

FÍSICA DA COMPRESSÃO

SOARES, L.A.L.¹; PETROVICK, P.R.

Laboratório de Desenvolvimento Galênico, Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Faculdade de Farmácia da UFRGS, Porto Alegre/RS (¹ Aluno de Doutorado)

RESUMO: A avaliação do comportamento de complexos farmacêuticos quando submetidos a compressão tem sido como objetivo de diversos estudos tecnológicos. As principais técnicas para avaliar o perfil de compressão de complexos farmacêuticos são apresentadas neste artigo. Além dos dispositivos de medição e de técnicas de interpretação tais como a equação de Heckel, energia de compactação, curvas força-deslocamento e força-tempo, e, medidas de dureza e tenacidade, são apresentadas as principais classes de adjuvantes de compressão.

UNITERMOS: compressão; física; equação de Heckel; diagrama de força, adjuvantes

ABSTRACT: *PHYSICS OF TABLETING.* The evaluation of pharmaceuticals materials behavior under compression, have been used as target of technological studies. The most used techniques to evaluate this behavior are presented in this article. Beyond the measurement tools and the techniques used to assess the compactional behavior such as Heckel equation; energy of compaction; force-displacement and force-time profiles; and, tensile strength and hardness measurements, are showed the principals classes of compression excipients.

KEYWORDS: tableting; compression; physics; Heckel plot; force profile, excipients

Preparações farmacêuticas sólidas em forma de comprimidos são conhecidas desde a antiguidade (ÇELIK, 1996). Denominavam-se como tais todas as preparações sólidas destinadas a via oral. Os detalhes do processo de compressão como é conhecido hoje em dia foi publicado pela primeira vez por William Brockedon em 1843. Com o objetivo inicial de comprimir pó de grafite, rapidamente descobriu-se a viabilidade de empregar os mesmos princípios para obtenção de medicamentos em doses individualizadas (VOIGT, 1993; ÇELIK, 1996; MOSER, 1997).

A obtenção de comprimidos pode ser realizada por compressão direta de fármacos pulverizados, ou de sua mistura com adjuvantes, bem como por compressão de material previamente granulado.

O emprego do processo de granulação tem a finalidade de modificar as características do complexo farmacêutico, transformando partículas de pós cristalinos ou amorfos em agregados sólidos mais ou menos resistentes e porosos, denominados granulados.

Em relação às simples misturas de pós, os granulados apresentam algumas vantagens: melhor manutenção da homogeneidade; maior densidade; maior fluidez; maior compressibilidade; maior porosidade, facilitando a dissolução, entre outras. Estas propriedades podem ser controladas através da escolha de adjuvantes e do método de granulação.

Os métodos empregados na obtenção de granulados com maior frequência são a granulação por via úmida e a granulação por via seca. Na técnica de granulação por via úmida, um líquido é adicionado ao pó ou a mistura pulverizada em misturadores ou malaxadores. Entre os

solventes mais utilizados estão a água e o álcool. O líquido empregado deve promover apenas a dissolução parcial do pó. O excesso de solvente fará com que, após passar pelo granulador, os grânulos se aglomerem formando uma massa compacta. Da mesma forma, a deficiência de solvente fará com que não exista coesão suficiente, revertendo ao estado pulveroso após a secagem. Neste procedimento também são utilizados adjuvantes em solução ou pseudo-soluções, denominados aglutinantes, com o objetivo de promover a adesão interparticular após a evaporação. Na operação de granulação por desagregação todos os ingredientes são misturados para formar uma massa úmida que é dividida em granuladores. No processo conhecido por agregação, os grânulos são formados diretamente do rolamento de partículas ou pelo choque entre elas.

A granulação por via seca é empregada quando o fármaco apresenta instabilidade frente a umidade ou ao calor da operação de secagem, ou quando é excessivamente solúvel nos líquidos umectantes utilizados. Com o objetivo de assegurar a coesão adequada entre as partículas, geralmente são adicionados aglutinantes ao pó que se vai granular. Os aglutinantes empregados nesta operação são incorporados em estado seco. Em seguida a mistura é submetida à compressão ou compactação (através de máquina excêntrica ou de cilindros). O material compactado obtido é submetido a trituração e o granulado é selecionado por tamisação.

Como pode-se observar, a granulação é sempre uma operação complexa e implica em inúmeros passos, alguns deles muito delicados.

Desta forma, a tendência atual tem sido recorrer à compressão direta de misturas de pós.

Entretanto, alguns problemas potenciais estão relacionados com a sua aplicação: baixa propriedade de fluxo do pó, aderência do pó aos punções e à matriz, dureza elevada de comprimidos e longo tempo de desintegração. Para contornar os problemas que se opõem à compressão direta, tem se recorrido a otimização de diversos parâmetros tais como faixa granulométrica apropriada (tamanho e forma das partículas), emprego de adjuvantes (aglutinantes, reguladores de fluxo, desintegrantes) e/ou utilização de dispositivos mecânicos (intensidade e tempo de aplicação da força de compressão). Na prática, o desenvolvimento de novos adjuvantes, novos processos de obtenção e otimização de misturas de diferentes adjuvantes tem representado uma importante alternativa para a solução dos problemas relacionados com a compressão direta (PROFITLICH, 1990; VOIGT, 1993; SCHMIDT e RUBENSDÖRFER, 1994ab; LE HIR, 1995; MOSER, 1997).

O procedimento de compressão em uma máquina de comprimir excêntrica se resume a seis fases principais: (I) - alimentação (a matriz é preenchida mediante simples fluxo pelo complexo farmacêutico a ser comprimido); (II) - compactação (o punção superior inicia o movimento de descida compactando o complexo); (III) - compressão propriamente dita (o punção inferior permanece imóvel enquanto o punção superior desce e comprime o material com força); (IV) - ejeção (o punção superior retorna a sua posição inicial, o punção inferior ascende conduzindo o comprimido ao nível superior da matriz); (V) - expulsão (já completamente fora da matriz, o comprimido é expulso com o retorno do alimentador a posição inicial); (VI) - pré-alimentação (retorno do punção inferior e início da alimentação com o retorno parcial do alimentador) (figura 1).

A aplicação de uma força externa sobre as partículas de um pó ou de outro sistema particulado sólido resulta na transferência de força através dos pontos de contato interparticulares, promovendo uma deformação no material. Esta deformação pode apresentar comportamento do tipo elástico, plástico ou destrutivo, e está relacionado com a intensidade da força aplicada e a duração da ação da mesma, assim como as propriedades físicas do material (figura 2).

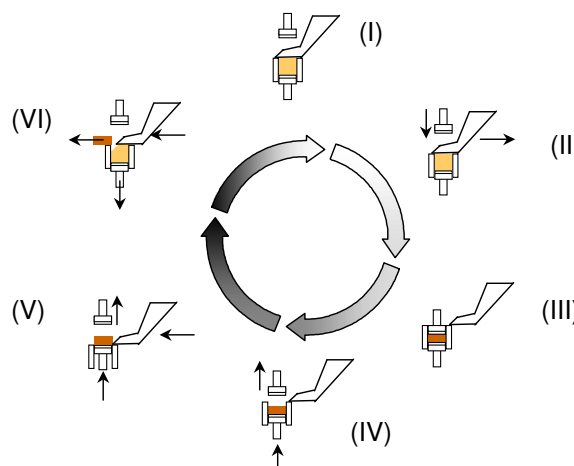


Figura 1. Etapas do processo de compressão em máquina excêntrica: (I) alimentação; (II) compactação; (III) compressão; (IV) ejeção; (V) expulsão; (VI) pré-alimentação (PETROVICK, 1999).

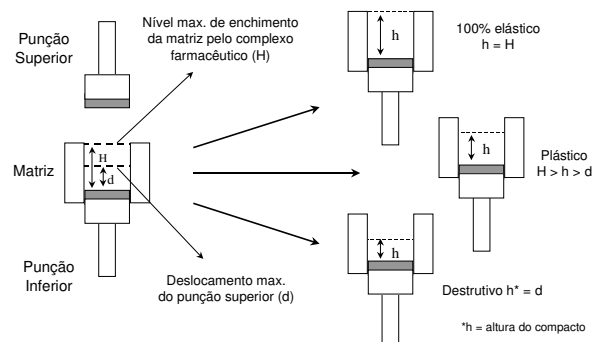


Figura 2. Representação das deformações do tipo elástico e plástico. Onde h = altura do comprimido

O comportamento elástico ocorre quando o material recupera o volume inicial após o término da aplicação de força. Enquanto que deformações plásticas se caracterizam pela manutenção da massa compactada não ocorrendo recuperação do volume inicial quando encerrada a aplicação de força. Em deformações destrutivas resultam rupturas. Neste caso a intensidade da força excede a capacidade de deformação plástica ou elástica do material, obtendo-se a ruptura estrutural como resposta (WRAY, 1992; VAN DER VOORT MAARSCHALK e BOLHUIS, 1999).

A tendência ao comportamento de deformação de uma material depende das suas propriedades físicas. Materiais cristalinos apresentam, em geral, tendência a deformação do tipo elástica, enquanto que os materiais amorfos tendem a deformação plástica (HIESTAND *et al.*, 1977; WRAY, 1992; LERK, 1993).

A intensidade das deformações plásticas e elásticas de materiais tem sido amplamente estudada (ARMSTRONG e HAINES NUTT, 1972; SHOTTON e OBIORAH, 1975; DAVID e AUGSBURGER, 1977; HIESTAND, 1977; ÇELIK, 1992; VOGEL e SCHMIDT, 1993; YLIRUUSI, 1997). Na prática, a detecção da recuperação elástica de compactados tem grande importância

para a definição do comportamento de deformação. Problemas tais como descabeçamento, laminação e variação no peso dos comprimidos são conseqüências da recuperação elástica (VOGEL e SCHMIDT, 1993). A avaliação de tendências de deformação, bem como a determinação de sua intensidade, podem servir, de instrumentos para elaboração de formulações com proporções eficientes de adjuvantes (YLISUURI *et al.*, 1997).

Através da instrumentação de máquinas de comprimir é possível realizar uma medida exata das forças que intervêm no processo de compressão. Tal determinação permite avaliar tanto o parâmetro de plastoelasticidade, bem como as características do comprimido obtido (dureza, desintegração, etc.). Na compressão destacam-se as forças axial superior (F_{AS}), axial inferior (F_{AI}), radial (F_R) e de fricção ou atrito (F_F) (figura 3) (WRAY, 1992).

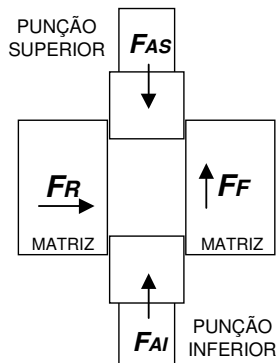


Figura 3. Representação da distribuição de forças durante o processo de compressão: (F_{AS}) Força axial superior; (F_{AI}) Força axial inferior/Força residual; (F_R) Força radial; (F_F) Força de fricção (WRAY, 1992).

O estudo do processo de compressão teve início com a utilização de máquinas instrumentadas por Higuchi em 1959, utilizando diferentes métodos elétricos. Através da utilização de máquinas instrumentadas é possível controlar o processo de compressão durante a produção e avaliar o perfil compressional dos produtos. Podem ser obtidas diferentes medidas de força tais como força de compressão, ejeção, residual, na parede da matriz e de aderência.

É possível também registrar o deslocamento dos punções. As fitas de alongamento são os dispositivos mais empregados para medição de força. Enquanto que determinações mais exatas de forças são obtidas utilizando os cristais piezoelétricos (figura 4).

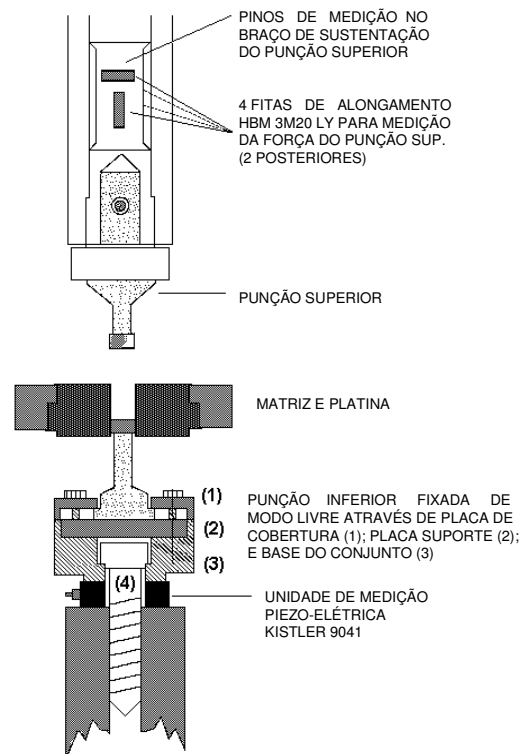


Figura 4. Representação esquemática de máquina de comprimir alternativa Korsch EK II instrumentada e as respectivas unidades de medição de força (PETROVICK, 1999).

As medidas do deslocamento dos punções é realizado através dos transdutores indutivos de deslocamento (SCHMIDT, 1989). Os sinais analógicos emitidos pelos transdutores, sejam eles fitas de alongamento, cristais piezoelétricos ou indutivos de deslocamento, são convertidos em sinais digitais e tratados por programas computacionais.

Os perfis de compressão, registrados graficamente (figura 5), podem ser utilizados como impressões digitais de formulações e ajudar a detectar problemas que possam ocorrer durante a produção. Várias características podem ser sugeridas para compor este perfil. Estas características podem ser descritas como observáveis (força de compressão, deslocamento de punção), e parâmetros derivados, os quais podem ser calculados diretamente das medidas da curva força-tempo, incluindo área sob a curva, relação área/altura, inclinação máxima e mínima, e largura a meia altura (HOLBLITZELL e RHODES, 1990; YLIRUUSI e ANTIKAINEN, 1997).

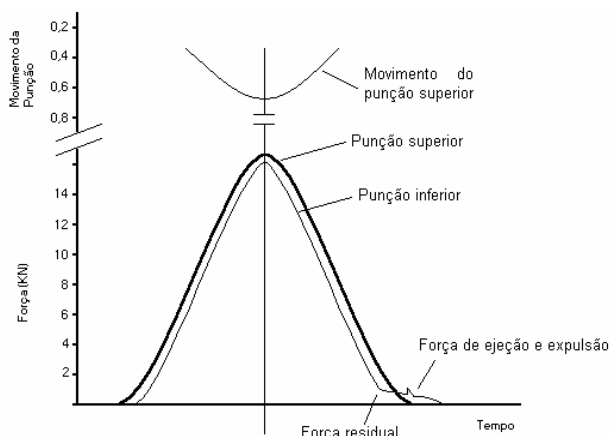


Figura 5. Representação gráfica da força e deslocamento da punção superior durante o processo de compressão em uma máquina de comprimir excêntrica (VILA JATO, 1997)

Também é possível a obtenção de curvas força de ejeção-tempo (VOGEL e SCHMIDT, 1993; ANTIKAINEN e YLIRUUSI, 1997; YLIRUUSI e ANTIKAINEN, 1997). DELACOURTE e colaboradores (1993 e 1995), utilizando curvas de ejeção, propuseram uma metodologia e avaliaram a eficiência de diferentes lubrificantes utilizados em tecnologia de compressão. A curva força-tempo foi dividida em três partes. Na primeira parte não há movimentação do punção inferior e corresponde a força residual (T1). Em seguida tem-se início a movimentação do punção inferior para expulsão do comprimido. Neste momento há um incremento instantâneo da força com o aparecimento de um pico de força característico para as curvas de ejeção. Após o pico, a força pode permanecer constante ou cair bruscamente, apresentando diferentes perfis. Esta segunda fase pode ainda ser subdividida em duas subpartes de acordo com a posição do comprimido: na primeira (T2a) o comprimido ainda se encontra totalmente dentro da matriz e na segunda (T2b) o comprimido começa a emergir da matriz. (figura 6).

MOREHEAD e RIPPIE (1990) através da avaliação da curva força-tempo puderam demonstrar que o pico de força precede o pico de deslocamento máximo do punção superior. Tal comportamento, atribuído aos materiais viscoelásticos, é decorrente do relaxamento do compacto ainda sob força máxima.

A partir do gráfico força-tempo é possível estabelecer o comportamento plastoelástico de compostos, qualitativa e quantitativamente. O comportamento elástico é caracterizado por uma curva força-tempo simétrica (figura 7 curva 1), enquanto que o comportamento plástico se caracteriza por uma curva assimétrica (figura 7 curva 2).

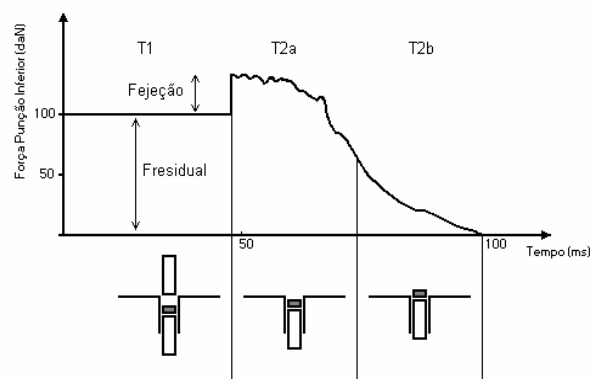


Figura 6. Representação gráfica de uma das curvas força de ejeção-tempo com respectivo movimento da punção inferior, construídas por DELACOURTE e colaboradores (1995), para avaliar a eficiência de lubrificantes.

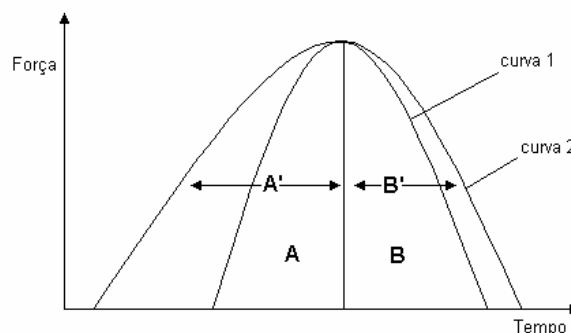


Figura 7. Curva força-tempo para materiais elásticos (curva 1) e plásticos (curva 2) (EMSCHERMANN e MÜLLER, 1981).

O índice de plastoelasticidade pode ser determinado pela razão das seções sob a curva (A e B). Quando a razão entre as áreas B/A tender ao valor 1, caracteriza um comportamento elástico, enquanto que o comportamento plástico apresenta valores próximo a 0 (EMSCHERMANN e MÜLLER, 1981).

Segundo STAMM e MATHIS (1976) a plasticidade de compostos pode ser determinada através de uma curva força-deslocamento (figura 8 A). A determinação da área total (ABC) corresponde a energia gasta no trabalho de compressão do pó, e pode ser dividida em três classes (figura 8 B): E1: energia necessária para promover o empacotamento das partículas apenas por rearranjo; E2: energia necessária para formação do comprimido; E3; energia decorrente da recuperação elástica do compacto.

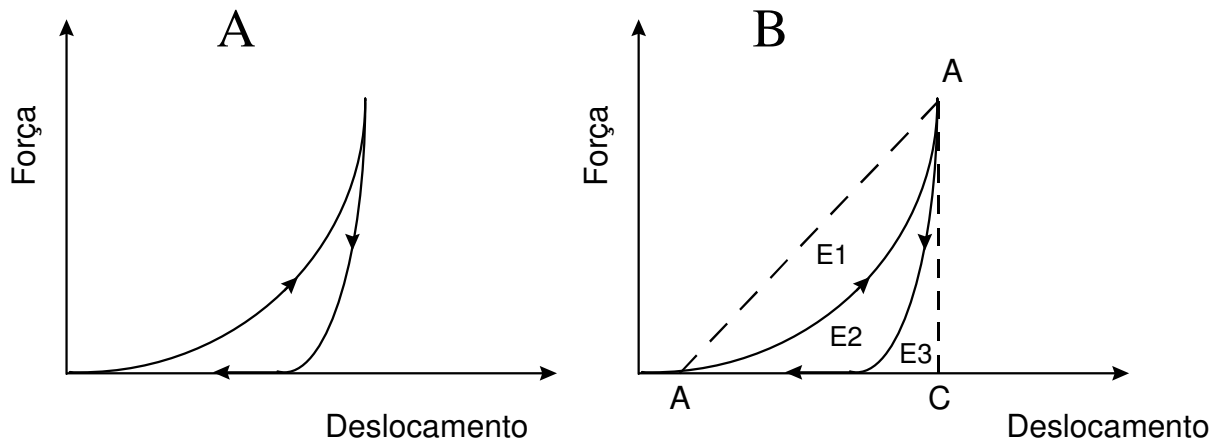


Figura 8. Representação esquemática da curva força-deslocamento do punção superior (VACHON e CHULIA, 1999)

A plasticidade para o complexo farmacêutico composto é calculado pela fórmula:

$$PI = \frac{100 \cdot E2}{E2 + E3}$$

A medida de força e deslocamento dos punções tem demonstrado ser uma ferramenta valiosa para a análise dos perfis de redução do volume de pós e a força aplicada. Um grande número de equações matemáticas tem sido desenvolvidas com o objetivo de avaliar os mecanismos de densificação e consolidação envolvidos durante a compressão de materiais sólidos. MACLEOD (1983) avaliou e comparou muitas destas equações (tabela 1).

Quatro equações, entre todas relatadas na literatura farmacêutica, recebem especial destaque: equação de WALKER; equação de KAWAKITA; equação de HECKEL e a equação de COOPER e EATON (ÇELIK, 1992).

As primeiras avaliações sobre o grau de consolidação de pós foram realizadas no campo da metalurgia. Utilizando materiais tais como o chumbo (para munição), WALKER (1923) observou uma relação logarítmica entre a pressão aplicada (Pa) e o volume relativo (Vr) do compacto, segundo a fórmula:

$$Vr = C_1 - K_1 \cdot \log.Pa$$

onde C_1 e K_1 são constantes. Os valores encontrados para K_1 foram elevados para materiais com deformação plástica quando comparados aos materiais que se deformavam por fragmentação. Walker relatou a razão C_1/K_1 para o perfil de compactação de pós e descreveu ainda valores relativamente altos, quando os materiais produziam comprimidos frágeis.

A equação desenvolvida por KAWAKITA (1956) também tem especial importância no campo de compactação de pós.

$$C = \frac{Vi - Vp}{Vi} = \frac{a \cdot b \cdot Pa}{1 + Pa}$$

onde C é o grau de redução do volume, Vi é o volume aparente inicial, Vp é o volume ocupado pelo pó sob a pressão aplicada Pa , e “ a ” e “ b ” são constantes que podem ser calculadas do gráfico da pressão aplicada (Pa) dividida pelo grau de redução de volume (C) em função de Pa . A constante “ a ” não tem relação com as características do material a ser compactado enquanto a constante “ b ”, definida como coeficiente de compressão, está relacionada com a plasticidade do material.

Entretanto, alguns autores demonstraram que a equação de Kawakita só é aplicável a materiais sob a forma de pó (VAN DER ZWEN e SISKEN, *apud* ÇELIK, 1992).

Certamente a equação de HECKEL (1961) corresponde à 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. A equação de Heckel é expressa da seguinte forma:

$$\text{Log}\left[\frac{1}{1-D}\right] = K \cdot Pa + A$$

onde D corresponde a densidade relativa do compacto, K e A são constantes que podem ser determinadas graficamente, respectivamente, da inclinação e interceptação da extrapolação linear a partir da curva de Heckel (figura 9)

Tabela 1. Resumo das equações para compactação de pós, fundamentadas na relação entre a pressão aplicada e o volume do compacto (MACLEOD, 1983)

No.	Equações	Autores
1	$\ln \frac{\rho_t - \rho_i}{\rho_t - \rho_c} = KP_A$	ATHY; SHAPIRO; HECKEL; KONOPICKY; SEELING
2	$\ln \frac{\rho_c}{\rho_i} \left(\frac{\rho_t - \rho_i}{\rho_t - \rho_c} \right) = KP_A$	BALHAUSEN
3	$\ln \frac{\rho_i}{\rho_t} \left(\frac{\rho_t - \rho_i}{\rho_t - \rho_c} \right) = KP_A$	SPENCER
4	$\ln \frac{\rho_i}{\rho_t} = KP_A$	NISHIHARA, NUTTING
5	$\ln \frac{\rho_t - \rho_c}{\rho_t} + K \left(\frac{\rho_c}{\rho_t - \rho_c} \right)^{1/3} = aP_A$	MURRAY
6	$\ln \frac{\rho_t}{\rho_c} \left(\frac{\rho_c - \rho_i}{\rho_t - \rho_i} \right) = \ln Ka - (b + c)P_A$	COOPER e EATON
7	$\frac{\rho_i}{\rho_c} = 1 - KP_A^a$	UMEYA
8	$\rho_c = KP_A$	JAKY
9	$\rho_c = K(1 - P_A)$	JENIKE
10	$\rho_c - \rho_i = KP_A^{1/3}$	SMITH
11	$\rho_c - \rho_i = KP_A^2$	SHALER
12	$\frac{\rho_c - \rho_i}{\rho_c} = \frac{K \times aP_A}{1 + KP_A}$	KAWAKITA
13	$\frac{\rho_i}{\rho_c} \left(\frac{\rho_c - \rho_i}{\rho_t - \rho_i} \right) = \frac{KP_A}{1 + KP_A}$	AKETA
14	$\frac{1}{\rho_c} = K - a \ln P_A$	WALKER; BAL'SHIN; WILLIAMS; HIGUCHI; TERZAGHI
15	$\rho_c - \rho_i = K + a \ln P_A$	GURNHAM
16	$\frac{1}{\rho_c} = K - a \ln P_A$	JONES
17	$\frac{1}{\rho_c} = K - a \ln (P_A - b)$	MOGAMI
18	$\frac{\rho_c - \rho_i}{\rho_c} = KP_A \rho_i + a \left(\frac{P_A}{P_A + b} \right)$	TANIMOTO
19	$\frac{\rho_c - \rho_i}{\rho_c} = \ln(KP_A + b)$	RIESCHEL

ρ_t = densidade bruta do material; ρ_i = densidade aparente; ρ_c = densidade sob pressão P_A ; K , a , b e c são constantes

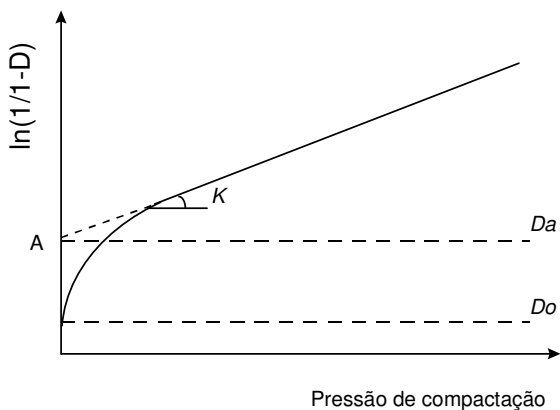


Figura 9. Representação gráfica da curva de HECKEL (D_a = densidade relativa, D_o = densidade relativa quando $P = 0$) (ÇELIK, 1992).

Posteriormente Heckel propôs a relação entre a constante K e a resistência Y do material:

$$K = \frac{1}{3Y}$$

HERSEY e REES (1970) relacionaram a constante K com a pressão aplicada:

$$K = \frac{1}{P_y}$$

A partir de então, K é inversamente relacionada com a capacidade do material de se deformar plasticamente sob uma determinada pressão.

A constante A é função do volume inicial do compacto e pode ser relacionada à densificação durante o enchimento da matriz e com o rearranjo particular anterior a formação de ligações interparticulares (ÇELIK, 1992; NYSTRÖM *et al.*, 1993).

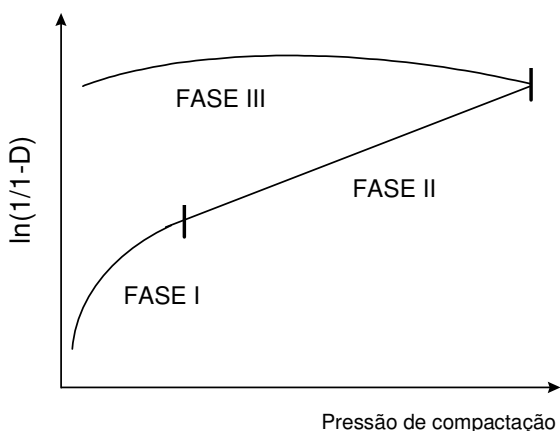


Figura 10. Representação gráfica do ciclo de compressão utilizando a função de HECKEL, separada em três fases para ser utilizada na avaliação do mecanismo de redução de volume envolvido na compactação de pós (NYSTRÖM *et al.*, 1993).

Utilizando a função pressão-porosidade (porosidade = $1-D$), onde tanto as fases de compressão quanto de descompressão são analisadas (figura 10), é possível classificar os complexos farmacêuticos de acordo com o principal mecanismo de redução do volume. Durante a **fase I**, quando a pressão aplicada é relativamente baixa, a redução na porosidade pode ser aumentada por fragmentação de partículas. A altas pressões (**fase II**), deformações elásticas e/ou plásticas são os mecanismos principais. Nesta fase, baixos valores para P_y indicam um alto índice de deformação plástica. Durante a descompressão (**fase III**), propriedades elásticas das partículas podem resultar num aumento da porosidade. A curva de descompressão deve apresentar-se aproximadamente horizontal quando o componente de deformação elástica está presente. Além da elucidação do comportamento elástico, a **fase III** também avalia a contribuição da deformação elástica durante a **fase II**. Outra forma de examinar a **fase III** pode ser através da diferença de tempo em que ocorre o máximo de compressão e o mínimo de porosidade. Este comportamento é denominado de reflexão da deformação plástica, ou seja, o fluxo plástico não encerra ao máximo de carga, mas continua por um período quando a pressão é encerrada (NYSTRÖM *et al.*, 1993).

COOPER e EATON (1962) elaboraram uma equação relacionada a consolidação por fragmentação, definida como a diminuição dos espaços vazios em relação aos espaços originais, através de pressão para compactação de determinados pós:

$$\frac{V_i - V_p}{V_i - V_t} = C_3 \left(\frac{-k_3}{Pa}\right) + C_4 \left(\frac{-k_4}{Pa}\right)$$

onde C_3 , C_4 , K_3 e K_4 são constantes; V_i é o volume inicial; V_p o volume real por aproximação, V_t volume final e Pa a pressão aplicada. Os dois termos no lado direito da equação estão relacionados com a capacidade de deslizamento das partículas nos primeiros estágios de compactação e com a subsequente deformação elástica. Esses achados reforçam a proposição de que produção de força em compostos de metais pulverizados está relacionada com a porção linear do gráfico de Heckel.

A influência do tempo de aplicação de força (tempo de contato) sobre o comportamento de deformação de materiais já é bem conhecido e amplamente relatado na literatura (DAVID e AUGBURGUER, 1977; JONES, 1977; VOGEL e SCHMIDT, 1993; YLIRUUSI e ANTIKAINEN, 1997). A resistência mecânica de comprimidos aumenta com o aumento do tempo de contato da

força. Tal fenômeno está intimamente relacionado a diminuição da porosidade dos comprimidos ao passo que o tempo de contato é prolongado.

O método mais comum para avaliar a dureza de comprimidos é através da mensuração da força necessária para quebrar o comprimido em um teste de pressão radial. A dureza radial (*Tensile Strength* - TS) dos comprimidos pode ser calculado pela fórmula (FELL e NEWTON, 1970; ÇELIK e DRISCOLL, 1993; OKOR *et al.*, 1998):

$$TS = \frac{2F}{\pi \cdot D \cdot H}$$

Onde: F é a força aplicada; D = diâmetro do comprimido e H = altura do comprimido.

HIESTAND e colaboradores (1977) propuseram o índice de ruptura (*Brittle Fracture Index* - BFI) para comprimidos. Este índice é capaz de mensurar a tendência de laminação ou descabeçamento dos comprimidos durante a ejeção das câmaras de compressão, e é calculado pela seguinte expressão:

$$BFI = 0,5 \cdot \left(\frac{T}{T_0 - 1} \right)$$

Onde: T₀ e T são a dureza do comprimido obtida com e sem um orifício central.

O orifício central é um modelo experimental, com o qual pode-se simular espaços vazios nos compactos verdadeiros. Comprimidos que apresentam BFI ≥ 0,5 apresentam alta tendência a laminação e descabeçamento (OKOR *et al.*, 1998).

ROBERTS e ROWE (1985) avaliaram a sensibilidade de sistemas particulados a variações da velocidade de deformação (*Strain Rate Sensitivity* - SRS) a partir dos valores da pressão produzida a baixa velocidade (Py1) e a velocidade elevada (Py2) de compressão:

$$SRS = \frac{Py2 - Py1}{Py1} \times 100$$

Por sofrerem menor influência do tempo de contato da força, substâncias que se deformam por fragmentação apresentam valores de SRS próximos a zero, enquanto que substâncias que possuem deformação plástica apresentam valores elevados para SRS (DOELKER, 1993).

Além da importância do mecanismo de redução de volume (deformações elásticas e/ou plásticas e fragmentação), dois fatores podem ser considerados como primários para compactabilidade de pós (KAREHILL e NYSTRÖM, *apud* NYSTRÖM *et al.* 1993): o principal mecanismo de ligação interparticular e a área onde estas ligações são ativas. O termo área de superfície de ligação é freqüentemente definido como a área de superfície que efetivamente toma parte na atração interparticular. Desta forma, a área de superfície de ligação é função de vários fatores secundários. Por sua complexidade de determinação, os fatores secundários (tabela 2) têm sido relacionados às características do comprimido, ao invés da área de superfície de ligação.

Os mecanismos gerais de ligação entre partículas foi classificada por RUMPF (1958 *apud* NYSTRÖM *et al.* 1993) em cinco tipos (figura 11): pontes sólidas (fusão parcial (1), cristalização (2) e aglutinantes (3)), capilaridade e tensão superficial (4), atração entre partículas sólidas (moleculares e forças eletrostáticas) (5).

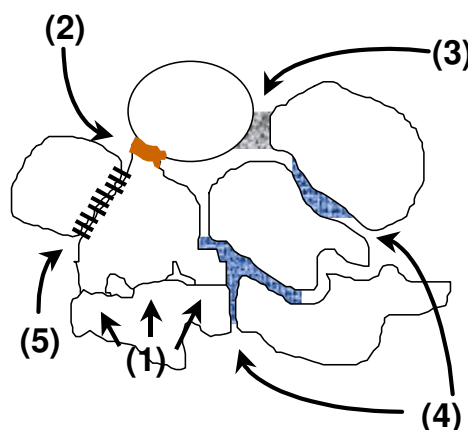


Figura 11. Representação gráfica dos principais mecanismos de interação particular (NYSTRÖM *et al.* 1993).

Tabela 2. Fatores que influenciam a área de superfície das partículas no comprimido e a área de superfície de ligação (NYSTRÖM *et al.*, 1993)

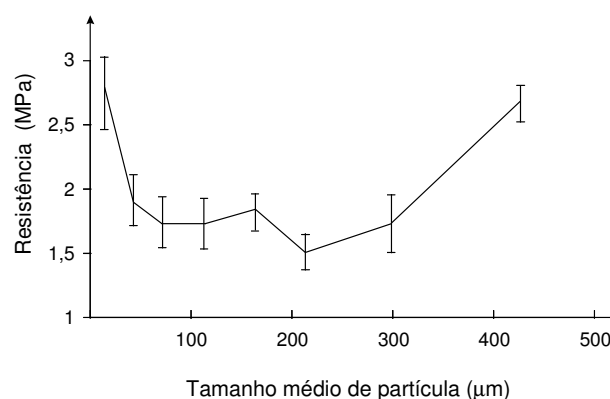
Área de superfície da partícula comprimida		Área de superfície de ligação	
Antes da compactação	Depois da compactação	Durante compactação	Após compactação
Tamanho de partícula	Tamanho de partícula	Tamanho de partícula	Tamanho de partícula
Forma da partícula	Forma da partícula	Forma da partícula	Forma da partícula
	Fragmentação	Fragmentação	Fragmentação
		Deformação Plástica	Deformação Plástica
		Deformação Elástica	Deformação Elástica
			Recuper. Elástica
			Propriedade de Atrito
			Força de ligação

Durante a compactação de pós, alguns fatores têm importante influência, seja durante as etapas envolvidas nas fases de fabricação de comprimidos, seja sobre o produto final, especialmente no que trata da resistência mecânica dos comprimidos e em menor escala, da sua velocidade de dissolução. Tais fatores podem ser agrupados em três categorias:

- 1 - Fatores relacionados aos materiais (pós): polimorfismo; tamanho e forma de partículas;
- 2 - Fatores relacionados as condições de fabricação: dimensão e forma dos comprimidos; velocidade de compressão;
- 3 - Fatores relacionados a presença de adjuvantes: diluentes; desagregantes; aglutinantes; lubrificantes.

Por polimorfismo se compreende a existência não somente de vários estados cristalinos de um mesmo composto químico (polimorfismo verdadeiro), mais também de seus solvatos (pseudopolimorfismo) e seu estado amorfo. As diferentes variedades de polimorfismo podem ser decorrentes de variações nos parâmetros de compactação, fazendo com que os comprimidos apresentem resistência mecânica e velocidade de dissolução que podem variar consideravelmente. De forma geral, materiais que apresentam estado amorfo ou cristalino instável apresentam deformação plástica produzindo comprimidos mais resistentes e que se dissolvem com maior velocidade (TULADHAR, *et al.*, 1983; DOELKER, 1997).

Partículas que apresentam tamanhos reduzidos proporcionam comprimidos com resistência superior. Tal comportamento se deve a grande superfície de contato das mesmas. Entretanto, o efeito é mais pronunciado em materiais frágeis, onde a fragmentação reduz a influência inicial do tamanho de partícula (figura 12).

**Figura 12.** Resistência mecânica-tamanho médio de partícula para diferentes frações de fosfato de cálcio dibásico (Bekapress® D2) (SCHMIDT, 1998).

Porém, abaixo de um determinado tamanho o material não pode mais se fragmentar, contudo há comportamento de deformação plástica. Partículas muito finas são mais suscetíveis a adsorção e/ou ao aprisionamento de ar, podendo favorecer o fenômeno de clivagem e descabeçamento do comprimido. Problemas de fluxo também estão relacionados com as partículas que apresentam tamanhos muito reduzidos. A pressão necessária aplicada é menor com partículas mais finas (DOELKER, 1997; SCHMIDT, 1998).

A obtenção de comprimidos, com os equipamentos atualmente disponíveis, requer que o material a comprimir possua características físicas e mecânicas específicas: capacidade de fluir livremente, coesividade e lubrificação. A maioria das substâncias não possuem todas estas propriedades, sendo necessária a adição de uma série de adjuvantes, que podem ser classificados de acordo com a função que exercem no comprimido. Desta forma, um primeiro grupo é constituído por materiais que tem o objetivo de proporcionar a formulação características adequadas para manipulação e compressão satisfatórias, tais como o fluxo e a coesividade. Neste grupo se enquadram os diluentes, aglutinantes, deslizantes e lubrificantes. Num segundo grupo de substâncias, que tem como fim conferir características físicas e biofarmacêuticas

desejáveis ao comprimido, encontram-se os desagregantes, umectantes e estabilizantes (VOIGT, 1993; LE HIR, 1995; VILA JATO, 1997).

Diluentes:

Dentre os diluentes mais empregados destaca-se a lactose. Facilmente solúvel em água, sabor agradável, baixa capacidade de absorver água e boas características de compressão, a lactose apresenta como desvantagem seu preço e sua baixa propriedade de fluxo. Quimicamente a lactose é constituída de uma unidade de galactose e uma unidade de glicose, e existe em duas formas isoméricas: α - e β -lactose. A diferença entre as duas formas é decorrente da temperatura de cristalização. A β -lactose sólida só é encontrada na forma anidra e não higroscópica. A α -lactose é obtida na forma monohidratada mas pode, através de dessecação ou desidratação térmica, se converter em cristais de lactose amorfa. Porém a absorção de umidade atmosférica proporciona a transformação da lactose amorfa em lactose cristalina. É possível ainda, com tratamento térmico empregando temperaturas entre 100 °C e 130 °C, a obtenção de um produto muito higroscópico denominado de α -lactose anidra instável. Utilizando temperaturas acima de 130 °C é obtido um produto não higroscópico denominado α -lactose anidra estável. A α -lactose monohidratada é usualmente empregada como diluente na preparação de comprimidos que envolve o processo de granulação úmida. Algumas frações contendo partículas finas de cristais de lactose monohidratada são mais utilizadas para compressão direta. As frações que contém partículas de α -lactose monohidratada de maior diâmetro possuem boas propriedades de fluxo, porém pobre capacidade aglutinante. A α -lactose anidra obtida pela desidratação térmica da fração cristalina de α -lactose monohidratada, apresenta um aumento significativo em sua capacidade aglutinante sem promover alteração nas propriedades de fluxo do produto original. Os produtos comercializados conhecidos como lactose anidra, possui aproximadamente 80 % de β -lactose (anidra) e em torno de 20 % de α -lactose anidra. Estes produtos são normalmente obtidos em túneis de secagem e exibem boa capacidade aglutinante mas baixa fluidez. Outra forma de obtenção de lactose é através da secagem por aspersão (*spray-drier*). Este processo resulta num produto constituído por cristais de α -lactose monohidratada, unida por lactose amorfa. Lactose seca por aspersão é o adjuvante mais recomendado para compressão direta, possuindo boas características de fluxo e aglutinação (VAN KAMP *et al.*, 1988; LERK, 1993; WICKBERG e ALDERBORN, 1993; BOLHUIS e ZUURMAN, 1995; SHESKEY, *et al.*, 1995; VILA JATO, 1997; SCHMIDT, 1998²).

O amido e seus derivados, compreendem os diluentes insolúveis mais utilizados devido a seu baixo custo e por suas propriedades desagregantes, adsorventes e aglutinantes. Sua maior desvantagem é a elevada umidade residual (11-18 %), favorecendo a absorção de umidade atmosférica. Atualmente se recorre ao emprego de amido de milho e certos derivados do mesmo, modificados por tratamento físicos ou químicos, com o intuito de melhorar características, como a compressibilidade, capacidade de desagregação e fluxo (Sta-Rx 1500[®], Cellutab[®], Primojel[®]). Estes têm sido aplicados na compressão direta (ARMSTRONG e PALFREY, 1988; PROFLITICH, 1990; NYSTRÖM *et al.*, 1993).

A celulose microcristalina (MCC) é uma celulose parcialmente despolimerizada por hidrólise em meio ácido após tratamento mecânico da α -celulose. A MCC é muito usada como diluente para compressão direta devido a sua suscetibilidade a formação de compactos que mantém sua plasticidade. Tal comportamento se deve a própria natureza das moléculas que favorece a formação de pontes de hidrogênio. A característica não fibrosa, associada às boas propriedades de escoamento e à elevada área superficial, proporcionam poder aglutinante e boa característica de fluxo a MCC. Deste forma, quando as substâncias ativas não excedem a proporção de 20 % da formulação, os comprimidos podem ser obtidos sem emprego de lubrificantes. Diversos produtos contendo celulose microcristalina são comercializados como excipientes para compressão, entre eles se destacam a Avicel[®] PH (101; 102; 102; 105; 112; 200); Emcocel[®] e Microcel[®] MC (101; 102) (DOELKER *et al.*, 1987; DOELKER *et al.*, 1995; LIMA NETO e PETROVICK, 1997a).

Alguns sais inorgânicos também são empregados como diluentes, destacando-se o fosfato de cálcio, insolúvel em água, com boas propriedades de fluxo e menor capacidade de absorver água que a lactose. Uma variedade deste sal é o Emcompress[®], que contém entre 5 e 20 % de outros compostos (amido, estearato de magnésio, celulose microcristalina e Primojel[®]), com os quais se consegue melhorar suas características de compactação e desagregação (ARMSTRONG e PALFREY, 1988).

LIN e PECK (1996) avaliaram a possibilidade da utilização do talco como diluente. Devido a sua baixa densidade e baixa granulometria, a adição em grande quantidade proporcionaria um comprimido friável e inaceitável. Porém, empregando aglomerados de talco obtidos por diferentes processos, os autores obtiveram resultados satisfatórios quanto ao emprego de aglomerados de talco como diluente.

Aglutinantes:

As substâncias que atuam como adesivas ou coesivas entre as partículas de materiais

pulvéreos submetidos à aglomeração para formar grânulos, recebem o nome de aglutinantes. Estes promovem o aumento da resistência à fratura e diminuem a friabilidade do comprimido. Normalmente são constituídos de macromoléculas de cadeia longa que, em forma de dispersão deixam, após evaporação do solvente, uma película de grande poder adesivo que favorece a agregação de partículas. Atualmente os aglutinantes mais utilizados são de origem sintética, entre os quais destacam-se a polivinilpirrolidona e diferentes derivados da celulose (metilcelulose, etilcelulose, carboximetilcelulose sódica e hidroxipropilmetilcelulose) (PERSONEN *et al.*, 1992; VOIGT, 1993; LE HIR, 1995; SHESKEY, *et al.*, 1995; LIMA NETO e PETROVICK, 1997a; VILA JATO, 1997).

Desagregantes:

Os desagregantes são adicionados à formulação com o intuito de promover e acelerar a desagregação do comprimido quando em contato com meios de natureza aquosa ou sucos digestivos. O objetivo principal é provocar a rápida desagregação do comprimido, bem como aumentar a área superficial dos fragmentos do mesmo, com a finalidade de obter uma rápida liberação do fármaco (SCHMIDT e ZESSIN, 1997). O processo de desagregação consiste na ruptura das uniões formadas durante a compressão, tais como força de Van der Waals, uniões capilares, pontes de hidrogênio, uniões de fusão ou dissolução parcial de superfícies com posterior recristalização, etc. O processo de desagregação do comprimido está condicionada, fundamentalmente, à solubilidade do fármaco, a força de compressão aplicada, à porosidade do comprimido, e ao tipo e proporção de desagregante adicionado a formulação (VOIGT, 1993; LE HIR, 1995; VILA JATO, 1997; SCHMIDT e ZESSIN, 1997).

Os desagregantes utilizados nos comprimidos podem atuar por diferentes mecanismos:

- 1 - Aumentando o volume ao entrar em contato com líquidos aquosos, o que favorece a separação das partículas constituintes do comprimido, incrementando a superfície específica e, em consequência, a velocidade de dissolução;
- 2 - Dissolvendo-se em água e formando canalículos ou capilares no comprimido, facilitando a penetração de fluidos e proporcionando a desagregação;
- 3 - Reagindo com a água e proporcionando a formação de um gás, geralmente o dióxido de carbono (DALLA COSTA, 1990; VOIGT, 1993; FAROONGSARNG e PECK, 1994; LE HIR, 1995; LIMA NETO, 1996; LIMA NETO e PETROVICK, 1997b; SCHMIDT e ZESSIN, 1997; VILA JATO, 1997).

Entre os desagregantes que atuam pelo primeiro mecanismo encontram-se o amido e seus derivados, o mais antigo e ainda hoje utilizado devido a sua boa propriedade de desagregação e

baixo custo. Entretanto a baixa compressibilidade associada a grande quantidade utilizada, entre 2 e 10 % do peso total, enfraquecem a estrutura do comprimido. Já os desagregantes modernos, apresentam grande poder desagregante em pequenas proporções (entre 0,5 - 5 %) e, por esta razão, são denominados de super-desagregantes. Nesta classe encontram-se o glicolato de amido sódico (Explotab[®], Primojel[®]), a carboximetilcelulose sódica reticulada (Croscarmellose sódica; Ac-Di-Sol[®]) e a polivinilpirrolidona reticulada (Kollidon[®] CL; Kollidon[®] CL-M; Crospovidona[®] - M). Os princípios de obtenção e mecanismo de ação são semelhantes para todos super desagregantes (BÜHLER, 1996). Através do balanço entre a insolubilidade proporcionada pela formação de ligações cruzadas e a solubilidade oriunda de substituintes hidrofílicos, é possível obter um composto insolúvel com alta capacidade de intumescimento decorrente da hidrofiliidade dos substituintes. A croscamelose sódica, por exemplo, apresenta um aumento de quase 200 % em seu tamanho quando em contato com a água, sem se dissolver (FAROONGSARNG e PECK, 1991; FAROONGSARNG e PECK, 1994; LIMA NETO e PETROVICK, 1997b; SCHMIDT, 1998). Entre os desagregantes que atuam por ação capilar destacam-se substâncias marcadamente solúveis como cloreto de sódio e lactose, utilizados com menor frequência que os anteriores. O terceiro grupo de desagregantes é composto pelas substâncias que, quando em contato com a água, formam um gás. Este gás é produzido pela reação de um bicarbonato em meio aquoso, com um ácido orgânico como o cítrico e o tartárico. As misturas ácido-base são incorporadas ao comprimido em um proporção de 10 %, que produz uma efervescência suficiente para provocar a desagregação (VOIGT, 1993; FAROONGSARNG e PECK, 1994; LE HIR, 1995; SCHMIDT e ZESSIN, 1997; VILA JATO, 1997).

Lubrificantes:

Durante as diferentes etapas do processo de compressão podem ocorrer problemas de fricção de diversas naturezas. Fricção entre os grânulos ou partículas no alimentador, fazendo com que o material apresente fluxo deficiente, fricção da superfície do comprimido com os punções e/ou com a parede da matriz. Para evitar os problemas derivados da fricção grânulo-grânulo ou grânulo-metal, são utilizados os lubrificantes ou agentes antifricção que, de acordo com a função que exercem, podem ser classificados em deslizantes (favorecem o fluxo pela diminuição da fricção entre grânulos); antiaderentes (evitam a aderência dos grânulos a matriz ou aos punções) e lubrificantes propriamente ditos (reduzem a fricção entre as partículas durante a compressão, assegurando melhor transmissão da força de compressão através da massa do pó ou granulado, reduzindo as forças de reação que aparecem nas paredes da

matriz) (LERK e SUCKER, 1988; VILA JATO, 1997). Entretanto, os lubrificantes podem apresentar as três propriedades simultaneamente, porém, não exercem com a mesma eficiência as três funções citadas.

Os agentes deslizantes atuam por interposição entre as partículas do granulado e formação de uma camada protetora que reduz a fricção interparticular e a tendência à adesão. O preenchimento da superfície rugosa dos grânulos, uniformiza a superfície, facilitando o enchimento homogêneo da matriz. O amido e o talco têm sido tradicionalmente os deslizantes mais empregados. Atualmente os derivados de silício, finamente divididos, são empregados com êxito como indutores de fluxo, com a vantagem de serem efetivos a proporções muito mais baixas que os anteriores. O talco e o amido de milho, bem como os derivados de silício (Aerosil[®], Cab-O-sil[®] ou Syloid[®]), apresentam boas propriedades antiaderentes, evitando a aderência do material à matriz e aos punções.

O estearato de magnésio é o lubrificante hidrofóbico mais freqüentemente empregado na fabricação de comprimidos, em parte devido à sua tendência de migrar, durante o processo de compressão, até a interface com a parede da matriz, alcançando elevadas concentrações na superfície do comprimido. Devido à sua natureza hidrofóbica e sua predisposição a recobrir as partículas, os lubrificantes propriamente ditos, podem dificultar a penetração da água no comprimido retardando o tempo de desintegração, diminuindo a velocidade de dissolução e condicionando a biodisponibilidade do fármaco. Por outro lado, pode ocorrer uma redução nas forças de ligação interparticulares, diminuindo a consistência do comprimido. Esta tem sido uma das principais razões para o grande número de estudos avaliando a influência de lubrificantes hidrofóbicos durante a compressão (JOHANSSON, 1986; BAICHWALL e AUGSBURGER, 1988; MARWAHA e RUBINSTEIN, 1988; LEINONEN *et al.*, 1992; MARQUEZ *et al.*, 1992; DELACOURTE *et al.*, 1993; DELACOURTE *et al.*, 1995). Quando se deseja uma completa dissolução em água dos comprimidos (comprimidos hipodérmicos e efervescentes), recorre-se ao emprego de lubrificantes solúveis tais como os sais orgânicos de sódio (acetato, benzoato e oleato) em proporções elevadas (> 4%), os poligóis de alto peso molecular (Carbowax[®] 4000 e 6000), DL-leucina e alguns agentes tensioativos do tipo alquilsulfonados, como o laurilsulfato de sódio (DALLA COSTA, 1990; VILA JATO, 1997). O talco apresenta boas características deslizantes e antiaderente, entretanto, a propriedade lubrificante é pobre. Também possui efeito abrasivo, a menos que se apresente finamente pulverizado (LERCK e SUCKER, 1988).

Atualmente, o emprego de adjuvantes multifuncionais tem representado uma alternativa relevante no desenvolvimento de comprimidos através da compressão direta. Isto se deve a possibilidade de combinação de diversas propriedades (diluente, aglutinante, deslizante, desagregante, com bom fluxo) em um único adjuvante. A principal vantagem destes produtos está na homogeneidade lote-a-lote e na reduzida possibilidade de interação entre cada ingrediente da formulação, o que proporciona um grande incremento na transparência do processo. O Ludipress[®] é um exemplo de adjuvante multifuncional comercializado desde 1986 constituído por α -lactose monoidratada (93 % - diluente), Kollidon[®] 30 (3,5 % - aglutinante) e Kollidon[®] CL (3,5% - desintegrante) (SCHMIDT e RUBENSDÖRFER, 1994ab).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ANTIKAINEN, O.K.; YLIRUUSI, J.K. New Parameters Derived from Tablet Compression Curves. Part II. Force-Displacement Curve. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, v. 23, p. 81-93, 1997.
- ARMSTRONG, N.A.; HAINES NUTT, R.F. Elastic Recovery and Surface Area Changes in Compacted Powder Systems. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, v. 24 (suppl.), p. 135-136, 1972.
- ARMSTRONG, N.A.; PALFREY, L.P. The Effect of Machine Speed on the Consolidation of Four Directly Compressible Tablet Diluents. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, v. 41, p. 149-151; 1989.
- BAICHWAL, A.R.; AUGSBURGER, L.L.; Variations in the Friction Coefficients of Tablet Lubricants and Relationship to their Physicochemical Properties. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, v. 40, p. 569-571, 1988.
- BOLHUIS, G.K.; ZUURMAN, K. Tableting Properties or Experimental and Commercially Available Lactose Granulations for Direct Compression. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, v. 21, n. 18, p. 2057-2071, 1995.
- BROCKEDON, W. *Shaping Pills, Lozenges and Black Lead by Pressure Dies*. British Patent No. 9977. 1943.
- BÜHLER, V. *Kollidon[®]: Polyvinylpyrrolidone for the pharmaceutical Industry*. BASF. 3.ed. 1996.
- ÇELIK, M. Overview of Compaction Data Analysis Techniques. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, v. 18, p. 767-810, 1992.
- ÇELIK, M. The Past, Present, and Future of Tableting Technology. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, n. 22, v. 1, p. 1-10, 1996.
- ÇELIK, M.; DRISCOLL, C.E. An overview of the effects of some physico-chemical and mechanical characteristics of particulates on the compaction and post-compaction properties of compacts. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, v. 19(17&18), p. 2119-2141, 1993.

- DAVID, S.T.; AUGSBURGER, L.L. Plastic Flow during Compression of Directly Compressible Fillers and its Effect on Tablet Strength. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 66, p. 155-159, 1977.
- DELACOURTE, A.; GUYOT, J.C.; COLOMBO, P.; CATELLI, P.L. Effectiveness of Lubricants and Lubrication Mechanism in Tablet Technology. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, v. 21, p. 2187-2199; 1995.
- DELACOURTE, A.; PREDELLA, P.; LETERME, P.; PROVASI, D.; COLOMBO, P.; CONTE, U.; CATELLI, P.L.; GUYOT, J.C. A Method for Quantitative Evaluation of the Effectiveness of the Lubricants used in Tablet Technology. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, v. 19, p. 1047-1060; 1993.
- DOELKER, E. Comparative compaction properties of various microcrystalline cellulose types and generic products. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, v. 19 (17&18), p. 2399-2471, 1993.
- DOELKER, E. Physique de la compression. Module 7. DEA de pharmacotechnie, Université de Paris-Sud, 1997.
- DOELKER, E. MORDIER, D.; ITEN, H.; HUMBERT-DROZ, P. Comparative Tableting Properties of Sixteen Microcrystalline Celluloses. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, v. 13, n. 9-11, p. 1847-1875, 1987.
- DOELKER, E.; MASSUELLE, D.; VEUILLEZ, F.; HUMBERT-DROZ, P. Morphological, packing, flow and tableting properties of new avicel types. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, v. 21, p. 643-661; 1995.
- EMSCHERMANN, B.; MÜLLER, F. Auswertung der Kraftmessung beim Tablettieren. *Pharmazeutischer Industrie*, v. 43, p. 191-194, 1981.
- FAROONGNSARNG, D.; PECK, G.E. The Swelling of Core Tablets during Aqueous Coating I: A Simple Model Describing Extent of Swelling and Water Penetration for Insoluble Tablets Containing a Superdisintegrant. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, n. 17, v.18, p. 2439-2455, 1991.
- FAROONGNSARNG, D.; PECK, G.E. The Swelling and Water Uptake of Tablets III: Moisture Sorption Behavior of Tablet Disintegrants. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, n. 20, v.5, p. 779-798, 1994.
- FELL, J.; NEWTON, J.M. Determination of tablet strength by diametral compression test. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 59, p. 688-691, 1970.
- HERSEY, J.A.; REES, J.E. *Proceedings of the 2nd Particle Size Conf.*, Society for Analytical Chemistry, Bradford, 1970.
- 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.
- HOBLOITZELL, 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.
- JOHANSSON, M.E.; The Effect of Scaling-up of the Mixing Process on the Lubricating Effect of Powdered and Granular Magnesium Stearate. *Acta Pharmaceutica Technologica*, n. 32, v. 1, p. 39-42, 1986.
- JONES, T.M. in: POLDERMAN, J. (ed). *Formulation and Preparation of Dosage Forms*. Elsevier, North Holland, p. 29-22, 1977.
- KAREHILL, P.G.; NYSTRÖM, C. *International Journal of Pharmaceutics*, v.61, 1990; *International Journal of Pharmaceutics*, v.64, 1990; *International Journal of Pharmaceutics*, v.64, 1990 apud NYSTRÖM, C.; et al. Bonding Surface Area and Bonding Mechanism - Two Important Factors for the Understanding of Powder Compactability. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, v. 19, p. 2143-2196, 1993.
- KRIEGER, M.; FÄHLER, F.J.; BAUMGARTNER, K. Determination of Tablet Hardness with Strain Gauge Equipped Instruments. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, v. 21, n. 19, p. 2201-2212, 1995.
- LE HIR, A. *Farmacia Galénica*. Barcelona: Masson., 1995.
- LEINONEN, U.I.; JALONEN, H.U.; VIHervaara, P.A.; LAINE, E.S.U. Physical and Lubrication properties of Magnesium Stearate. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, n. 12, v. 81, p. 1194-1198, 1992.
- LERK, C.F. Consolidation and Compaction of Lactose. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, v. 19, p. 2359-2398, 1993.
- LERK, P.C.; SUCKER, H. Interaction of Magnesium Stearate and Talc upon Tableting Mixtures, I: Effect on Ejection Force after Compaction. *Acta Pharm. Technol.*, n. 34, v. 2, p. 68-71, 1988.
- LIMA NETO, S.A. Determinação das características de intumescimento de adjuvantes. Porto Alegre: Curso de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, UFRGS, 1996. Dissertação (Mestrado em Farmácia).
- LIMA NETO, S.A.; PETROVICK, P.R. A celulose na Farmácia. *Caderno de Farmácia*, v. 13, n. 1, p. 19-23, 1997a.
- LIMA NETO, S.A.; PETROVICK, P.R. Avaliação dinâmica do intumescimento de desintegrantes: croscaramelose sódica. *Revista Portuguesa de Farmácia*, v.7, n. 2, p. 49-54, 1997b.
- LIN, K.; PERCK, G.E. Development of Agglomerated Talc. III. Comparisons of the Physical Properties of the Agglomerated Talc Prepared by three Different Processing Methods. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, v. 22, n. 5, p. 383-392, 1996.
- MACLEOD, H.M., in: STANLEY-WOOD, N.G. *Enlargement and Compaction of Particulate Solids*, Butterworths, London, 1983, p. 241.
- MALAMATARIS, S.; REES, J.E. Viscoelastic Properties of some Pharmaceutical Powders Compared using Creep Compliance, Extended Heckel Analysis and Tablet Strength Measurements. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 92, n. 3, p. 123-135, 1993.

- MARQUEZ, M.A.G.; MUÑOZ, A.; JIMÉNEZ-CASTELLANOS, M.R. Influence de deux lubrifiants (stéarate de magnésium et pruv) dans l'élaboration de comprimés de quatre anti-ulcéreux au moyen de la compression directe. *Pharmaceutica Acta Helveticae*, v. 6, p. 50-56, 1992.
- MARWAHA, S.B.; RUBINSTEIN, M.H. Structure-lubricity Evaluation of Magnesium Stearate. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 43, p. 249-255; 1988.
- MOREHEAD, W.T.; RIPPPIE, E.G. Timing relationship among maxima of punch and die-wall stress and punch displacement during compaction of viscoelastic solids. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 79, p. 1020-1022, 1990.
- MORETON, R.C. Tablet Excipients to the Year 2001: A Look into the Crystal Ball. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, n. 22, v. 1, p. 11-23, 1996.
- MOSER, M. *Der Einsatz des Briegefestigkeitstests zur Bestimmung der Steigheit von Tabletten*. Tübingen: Falkutät für Chemie und Pharmazie, Eberhard-Karls-Universität, 1997. Tese (Doutorado em Ciências Naturais).
- NYSTRÖM, C.; ALDERBORN, G.; DUBERG, M.; KAREHILL, P.G. Bonding Surface Area and Bonding Mechanism - Two Important Factors for the Understanding of Powder Compactability. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, v. 19, p. 2143-2196, 1993.
- OKOR, R.S.; EICHIE, F.E.; NGWA, C.N. Correlation Between Tablet Mechanical Strength and Brittle Fracture Tendency. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, v. 4, p. 511-513, 1998.
- PESONEN, T.; PARONEN, P.; ILKKA, J. Dissolution Properties of Direct Compression Tablets Containing an Agglomerated Cellulose Powder. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, n. 18, v. 2, p. 159-173, 1992.
- PETROVICK, P.R. *Tecnologia farmacêutica 1 - polígrafo de acompanhamento*. Porto Alegre: UFRGS, 1999.
- PROFITLICH, T. *Messung und Bedeutung von Matrizenwandkräften bei der Tablettierung*. Tübingen: Falkutät für Chemie und Pharmazie, Eberhard-Karls-Universität, 1990. Tese (Doutorado em Ciências Naturais).
- ROBERTS, R.J.; ROWE, R.C. The effect of punch velocity on the compaction of a variety of materials. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, v. 37, p. 377-384, 1985.
- RUMPF, H. *Chem. Ing. Tech.* 30, 144, 1958 *apud* NYSTRÖM, C. *et al.*; Bonding Surface Area and Bonding Mechanism - Two Important Factors for the Understanding of Powder Compactability. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, v. 19, p. 2143-2196, 1993.
- SCHMIDT, P.C. *Tableting and Tablet Machines*. Intensive course for graduate Students. Porto Alegre, 1998.
- SCHMIDT, P.C. Instrumentierungs-möglichkeiten an Rundlauf-tabletten-pressen. *Chem. Ing. Tech.*, v. 61, p. 115-123, 1989.
- SCHMIDT, P.C.; RUBENSDÖRFER, C.J.W. Evaluation of Ludipress as a "Multipurpose Excipient" for Direct Compression Part I: Powder Characteristics and Tableting Properties. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, n. 20, v. 18, p. 2899-2925, 1994a.
- SCHMIDT, P.C.; RUBENSDÖRFER, C.J.W. Evaluation of Ludipress as a "Multipurpose Excipient" for Direct Compression Part II: Interactive Blending and Tableting with Micronized Glibenclamide. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, n. 20, v. 18, p. 2927-2952, 1994b.
- SCHMIDT, J.; ZESSIN, G. Investigation of Different Vegetable Cell Wall as Disintegrant in Direct Compressing of tablets. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, n. 23, v. 6, p. 527-532, 1997.
- SHAH, N.H.; PATEL, C.I.; INFELD, M.H.; MARGOLIS, R.J.; RAILKAR, A.M.; MALICK, A.W. Effect of Stearic Acid Particle Size on Surface Characteristics of Film-Coated Tablets. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, n. 22, v. 11, p. 1097-1103, 1996.
- SHESKEY, P.J.; ROBB, R.T.; MOORE, R.D.; BOYCE, B.M. Effects of Lubricant Level, Method of Mixing, and Duration of Mixing on a Controlled-release Matrix tablet Containing Hydroxypropyl Methylcellulose. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, v. 21, p. 2151-2165; 1995.
- SHOTTON, E.; OBIORAH, B.A. Effect of Physical Properties on Compression Characteristics. *Pharmaceutical Technology*, v. 64, p. 1213-1216, 1975.
- STAMM, A.; MATHIS, C. Verpressbarkeit von festen Hilfsstoffen für Direkttablettierung. *Acta Pharmaceutica Technologica*, S. 1, p. 7-16, 1976.
- TULADHAR, M. D.; CARLESS, J. E.; SUMMERS, M. P. The effects of polymorphism, particle size and compression pressure on the dissolution rate of phenylbutazone tablets. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, v. 35, p. 269-274, 1982.
- VACHON, M.G.; CHULIA, D. The use of energy indices in estimating powder compaction functionality of mixtures in pharmaceutical tableting. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 177, p. 183-200, 1999.
- VAN DER VOORT MAARSCHALK, K.; BOLHUIS, G.K. Aprimoramento das propriedades de materiais para compressão direta. *Pharmaceutical Technology*, Agosto: 17-25, 1999.
- VAN KAMP, H.V.; BOLHUIS, G.K.; LERK, C.F. Optimization of a Formulation Based on Lactoses for Direct Compressin. *Acta Pharmaceutica Technologica*, n. 34, v. 11, p. 11-16, 1988.
- VAN DER ZWEN, J.; SISKEN, C. *Powder Technology*. v. 33, p.43, 1982. *apud* ÇELIK, M. Overview of Compactation Data Analysis Techniques. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, v. 18, p. 767-810, 1992.

- VILA JATO, J.L. *Tecnología Farmacéutica - Volume II: Formas Farmacéuticas*. Madrid: Síntesis., 1997.
- VOGEL, P.J.; SCHMIDT, P.C. Force-Time Curves of a Modern Rotary Tablet Machine II. Influence of Compression Force and Tableting Speed on the Deformation Mechanisms of Pharmaceutical Substances. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, v. 19, p. 1917-1930, 1993.
- VOIGT, R. *Pharmazeutische Technologie*. 7. überarb. Aufl., Berlin: Ullstein Mosby, 1993.
- WICKBERG, M.; ALDERBORN, G. Compression Characteristics of Granulated Materials. VII. The Effect of Intragranular Binder Distribution on the Compactibility of Some Lactose Granulations. *Pharmaceutical Research*, n. 1, v. 10, 1993.
- WRAY, P. E. The Physics of Tablet Compactation Revisited. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, v. 18, p. 627-658, 1992.
- YLIRUUSI, J.K.; ANTIKAINEN, O.K. New Parameters Derived from Tablet Compression Curves. Part I. Force-Time Curve. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, v. 23, p. 69-79, 1997.
- 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.

Endereço para correspondência:

Prof. Dr. Pedro Ros Petrovick
Laboratório de Desenvolvimento Galênico
PPG-Ciências Farmacêuticas/F. Farmácia/UFRGS
Av. Ipiranga, 2752
90610-000 – Porto Alegre/RS
e-mail: prpetrov@farmacia.ufrgs.br

recebido em: 15.8.1999

Aceito em: 23.10.1999