos processos físicos utilizando a máquina de compressão instrumentada

A MCU pode trabalhar com forças de até 10 tf, no entanto, este valor mostrou-se exagerado para a produção de comprimidos, uma vez que, ao optarmos por um conjunto de punções com 12 mm de diâmetro, poderíamos atingir pressões de compressão ($P=F/A$, sendo: F a força e A a área do punção) de até aproximadamente 866 MPa, que do ponto de vista das ciências farmacêuticas é um valor alto. Com isso optamos em conduzir todas as calibrações usando no máximo até 5 Ton. de força de compressão.

5.6.2.1 Análise da Função: Força-Deslocamento

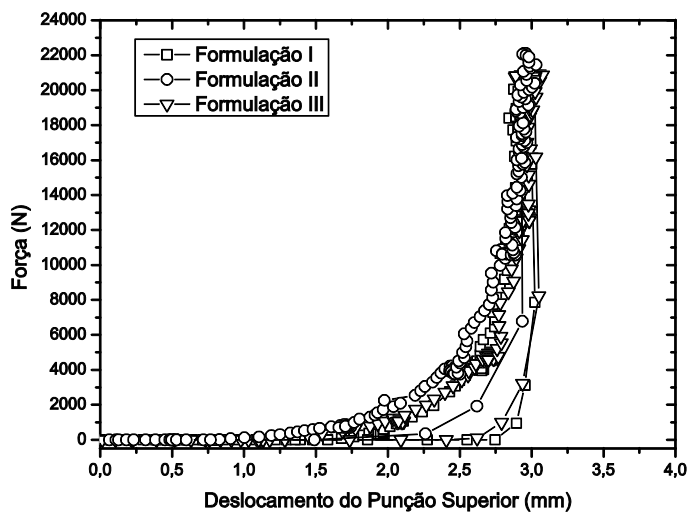
A Figura 41 mostra um gráfico típico da força de compressão em função do deslocamento do punção superior, obtido para a Formulação I, quando comprimida até a pressão máxima de 100 MPa.

Figura 41 – Gráfico da força de compressão versus deslocamento do punção superior

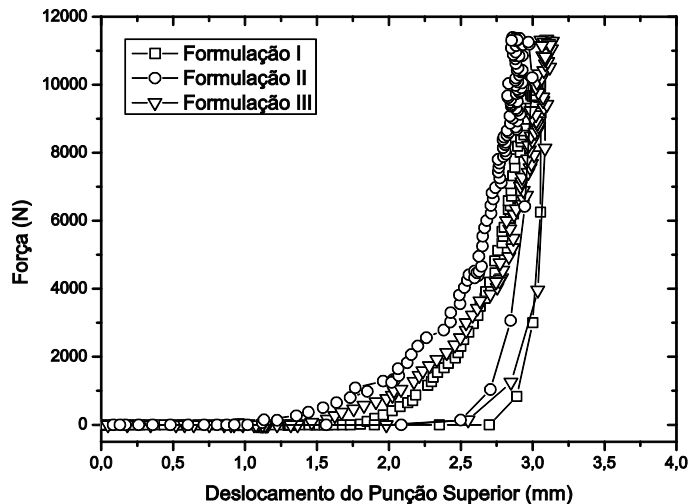


As Figuras 42, 43, 44 e 45 mostram gráficos da força aplicada em função do deslocamento do punção superior, para as três formulações estudadas, obtidas aplicando-se pressão máxima na produção dos comprimidos de 180 MPa, 100 MPa, 60 MPa e 30 MPa respectivamente.

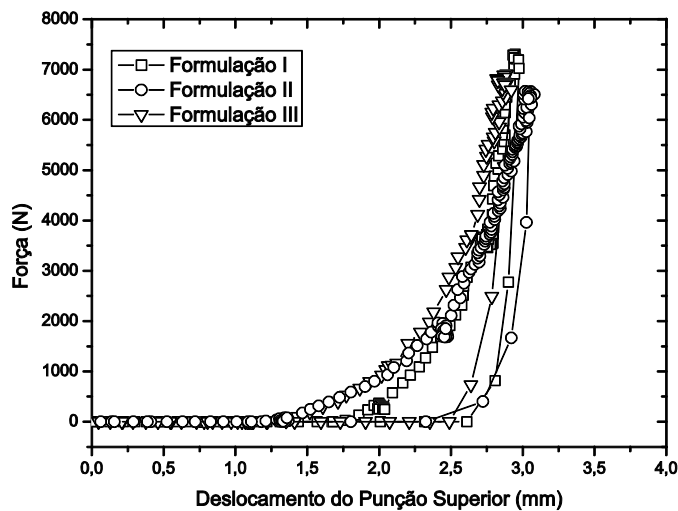
Figura 42 – Comportamento das formulações I, II e III



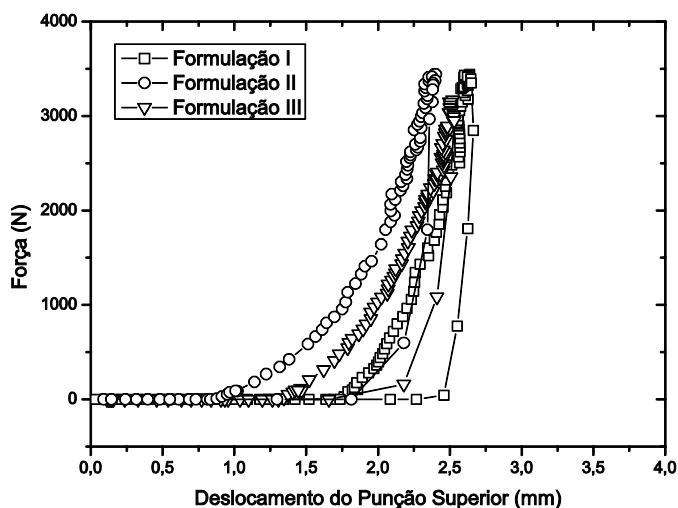
A Figura 42 ilustra o comportamento da força de compressão aplicada em função do deslocamento do punção superior para as formulações I, II e III no processo de formação dos comprimidos, para a pressão máxima de 180 MPa

Figura 43 – Comportamento das formulações I, II e III

A Figura 43 ilustra o comportamento da força de compressão aplicada em função do deslocamento do punção superior para as formulações I, II e III no processo de formação dos comprimidos, para a pressão máxima de 100 MPa

Figura 44 – Comportamento das formulações I, II e III

A Figura 44 ilustra o comportamento da força de compressão aplicada em função do deslocamento do punção superior para as formulações I, II e III no processo de formação dos comprimidos, para a pressão máxima de 60 MPa.

Figura 45 – Comportamento gráfico das formulações I, II e III

A Figura 45 ilustra o comportamento da força de compressão aplicada em função do deslocamento do punção superior para as formulações I, II e III no processo de formação dos comprimidos, para a pressão máxima de 30 MPa

As Tabelas 9, 10, 11, 12 mostram os resultados do cálculo das energias envolvidas no processo de compressão, obtidas analisando-se as Figuras 42, 43, 44, 45 para as Formulações I, II e III nas pressões máximas de compressão de 180 MPa, 100 MPa, 60 MPa e 30 MPa. Além das energias absolutas as Tabelas 9, 10, 11, 12 trazem as razões $(W_2+W_3)/W_1$, W_2/W_3 e o coeficiente de plasticidade CP.

Tabela 9 - Valores de energias envolvidas no processo de compressão conforme definidos no gráfico da Figura 18

Pressão 180MPa	$W_1(J)$	$W_2(J)$	$W_3(J)$	$(W_2+W_3)/W_1$	W_2/W_3	CP
Formulação I	25.0±1.2	4.5±0.2	0.6±0.03	0.20±0.01	7.5±0.4	88.2±4
Formulação II	26.1±1.3	3.6±0.2	2.8±0.14	0.24±0.01	1.3±0.1	56.2±3
Formulação III	25.3±1.3	4.8±0.2	1.4±0.07	0.24±0.01	3.4±0.2	77.4±4

Tabela 10 - Valores de energias envolvidas no processo de compressão conforme definidos no gráfico da Figura 18

Pressão 100MPa	$W_1(J)$	$W_2(J)$	$W_3(J)$	$(W_2+W_3)/W_1$	W_2/W_3	CP
Formulação I	12.0±0.6	2.7±0.1	0.6±0.03	0.27±0.01	4.5±0.2	81.8±4
Formulação II	12.4±0.6	3.0±0.1	1.1±0.05	0.33±0.02	2.7±0.1	73.2±4
Formulação III	14.5±0.6	2.2±0.1	1.0±0.05	0.22±0.01	2.2±0.1	68.7±3

Tabela 11 - Valores de energias envolvidas no processo de compressão conforme definidos no gráfico da Figura 18

Pressão 60MPa	W₁(J)	W₂(J)	W₃(J)	(W₂+W₃)/W₁	W₂/W₃	CP
Formulação I	8.3±0.4	1.8±0.1	0.6±0.03	0.3±0.01	3.0±0.2	75.0±4
Formulação II	6.9±0.3	2.1±0.1	0.9±0.04	0.4±0.02	2.3±0.1	70.0±3
Formulação III	7.0±0.4	2.0±0.1	0.9±0.04	0.4±0.02	2.2±0.1	78.9±3

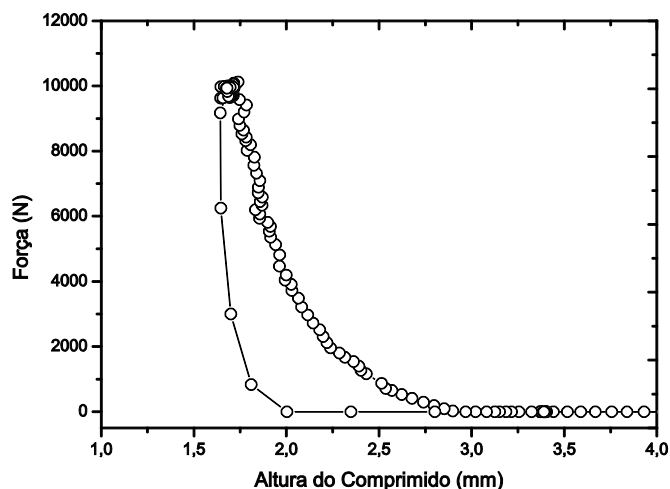
Tabela 12 - Valores de energias envolvidas no processo de compressão conforme definidos no gráfico da Figura 18

Pressão 30MPa	W₁(J)	W₂(J)	W₃(J)	(W₂+W₃)/W₁	W₂/W₃	CP
Formulação I	3.6±0.2	0.7±0.03	0.2±0.01	0.25±0.01	3.5±0.2	77.7±4
Formulação II	2.9±0.1	0.7±0.03	0.5±0.02	0.40±0.02	1.4±0.1	58.3±3
Formulação III	3.1±0.2	0.5±0.02	0.4±0.02	0.29±0.01	1.2±0.1	55.5±3

Analisando-se os resultados mostrados nas Tabelas 9, 10, 11, 12 verifica-se que os valores das energias W_1 , W_2 e W_3 são dependentes da pressão final usada no processo de compressão, no entanto, as razões $(W_2+W_3)/W_1$, W_2/W_3 e o coeficiente de plasticidade CP, apresentam comportamento que praticamente independente da pressão final usada no processo de densificação. Pode-se afirmar que este resultado corrobora as afirmações feitas por Dürr, Hansen e Harwalik (1975). Analisando as razões $(W_2+W_3)/W_1$, W_2/W_3 e o coeficiente CP, verifica-se que a Formulação I apresenta comportamento um pouco diferente das demais, isto é, o valor médio de CP calculado levando-se em consideração as pressões de 180 MPa, 100 MPa, 60 MPa e 30 MPa para as Formulações I, II e III são 80 ± 4 , 64 ± 4 e 70 ± 4 respectivamente. Este resultado pode ser interpretado como tendo a Formulação I propriedades de compressibilidade melhores do que as apresentadas pelas Formulações II e III. Pode-se também inferir analisando-se os resultados mostrados nas Tabelas 9, 10, 11, 12, que as Formulações II e III apresentam propriedades físicas semelhantes entre si quando comparadas as apresentadas pela Formulação I.

O gráfico da força aplicada em função do deslocamento do punção superior, também permite o cálculo da altura do comprimido, em cada instante do processo de compressão. Conhecendo-se a altura inicial da matriz de compressão, disponível para o enchimento, pode-se mapear a altura do comprimido em função da força aplicada, como mostra o gráfico da Figura 46, obtido para a Formulação I na pressão máxima de 100 MPa.

Figura 46 - Gráfico da força de compressão em função da altura final do comprimido, obtido para a Formulação I, usando pressão de compressão máxima de 100 MPa.

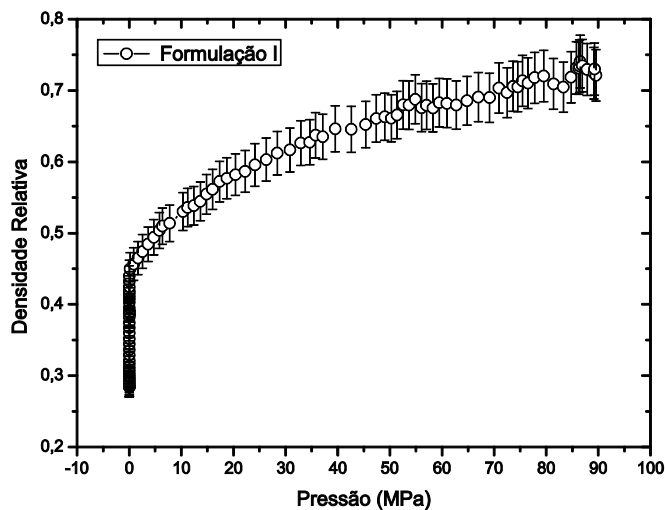


O gráfico mostrado na Figura 46 foi obtido usando-se uma matriz, com altura inicial disponível para enchimento igual a 4,7 mm. A formulação, ao experimentar a força de compressão máxima, de aproximadamente 10.000 N, produziu um comprimido com altura final (medida feita com a formulação sob compressão) de 1,623 mm.

5.6.2.2 Análise da Função: Densidade Relativa-Pressão

A Figura 47 mostra um gráfico típico da densidade relativa em função da pressão, obtido para a Formulação I, usando a pressão de compactação máxima de 100 MPa. A densidade relativa é a razão entre a densidade aparente e a densidade verdadeira (real).

Figura 47 - Densidade relativa em função da pressão de compactação, obtido usando a Formulação I para a pressão máxima de 100 MPa



O valor da densidade verdadeira (real) das formulações usadas neste estudo é mostrado da Tabela 13.

Tabela 13 – Valores das densidades verdadeiras das formulações usadas neste estudo

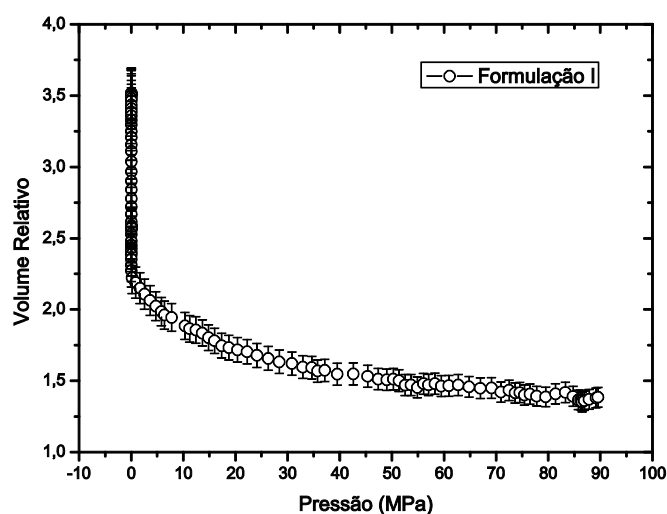
Formulação	I	II	III
Densidade Verdadeira (g/cm ³)	1.69±0.02	1.77±0.02	1.62±0.02

Alguns autores têm relatado um aumento no valor da densidade verdadeira com a o aumento da força de compressão, resultando em valores de densidade relativa maiores que a unidade. Este fenômeno, que gera valores negativos para a porosidade do comprimido foi observado para o Ácido Acetilsalicílico a pressões relativamente baixas, da ordem de 100 MPa apenas (PEDERSON; KRISTENSEN, 1994). O uso da função densidade relativa-pressão, para o estudo de substâncias com este comportamento não é o mais apropriado. Para as três formulações analisadas neste trabalho a densidade relativa em nenhuma das situações analisadas assume valores maiores que a unidade.

5.6.2.3 Análise da Função: Volume Relativo-Pressão

A Figura 48 mostra um gráfico típico do volume relativo em função da pressão obtido para a formulação I usando a pressão máxima de compressão igual a 100 MPa.

Figura 48 - Volume relativo em função da pressão de compactação, obtido usando a Formulação I para a pressão máxima de 100 MPa



A relação entre o volume relativo e a pressão é a função utilizada na proposta de Walker, 1923, quando o objetivo é conduzir estudos teóricos usando-se esta relação.

5.6.2.4 Análise da Função: Porosidade-Pressão

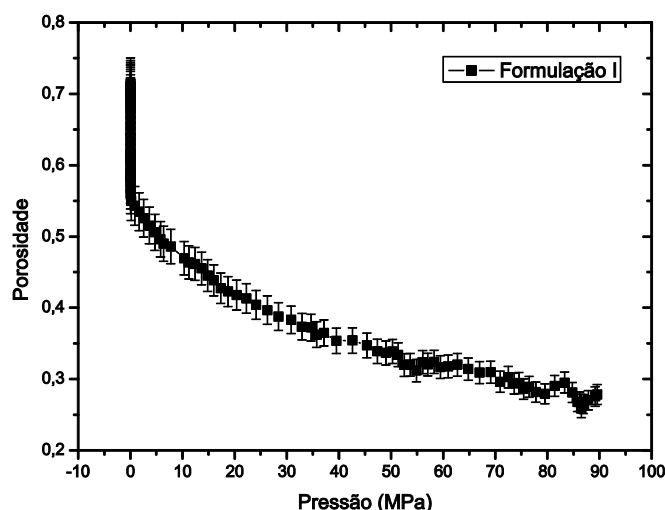
A porosidade é a medida dos espaços vazios existentes num material. Pode ser determinada por diversas técnicas segundo Oliveira e colaboradores (2010), mas geralmente é obtida usando-se a relação:

$$\varepsilon = \frac{\rho_v - \rho_{ap}}{\rho_v} = 1 - \rho_r \quad (21)$$

onde ε a porosidade, ρ_v a densidade verdadeira, ρ_{ap} a densidade aparente e ρ_r a densidade relativa.

A Figura 49 mostra um gráfico típico da função porosidade-pressão, obtido para a Formulação I, usando-se a pressão máxima de compressão de 100 MPa.

Figura 49 - Porosidade em função da pressão de compactação, obtido usando-se a formulação I para a pressão máxima de 100 MPa



A relação entre a porosidade e a pressão é a função utilizada na proposta de Heckel, 1961a, 1961b, quando o objetivo é conduzir estudos teóricos usando esta relação.

5.6.2.5 Análise usando as relações propostas por: Walker e Heckel

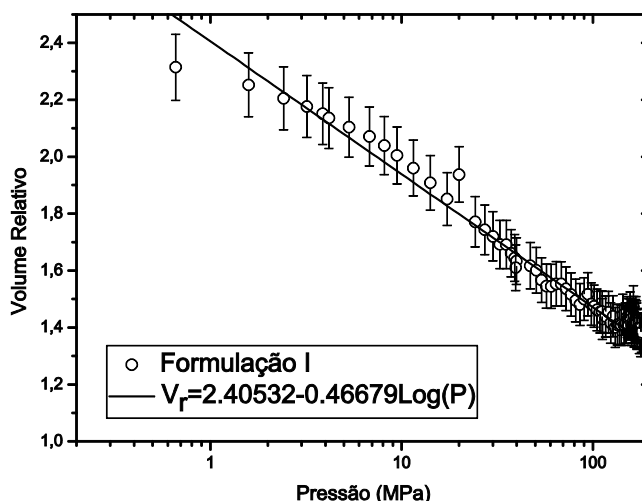
O estudo dos processos físico-químicos envolvidos na densificação de substâncias usadas pela indústria farmacêutica é extremamente complicado, uma vez que deformações plásticas (permanentes), elásticas (reversíveis) e o fenômeno de ruptura das partículas podem

ocorrer durante a fase de compressão. Analisando-se o comportamento das funções densidade relativa, volume relativo e porosidade em função das pressões aplicadas, através da aplicação de modelos teóricos, como os propostos por Heckel e Walker podem obter informações relevantes sobre o comportamento físico e químico das substâncias usadas na formulação.

O Quadro 4 ilustra as equações propostas por Walker e Heckel usadas na caracterização de processos de densificação de substâncias particuladas, em função das pressões aplicadas.

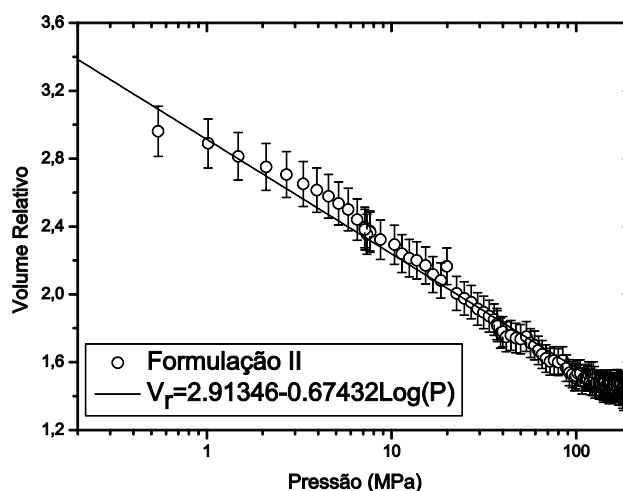
As Figuras 50, 51 e 52 mostram a relação entre o volume relativo e o logaritmo da pressão para as Formulações I, II e III. A curva sólida é o ajuste aos dados experimentais da relação mostrada no Quadro 4, proposta por Walker. Segundo Walker, sua equação deve ser usada apenas para a parte dos dados experimentais, que possuem dependência linear com a pressão. Sendo assim, a região escolhida para a aplicação da equação de Walker foi a que compreende o intervalo de 0 a 65 MPa.

Figura 50 - Dados experimentais relativos à Formulação I, obtidos usando-se a pressão máxima de compressão de 180 MPa, representados graficamente segundo a proposta de Walker



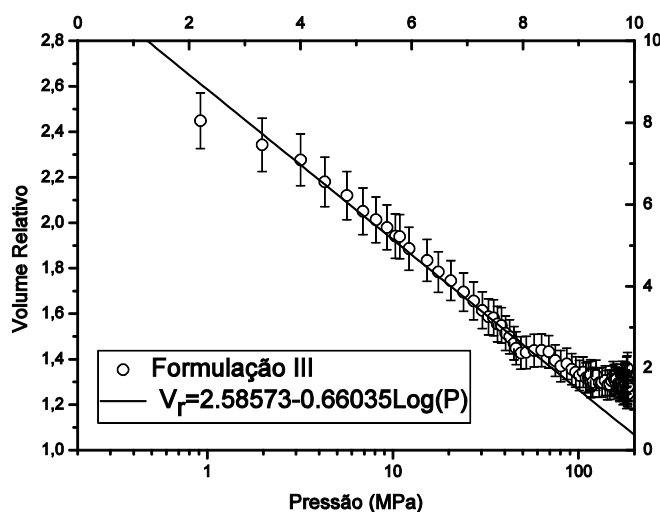
Conforme apresenta a Figura 50, a curva sólida é a reta que melhor ajusta-se aos dados experimentais obtida via regressão linear. O intervalo de pressões usado nesta análise foi de 0 a 65 MPa. O coeficiente de correlação obtido do ajuste da reta aos dados é de $r=0.9797$.

Figura 51 - Dados experimentais relativos à Formulação II, obtidos usando-se a pressão máxima de compressão de 180 MPa, representados graficamente segundo a proposta de Walker



Conforme apresenta a Figura 51, a curva sólida é a reta que melhor ajusta-se aos dados experimentais obtida via regressão linear. O intervalo de pressões usado nesta análise foi de 0 a 65 MPa. O coeficiente de correlação obtido do ajuste da resta aos dados é de $r=0.9797$.

Figura 52 - Dados experimentais relativos à Formulação III, obtidos usando-se a pressão máxima de compressão de 180 MPa, representados graficamente segundo a proposta de Walker



Conforme apresenta a Figura 52, a curva sólida é a reta que melhor ajusta-se aos dados experimentais obtida via regressão linear. O intervalo de pressões usado nesta análise foi de 0 a 65 MPa. O coeficiente de correlação obtido do ajuste da resta aos dados é de $r=0.9797$.

Os resultados obtidos por Walker (1923) 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 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 $W=100K_3$. Este coeficiente expressa a mudança percentual no volume, quando a pressão é aumentada por um fator 10. 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, pois valores elevados para W indicam formulações com excelentes propriedades de compactação.

A Tabela 14 apresenta resultados do comportamento físico das Formulações I, II e III, após compactação, segundo estudos de Walker.

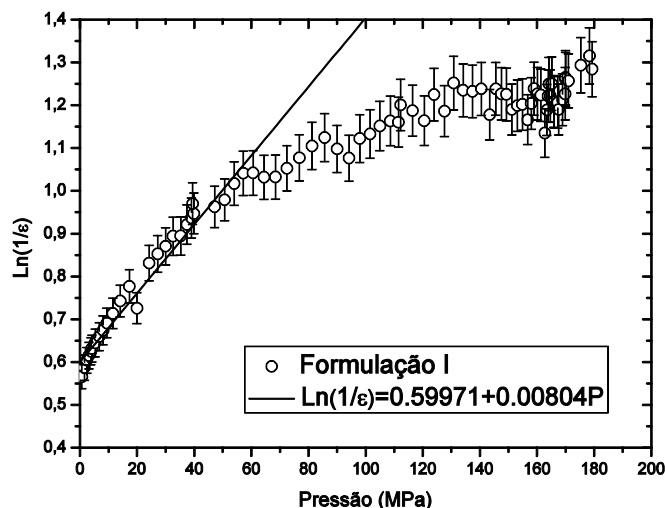
Tabela 14 - Valores obtidos dos ajustes da função de Walker aos dados experimentais, para as formulações I, II e III, na pressão máxima de 180 Mpa, usando-se na análise o intervalo de pressões compreendido entre 0 a 65 Mpa.

Parâmetros	Formulação I	Formulação II	Formulação III
C_3	2.40±0.05	2.91±0.04	2.58±0.06
K_3	0.47±0.04	0.67±0.03	0.66±0.04
C_3/K_3	5.15±0.40	4.32±0.2	3.91±0.26
W	47±3	67±3	66±4

A proposta de Heckel é a mais utilizada nos estudos envolvendo compactação de substâncias particuladas (pós ou grânulos) usadas pela indústria farmacêutica. A equação de Heckel 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.

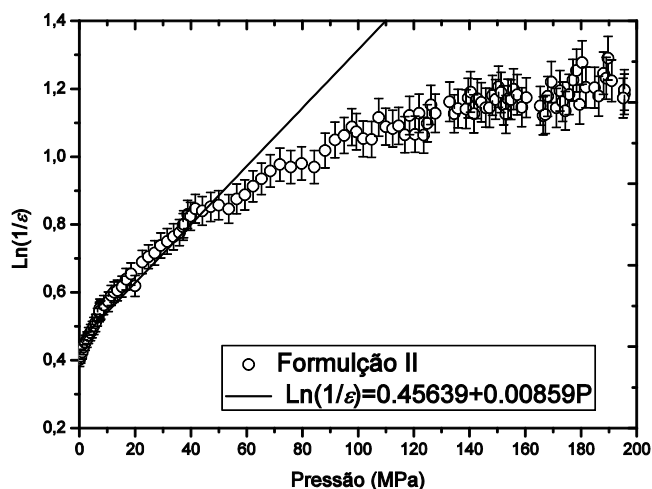
As Figuras 53, 54 e 55 mostram a relação entre o $\ln(1/\varepsilon)$ e pressão para as Formulações I, II e III. A curva sólida é o ajuste aos dados experimentais da relação mostrada no Quadro 2, proposta por Hecker. Da mesma forma que Walker, Hecker também sugere que sua equação deve ser usada apenas para a parte dos dados experimentais, que possuem dependência linear com a pressão. A região escolhida foi a mesma usada no ajuste de Walker, isto é, os dados que estão no intervalo de 0 a 64 MPa.

Figura 53 - Dados experimentais relativos à Formulação I, obtidos usando-se a pressão máxima de compressão de 180 MPa, representados graficamente segundo a proposta de Hecker



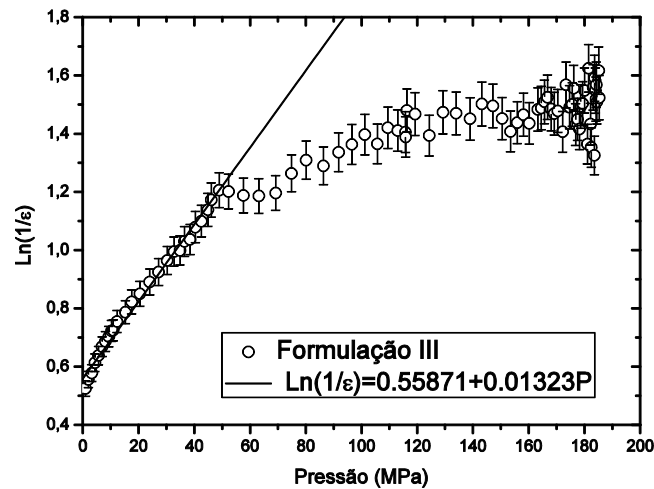
Conforme apresenta a Figura 53, a curva sólida é a reta que melhor ajusta-se aos dados experimentais obtida via regressão linear. O intervalo de pressões usado nesta análise foi de 0 a 65 MPa. O coeficiente de correlação obtido do ajuste da reta aos dados é de $r=0.9797$.

Figura 54 - Dados experimentais relativos à Formulação II, obtidos usando-se a pressão máxima de compressão de 180 MPa, representados graficamente segundo a proposta de Hecker



Conforme apresenta a Figura 54, a curva sólida é a reta que melhor ajusta-se aos dados experimentais obtida via regressão linear. O intervalo de pressões usado nesta análise foi de 0 a 65 MPa. O coeficiente de correlação obtido do ajuste da reta aos dados é de $r=0.9797$.

Figura 55 - Dados experimentais relativos à Formulação III, obtidos usando-se a pressão máxima de compressão de 180 MPa, representados graficamente segundo a proposta de Hecker.



Conforme apresenta a Figura 55, a curva sólida é a reta que melhor ajusta-se aos dados experimentais obtida via regressão linear. O intervalo de pressões usado nesta análise foi de 0 a 65 MPa. O coeficiente de correlação obtido do ajuste da resta aos dados é de $r=0.9797$.

Na equação de Heckel **k** e **A** são constantes obtidas, respectivamente, da inclinação e da interceptação da extrapolação da parte linear da curva de Heckel, isto é, do gráfico de **ln(1/ε)** versus **P**. No seu trabalho original, onde Heckel estuda a densificação de pós metálicos, a inclinação **k** foi associada a plasticidade do material em compressão. Grandes valores de **k** indicavam materiais com um alto grau de plasticidade. Heckel propôs num trabalho posterior, uma relação entre a constante **k** e a resistência **Y** do material:

$$k = \frac{1}{3Y} \quad (22)$$

Hersey; Rees (1971) relacionaram a constante **k** com a pressão aplicada **P_y**, geralmente denominada “yield pressure”:

$$k = \frac{1}{p_Y} \quad (23)$$

A Equação 23 mostra 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 interpretada como a pressão além do qual o material se deforma plasticamente, ou seja, de forma permanente. A constante **A** é uma função do volume inicial do compacto e está ligada ao processo de densificação, mais especificamente, ao rearranjo das partículas dentro da matriz nos primeiros estágios de compressão, antes da formação de ligações

interparticulares (ÇELIK, 1992; NYSTRÖM, 1993). Enquanto $\mathbf{W}$, na equação de Walker, se propõe a medir a irreversibilidade da compressibilidade do sistema particulado ou compacto, $\mathbf{P}_Y$ tenta descrever o comportamento plástico das partículas que irão formar o compacto (SONNERGAARD, 1999). Altos valores de $\mathbf{W}$ indicam que se formou um compacto com propriedades adequadas e altos valores para $\mathbf{k}$ indicam substâncias que se deformam plasticamente. A equação de Heckel deve ser aplicada a região linear do gráfico de $\ln(1/\epsilon)$ versus $\mathbf{P}$. Isso sempre confere alguma dificuldade, uma vez que o processo de escolha desta região é dependente do experimentador. Uma forma de tentar contornar isso é fazer a derivada primeira e segunda da curva que representa o gráfico de Heckel. A derivada primeira deverá ser constante na parte linear enquanto a derivada segunda será nula nesta região. (ROBERTS; ROWE, 1985; PARONEN, 1986)

A Tabela 15 apresenta resultados do comportamento físico das Formulações I, II e III, após compactação, segundo estudos de Heckel.

Tabela 15 - Valores obtidos dos ajustes da função de Heckel aos dados experimentais, para as formulações I, II e III, na pressão máxima de 180 MPa, usando-se na análise o intervalo de pressões compreendido entre 0 a 65 Mpa

Parâmetros	Formulação I	Formulação II	Formulação III
A	0.59±0.01	0.456±0.006	0.56±0.01
K	0.0080±0.0004	0.0086±0.0003	0.013±0.0005
P_y	125.0±6.2	116.3±4.0	76.9±20.9

Analisando-se os dados relativos às energias ($\mathbf{W}_1$, $\mathbf{W}_2$ e $\mathbf{W}_3$) envolvidas no processo de compressão, pode-se afirmar que em média a Formulação II é a que apresenta a maior contribuição de forças de origem elástica (maior valor de $\mathbf{W}_3$). Este resultado também aparece ao analisarmos os dados de espessura dos comprimidos da Formulação II, mostrados nas Tabelas 7 e 8. Verifica-se que a espessura dos comprimidos provenientes desta formulação, nas duas pressões analisadas são maiores que os obtidos para as Formulações I e III, mesmo levando em consideração que os comprimidos das três formulações tinham massas idênticas e foram feitos usando-se a mesma pressão final de compressão. A componente elástica aumenta o fenômeno de “capping” e de laminação dos comprimidos.

No que se refere à razão $\mathbf{C}_3/\mathbf{K}_3$ proveniente da equação de Walker para as formulações estudadas, podemos dizer que os valores das três formulações são próximos (diferença máxima de 12% considerando-se os desvios), no entanto, rigorosamente os dados indicam que as Formulações II e III são as que possuem as melhores propriedades de compressibilidade. Segundo Walker, altos valores para esta variável produzem comprimidos frágeis, o que não é

o caso como pode ser visto analisando-se os dados mostrados na Tabela 15, pois em média para as três formulações os valores são baixos.

Por outro lado, o coeficiente de compressibilidade **W**, deve ser o mais elevado possível a fim de garantir boas propriedades de compressibilidade. Analisando-se os dados apresentados na Tabela 16 (SONNERGAARD, et al, 1999), onde apresentamos valores obtidos para **P_y** e **W** para algumas substâncias usadas pela indústria farmacêutica, pode-se dizer que os valores de **W** obtidos para as três formulações experimentais, usadas neste trabalho, são altos se comparadas às apresentadas por alguns fármacos e insumos farmacêuticos utilizados pela indústria farmacêutica, como Paracetamol, Ácido Ascórbico, etc..

Ainda segundo a proposta de Walker, as Formulações II e III são idênticas do ponto de vista das propriedades de compressibilidade enquanto a Formulação I apresenta piores características, comprovadas pelo menor valor de **W** e maior valor da razão **C₃/k₃**, para esta formulação.

Tabela 16– Valores da “yield pressure” e do coeficiente de compressibilidade **W** para alguns materiais usados pela indústria farmacêutica

Material	Densidade verdadeira (g/cm ³)	P _y (MPa)	Desvio (MPa)	W	Desvio	Intervalo de Pressão (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
Acido 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 I deste trabalho	1.69	125	6.2	47	3	0-65
Formulação II deste trabalho	1.77	116.3	4.0	67	3	0-65
Formulação III deste trabalho	1.62	76.9	2.9	66	4	0-65

Os valores de **P_y** obtidos para as três formulações analisadas indicam formulações com boas propriedades de compressibilidade, pois baixos valores para **P_y** indicam um alto índice de deformação plástica, deformação esta essencial para se obter um compacto. Das três formulações analisadas, a que teria piores características de compressibilidade, segundo mostram os dados da Tabela 15 é a Formulação I.

6 CONCLUSÕES

Os objetivos propostos neste trabalho foram atingidos, pois projetamos, construímos e testamos uma máquina de compressão instrumentada, de baixo custo que se mostrou extremamente versátil e de operação simples. Os testes conduzidos com a MCU, usando uma formulação experimental contendo o fármaco modelo Cloridrato de Venlafaxina e como principais excipientes os farelos da fécula (Ffe) e da farinha (Ffa) de mandioca e o amido 1500, mostraram que informações rápidas e precisas dos principais processos físicos envolvidos na produção de comprimidos são fornecidas pela MCU.

Analisando as características físicas e biofarmacotécnicas dos farelos, nos métodos farmacopéicos, a Formulção I apresentou melhores características de compactação, já nos testes baseados nas propostas de Walker e Heckel, os mesmos indicam que os comprimidos oriundos das Formulações II e III apresentaram características físico-químicas, no que se refere à formação do compacto, melhores do que aquelas apresentadas pela Formulção I. Nos estudos de desintegração, os farelos apresentam grande potencial como desintegrante em formas farmacêuticas sólidas.

De uma forma geral, os testes conduzidos com os comprimidos produzidos usando a Ffa e Ffe, como excipientes, possuem características físico-químicas muito semelhantes daquelas apresentadas pelo Amido 1500, excipiente usado pela indústria farmacêutica.

Os subprodutos Ffa e Ffe, oriundos da indústria de processamento da mandioca, segundo os testes conduzidos neste trabalho, poderiam substituir excipientes tradicionalmente usados pela indústria farmacêutica para a produção de comprimidos.

REFERÊNCIAS

- ABAM – Associação dos produtores de Amido de Mandioca. Disponível em:<
<http://abam.com.br>> Acesso em: 28 de maio de 2010.
- ALDERBOM, G.; NYSTRÖM, C. Pharmaceutical Powder Compaction Technology, Marcel Dekker, Inc.: New York, 1996.
- AMSTRONG, N. A.; BLUNDELL, L. P. The effect of machine speed on the compaction of some directly compressible tablet diluents. **J. Pharm. Pharmacol.**, v. 37, p. 9-13, 1985.
- ANSEL, H.C.; POPOVICH, N. G.; ALLEN JR, L. V. **Farmacotécnica: formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos**. 6. Ed. São Paulo: Premier, 2000.
- AULTON, M. E. **Delineamento de formas farmacêuticas**. 2. Ed. Porto Alegre, RS Artmed. 2005.
- BANKER, G. S.; ANDERSON, N. R. Comprimidos. In: Lachman L, Lieberman H, Kanig J. L. Teoria e prática na indústria farmacêutica. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian. V.2, p. 509-97, 2001.
- BELDA, P. M.; MIELCK, J. B. The tableting machine as an analytical instrument: Qualification of the tableting machine and the instrumentation with respect to the determination of punch separation and validation of the calibration procedures. **Eur. J. Pharm. Biopharm.**, v. 47, p.231-245, 1999.
- BILLIADERIS, C. G. The structure and interactions of starch with food constituents, Canadian. **Journal of Physiology and Pharmacology**, V. 69, n.1, p 60-78, 1991.
- BLANCO-METZLER, A.; VALLE, T. L. Fibras dietética e fécula em resíduos sólidos(farelo) de indústrias de fécula e farinha de mandioca. **Revista Raízes e Amidos Tropicais**. v. 3, 2007.
- BLANSHARD, J.M.V. - "Starch granule structure and function: a physicochemical approach", in: Starch: Properties and Potentials, Galliard, T Chichester, John-Wiley, New York, cap.2, p.16, 1987.
- BRAMORSKI, A., SOCCOL, C.R., CRISTEN, P., REVAH, S. Fruity Aroma Production by *Ceratocystis fimbriata* in a Solid Cultures from Agro-Industrial Wastes. **Revista de Microbiologia**, 28: p. 208-212, 1998.
- BRITISH PHARMACOPOIEA. London: Her Majesty's Stationary Office, 2009. 2v.
- BURLIM, A. A. Workshop destinado ao desenvolvimento. Colorcon Coating School. Merck Indústria Química S/A. 2007.
- CAREY, F.; Organic Chemistry, 2ed. New York, Mc Graw-Hill, 1992.
- CASTRO, A. D. Farelo de Mandioca: Avaliação do Potencial de utilização como desintegrante em comprimidos. Caderno de Farmácia, v.19, n. 2, p. 99-100, 2003.

ÇELIK, M. Overview of compaction data analysis techniques. **Drug Dev. And Ind. Pharm.** v. 18, p. 767-810, 1992.

CEREDA, M. P. Caracterização dos Resíduos da Industrialização da mandioca. In: CEREDA, M. P. **Industrialização da mandioca no Brasil**. Paulicéia, São Paulo, SP. p. 11-50, 1994.

CEREDA, M. P. Extração de amido. Tecnologia para extração de amido em papas. Disponível em: <<http://www.slideshare.net/jalonso24/tecnologia-para-extrao-de-amido-de-papas>> acesso 03/06/2011.

CEREDA, Marney Pascoli et al. Propriedades gerais do amido. São Paulo: Fundação Cargill, 2001. 221 p. (Culturas de tuberosas amiláceas latinoamericanas; 1).

CEREDA, M. P. VILPOUX, O. Tecnologia, usos e potencialidades de tuberosas amiláceas latino-americanas. São Paulo: Fundação Cargill, v. 3, cap. 12, p. 246, 2004.

CHAPLIN, M. Water Structure and Science Disponível em: <<http://www.lsbu.ac.uk/water/hysta.html>> Acesso em: 24 de outubro 2010.

CHANDRA, R.; RUSTGI, R. Biodegradable polymers **Prog. Polym. Sci.** 23, p. 1273, 1998.

CORREA, A.D.; FARIAS, A.R.N.; MATOS, P.L.P. de. Utilização da mandioca e de seus produtos na alimentação. In: SOUZA, L. da S.S. et al. **Processamento e Utilização da mandioca**. Cruz das Almas: Embrapa Mandioca e Fruticultura Tropical. p. 221-298, 2005.

COSTA, P. Ácidos e Bases em química orgânica. Porto Alegre: Bookman, 2005. 151 p.

COULTATE, T. P. –“ Food: The Chemistry of Components”. (3a ed.), Royal Society of Chemistry Paperbacks, London, cap.3, p. 26, 1996.

DAIUTO, E. R.; CEREDA M. P.; CARVALHO, L. J. C. B. Características e Propriedade do Amido Extraído da Camadas do tecido cv. Mico (Manihot esculenta Crantz). **Brazilian Journal of Food Technology**, 5, p. 217-223, 2002.

DEMIATE, I.; WOSIACKI, G.; CEREDA, M. P.; MESTRES, C. Viscographic characteristics of chemically modified cassava starches assessed by RVA. **Publicatio UEPG – Ciência Exatas e da Terra, Ciências Agrárias e Engenharias**, v.11, n. 1, p. 7-17, 2005.

DOLMATOVA, L. et al. Identification of modified starch using infrared spectroscopy and artificial neural network processing. **Society for Applied Spectroscopy, Frederick**, v. 52, n. 3, p. 329 338, 1998.

DÜRR, M.; HANSEN, D.; HARWALIK, H. Zur Thermodynamik der tablettierung. **Pharm. Ind.** v. 34, p. 905, 1972.

ELISÂNGELA et al. Estudos comparativos de amidos termoplásticos derivados do milho com diferentes teores de amilose. **Polímeros**, São Carlos, SP, v.15, n.4, oct/Nov. 2005

ENYI, B. A. C. Effect of shoot number and time of planting on growth, development and yield of cassava (*Manihot esculenta* Crantz). **Journal of Horticultural Science**, Sierra-Leone, v. 47, p. 456-457, 1972.

Épocas de colheita. Criar e Plantar. Disponível em:

<<http://www.criareplantar.com.br/agricultura/mandioca/mandioca.php?tipoConteudo=texto&idConteudo=1386>> Acessado 29 de setembro de 2010.

FAO-Organização das Nações Unidas para Agricultura e Alimentação. FAOSTAT, 2008. Disponível em:< <http://faostat.fao.org/site/339/default.aspx>. >Acesso em: 12 de abril 2009.

FARMACOPÉIA brasileira. 5. ed. Brasília, ANVISA, 524p., 1v/il; 800p., 1v/Il, 2010.

FARMACOPÉIA portuguesa VII: edição oficial. 7. ed. Lisboa, Portugal: Rainho & Neves, 2002. 2v.

FENIMAN, C. M. Características de raízes de mandioca (*Manihot esculenta* Crantz) dos cultivares 576-70 quanto à cocção, composição, química e propriedades do amido em duas épocas de colheita. 2004. 99f. Dissertação (Mestrado em Ciências e Tecnologia de Alimentos) – Escola Superior de agricultura Luiz de Queiroz, Universidade de São Paulo, Piracicaba.

FRANCO, C. M. L.; DAIUTO, E. R. DEMIATE, I. M.; CARVALHO, L.J.C.B.; LEONEL, M.P.; VILPOUX, O. F.; SARMENTO, S.B.S. Propriedades gerais do amido. Campinas: fundação Cargill, 2001.224p.

FÜHRER, C.; PARMENTIER, W. Zur thermodynamik der tablettierung. **Acta Pharm. Technol.**, 23, 205, 1977.

FUKUDA, W. M. G.; SILVA, S. O. **Melhoramento de Mandioca no Brasil**. In: Agricultura: Tuberosas Amiláceas Latino Americano, 2. Ed., São Paulo, v. 2, p. 242-257, 2002.

FUKUDA,C., OTSUBO, A. A. Sistema de Produção,7. Embrapa Mandioca e Fruticultura. 2003, versão eletrônica, ISSN 1678-8796 Disponível em: <F:\1 mestrado\Mandioca\Cultivares.mht> acesso em: 08/03/2010.

GALLANT, D. J. BOUCHET, B.; BADWIN, P.M. Microscopy of Starch: evidence of a new level of granule organization. **Carbohydrate Polymers**, v.32, p. 117-191, 1997.

GALLIARD. T.; BOWLER, P.: Morphology and composition of In: GALLIARD, T. (Ed) Starch: properties and potential. Society of Chemical Industry/ John Wiley & Sons, p. 55-78, 1987. (Critical resports on applied chemistry, 13)

GIL, E. S. Controle físico-químico de qualidade de medicamentos. 3. Ed. São Paulo: Pharmabooks, 2010.

HECKEL, R. W. An Analysis of Power Compaction Phenomena. Trans. Metal. Soc., AIME 221, 1001,1961a.

HECKEL, R. W. Pressure Relationships in Powder Compaction.Trans. Metal. Soc., AIME 221, 671, 1961b.

HERSEY, J.A.; REES, J. Deformation of particles during briquetting. **Nature Physical Science**, London, v. 230, p. 96, mar. 1971.

HIESTAND, E.N.; WELLS, J.L.; PEOT, C.B.; OCHS, J.F. Physical Processes of Tableting. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 66, p. 510-519, 1977.

HIGUCHI, T.; NELSON, E.; BUSSE, L. W. The Physics of Tablet Compaction 3: Design and Construction of an Instrumented Tableting Machine. **J. Am Pharm. Assoc.** v.43, n. 6, p.344, 1954.

HOBLITZELL, J. R.; RHODES, C. T. Instrumented tablet press studies on the effect of some formulation and processing variables on the compaction process. **Drug Development and Industrial Pharmacy**. v. 16, p. 469-507, 1990.

INSTITUTO ADOLFO LUTZ. Normas analíticas do Instituto Adolfo Lutz. Métodos químicos e físicos para análise de alimentos. 3 ed. São Paulo, v.1, p. 126, 1985.

INSTITUTO AGRONÔMICO DE CAMPINAS

Disponível em: <<http://www.iac.br/Cultivares/Folders/Mandioca/IAC13.htm>> Acesso em: 27 de setembro de 2010.

JACOBS, H. et. al. Impact of annealing on the susceptibility of wheat, potato and pea starches to hydrolysis with pancreatin. **Carbohydrate Research**, v.305, p.193-207, 1998.

JERZEWSKI, R, L.; RUDNIC, E. M. The Development of a Low-Cost Intelligent Tablet Compression Monitor Using a Personal Computer. **Pharm. Tech**, p. 32-41,1986.

KATDARE, A., CHAUBAL, M. V. Excipient Development for Pharmaceutical, Biotechnology, and Drug Delivery Systems. 1 ed., CRC PRESS, 2006. p. 472.

KILOBE, A., H. Handbook of Pharmaceutical Excipients. 3. ed., 2000.

KITAHARA, K.; COPELAND, L. A simple method for fractionating debranched starch using a solid reversed-phase cartridge. **Journal of Cereal Science**, v. 39, n. 1, p. 91-98, 2004.

KNOECHEL, E. L.; ROSS, H. E.; SPERRY, C.C. Measurement of Force Within a Tableting Machine. US Patent v. 3, n. 255, p. 716, 1966.

KNOECHEL, E. L.; SPERRY, C.C.; ROSS, H.E.; LINTNER, C.J. Instrumented rotary tablet machines. I. Design, construction, and performance as pharmaceutical research and development tools. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, Washington, v.56, n.1, p.109-115, jan. 1967.

KNOECHEL, E. L.; SPERRY, C. C.; LINTNER, C. J. Instrumented rotary tablet machines II: evaluation and typical applications in pharmaceutical research development and production studies. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, Washington, v.56, n.1, p.116, 1967.

LACHMAN, L.; LIEBERMAN, H. A; KANING, J.L.T. Teoria e prática na indústria farmacêutica. Lisboa, Portugal: Fundação Calouste Guldenkian, 2001. 2v.

LIU, H.; CORKE, H.; RAMSDEN, L. The effect of autoclaving on the acetylation of ae, wx and normal maize starches. **Starch/Stärke**, v. 52, n. 10, p. 353-360, 2000.

LORENZI, J. O.; VALLET, T. L. MONTEIRO, D. A.; PERESIN, V. A.; KANTHACK, R. A. D. **Variedades de mandioca para o estado de São Paulo**. Instituto Agrônomo de Campinas (IAC), Campinas, p.23, 1996. Boletim Técnico, 162.

MACLEOD, H.M., in: STANLEY-WOOD, N. G. Enlargement and Compactation of Particulate Solids, Butterworths, London, p. 241, 1983.

MANADAS, R.; PINA, M. E.; VEIGA, F. A dissolução in vitro na previsão da absorção oral de fármacos em formas farmacêuticas de liberação modificada. Rev. Bras. Ciênc. Farm., v.38, n.4, p.375-399, 2002.

MARSHALL K. Compressão e Consolidação de Sólidos em pó. In: Lachman L. Lieberman H, Kaning JL. Teoria e prática na Indústria Farmacêutica. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkianl. v.1, p. 121-4, 2001.

MENEZES, T. J. B. Etanol, o Combustível do Brasil. Agronômica Ceres. São Paulo, 1980.

MEYER, G., BEREKBI, M., KLEIN, G. Expression of Polyoma-induced antigens in Low Malignant Hybrids Derived from Fusion of a Polyoma-induced Tumour with Fibroblast. **Line. Nature**, Lond., v.249, p. 47. 1974.

MULHBACHER, J.; ISPAS-SZABO, P.; LENAERTS, V.; MATEESCU, A. M. Cross-linked high amylose starch derivatives as matrices for controlled release of high drug loadings. **Journal of Controlled Release**. Canadá. June 2001.

MURPHY, P. TARCH. In: PHILLIPS, G. O., WILLIAMS, P.A. Handbook of hydrocolloids. CRC Press, Inc., BOCA Raton, cap.3, 2000.

MUTH, E. A.; HASKINS, J.T.; MOYER, J.A.; HUSBANDS, G. E.; NEILSEN, S.T.; SIGG, E.B. Antidepressant biochemical profile of the novel bicyclic compound Wy-45, 030, an ethyl cyclohexanol derivative. **Biochem. Pharmacol.**, England, v. 35, p. 4493-4497, 1986.

NARAYAN, P.; HANCOCK, B. C. The relationship between the particle properties, mechanical behavior, and surface roughness of some pharmaceutical excipient compacts. Mat Sci Eng A. 355, p. 24-36, 2003.

NELSON, E.; NAQVI, S.M.; BUSSE, L.W., HIGUCHI, T. Physics of Tablet Compression IV: Relationship of Ejection, and Upper and Lower Punch Forces During Compressional Process. **J Am. Pharm. Assoc.** XLIII, n. 10, p. 596, 1954.

NELSON, E.et. al. The Physics of Tablet Compression VIII: Some Preliminary Measurements of Die Wall Pressure During Tablet Compression. **J. Am. Pharm. Assoc.** v.44, p.494-497, 1955.

NEVES, A. V.; SOUZA, K. A. F. D. de. Experimentos de Bioquímica. Disponível em: <http://www.fcfar.unesp.br/alimentos/bioquímica/praticas_ch/teste_amido.htm> Acesso em: 24 de outubro 2010

NYSTRÖM, C.; ALDERBOM, G.; DUBERG, M.; KAREHILL, P. G. Bonding Surface área and Bonding Mechanism-Two Important Factors fir the Understanding of Powder Comparability. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, Texas, v. 19, n. 17-18, p. 2143-2196, jan. 1993.

OLIVEIRA JR., J. M.; ANDRÉO, N. F.; CHAUD, M. V.; ANGIOLUCCI, T.; ARANHA, N; MARTINS, G.; CÉSAR, A. Porosity measurement of solid pharmaceutical dosage forms by gamma-ray trasmission. *Applied Radiation and Isotopes*. v.68, p. 2223-2228, 2010.

OLIVEIRA JR., J. M.; ANDRÉO, N. F.; CHAUD, M. V.; GONÇALVES M. M., ARANHA, N.; LIMA JR., J. R. Projeto e Construção de um Picnômetro a Ar para Caracterização de Insumos e Produtos Farmacêuticos *Quím. Nova*, v.33, n.6, p.1384-1388, 2010

PALMA, M. B. Produção de Xilanases por *Thermoascus aurantiacus* em Cultivo em Estado Sólido. Florianópolis, 2003. Tese (doutorado em Engenharia Química) – Centro Tecnológico, Universidade Federal de Santa Catarina.

PANDEY, A. Recent process developments in solid-state fermentation. **Process Biochemistry**: 26, p. 67-71, 1992.

PARONEN, P. Using the Heckel equation in the compression studies of pharmaceuticals. *Proc. 4th Int. Conf. Pharmaceutical Technology*, Paris, p. 301, 1986.

PEDERSON, S.; KRISTENSEN, H. G. Change in crystal density of acetylsalicylic acid during compaction. *STP Pharm. Sci.*, v. 4, p. 201-209, 1994.

PETROVICK, P. R. Tecnologia farmacêutica 1 – Polígrafo de acompanhamento. Porto Alegre: UFRGS, 1999

PIFFERI, G; SANTORO, P; MASSIMO, P. Quality and functionality of excipients. *Fármaco*, v. 54, p.1-14, 1999

PRISTA, L. V. N.; ALVES, A.C.; MORGADO, R. M. R.; LOBO, J. M. S. Tecnologia farmacêutica. 6. ed. Lisboa, Portugal: Fundação Calouste Gulbenkian, 2003. v.1

RAEKER, M.O. et. al. Granule size distribution and chemical composition of starches from 12 soft wheat cultivars. *Cereal Chemistry*, v.75, n.5, p.721-728, 1998.

RAVEN, P. H.; EVERT, R. F.; CURTIS, H. *Biologia vegetal*. 7. ed. Rio de Janeiro: Guanabara koogan, 2007.

REMGINGTON, Joseph P.; GENNARO, Alfonso R. *Remington: the science and practice of pharmacy*. 20. ed. Philadelphia: University of the Sciences, 2000. 2077 p.

ROBERTS, R. J.; ROWE, R. C. J. Effect of Punch Velocity on the Compaction of a Variety of Materials. **Pharm. Pharmacol.**, v. 37, p. 377, 1985.

ROWE, R.C. SHESKEY, P. P., WELLER, P. J. Handbook of pharmaceutical excipients. 4. ed. London: Pharmaceutical Press, 2003.

SANTOS, H. M. M; VEIGA, F. J. B.; PINA, E. M. S. T.; SOUZA, J. J. M. S. Obtenção de Pellets por extrusão e esferonização farmacêutica. Parte: II: Avaliação das características físicas de pellets. Rev. Bras. de C. Farm., v. 42, n.3, p. 309-318, 2006.

SANTUS, G. Bollettino chimico-farmaceutico, Milano, v. 134, p.1-10, 1995 .

SCIENTIFIC PSYCHIC. Carbohydrates – Chemical Structure
Disponível em:<<http://www.scientificpsychic.com/fitness/carbohydrates1.html>> Acesso em: 24 de outubro 2010

SCOTT, G. Polymer and the Environment. The Royal Society of Chemistry, Letchworth,UK, cap.5, p.93, 1995.

SHANGRAW, R.F.; WALLACE, J.W. Morphology and functionality in tablet excipient for direct compression: part I. **Pharmaceutical Technology**, v.5, p. 69-78, 1981.

SHARGEL, L.; YU, A. B. C. Applied biopharmaceutics and pharmacokinetics. Stamford:Appleton & Lange. 4 ed., p. 768, 1999.

SILVA et al. Características físico-químicas de amidos modificados com permanganato de potássio/ ácido láctico e hipoclorito de sódio/ ácido láctico. Ciências e tecnologia de alimentos, Campinas, SP, p. 66-77, jan-mar. 2008. 28(1)

SOARES, L, A. L.; PETROVICK, P. R. Física da Compressão. Caderno de Farmácia, Porto Alegre, v. 15, p. 65,1999.

SOCCOL, C. R. VANDENBERGHE, L.P.S. Overview of applied solid-state fermentation in Brazil. **Biochemical Engineering Journal**, 13, p. 205-218, 2003

SOCCOL. C. R.; PANDEY, A. C. R.;VANDENBERGHE, L. P. S.; LEBEAULT, J. M. Solis-state fermentation for the synthese of citric acid by aspergillus niger. **Bioresource Technology**. 74, p.175-178, 2000.

SONNERGAARD, J. M. A critical evaluation of the a Heckel equation Int. **Jour. of Pharm.**, 193, 63, 1999.

STAMM, A.; MATHIS, C. Verpressbarkeit von festen Hilfsstoffen für Direkttablettierung. **Acta Pharm. Technol. Suppl.**, 1, 7, 1976

THALL, E. When drug molecules look in the mirror. **Journal of Chemical Education**, Tucson, v.73, n.6, p. 481, jun. 1996.

TROY, S.M.; PARKER, V.P.; VERDOUKAS, A.; THEMELIS, D. G. M.; CHIANG, S. T. Pharmacokinetics and effect of food on the bioavailability of orally administered venlafaxine. **J. Clin. Pharmacol.**, United States, v. 37, p. 954-961, 1997.

TZANAVARAS, P. D.; VERDOUKAS, A.; THEMELIS, D. G. Development and validation of a flow-injection assay for dissolution studies of the anti-depressant drug venlafaxine. **Analytical Sciences**, Japan, v. 21, p. 1515-1518, 2005.

THE UNITED States pharmacopeia: the national formulary : USP 24 NF 19. Rockville: United States Pharmacopeial Convention, 1999.

USPTO Patent application 20090081286

VACHON, M. G.; CHULIA, D. The use of energy indices in estimating powder compaction functionality of mixtures in pharmaceutical tableting. **Internacional Journal of Pharmaceutics** v. 177, p. 183-200, 1999.

VAN DE BIJ, J. The analysis of starch derivatives. Examination and analysis of starch. **Applies Science Publisher**, London, p. 189, 1976

VANDER VOORT MAARSCHALK, K.; BOLHUIS, G. K. Aprimoramento das propriedades de materiais para compressão direta. **Pharmaceutical Technology**, p. 17-25, 1999.

VEESLER, S.; BOISTELLE, R.; DELACOURTE, A.; GUYOT, J. C.; GUYOT-HERMANN, A. M. Influence of structure and size of crystalline aggregates on their compression ability. **Drug Dev. Ind. Pharm.**: v. 539 p. 60, 1992

VILPOUX, O. Amidos adaptados ao uso nas indústrias de alimentos, Fax/Jornal CERAT/UNESP, Botucatu, n. 70, p. 1-2, 1998.

VOGEL, P. J.; SCHMIDT, P. C. Force-Time Curves of Modern Rotary and Machine II. Influence of Compression Force and Tableting Speed on the Deformation Mechanisms of Pharmaceutical Substances. **Drug Development and Industrial Pharmacy**. v. 19, p. 1917-1930, 1993.

ZOBEL, H. F. Starch crystal transformations and their industrial importance, **Starch/Stärke**, v. 40, n.1, p. 1-7, 1988

WALKER, E. E. The properties of powders VI: the compressibility of powders. Trans. Faraday Soc., v.19, p. 73-82, 1923

WALTER, J. T.; AUGSBERGER, L. L. A computerized force/displacement instrumentation system for a rotary press. **Pharm. Technol.**, v. 10, p. 26-34, 1986.

WANG, L. Z.; WHITE, P. J. Structure and properties of amylose, amylopectin and intermediate material of oat starches. **Cereal Chemistry**, v.71, p.263-268, 1994.

WANG, X. L.; YANG, K.K.; WANG, Y.Z. J. Properties of Starch Blends with Biodegradable Polymers **Journal of Macromolecular Science, Part C: Polymer Reviews**, Philadelphia, v. 43, n. 3, p. 385-409, 2003.

WHISTLER, R. L.; Daniel, J.R. – “starch”, in: Encyclopedia of chemical technology, 21, p. 492, Kirk Othmer, New York, 1983

WILLIAMS, C. N. Growth and productivity of tapioca (*Manihot Utilissima*): III. Crop ratio, spacing and yielding. **Experimental Agriculture**, Great Britain, v. 8, p. 15-23, 1972.

WRAY, P. E. The Physics of Tablet Compaction Revisited. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 18, p. 627-658, 1992.

YAJIMA, T.; ITAI, S.; HAYASHI, H.; TAKAYAMA, K.; NAGAI, T. Optimization of size distribution of granules for tablet compression. **Chem. Pharm. Bull.** 44: p. 1056-60, 1996

YLIRUUSI, J. K.; MERKKU, P.; HELLÉN, L.; ANTIKAINEN, O. K. A New Method to Evaluate the Elastic Behavior of Tablet During Compression. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 23, p. 63-68, 1997.

ZEISS, J. C.; BECKER, B.; PATEL, K. Development of a Monitoring System for an Instrumented Rotary Tablet Press. **Pharm. Tech.** p. 60-67, 1986.