

Vitor Luiz Oliveira Ferreira

Avaliação de funcionalidade de excipientes lubrificantes em comprimidos em compressora instrumentada

Rio de Janeiro

2013

Vitor Luiz Oliveira Ferreira

**Avaliação de funcionalidade de excipientes lubrificantes em comprimidos em
compressora instrumentada**

Dissertação apresentada como um dos requisitos para obtenção do título de Mestre no Programa de Pós-Graduação em Gestão, Pesquisa e Desenvolvimento na Indústria Farmacêutica, do Instituto de Tecnologia em Fármacos – FIOCRUZ.

Orientador: Prof. Dr. Helvécio Vinícius Antunes Rocha

Rio de Janeiro

2013

Ficha catalográfica elaborada pela
Biblioteca de Medicamentos e Fitomedicamentos / Farmanguinhos / FIOCRUZ - RJ

F383a

Ferreira, Vitor Luiz Oliveira Ferreira

Avaliação de funcionalidade de excipientes lubrificantes em comprimidos em compressora instrumentada. / Vitor Luiz Oliveira Ferreira. – Rio de Janeiro, 2013.

XX, 195.: il. 30 cm.

Orientador: Prof. Dr. Helvécio Vinícius Antunes Rocha

Dissertação (mestrado) – Instituto de Tecnologia em Fármacos, Pós-graduação em Gestão Pesquisa e Desenvolvimento na Indústria Farmacêutica, 2013.

Bibliografia: f. 146-152

1. Lubrificante. 2. Compressora instrumentada. 3. *Galenic software*. 4. Fette 102i. I. Título.

Autorizo, apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta tese/dissertação, desde que citada a fonte.

Assinatura

Data

Vitor Luiz Oliveira Ferreira

**Avaliação de funcionalidade de excipientes lubrificantes em comprimidos em
compressora instrumentada**

Dissertação apresentada como um dos requisitos para obtenção do título de Mestre no Programa de Pós-Graduação em Gestão, Pesquisa e Desenvolvimento na Indústria Farmacêutica, do Instituto de Tecnologia em Fármacos – FIOCRUZ.

Aprovada em ____ de _____ de 2013.

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Helvécio Vinícius Antunes Rocha (Presidente da banca)
Farmanguinhos – FIOCRUZ

Prof. Dr. Jorge Carlos Santos da Costa
Vice-Presidência de Produção e Inovação em Saúde – FIOCRUZ

Prof^a. Dr^a. Flávia Almada do Carmo
Faculdade de Farmácia - UFRJ

Prof^a. Dr^a. Paula Fernandes de Aguiar
Instituto de Química – UFRJ

Rio de Janeiro

2013

DEDICATÓRIA

Dedico esse trabalho a minha esposa Milla Cury Rachid Ferreira, por seu amor e companheirismo durante todos esses anos.

AGRADECIMENTOS

Agradeço, em primeiro lugar, a Deus por ter sido meu companheiro incondicional e confidente em todos os momentos da minha vida.

À minha esposa Milla, por seu amor e carinho, permanecendo ao meu lado durante todo esse tempo, sendo minha companheira, aturando-me e compreendendo meus defeitos e minhas faltas.

À minha mãe, Aparecida, por seu amor absoluto, por sua dedicação e carinho. Mulher batalhadora e sempre de coração aberto para ajudar. Por mais que eu escreva, não vou conseguir traduzir em palavras tudo que sinto pela senhora. Muito obrigado.

Ao meu pai, Vitor, que me ensinou a ser homem, a trabalhar, a lutar sejam quais forem as condições. Foi preciso passar por tudo isso, para chegar aqui hoje e falar que valeu a pena, muito obrigado. E vou dizer uma frase que sempre sonhei em ouvir: eu me orgulho de ter o senhor como pai!

À minha tia Maria de Fátima, que tornou tudo isso possível, oferecendo todo o apoio, desde o meu primeiro passo. Sei que tivemos problemas, mas nada é maior do que o amor e a gratidão que sinto pela senhora.

À minha avó, Dahyl Mattos (*in memoriam*), mulher forte e de grande personalidade, que sempre me apoiou e foi o esteio de nossa família.

Ao meu irmão João Vitor, eu agradeço por todos os anos que passou a meu lado aturando minhas manias e brincadeiras. Tenho muito orgulho de você.

Aos meus avós João Luciano e Terezinha França, que mesmo longe me deram muita força com seu exemplo de garra e perseverança.

Aos meus primos, Henrique e Thiago, que sempre estiveram ao meu lado oferecendo um ombro amigo ou um puxão de orelhas.

À Marlene, para mim eternamente Nena, por ter dedicado tantos anos de sua vida a nós e por seu apreço por nossa família.

Ao meu tio, Sérgio, que com toda a sua alegria e força sempre esteve disposto a ajudar em qualquer empreitada.

Ao meu orientador e amigo, Helvécio Rocha, pessoa que confiou em meu potencial e deu a oportunidade de ingressar na FIOCRUZ. E que também teve paciência durante esses anos para acompanhar todos os passos deste trabalho.

À Dr^a. Paula Fernandes de Aguiar pelo apoio e ajuda em todos os estudos estatísticos realizados. Sem ela estes não seriam possíveis.

Ao amigo e chefe, Daniel Lacerda, que sempre me ajudou, mesmo quando pouco me conhecia, logo quando cheguei ao Rio de Janeiro.

Ao amigo e colega de trabalho, Douglas, que sempre está pronto para ajudar e me auxiliou a realizar todo este trabalho até o último minuto.

Aos amigos Thiago Bandini, Vinícius Borges, Messias Damaso e Thiago Francês, pelo apoio, ajuda, paciência e ensinamentos que sempre foram dados.

Aos estagiários do LTF, que ajudaram muito durante todos os ensaios e lotes realizados.

À Lívia Prado pela ajuda na caracterização dos lubrificantes utilizados.

Aos colegas de trabalho do Laboratório do Estudo do Estado Sólido, em especial ao Rafael Seiceira pela ajuda dada na caracterização dos lubrificantes.

À Dr^a. Tereza Santos, pela compreensão e liberação para as atividades do mestrado.

Aos amigos da turma do mestrado, que me ajudaram, apoiaram e estiveram sempre juntos dividindo todos os trabalhos, angústias e alegrias. Muito obrigado por tudo.

A todos os amigos e colegas de trabalho do Laboratório de Tecnologia Farmacêutica e demais amigos de Farmanguinhos, pelas ajudas, força e pelos ensinamentos.

Aos meus familiares, amigos e todos aqueles que de alguma forma contribuíram para a conclusão deste trabalho.

“Não, não pares!
É graça divina começar bem.
Graça maior persistir na caminhada certa, manter o ritmo.
Mas a graça das graças é não desistir.
Podendo ou não, caindo, embora aos pedaços, chegar até o fim.”

Dom Hélder Câmara

RESUMO

FERREIRA, Vitor Luiz Oliveira. *Avaliação de funcionalidade de excipientes lubrificantes em comprimidos em compressora instrumentada*. 195f. Dissertação de Mestrado Profissional em Gestão Pesquisa e Desenvolvimento na Indústria Farmacêutica – Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2013.

Os fármacos raras vezes são administrados isoladamente. Normalmente fazem parte de uma formulação combinada com um ou mais agentes não medicinais (excipientes farmacêuticos) de onde resultam formas farmacêuticas de vários tipos. Ocupando a posição como a mais utilizada entre elas estão os comprimidos, por suas várias vantagens frente às demais. Os lubrificantes, antiaderentes e deslizantes fazem parte de uma das classes de excipientes utilizados para a formação de um comprimido. São insumos capazes de proporcionar fluidez, melhor escoamento e anti-aderência às misturas de materiais durante as fases de fabricação, principalmente na compressão. Para o controle desta fase há máquinas compressoras que dispõem de *softwares* capazes de monitorar todo o processo e gerar dados para auxiliar na sua melhoria. O objetivo deste trabalho foi realizar uma avaliação dos lubrificantes farmacêuticos nas propriedades mecânicas de comprimidos utilizando-se compressora rotativa instrumentada (Fette 102i). Assim, foi feito um estudo para a avaliação dos lubrificantes utilizando duas formulações e diversos parâmetros previamente definidos. Em conjunto foi realizado um trabalho para o entendimento dos parâmetros utilizados pela Fette 102i e dos gráficos gerados através do *Galenic Software*. Com relação ao estudo dos lubrificantes, utilizando a metodologia proposta foi possível avaliá-los funcionalmente utilizando os dados gerados pela Fette 102i e pelos resultados obtidos por seus comprimidos e misturas. Notou-se uma grande diferença entre os lubrificantes. Entre os estearatos de magnésio analisados, o excipiente do fabricante 2 possui um poder de lubrificação maior do que os lotes do fabricante 1. Estes entre si possuem comportamentos muito próximos, diferenciando-se nos resultados de desintegração quando fabricados na base 07. O monoestearato de glicerila e o estearil fumarato de sódio apresentaram um poder de lubrificação inferior aos demais, com isso influenciaram minimamente na compressibilidade dos materiais. Entre os tipos de estearato, o de sódio foi o que se diferenciou dos estearatos de zinco e magnésio, sendo que esses dois últimos influenciaram mais negativamente na compressibilidade do que o primeiro. Notou-se também que ao utilizar o fosfato de cálcio diidratado a 30% na formulação a força de extração aumenta com o aumento da força de compressão pela formação de áreas não lubrificadas. Já a caracterização não foi conclusiva para os materiais analisados por conta da complexidade química dos mesmos.

Palavras-chave: Lubrificante. Compressora Instrumentada. *Galenic Software*. Fette 102i.

ABSTRACT

The active pharmaceutical ingredients are rarely administered alone. Usually they are part of a formulation with one or more pharmacologically inactive substances (pharmaceutical excipients) which result in various dosage forms. The most commonly dosage forms are the tablets, because of their advantages over the others. Lubricants, antiadherents and glidants are one of the classes of excipients used for tablets. These materials are capable of providing flowability, improving flow and anti-adhesion of materials mixed during the manufacturing phases, mainly during compression. The tablet presses have adequate softwares to monitor and control the entire process and generate data to assist in their improvement. The aim of this study was an evaluation of lubricants on the mechanical properties of pharmaceutical tablets using an instrumented rotary tablet press (Fette 102i). Thus, a study was done to evaluate the pharmaceutical lubricants using the formulations and parameters previously defined. Together with this study it was conducted a work to understand the parameters used by Fette 102i and graphs generated by Galenic Software. Regarding the study of lubricants, the use of the proposed methodology can assess them functionally using the data generated by Fette 102i and the results obtained by their tablets and other products. A big difference between the lubricants was observed. Among the magnesium stearate samples analyzed, the excipient of manufacturer 2 has a higher lubricity than the first batch of the same manufacturer. The stearates of the manufacturer 1 have very similar profiles, but differing results in disintegration when manufactured in base 07. The glyceryl monostearate and sodium stearyl fumarate presented lubrication potential lower than the others, minimally affecting the compressibility of the material. Sodium stearate was different from zinc and magnesium ones, where the last two influenced more negatively the compressibility than the first one. It was also noted when using the calcium phosphate dihydrate 30% in the formulation, considering that the extraction force increased with increasing compression force for the formation of non-lubricated areas. The characterization performed was inconclusive for the materials analyzed because of the chemical complexity of these materials.

Keywords: Lubricants. Instrumented Tablet Press. Galenic Software. Fette 102i.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Representação esquemática do método de difração para análise cristalográfica das condições necessárias à difração.....	22
Figura 2: Etapas do processo de compressão em uma compressora.....	31
Figura 3: (A) Desenho esquemático das etapas do processo de compressão, onde inicia-se o processo de compressão: alimentação, e logo depois a fase de compactação e compressão conseqüentemente; (B) Imagem real do equipamento em processo de compactação e compressão.....	31
Figura 4: Gráfico da curva força-tempo de uma máquina excêntrica instrumentada.....	32
Figura 5: Gráfico da curva ejeção-tempo	33
Figura 6: Representação do comportamento dos materiais plásticos, elásticos e destrutivos (quebradiços) e sua conformação após a aplicação da força de compressão	34
Figura 7: <i>Capping</i> em comprimidos oblongos.	35
Figura 8: Curva força x deslocamento.....	36
Figura 9: Digrama ternário.....	39
Figura 10: Fluxograma de trabalho.	45
Figura 11: Representação das 13 formulações possíveis (em verde) no diagrama ternário.	47
Figura 12: Fotos do equipamento Granulate Tester – Modelo GTB: A – montado para análise de ângulo de repouso, B – montado para todas as análises com exceção do ângulo de repouso.....	53
Figura 14: Compressora Rotativa Fette 102i.....	57
Figura 15: Exemplo de gráfico das 100 forças individuais em barras mostrando 36 forças de compressão principal.....	62
Figura 16: Exemplo de gráfico das 100 forças individuais em valores absolutos mostrando 36 forças de compressão principal.	63
Figura 17: Exemplo de gráfico de força para os valores de compressão principal...	64
Figura 18: Exemplo de gráfico de força para os valores de pré-compressão.	65
Figura 19: Exemplo de gráfico de força para os valores de força de extração.....	65

Figura 20: Exemplo de gráfico estatística dos punções para os valores de força de compressão principal.....	66
Figura 21: Exemplo de gráfico estatística dos punções para os valores de força de pré-compressão.....	67
Figura 22: Exemplo de gráfico Estatística dos punções para os valores de força de extração.....	67
Figura 23: Exemplo do gráfico galênico para força de compressão principal.....	68
Figura 24: Exemplo do gráfico sentido-força para força de compressão principal. ..	69
Figura 25: Exemplo do gráfico ângulo-força para força de compressão principal.	71
Figura 26: Exemplo do gráfico sentido-ângulo para força de compressão principal.....	72
Figura 27: Representação no diagrama ternário dos experimentos determinados pelo D-Optimal dentre os 13 experimentos possíveis mostrados na Figura 13.	74
Figura 28: Representação no diagrama ternário dos experimentos selecionados pelo algoritmo Kennard & Stone dentre os 13 experimentos possíveis mostrados na Figura 13.....	75
Figura 29: Gráfico dos resultados de espessura e dureza dos experimentos da primeira fase na três condições de força de compressão.	81
Figura 30: Representação das áreas onde a dureza alcançou valores acima de 5 kp em cada uma das condições preestabelecidas (áreas hachuradas).	84
Figura 31: Representação dos resultados de força de extração e das áreas onde a dureza alcançou valores acima de 5 kp em cada uma das condições preestabelecidas (áreas hachuradas)..	86
Figura 32: Representação dos resultados de trabalho efetivo e perda de trabalho realizados pela compressão principal e as áreas onde a dureza alcançou valores acima de 5 kp em cada uma das condições preestabelecidas (áreas hachuradas)..	89
Figura 33: Porcentagem de perda de trabalho na compressão principal dos experimentos da primeira fase.	91
Figura 34: Força de extração dos lotes da segunda fase dos experimentos.	107
Figura 35: Trabalho efetivo dos lotes da segunda fase dos experimentos.....	107
Figura 36: Perda de trabalho dos lotes da segunda fase dos experimentos.....	108

Figura 37: Perda de trabalho (porcentagem) dos lotes da segunda fase dos experimentos.....	108
Figura 38: Resultados das análises de infravermelho realizadas nos lotes de lubrificantes utilizados.	111
Figura 39: Resultados das análises de DRX realizadas nos lotes de lubrificantes utilizados.	112
Figura 40: Imagens extraídas durante a análise de MEV realizadas no lubrificante estearato de magnésio (lote 55339).....	114
Figura 41: Imagens extraídas durante a análise de MEV realizadas no lubrificante estearato de magnésio (lote 57607).....	115
Figura 42: Imagens extraídas durante a análise de MEV realizadas no lubrificante estearato de magnésio (lote MGS L0065).....	116
Figura 43: Imagens extraídas durante a análise de MEV realizadas no lubrificante estearato de sódio (lote NAS L0031).	117
Figura 44: Imagens extraídas durante a análise de MEV realizadas no lubrificante estearato de zinco (lote L0170).....	118
Figura 45: Imagens extraídas durante a análise de MEV realizadas no lubrificante monoestearato de glicerila (lote 10409).	119
Figura 46: Imagens extraídas durante a análise de MEV realizadas no lubrificante estearil fumarato de sódio (lote SF11822995).	120
Figura 47: Resultado das análises de DSC realizadas nos lubrificantes utilizados durante este trabalho.....	122
Figura 48: Resultados das análises de TG realizadas nos lubrificantes utilizados durante este trabalho.....	124
Figura 49: Gráfico comparativo dos resultados das análises de DSC e TG do estearato de sódio (Lote NAS L0031).	126
Figura 50: Resultado da análise do TOA do estearato de sódio (Lote NAS L0031) (200 a 210°C).	127
Figura 51: Resultado da análise do TOA do estearato de sódio (Lote NAS L0031) (250 a 265°C).	128
Figura 52: Gráfico comparativo dos resultados das análises de DSC e TG do estearato de magnésio (Lote MGS L0065).....	129
Figura 53: Resultado da análise do TOA do estearato de magnésio (Lote MGS L0065) (140 a 150°C).	130

Figura 54: Gráfico comparativo dos resultados das análises de DSC e TG do estearato de magnésio (Lote 57607).....	131
Figura 55: Resultado da análise do TOA do estearato de magnésio (Lote 57607) (140 a 150°C).	132
Figura 56: Gráfico comparativo dos resultados das análises de DSC e TG do estearato de magnésio (Lote 55339).....	133
Figura 57: Resultado da análise do TOA do estearato de magnésio (Lote 55339) (140 a 150°C).	134
Figura 58: Gráfico comparativo dos resultados das análises de DSC e TG do estearil fumarato de sódio (Lote SF11822995).	135
Figura 59: Resultado da análise do TOA do estearil fumarato de sódio (Lote SF11822995) (100 a 150°C).....	136
Figura 60: Resultado da análise do TOA do estearil fumarato de sódio (Lote SF11822995) (190 a 210°C).....	137
Figura 61: Gráfico comparativo dos resultados das análises de DSC e TG do monoestearato de glicerila (Lote 10409).	138
Figura 62: Resultado da análise do TOA do monoestearato de glicerila (Lote 10409) (60 a 85°C).	139
Figura 63: Gráfico comparativo dos resultados das análises de DSC e TG do estearato de zinco (Lote L0170).....	140
Figura 64: Resultado da análise do TOA do estearato de zinco (Lote L0170) (110 a 140°C).	141
Figura 65: Resultados práticos e teóricos de dureza obtidos nos experimentos selecionados pelo algoritmo D-Optimal na região do digrama ternário escolhida para ser estudada.	183
Figura 66: Resultados práticos e teóricos de força de extração obtidos nos experimentos selecionados pelo algoritmo D-Optimal na região do digrama ternário escolhida para ser estudada.	184
Figura 67: Resultados práticos e teóricos do trabalho efetivo realizado pela compressão principal obtidos nos experimentos selecionados pelo algoritmo D-Optimal Optimal na região do digrama ternário escolhida para ser estudada.....	185
Figura 68: Resultados práticos e teóricos da perda de trabalho realizado pela compressão principal obtidos nos experimentos selecionados pelo	

algoritmo D-Optimal na região do digrama ternário escolhida para ser estudada.....	186
Figura 69: Resultados práticos e teóricos de dureza obtidas nos experimentos selecionados pelo algoritmo KS na região do digrama ternário escolhida para ser estudada.	187
Figura 70: Resultados práticos e teóricos da força de extração obtidos nos experimentos selecionados pelo algoritmo KS na região do digrama ternário escolhida para ser estudada.	188
Figura 71: Resultados práticos e teóricos do trabalho efetivo realizado pela compressão principal obtidos nos experimentos selecionados pelo algoritmo KS na região do digrama ternário escolhida para ser estudada.....	189
Figura 72: Resultados práticos e teóricos de perda de trabalho realizado pela compressão principal obtidos nos experimentos selecionados pelo algoritmo KS na região do digrama ternário escolhida para ser estudada.....	190
Figura 73: Gráfico da diferença entre os valores de dureza dos experimentos selecionados pelo algoritmo D-Optimal.....	191
Figura 74: Gráfico da diferença entre os valores de dureza dos experimentos selecionados pelo algoritmo KS.	192
Figura 75: Gráfico da diferença entre os valores de força de extração dos experimentos selecionados pelo algoritmo D-Optimal.....	192
Figura 76: Gráfico da diferença entre os valores de força de extração dos experimentos selecionados pelo algoritmo KS.....	192
Figura 77: Gráfico da diferença entre os valores de trabalho efetivo dos experimentos selecionados pelo algoritmo D-Optimal.....	192
Figura 78: Gráfico da diferença entre os valores de trabalho efetivo dos experimentos selecionados pelo algoritmo KS.....	192
Figura 79: Gráfico da diferença entre os valores de perda de trabalho dos experimentos selecionados pelo algoritmo KS.....	192
Figura 80: Gráfico da diferença entre os valores de perda de trabalho dos experimentos selecionados pelo algoritmo KS.....	192

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Resoluções obtidas pelas técnicas de microscopia e pelo olho humano ..	24
Tabela 2: Formulações propostas para a fase preliminar e primeira fase dos estudos.....	46
Tabela 3: Relação entre Índice de Compressibilidade e Razão de Hausner e fluxo de pós (USP 32 – NF 27).....	51
Tabela 4: Escolha dos experimentos mais significativos da fase preliminar e primeira fase de acordo com os algoritmos D-Optimal e KS	73
Tabela 5: Resultados das análises dos experimentos da fase preliminar	77
Tabela 6: Resultados das análises de peso médio, friabilidade e dureza dos experimentos da primeira fase	79
Tabela 7: Resultados das análises de desintegração, espessura e força tênsil dos experimentos da primeira fase.....	81
Tabela 8: Resultados das análises de fluxo, ângulo de repouso, densidades aparente e batida, índice de compressibilidade e razão de Hausner dos lotes da primeira fase	82
Tabela 9: Resultados de trabalho efetivo, perda de trabalho e % perda de trabalho frente ao trabalho total dos experimentos da primeira fase	90
Tabela 10: Resumo das conclusões extraídas a partir dos resultados obtidos nos ensaios da primeira fase	93
Tabela 11: Comparativo entre as faixas de resultados obtidos nas condições de 5,5 kN e 16,0 kN de força de compressão	93
Tabela 12: Resultados dos somatórios dos quadrados das diferenças entre os resultados práticos e teóricos obtidos pelos experimentos selecionados pelos algoritmos D-Optimal e KS.....	95
Tabela 13: Formulações utilizadas durante a segunda fase dos estudos	96
Tabela 14: Resultados das análises de peso médio, friabilidade e dureza dos experimentos da segunda fase	98
Tabela 15: Comparativo entre os resultados de dureza dos experimentos da segunda fase.....	99
Tabela 16: Resultados das análises de dureza e desintegração dos experimentos da segunda fase	101

Tabela 17: Resultados das análises de dureza, espessura e força tênsil dos experimentos da segunda fase	103
Tabela 18: Resultados das análises de fluxo, ângulo de repouso, densidades aparente e batida, índice de compressibilidade e razão de Hausner dos lotes da segunda fase.....	104
Tabela 19: Resultados de força de extração, trabalho efetivo e perda de trabalho dos experimentos da segunda fase.....	106
Tabela 20: Diferença entre os resultados de dureza dos experimentos práticos e teóricos selecionados pelo algoritmo D-Optimal	184
Tabela 21: Diferença entre os resultados de força de extração dos experimentos práticos e teóricos selecionados pelo algoritmo D-Optimal.....	185
Tabela 22: Diferença entre os resultados do trabalho efetivo da compressão principal dos experimentos práticos e teóricos selecionados pelo algoritmo D-Optimal.....	186
Tabela 23: Diferença entre os resultados de perda de trabalho na compressão principal dos experimentos práticos e teóricos selecionados pelo algoritmo D-Optimal.....	187
Tabela 24: Diferença entre os resultados de dureza dos experimentos práticos e teóricos selecionados pelo algoritmo KS.....	188
Tabela 25: Diferença entre os resultados de força de extração dos experimentos práticos e teóricos selecionados pelo algoritmo KS	189
Tabela 26: Diferença entre os resultados do trabalho efetivo da compressão principal dos experimentos práticos e teóricos selecionados pelo algoritmo KS.....	190
Tabela 27: Diferença entre os resultados da perda de trabalho na compressão principal dos experimentos práticos e teóricos selecionados pelo algoritmo KS.....	191

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA –	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CEP –	Controle Estatístico de Processo
DOE –	Planejamento de Experimentos (<i>Design of Experiments</i>)
DRX –	Difração de raios X
DRXMC –	Difração de raios X de monocristal
DRXP –	Difração de raios X de pó
DSC –	Calorimetria Diferencial Exploratória (<i>Differential Scanning Calorimetry</i>)
EAF –	Excipientes de alta funcionalidade
EP –	Farmacopeia Europeia (<i>European Pharmacopoeia</i>)
FB –	Farmacopeia Brasileira
FC –	Força de compressão
FDA –	<i>Food and Drug Administration</i>
FI –	Índice de Fricção (<i>Frictional Index</i>)
FMEA –	Análise de Modo e Efeito de Falhas (<i>Failure Mode and Effect Analysis</i>)
FTIR –	Espectroscopia de Infravermelho com Transformada de Fourier (<i>Fourier Transform Infrared</i>)
HFE –	<i>High-functionality Excipients</i>
IC –	Índice de Compressibilidade
IFA –	Ingrediente farmacêutico ativo
IPEC –	<i>International Pharmaceutical Excipients Council</i>
IR –	Infravermelho (<i>Infrared</i>)
KS –	Kennard & Stone
LSS –	Lauril sulfato de sódio

LSM –	Lauril sulfato de magnésio
LTF –	Laboratório de Tecnologia Farmacêutica
MET –	Microscópio eletrônico de transmissão
MEV –	Microscópio eletrônico de varredura
NF –	Formulário Nacional (<i>National Formulary</i>)
PE –	Energia de Empacotamento (<i>Packing Energy</i>)
PEG –	Poli(etilenoglicol)
PH –	<i>Pharmaceutical</i>
PI –	Índice de Empacotamento (<i>Packing Index</i>)
PTFE –	Poli(tetrafluoroetileno)
PVP –	Poli(vinilpirrolidona)
QFD –	Desdobramento da Função Qualidade (<i>Quality Function Deloyment</i>)
RELEXP –	Relatório Experimental
RH –	Razão de Hausner
TGA –	Termogravimetria
TGA-IR –	Associação entre as técnicas de Termogravimetria e Infravermelho
TOA –	Termomicroscopia (<i>Thermal-optical Analysis</i>)
TS –	Força Tênsil (<i>Tensil strenght</i>)
TSE –	Encefalopatia espongiforme transmissível (<i>Transmissible spongiform encephalopathy</i>)
TGA –	Análise Termogravimétrica (<i>Termogravimetric Analysis</i>)
USP –	Farmacopeia Americana (<i>United States Pharmacopeia</i>)

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	1
JUSTIFICATIVA	4
1. REVISÃO DA LITERATURA	5
1.1. Excipientes farmacêuticos	5
1.1.1. Diluentes	6
1.1.2. Aglutinantes	7
1.1.3. Corantes, flavorizantes e edulcorantes	7
1.1.4. Desintegrantes	9
1.1.5. Lubrificantes, antiaderentes e deslizantes	11
1.2. Funcionalidade dos lubrificantes	12
1.3. Lubrificantes para uso farmacêutico	14
1.3.1. Sais metálicos de ácidos graxos	15
1.3.2. Ácidos graxos, hidrocarbonetos e alcoóis graxos	16
1.3.3. Ésteres de ácidos graxos.....	17
1.3.4. Sulfato de alquila.....	18
1.3.5. Materiais inorgânicos	18
1.3.6. Polímeros.....	19
1.4. Métodos de caracterização	19
1.4.1. Análises térmicas	19
1.4.1.1. Calorimetria exploratória diferencial - DSC	20
1.4.1.2. Análise termogravimétrica - TGA	21
1.4.2. Técnicas cristalográficas	21
1.4.3. Técnicas espectroscópicas vibracionais	22
1.4.3.1. Espectroscopia de infravermelho - IR	23
1.4.4. Técnicas para avaliação morfológica	24
1.4.5. Técnicas combinadas	25
1.5. Métodos de avaliação físico-mecânicas das formas farmacêuticas sólidas e a influência dos lubrificantes	26
1.5.1. Força tênsil.....	27
1.6. Processo de compressão	28
1.7. Propriedades mecânicas dos materiais	33

2. PLANEJAMENTO EXPERIMENTAL	38
2.1. Desenho experimental de misturas.....	39
2.1.1. Diagrama ternário	39
2.1.2. D-optimal.....	40
2.1.3. Kennard & Stone.....	41
3. OBJETIVOS.....	42
3.1. Objetivo principal.....	42
3.2. Objetivos específicos	42
4. MATERIAL E MÉTODOS	43
4.1. Material.....	43
4.1.1. Equipamentos	43
4.1.2. Insumos	44
4.1.3. Ensaios	44
4.1.3.1. Ensaios de controle em processo	48
4.1.3.1.1. Densidade	49
4.1.3.1.2. Fluxo de pós.....	50
4.1.3.1.3. Dureza, espessura e força tênsil.....	54
4.1.3.1.4. Friabilidade.....	54
4.1.3.1.5. Desintegração	54
4.1.3.1.6. Peso médio	55
4.1.4. Equipamento de Compressão: Fette 102i.....	55
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	58
5.1. Resultados do estudo dos gráficos e informações geradas pelo equipamento de compressão.....	58
5.1.1. Parâmetros utilizados pela Fette 102i	58
5.1.2. Gráficos gerados pela Fette 102i	61
5.2. Resultados dos experimentos realizados.....	73
5.2.1. Fase preliminar	76
5.2.1.1. Parâmetros a serem seguidos	77
5.2.2. Primeira fase	79
5.2.3. Resultados da primeira fase no diagrama ternário.....	84
5.2.4. Resumo das formulações eliminadas e as classificadas para a segunda fase dos experimentos.....	92

5.2.5. Resultados da primeira fase: comparativo entre o algoritmo D-Optimal e KS.....	94
5.3. Segunda Fase.....	96
5.3.1. Resultados de controle em processo	98
5.4. Caracterização dos lubrificantes	109
5.4.1. Análises de infravermelho	110
5.4.2. Análises de difração de raios X.....	111
5.4.3. Análises de MEV.....	113
5.4.4. Análises de DSC.....	121
5.4.5. Análises de TG.....	123
5.4.6. Análises de comparativa de DSC, TG e TOA	125
5.4.7. Correlação entre as características físico-químicas dos lubrificantes com o comportamento de compressão de suas respectivas formulações	142
6. CONCLUSÕES.....	143
7. PERSPECTIVAS	145
REFERÊNCIAS.....	146
APÊNDICE.....	153
Apêndice A: Exemplo da lista de parâmetros utilizados na Compressora Rotativa Fette 102i	153
Apêndice B: Resultados brutos das análises realizadas nos materiais produzidos na fase preliminar dos estudos	154
Apêndice C: Resultados brutos das análises realizadas nos materiais produzidos na primeira fase dos estudos.....	156
Apêndice D: Resultados brutos das análises realizadas nos materiais produzidos na segunda fase dos estudos	169
Apêndice E: Resultados dos valores teóricos e práticos dos experimentos selecionados pelo D-Optimal e pelo KS, na região definida como aquela a ser estudada	183

INTRODUÇÃO

Os fármacos raras vezes são administrados isoladamente. Na grande maioria dos casos, fazem parte de uma formulação combinada com um ou mais agentes não medicinais que, por sua vez, possuem funções variadas e específicas. Com o uso desses agentes não medicinais, denominados excipientes farmacêuticos, resultam formas farmacêuticas de vários tipos (YORK, 2005; ANSEL *et al.*, 2000; LATE *et al.*, 2009).

Existem variadas formas nas quais os fármacos podem apresentar-se para que se tornem convenientes e eficazes no tratamento e prevenção de doenças. Mais comumente, o fabricante prepara o fármaco em diferentes formas farmacêuticas e concentrações para proporcionar o tratamento eficaz e conveniente dos pacientes. Antes que o fármaco seja formulado em uma ou mais formas farmacêuticas, consideram-se, entre outros, os seguintes fatores terapêuticos: natureza da doença, modo ou forma como é tratada (local ou sistêmica), idade e condição do paciente (ANSEL *et al.*, 2000). Diversas são as formas farmacêuticas que podem ser utilizadas para a liberação de fármacos e também suas vias de administração.

A via oral é mais frequentemente utilizada por representar o meio mais simples, conveniente e seguro. Na sua maioria, os fármacos destinados a essa via são planejados para obter um efeito sistêmico advindo da sua absorção pelos epitélios e mucosas do trato gastrointestinal. Contudo, existem alguns medicamentos administrados por essa via destinados a serem dissolvidos na boca e aqueles que devem apenas promover uma ação local, como é o caso da classe dos fármacos anti-helmínticos. Entretanto, apesar dos grandes benefícios e facilidades da via oral, ela também possui suas desvantagens, como o início relativamente lento do efeito do fármaco, as possibilidades de administração irregular, além da degradação de certos fármacos pelas enzimas e secreções do trato gastrointestinal. Outros fatores também devem ser considerados para essa via de administração, como solubilidade do fármaco, tempo de esvaziamento gástrico e a parte do trato onde o fármaco será liberado (YORK, 2005).

Dos medicamentos administrados pela via oral, as formas sólidas são, indubitavelmente, as preferidas. Existem várias razões para essa escolha. Uma delas é o fato de comprimidos e cápsulas constituírem formas farmacêuticas

unitárias que permitem a administração de uma única dose exata do fármaco, evitando o erro normalmente cometido nas formas líquidas durante a dosagem. Uma vez que estas últimas são formuladas contendo mais de uma dose, na sua esmagadora maioria, transfere-se para o paciente a responsabilidade de separar a dose indicada, que, por sua vez, pode medir uma quantidade inexata do fármaco a ser administrado (BANKER & ANDERSON, 2001).

As formas farmacêuticas líquidas orais apresentam ainda outras desvantagens quando comparadas com os comprimidos: o seu transporte é mais caro e os recipientes que as contêm estão geralmente mais sujeitos a quebra ou derrame durante o transporte. Mascaram o sabor desagradável de um fármaco constitui um problema adicional quando este encontra-se total ou parcialmente em solução. A estabilidade (física e química) dos fármacos em solução é, normalmente, inferior quando comparada com as formas sólidas, logo os prazos de validade são geralmente reduzidos. Deve-se prestar atenção à carga microbiológica da forma líquida durante a utilização, o que também não é um problema para a maioria dos comprimidos e cápsulas (BANKER & ANDERSON, 2001).

Das formas farmacêuticas sólidas mais divulgadas, os comprimidos têm sido a de primeira escolha para o desenvolvimento de novos fármacos e representam algo em torno de 70% a 80% de todas as preparações farmacêuticas (PATEL *et al.*, 2007). Apresentam várias vantagens diante das cápsulas. Uma das principais é o comprimido ser uma forma farmacêutica inviolável, enquanto que o conteúdo das cápsulas pode ser alterado depois destas deixarem as instalações do fabricante ou distribuidor.

É possível listar as principais vantagens das formas farmacêuticas comprimidos, conforme a seguir (BANKER & ANDERSON, 2001):

- Constituem uma forma farmacêutica unitária que apresenta maiores precisão e exatidão de dose e uma variação mínima de conteúdo.
- Apresentam o menor custo comparativamente a outras formas farmacêuticas orais.
- São mais leves e compactas, o que os torna as formas orais mais fáceis e baratas de embalar.
- A identificação do produto é a mais barata, não necessitando de fases adicionais no processamento. Podem ser usados punções com uma face gravada ou com um monograma, o que já o torna identificável.

- Proporcionam uma fácil deglutição.
- Principalmente quando revestidos, possuem tendência mínima de permanecer acima do estômago, ou seja, suspenso no líquido.
- Permitem a obtenção de perfis de dissolução especiais, como comprimidos gastrorresistentes ou de liberação prolongada.
- Podem ser mais facilmente produzidos em grande escala do que qualquer outra forma oral unitária.
- Apresentam propriedades químicas, mecânicas e microbiológicas que permitem uma maior estabilidade comparativamente a qualquer outra forma oral.

Assim como foi dito no início do texto, os fármacos raras vezes são administrados isoladamente. Logo, um comprimido é composto pelo fármaco ou associação de fármacos e um conjunto de excipientes (LATE *et al.*, 2009). Dentro desse conjunto há várias classes de excipientes, cada um exercendo uma determinada função. A escolha dos excipientes depende das características do fármaco ou da associação de fármacos, da forma de administração, comprimidos simples ou revestidos, do tempo de absorção necessário, do local no sistema gastrointestinal onde o fármaco deverá estar disponível, entre outras características.

Dentre as classes de excipientes, os lubrificantes destacam-se por serem materiais capazes de proporcionar fluidez, evitar aderências e melhorar as características de escoamento das misturas de materiais que darão origem aos comprimidos quando estas estiverem sofrendo a ação dos diversos equipamentos de fabricação, por exemplo, durante compressão (SOARES & PETROVICK, 1999; BANKER & ANDERSON, 2001).

Os lubrificantes serão o objeto de estudo deste trabalho em conjunto com o estudo da compressora rotativa Fette 102i.

JUSTIFICATIVA

Em grandes centros de pesquisa e também dentro das indústrias farmacêuticas, grandes discussões são travadas sobre a utilização dos lubrificantes em formulações farmacêuticas sólidas. Dentre as questões mais discutidas estão a escolha do melhor lubrificante, a quantidade exata a ser empregada na formulação, qual a especificação (parâmetros físico-químicos específicos) deve ser seguida, quais ensaios devem ser realizados, entre outras. Essas questões envolvem, principalmente, áreas galênicas, de caracterização de matérias-primas e de fabricação propriamente dita.

A literatura relativa ao tema apresenta vários estudos com objetivos isolados. Todas essas questões são estudadas separadamente, sem haver algo conclusivo, onde essas informações possam ser correlacionadas.

Sendo assim, várias indústrias farmacêuticas, assim como Farmanguinhos, apresentam problemas envolvendo lubrificantes, que muitas vezes não são desvendados ou correlacionados com alguma característica do granel ou do lubrificante utilizado. Esses desvios são resolvidos pela simples substituição do fornecedor do lubrificante.

Assim, a proposta deste trabalho é incrementar o conhecimento já estabelecido em Farmanguinhos em relação aos lubrificantes, particularmente através de sua avaliação frente a uma compressora rotativa instrumentada, a qual fornece parâmetros diferenciados em relação ao comportamento mecânico e de compressão dos pós.

1. REVISÃO DA LITERATURA

1.1. Excipientes farmacêuticos

Independente de como são produzidos, os comprimidos convencionais para administração oral contêm, além das substâncias ativas, outras classes de componentes. Dentre as mais comumente empregadas pode-se citar basicamente: diluentes, aglutinantes, desintegrantes, lubrificantes, promotores de fluxo, corantes, flavorizantes e edulcorantes. Outras formulações podem ainda necessitar que sejam empregados outros tipos de excipientes farmacêuticos mais específicos. Em resumo, diz-se que todos os componentes da fórmula, que não os ativos, denominam-se excipientes (BANKER & ANDERSON, 2001).

Banker e Anderson (2001) descrevem algumas características básicas que os excipientes utilizados para a composição dos comprimidos devem possuir:

- Não podem ser tóxicos, de forma a serem aceitos pelas autoridades oficiais de todos os países nos quais o material será comercializado.
- Devem-se procurar aqueles de menor custo.
- Deve-se evitar que eles mesmos apresentem contra-indicações ou não sejam recomendados a um seguimento da população (por exemplo, sacarose e sódio).
- Não devem possuir ação farmacológica.
- Devem ser estáveis física e quimicamente, não interagindo com os fármacos ou outros componentes da forma farmacêutica.
- Não podem apresentar contaminações microbiológicas.
- Não podem apresentar um efeito prejudicial sobre a biodisponibilidade dos fármacos.

Pesquisas realizadas para estudos dos excipientes que são largamente utilizados e também outras direcionadas à confecção de novos excipientes, têm resultado em informações de grande valia para ao entendimento científico de seu emprego em formas farmacêuticas. Uma vez que se fala em excipientes, logo imagina-se um produto inerte. É importante deixar clara a diferença entre um

produto inerte para um inativo. Quando um produto é denominado inerte este não possui ou, pelo menos, não deveria produzir uma ação fisiológica. Inativo refere-se a um produto que não possui atividade, nenhuma ação. Portanto, um excipiente deve ser inerte, mas não inativo. Deste modo, eles possuem ação, justificando sua presença na formulação, podendo ser responsável por promover melhoria da desintegração, dissolução, estabilidade, entre outras (LATE *et al.*, 2009).

Por outro lado, há estudos que relacionam alguns efeitos adversos à utilização de excipientes. Dentre eles, pode-se citar o de Silva e colaboradores (2008), onde são citados alguns excipientes responsáveis por efeitos adversos ou que possuem potencial risco de desencadear reações não esperadas, especialmente em crianças. Muitos destes estão presentes em formulações de alguns dos medicamentos mais consumidos no mercado brasileiro.

O excipiente também não deve interagir com o fármaco ou com outro excipiente da formulação. Um exemplo simples e muito descrito é a reação de *Maillard*, que é uma das incompatibilidades mais conhecidas. Ela acontece entre aminas primárias ou secundárias e açúcares redutores, como a lactose. Essa reação faz com que o produto adquira uma coloração amarelada durante o prazo de validade, provocando um desvio da qualidade do medicamento.

Para fins de melhores esclarecimentos, as classes dos excipientes, já citadas, estão pormenorizadas nos itens a seguir.

1.1.1. Diluentes

Os diluentes são materiais que muitas vezes fazem parte da formulação e tem a finalidade de aumentar a massa do comprimido para que o mesmo possua um peso conveniente. Um exemplo claro dessa utilidade são os casos nos quais a dosagem do fármaco no comprimido é muito baixa. Além disso, essa classe pode promover melhorias de características da formulação, como compressibilidade e fluxo.

Dentre os diluentes mais utilizados na indústria farmacêutica, está a celulose microcristalina. Presente em uma quantidade enorme de formulações, ela é capaz de prover ótimas características de compressibilidade e compactabilidade à mistura

de materiais. Está presente no mercado em várias apresentações, sendo que as mais usadas são: PH 101 (presente entre os excipientes empregados na fase de granulação úmida), PH 102 (empregada para compressão direta) e a PH 200 (granulometria superior, incrementando o fluxo de misturas) (VILLANOVA & SÁ, 2009).

Além da celulose microcristalina e seus diversos tipos, existem outros diluentes utilizados em formulações de comprimidos: lactose, lactose anidra, lactose “*spray-dried*”, amidos de compressão direta, amidos hidrolisados, fosfato de cálcio dibásico diidratado, manitol, entre outros (BANKER & ANDERSON, 2001).

1.1.2. Aglutinantes

Os aglutinantes, em geral, são materiais constituídos por moléculas de cadeia longa e podem ser adicionados na forma de pó, tanto na granulação úmida quanto na mistura para compactação ou compressão. Ou ainda, pode ser empregado em solução na fase de granulação úmida para a formação dos grânulos. Esses excipientes quando adicionados permitem uma melhor coesão dos materiais, fazendo com que seja necessária uma menor força de compressão, por exemplo, para a formação dos comprimidos. A inclusão exagerada ou inadvertida desse excipiente pode aumentar o tempo de desintegração e dissolução da forma farmacêutica (BANKER & ANDERSON, 2001).

Entre os mais utilizados estão os amidos (de milho, pré-gelatinizado e parcialmente pré-gelatinizado), a polivinilpirrolidona (PVP), os derivados da celulose (metilcelulose, hidroxipropilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose e carboximetilcelulose) (VILLANOVA & SÁ, 2009).

1.1.3. Corantes, flavorizantes e edulcorantes

Os corantes estão presentes em algumas formulações por motivos diversos. Entre as principais finalidades estão:

- Mascaram possíveis descolorações dos comprimidos durante seu prazo de validade – Alguns comprimidos acabam escurecendo ou tendo sua cor alterada, apesar de não ocorrer uma degradação do fármaco presente.
- Contribuir com a identificação do produto – Produtos que possuem o mesmo fármaco, às vezes até mesmo formato e tamanho, mas em dosagens diferentes, podem dispor de corantes diferentes para evitar falhas e trocas, inclusive pelo próprio paciente.
- Estratégia de marketing – Composição de um produto mais atrativo, no qual o apelativo pode ser a cor.

A ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária), órgão regulamentador brasileiro, possui normas específicas para corantes, assim também como agências controladoras de outros países. Historicamente, essas legislações foram sendo alteradas com o objetivo de controlar e organizar melhor o mercado e a utilização desses insumos.

Um fato importante que merece ser citado refere-se ao corante Amarelo FD&C nº5, largamente utilizado e conhecido como Amarelo de Tartrazina. Esse produto pode produzir reações alérgicas. As pessoas alérgicas ao ácido acetilsalicílico provavelmente também desenvolverão alguma alergia a esse corante. Com isso, as entidades reguladoras exigem que o nome deste corante esteja devidamente explícito na embalagem desses produtos.

De acordo com Ansel e colaboradores (2000), além dos corantes para uso farmacêutico também podem ser utilizadas lacas. Enquanto o corante apresenta poder de coloração quando dissolvido, o pigmento é um material insolúvel que tingem por dispersão.

Os flavorizantes, por sua vez, são substâncias adicionadas às formulações com o objetivo de mascarar os sabores desagradáveis dos fármacos presentes, doando a essas formulações sabores e odores mais agradáveis. Ao planejar a utilização de um flavorizante, este deve estar em acordo com o corante utilizado. Isso porque a sensação do gosto, seja de um medicamento ou de um alimento, está relacionada a uma mistura complexa de paladar, olfato e visão, onde todos esses devem convergir para o mesmo sentido. Isso quer dizer que um medicamento não deve ser fabricado na cor amarela, com sabor de morango e aroma de hortelã.

Principalmente o odor possui grande influência sobre o gosto de uma preparação farmacêutica ou alimentícia (ANSEL *et al.*, 2000).

Já os edulcorantes são introduzidos com o objetivo de doar sabor doce à determinada preparação. Sem dúvida, o mais comum componente desta classe é a sacarose. Contudo existem outros como a sacarina, o ciclamato e o aspartame. Esses três últimos enfrentam desafios impostos por algumas entidades regulamentadoras, como o FDA (*Food and Drug Administration*). Esses problemas estão relacionados à segurança desses produtos, assim como restrições ao uso e à venda. A sacarina, praticamente, não é metabolizada pelo organismo humano e excretada pelos rins. O ciclamato é metabolizado ou processado no sistema digestivo, e seus subprodutos são excretados pelos rins. O aspartame divide-se no organismo humano em três componentes básicos: os aminoácidos fenilalanina e ácido aspártico, e metanol. Tendo em vista o metabolismo da fenilalanina, o uso de aspartame não é aconselhável para pessoas que possuam fenilcetonúria. Pessoas com essa deficiência não conseguem metabolizar adequadamente a fenilalanina, fazendo com que ocorra um aumento das concentrações séricas do aminoácido (hiperfenilalaninemia), que pode causar retardo mental e, em gestantes, prejudicar a formação fetal (ANSEL *et al.*, 2000).

Os edulcorantes são muito empregados em formulações farmacêuticas de comprimidos mastigáveis, dispersíveis e orodispersíveis, como mais uma ferramenta na tentativa de mascarar o sabor e torná-lo mais agradável, principalmente para ser administrado para os pacientes de idade inferior (crianças).

É importante ressaltar que a adição em excesso de alguns edulcorantes pode trazer um gosto residual amargo, principalmente com o uso de agentes sintéticos (BANKER & ANDERSON, 2001).

1.1.4. Desintegrantes

A liberação do fármaco contido em uma forma farmacêutica sólida ocorre por meio do processo de desintegração (EVANGELISTA, 2010). Para auxiliar esse processo os desintegrantes são adicionados à formulação facilitando a ruptura ou desintegração dos comprimidos quando entram em contato com os líquidos do

organismo (BANKER & ANDERSON, 2001; SOARES & PETROVICK, 1999). A desintegração é um processo tempo-dependente onde a ação de um desintegrante promove a fragmentação da forma farmacêutica em partículas passíveis de serem dissolvidas e absorvidas (EVANGELISTA, 2010).

O processo de desintegração advém da ruptura das uniões formadas durante a compressão, tais como força de van der Waals, uniões capilares, ligações de hidrogênio, uniões de fusão, etc. (SOARES & PETROVICK, 1999). Em vista disso, vários fatores podem influenciar no tempo de desintegração, como a força de compressão imposta ao material, a solubilidade do fármaco, a quantidade e o tipo de desintegrante empregado na formulação e a forma de granulação envolvida no processo de fabricação. Comprimidos que foram obtidos a partir de um processo de granulação úmida levam mais tempo para desintegrar-se, são mais resistentes e menos friáveis do que aqueles granulados a seco (SOARES & PETROVICK, 1999).

De acordo com Soares e Petrovick (1999), os desintegrantes utilizados em comprimidos atuam por três processos:

- Inchando, ou seja, aumentando de volume quando em contato com o líquido. Este penetra rapidamente, favorecendo a separação das partículas, aumentando a superfície específica e, conseqüentemente, melhorando a desintegração e a dissolução (amidos, derivados da celulose etc.).
- Reagindo com água ou com ácido clorídrico do estômago e liberando gases, como o oxigênio ou o gás carbônico (carbonatos, bicarbonatos, peróxidos, misturas efervescentes etc.).
- Dissolvendo-se na água e formando canais que facilitam a desagregação dos comprimidos (lactose, glicose, cloreto de sódio etc.).

Dentre os desintegrantes empregados para fabricação de comprimidos estão o amido e seus derivados, que é o mais antigo e até hoje utilizado devido a sua boa propriedade de desintegração e baixo custo. Entretanto, ele, sem modificações, não possui uma boa compressibilidade que associado à sua grande quantidade empregada nas formulações (2 e 10% m/m), pode enfraquecer o comprimido, tendendo a aumentar a friabilidade e o *capping* (ou descabeçamento – será melhor discutido a seguir). Já os desintegrantes mais modernos apresentam um poder desintegrante maior, fazendo com que pequenas proporções já sejam suficientes para atingir seu objetivo (entre 0,5 e 5% m/m). Por conta disso, são conhecidos

como superdesintegrantes. Nesta classe estão materiais que dominam o mercado nos dias de hoje, como: o amidoglicolato de sódio, a carboximetilcelulose sódica reticulada (muito conhecida como croscarmelose sódica) e a polivinilpirrolidona reticulada (crospovidona). De acordo com Soares e Petrovick (1999), o mecanismo de desintegração desses compostos é semelhante:

“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 croscarmelose, que é o componente mais comum de ser encontrado dentre as formulações, tem a capacidade de aumentar 200% seu tamanho quando em contato com a água, sem se dissolver (SOARES & PETROVICK, 1999).

1.1.5. Lubrificantes, antiaderentes e deslizantes

É comum encontrar essas três classes de materiais apresentadas juntas na literatura. Isto acontece por possuírem funções que se sobrepõem. É normal encontrar um material descrito como um antiaderente, que também atue como um lubrificante e ainda possua propriedades de um deslizante.

Os antiaderentes diminuem a adesão dos grânulos ou partículas do pó nas faces dos punções ou à parede da matriz, enquanto que os deslizantes são usados para promover o escoamento do pós ou dos grânulos (SOARES & PETROVICK, 1999; BANKER & ANDERSON, 2001). Já os lubrificantes reduzem a fricção entre as partículas do material durante o processo de compressão, mais especificamente, durante a fase de densificação do material. Estes também reduzem a fricção do comprimido com a parede da matriz, e com a face dos punções onde foi formado (BANKER & ANDERSON, 2001; N'DIAYE *et al.*, 2003; ALMAYA & ABURUB, 2008).

Os lubrificantes formam uma película ao redor das partículas sólidas durante o processo de mistura, fazendo com que ocorra a redução da fricção entre as partículas e, conseqüentemente, melhora em características de fluxo, por exemplo (ALMAYA & ABURUB, 2008).

A grande maioria dos insumos denominados lubrificantes são materiais insolúveis em água ou possuem características hidrofóbicas. A propriedade destes materiais de opor-se à água representa uma de suas primeiras desvantagens. Desta forma, seu uso inadvertido ou em excesso pode aumentar o tempo necessário para o comprimido desintegrar e dissolver, fazendo que o fármaco demore mais para ser liberado. Além disso, ao reduzir o atrito entre as partículas dificultam sua compactação, reduzindo a dureza e a força tênsil dos comprimidos (N`DIAYE *et al.*, 2003; PATEL *et al.*, 2007).

Os lubrificantes são materiais normalmente adicionados à mistura quando todos os demais componentes da formulação já foram previamente homogeneizados e imediatamente antes de serem comprimidos. Além disso, o tempo de homogeneização dos demais componentes da formulação é comumente superior do que após a adição dos lubrificantes. Tudo isso para evitar uma sobrelubrificação da mistura, que pode levar aos problemas supracitados.

Uma vasta gama de lubrificantes, antiaderentes e deslizantes é utilizada na indústria farmacêutica para a formação de comprimidos. Dentre eles estão: dióxido de silício coloidal, ácido esteárico, os estearatos (de magnésio, de cálcio, de sódio, entre outros). Mas o material que mais se destaca dentre essas três classes de excipientes é o estearato de magnésio. Este é, sem sombra de dúvida, o mais comumente utilizado nas formulações farmacêuticas sólidas. O estearato de magnésio, assim como outros lubrificantes, forma um filme ao redor das partículas do material durante o processo de homogeneização, promovendo assim a sua ação (ALMAYA & ABURUB, 2008).

Nos itens seguintes outras propriedades dos lubrificantes serão descritas e pormenorizadas.

1.2. Funcionalidade dos lubrificantes

O guia de Qualificação de Excipientes para o Uso Farmacêutico (*Qualification of Excipients for Pharmaceutical Use*) do IPEC (*International Pharmaceutical Excipients Council*) define funcionalidade de excipientes como: “uma propriedade desejável de um excipiente que contribui no processo de fabricação e melhora a

produção, a qualidade e o desempenho do produto acabado” (IPEC, 2008; SCHONEKER; 2004).

Moreton (2009) estabelece dois pontos críticos em relação à funcionalidade de excipientes: como acessá-la (alcançá-la) e como controlá-la. Moreton (2009) e Rios (2006) completam com o debate referente ao uso particular de cada excipiente, o qual varia de acordo com o produto acabado em questão, à formulação utilizada e ao processo de fabricação estabelecido para o medicamento.

Brian Carlin, gerente global da área de Pesquisa e Desenvolvimento Farmacêutico da empresa *FMC Biopolymer*, segundo Rios (2006), afirma que “a complicação é que a funcionalidade vai além do excipiente. Garantir a funcionalidade isoladamente não existe. Você adiciona um excipiente com um propósito e esta é sua funcionalidade ou sua utilidade na formulação”.

Isso abre espaço para outras discussões de grande interesse para os pesquisadores da área. Alguns autores e principalmente os fabricantes de insumos mencionam a existência de “excipientes de alta funcionalidade” (EAF) (ou ainda sua sigla em inglês, HFE – *high-functionality excipients*). Segundo os mesmos, tais excipientes possuiriam algumas características específicas (RIOS, 2006):

- EAF são multifuncionais. Eles combinam duas ou mais funções usualmente fornecidas pelos ingredientes simples, tais como ligantes, lubrificantes, antiaderentes, deslizantes ou desintegrantes, por exemplo.
- Possuem desempenho funcional altamente inerente, permitindo aumento no tamanho dos lotes e maior carga de fármaco, mesmo quando usados em baixas concentrações.
- Não necessitam de processos complexos, possibilitando o processamento por compressão direta.
- Ocasionalmente um bom desempenho à formulação devido às suas propriedades intrínsecas.

Rios (2006), entretanto, alerta para a ambiguidade deste termo, o qual seria isento de qualquer ponderação técnica, se fosse mantida apenas uma função de apelo comercial.

A implementação de testes de funcionalidade de excipientes diretamente nos compêndios oficiais não é, todavia, uma unanimidade, principalmente entre os fabricantes destes insumos (RIOS, 2006).

Os lubrificantes apresentam diversas propriedades que impactam diretamente no resultado final das formulações, seja em termos de biodisponibilidade, processabilidade ou estabilidade. Alguns destes fatores serão contemplados neste trabalho, particularmente na avaliação de processabilidade.

1.3. Lubrificantes para uso farmacêutico

Lubrificantes são excipientes farmacêuticos com a capacidade de reduzir a fricção entre as partículas do material, promovendo uma melhora na fluidez dos materiais, auxiliando, por exemplo, as propriedades de enchimento. São materiais indispensáveis para o aumento da qualidade e eficiência das preparações sólidas. Formulações com características pobres de fluxo podem enfrentar problemas como aumento da variabilidade do peso médio de comprimidos, redução da produtividade, prejuízo na uniformidade de conteúdo, adesão das partículas do material às paredes dos punções ou das matrizes, ou ainda falta de adesão das partículas do material entre si. Apesar dos prejuízos da qualidade supracitados estarem relacionados com o processo de compressão, as características de fluxo promovidas pelos lubrificantes auxiliam em outras possíveis fases de fabricação de um medicamento (AOSHIMA *et al.*, 2004), como, por exemplo, durante as fases de compactação, quando as partículas precisam fluir pelas partes do equipamento.

Lubrificantes são normalmente empregados em formulações farmacêuticas em pequenas quantidades. É comum encontrar excipientes dessa classe adicionados em porcentagens que variam entre 0,2 e 2% do total da massa do comprimido. Mesmo em pequenas quantidades são responsáveis por grandes efeitos nas características farmacêuticas (AOSHIMA *et al.*, 2004).

Durante o processo de compressão ocorrem rearranjo e deformação das partículas, formação de uma fusão entre as mesmas e retorno elástico do compactado. Formado o comprimido, é necessário que ocorra o processo de ejeção, onde é aplicada uma força para a retirada do comprimido de dentro da matriz. A adição do lubrificante em uma formulação promove uma redução significativa dessa força, além de reduzir também a força de extração, empregada para retirar o comprimido da face do punção inferior depois de ejetado, finalizando o processo de compressão.

Esta característica dos lubrificantes está ligada à capacidade dos mesmos de amortizar a fricção entre o material a ser comprimido e a superfície do metal (WANG *et al.*, 2010).

Existem dois mecanismos pelos quais os lubrificantes afetam o processo de compressão. O primeiro está ligado à formação de uma fina camada na qual o lubrificante na forma fluida, como óleos minerais, é adicionado às partes do equipamento que entram em contato com o comprimido. Essa camada de lubrificante separa as superfícies do comprimido e a do metal onde está sendo realizada a compressão. O coeficiente de fricção entre essas duas superfícies pode chegar a ser menor do que 0,001. Os lubrificantes que promovem sua ação de acordo com o segundo mecanismo são conhecidos como “lubrificantes de fronteira”. Neste caso, as partículas do lubrificante formam uma camada resistente entre as partículas do material a ser comprimido e/ou entre o material e a superfície do equipamento. O coeficiente de fricção dos lubrificantes de fronteira está entre 0,15 e 0,5 (WANG *et al.*, 2010; MILLER & YORK, 1988).

Os lubrificantes de fronteira são os mais utilizados em preparações farmacêuticas e possuem propriedades comuns, como: baixa força de cisalhamento, ponto de fusão relativamente alto, grande área superficial específica/pequeno tamanho de partícula, atividade anfifílica, tendência à formação de filme, não possuem odor nem sabor, e são, ou pelo menos deveriam ser, quimicamente inertes, uma vez que há relatos de interação entre lubrificantes e princípios ativos. Eles podem ser divididos em seis grandes grupos: sais metálicos de ácidos graxos; ácidos graxos, hidrocarbonetos e álcoois graxos; ésteres de ácidos graxos; sulfato de alquila; materiais orgânicos; e polímeros (WANG *et al.*, 2010). Estes grupos serão brevemente discutidos a seguir.

1.3.1. Sais metálicos de ácidos graxos

Dentre os lubrificantes pertencentes a essa família, pode-se enumerar alguns dos mais importantes: estearato de magnésio, estearato de alumínio, estearato de cálcio, estearato de sódio e estearato de zinco. Estes são empregados, na sua

maioria, em quantidades entre 0,2 e 1,0% m/m nas formulações farmacêuticas destinadas à fabricação de comprimidos (WANG *et al.*, 2010).

Como já mencionado neste trabalho, o estearato de magnésio é, indubitavelmente, o mais empregado na indústria farmacêutica para fabricação de comprimidos e, conseqüentemente, o mais estudado (MILLER & YORK, 1988). O ácido esteárico é o principal material na fabricação desse excipiente. Ainda com relação à sua obtenção, têm crescido as preocupações com relação à sua origem pelo risco potencial de transmissão da encefalopatia espongiforme transmissível (TSE), incluindo a forma bovina (“mal da vaca louca”). Como solução para esse problema, as indústrias têm preferido adquirir estearato de magnésio de origem vegetal, para eliminar a possibilidade de disseminação dessa patologia (WANG *et al.*, 2010).

1.3.2. Ácidos graxos, hidrocarbonetos e alcoóis graxos

Em linhas gerais pode-se dizer que os ácidos graxos têm poder de lubrificação maior do que os seus correspondentes alcoólicos e estes últimos têm maior poder de lubrificação do que os hidrocarbonetos correspondentes. Há relatos mostrando que o baixo ponto de fusão dos hidrocarbonetos é o motivo de seu fraco poder de lubrificação (WANG *et al.*, 2010; MILLER & YORK, 1988).

Com relação à composição química, os ácidos graxos possuem cadeia carbônica entre 10 e 24 átomos de carbono, ou seja, de C10 a C24, segundo Wang e colaboradores (2010). Ainda segundo o trabalho desses autores, os alcoóis possuem cadeia carbônica entre C12 e C22, enquanto que os hidrocarbonetos estão entre C16 e C22. Em linhas gerais, pode-se dizer que há um aumento do poder de lubrificação à medida que ocorre o aumento da cadeia carbônica, até que a mesma atinja um limite ideal. Passado esse número de átomos de carbono limite, o acréscimo dos mesmos só fará com que ocorra um decréscimo no poder de lubrificação. Isto é facilmente observado quando se compara, dentre os ácidos graxos, o ácido esteárico (C18) com outros ácidos da sua classe com cadeias carbônicas mais curtas, como os ácidos decanóico (C10) e dodecanóico (C12), ou mais longas, como os ácidos docosanóico (C22) e tetracosanóico (C24). O mesmo

acontece quando fala-se dos alcoóis graxos. O octadecanol (C18) oferece uma lubrificação mais efetiva do que os outros alcoóis que possuem cadeias maiores ou menores. Entretanto, o efeito de lubrificação do octadecanol reduz quando o processo de compressão leva um tempo prolongado. Já dentre os hidrocarbonetos, está o octacosano (C28), o qual mantém seu poder lubrificante durante todo o processo de lubrificação, mesmo que este dure por longos períodos, diferente de outros de sua mesma classe, como o hexadecano (C16) e octadecano (C18), que possuem um poder lubrificante reduzido.

Indiscutivelmente, o representante mais conhecido dos materiais pertencentes a essa classe é o ácido esteárico. Este é comumente utilizado em quantidades de 0,5 a 2,5% m/m (MILLER & YORK, 1988) e possui três polimorfos: as formas A, B e C. A forma mais estável é a C, da qual originam-se as duas outras formas. Submetendo a forma C à temperatura de 54°C, obtém-se a forma B (irreversível), e a 64°C obtém-se a forma A (WANG *et al.*, 2010).

1.3.3. Ésteres de ácidos graxos

Fazem parte dessa classe:

- Estearil fumarato de sódio, empregado de 1 a 3% m/m.
- Lauril sulfato de sódio, empregado de 1 a 2% m/m.
- Lauril sulfato de magnésio, empregado de 1 a 2% m/m.
- Estearato de gliceril-palmito, empregado de 0,5% m/m.

Comparados com o estearato de magnésio, os materiais pertencentes a essa classe demonstram menor interferência em parâmetros como dureza e dissolução dos comprimidos (MILLER & YORK, 1988; WANG *et al.*, 2010). Um exemplo é o estearil fumarato de sódio, que é um dos mais utilizados lubrificantes dessa classe. Este apresentou-se como um componente de um sistema de lubrificação em conjunto com polietilenoglicol 4000 e com polietilenoglicol 6000 que obtiveram ótimos resultados para comprimidos efervescentes (WANG *et al.*, 2010).

1.3.4. Sulfato de alquila

Os materiais lauril sulfato de sódio (LSS) e lauril sulfato de magnésio (LSM), que fazem parte dessa classe e da anterior (dos ésteres de ácidos graxos), são largamente utilizados como surfactantes nas formulações farmacêuticas, contudo podem também ser utilizados como lubrificantes solúveis em água. Alguns estudos mostram que o LSS é menos eficiente em comparação ao LSM e este último mostra uma efetividade de lubrificação equivalente à do estearato de magnésio, sem possuir a tendência à impermeabilidade. Entretanto, o LSM apresentou maior tempo de desintegração do que o estearato de magnésio (WANG *et al.*, 2010).

1.3.5. Materiais inorgânicos

O grande representante dessa classe de lubrificantes é o talco. Quando, por algum motivo que impeça a utilização do estearato de magnésio, seja por incompatibilidade ou outro qualquer, este pode ser substituído pelo talco, que fará seu trabalho como lubrificante e deslizante na formulação. Porém, deve ser usado com cautela. Conforme é colocado por Banker e Anderson (2001), o talco contém resíduos de ferro e, portanto, não deve ser utilizado em formulações que possuam fármacos cuja degradação seja catalisada pela presença de ferro.

Os materiais inorgânicos usados como lubrificantes na indústria farmacêutica são encaminhados pelos fabricantes sob determinados tamanhos de partícula. De acordo com esse parâmetro, esses materiais são denominados como flocos laminados (quando possuem tamanho entre 2 a 5 μm) ou aglomerados de flocos (50 a 150 μm) (WANG *et al.*, 2010).

1.3.6. Polímeros

Assim como no item anterior, quando não é possível ser utilizado o estearato de magnésio por incompatibilidades químicas, ou outras razões biofarmacêuticas, alguns polímeros podem ser utilizados como lubrificantes em formas farmacêuticas de comprimidos. Dentre eles estão o polietilenoglicol 4000 (PEG 4000), polietilenoglicol 6000 (PEG 6000), copolímero de polioxietileno-polioxipropileno (poloxâmero) e politetrafluoroetileno (PTFE). Este último material foi utilizado em comprimidos de ácido acetilsalicílico e obteve propriedades de lubrificação bem próximas à do estearato de magnésio, sem eliminar as forças eletrostáticas da formulação (WANG *et al.*, 2010).

1.4. **Métodos de caracterização**

Dependendo do enfoque dado pelo autor é considerada uma determinada definição para caracterização de materiais. De acordo com o *Materials Advisory Board of National Research Council*, dos Estados Unidos, “A caracterização descreve os aspectos de composição e estrutura (incluindo defeitos) dos materiais,..., produto ou propriedade em particular”.

A área de caracterização tem crescido cada dia mais devido à conscientização dos profissionais da necessidade de conhecer a fundo os materiais nos quais eles mesmos manipulam, e estão observando que esta é uma via para obtenção de produtos mais modernos e de melhor qualidade.

1.4.1. Análises térmicas

Dentre os métodos de caracterização largamente utilizados estão os sistemas termoanalíticos ou análises térmicas. Uma definição dada por Ionashiro (2004) e, segundo esse autor, aceita pela Confederação Internacional de Análise Térmica e

Calorimetria, caracterização é “um grupo de técnicas nas quais uma propriedade física de uma substância e/ou seus produtos de reação é medida como função da temperatura, enquanto a substância é submetida a um programa controlado de temperatura”.

Nesses sistemas a amostra é submetida a um ambiente com temperatura controlada por um dispositivo e suas alterações monitoradas. Essas últimas produzem através de um transdutor, sinais elétricos que são amplificados e aplicados a um sistema de leitura. Desta forma, o programador pode ajustar o equipamento para obter uma operação isotérmica (temperatura constante) ou pode ser ajustado para fazer com que a sua temperatura varie linearmente com o tempo de acordo com as peculiaridades próprias das transformações das amostras (IONASHIRO, 2004).

Essas técnicas permitem obter informações como: variação de massa, estabilidade térmica, água livre e ligada, pureza, ponto de fusão, ponto de ebulição, calores de transição, calores específicos, diagramas de fase, cinética de reação, entre outras informações de grande valia para uma caracterização completa de um material (IONASHIRO, 2004).

Embora exista um grande número de técnicas termoanalíticas, as mais usadas são: Calorimetria Diferencial Exploratória (DSC – *Differential Scanning Calorimetry*) e a Análise Termogravimétrica (TGA – *Termogravimetric Analysis*) (GIRON, 1995; BRITAIN, 1999).

1.4.1.1. Calorimetria exploratória diferencial - DSC

A DSC mede a diferença de energia fornecida à amostra e a um material de referência, em função da temperatura, enquanto estes são submetidos a uma programação controlada de temperatura (IONASHIRO & GIOLITO, 1980; GIRON, 1995; IONASHIRO, 2004; RODRÍGUEZ-SPONG *et al.*, 2004). Através dessa técnica, é possível determinar os efeitos do calor associados às alterações físicas e químicas de materiais puros ou de misturas, medindo suas propriedades endotérmicas, como, fusão, ebulição, sublimação, vaporização, dessolvatação,

transição de fase e degradação química; e propriedades exotérmicas, como, cristalização e decomposição oxidativa (IONASHIRO, 2004; HILFIKER, 2006).

1.4.1.2. Análise termogravimétrica - TGA

No método TGA é realizada uma medição contínua das temperaturas da amostra e de um material de referência termicamente inerte, enquanto ambos vão sendo submetidos a aquecimento ou resfriamento (IONASHIRO, 2004). A TGA é, então, restrita às transições que envolvam perda ou ganho de massa, e é mais comumente usada para estudos de processos de dessolvatação e decomposição (BRITAIN, 1999). As medições realizadas por essa técnica são diferenciais, ou seja, registra a diferença entre a temperatura do material de referência e da amostra em função da temperatura ou do tempo (IONASHIRO, 2004). As curvas obtidas fornecem informações relativas à composição e estabilidade térmica da amostra, dos produtos intermediários e do resíduo formado. É útil para a determinação quantitativa de compostos voláteis de um sólido, permitindo a distinção entre solvatos e anidros de um dado composto. Sua desvantagem é não fornecer informações sobre a substância que está sendo perdida (GIRON, 1995).

1.4.2. Técnicas cristalográficas

Os métodos cristalográficos de raios X refletem as diferenças na estrutura cristalina dos materiais (YU *et al.*, 1998; RODRÍGUEZ-SPONG *et al.*, 2004). A difração de raios X (DRX) pode ser dividida em método de pó e método de monocristal. A difração de raios X de pó (DRXP) é muito usada na identificação qualitativa de fases polimórficas únicas ou de misturas de fases, enquanto que a difração de raios X de monocristal (DRXMC) é utilizada para a determinação detalhada da estrutura cristalina.

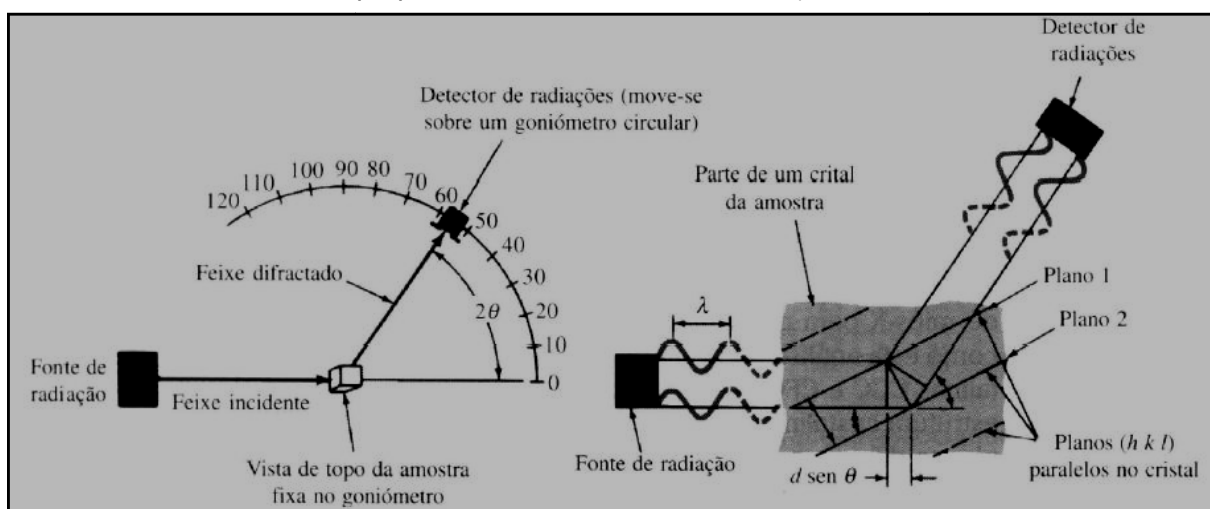
Os átomos, moléculas ou íons de um cristal ordenam-se em planos cristalinos separados entre si por distâncias da mesma ordem de grandeza dos comprimentos

de onda dos raios X. Um feixe de raios X incide em um cristal e o mesmo interage com os elétrons presentes, originando o fenômeno de difração. Os planos de difração e suas respectivas distâncias interplanares, assim como as densidades dos átomos (elétrons) ao longo de cada plano cristalino, são características específicas e únicas de cada cristal, da mesma forma que o padrão de difração por ele gerado (ALBERS *et al.*, 2002). Dentre as vantagens desta técnica, destacam-se a simplicidade, confiabilidade e o fato de não ser destrutiva.

A DRXMC fornece informações estruturais precisas sobre os cristais: parâmetros de célula unitária, densidade, ordem do cristal, conformação molecular, empacotamento molecular e padrão das ligações de hidrogênio (BYRN *et al.*, 1999).

A Figura 1 exemplifica uma representação do método de difração para análise cristalográfica.

Figura 1: Representação esquemática do método de difração para análise cristalográfica das condições necessárias à difração (Disponível em: <<http://www.foz.unioeste.br/~lamat/downmateriais/materiaiscap1.pdf>>. Acesso em: 10 abr. 2013).



1.4.3. Técnicas espectroscópicas vibracionais

As técnicas de espectroscopia de infravermelho (IR – *Infrared*) e Raman estudam as vibrações moleculares fundamentais, únicas para cada sólido molecular (RODRÍGUEZ-SPONG *et al.*, 2004). São técnicas úteis para análise de sólidos, uma vez que podem ser realizadas sem dissolução da amostra e por serem sensíveis às

estruturas, às conformações e ao ambiente de um composto (YU *et al.*, 1998; WARTEWIG & NEUBERT, 2005).

As técnicas espectroscópicas vibracionais fornecem espectros que podem ser considerados como impressões digitais das moléculas. A posição e a intensidade de uma banda vibracional são características do movimento molecular, e conseqüentemente, dos átomos que participam de ligações químicas, de sua conformação e do ambiente químico. Assim, um grupo químico de uma molécula produz bandas em regiões características do espectro. Essas bandas características são a base para interpretação do espectro vibracional (WARTEWIG & NEUBERT, 2005).

A absorção no IR depende da variação do momento de dipolo da molécula e o espalhamento Raman, da variação da polarizabilidade. Isso resulta em informações complementares nos espectros Raman e IR, embora nos casos de baixa simetria molecular existam bandas nas mesmas posições, variando somente a intensidade (YU *et al.*, 1998; FINDLAY & BUGAY, 1998; CHARLMERS & DENT, 2006).

1.4.3.1. Espectroscopia de infravermelho - IR

Com o desenvolvimento da espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier (FTIR – *Fourier Transform Infrared*), a absorção no IR tornou-se uma técnica de rotina, recomendada pelas farmacopeias (FB V, 2010; USP, 2011; EP, 2008). E, portanto, fazem parte das análises realizadas pelo setor de Controle da Qualidade de várias indústrias.

A absorção no IR é baseada na exposição do analito a uma radiação eletromagnética de comprimento de onda na região do infravermelho. Essa absorção resulta de modificações na energia vibracional da molécula em um determinado momento dipolar (CHARLMERS & DENT, 2006).

1.4.4. Técnicas para avaliação morfológica

A microscopia é muito importante para uma análise preliminar das formas sólidas, fornecendo informações sobre o hábito cristalino e o tamanho de cristais, por exemplo. Variações no tamanho do cristal, na morfologia ou na cor, são identificadas pela microscopia (BERNSTEIN, 2005).

A Tabela 1 mostra cada um desses métodos com suas respectivas resoluções.

Tabela 1: Resoluções obtidas pelas técnicas de microscopia e pelo olho humano (Disponível em: <<http://www.foz.unioeste.br/~lamat/downmateriais/materiaiscap5.pdf>>. Acesso em: 10 abr 2013)

Microscópios	Resolução Aproximada	Ampliação	Fonte	Requisito amostra	Cristalografia
Olho humano*	100 μ m	----	Luz	Material (volume)	Não
Microscópio de luz	100 μ m	5 a 1500x	Luz	Material (superfície polida)	Não
Microscópio eletrônico de varredura (MEV)	10 μ m	100 a 200.000x	Feixe eletrônico	Material (volume)	Sim/Não dependendo do modelo
Microscópio eletrônico de transmissão (MET)	0,5 μ m	1.000 a 300.000x	Feixe eletrônico	Filmes finos (espessura \pm 100 μ m)	Sim
Microscópio eletrônico de transmissão de alta resolução (MET)	0,1 μ m	3.000 a 1.000.000x	Feixe eletrônico	Filmes finos (espessura \pm 100 μ m)	Sim

*O olho humano não é um microscópio, porém foi colocado como tal como simples comparativo com as demais técnicas.

O microscópio óptico é mais limitado em relação aos níveis de aumento, em torno de 600x, enquanto o microscópio eletrônico de varredura (MEV) apresenta um

aumento acima de 90000x. Além disso, as imagens obtidas por MEV mostram um considerável grau de informações tridimensionais. Os dois métodos são complementares e muito úteis durante os estágios iniciais de desenvolvimento do fármaco, quando, geralmente, uma quantidade pequena de amostra encontra-se disponível (BRITAIN, 1999).

1.4.5. Técnicas combinadas

As técnicas combinadas consistem basicamente na associação entre os diversos métodos analíticos já abordados. Uma caracterização compreensiva das propriedades físicas dos materiais pode requerer uma abordagem multidisciplinar, visto que nenhuma técnica isolada é capaz de caracterizar um composto farmacêutico por completo (GIRON, 2001). Algumas das técnicas combinadas são discutidas abaixo.

A termomicroscopia (TOA – *Thermal-optical Analysis*) é um método analítico que combina propriedades da microscopia com análise térmica, permitindo a caracterização de propriedades físico-químicas de materiais em função da temperatura. É possível observar a amostra durante o aquecimento ou resfriamento, fornecendo informações sobre dessolvatação, fusão, cristalização, e até transformações em suspensões de solventes. Essa técnica ainda permite a detecção de solvatos, através da observação da liberação de gás ou líquido do cristal (LU & ROHANI, 2009; RODRÍGUEZ-SPONG *et al.*, 2004; GIRON, 2001).

A microscopia Raman permite a análise espectroscópica de pequenas amostras que não podem ser removidas do frasco após cristalização, por exemplo. Esse método é capaz de identificar materiais individualmente, estando esses em uma mistura (BERNSTEIN, 2005) ou até já na forma de comprimidos. Com isso, é possível avaliar a distribuição dos lubrificantes. Além disso, a técnica Raman pode ser combinada com a TOA, permitindo o estudo de transições cristalinas que ocorrem com a temperatura. Esta técnica combinada pode ser utilizada como um complemento da técnica de DSC, confirmando e identificando os eventos térmicos observados na última (SZELAGIWICZ *et al.*, 1999).

A técnica combinada de TGA-IR pode ser extremamente útil para a determinação de um componente volátil *in situ*. No estudo de formas sólidas de um IFA (ingrediente farmacêutico ativo), esta técnica combinada é importante para caracterização de solvatos e hidratos, sendo o solvente liberado analisado pela técnica de IR (GIRON, 2001).

1.5. Métodos de avaliação físico-mecânicas das formas farmacêuticas sólidas e a influência dos lubrificantes

Os lubrificantes podem impactar em vários parâmetros inerentes ao comprimido. O tipo de lubrificante utilizado, a concentração em que está presente na formulação e a fase da fabricação na qual o lubrificante é adicionado, tudo isso pode afetar o processo de compressão, principalmente, com relação à capacidade de compactação e à variação de massa do comprimido. Portanto, podem ser afetadas: dureza, friabilidade, desintegração e dissolução (MILLER & YORK, 1988; WANG *et al.*, 2010).

Normalmente constituídos de pós finos, os lubrificantes podem interferir nas forças de agregação das partículas dos materiais a serem comprimidos. Essa interferência tem relação direta com o mecanismo de agregação e da concentração do lubrificante empregado. É assumido na literatura que o estearato de magnésio interfere de forma negativa na dureza e na rigidez de comprimidos contendo mais materiais deformáveis do que aqueles que possuem maior quantidade de materiais quebradiços. Estes últimos são mais propensos a se fragmentarem durante a compressão, e os fragmentos formados formam novas superfícies não cobertas pelos lubrificantes. Assim, como esses fragmentos possuem partes não lubrificadas, menos lubrificação é igual a maior capacidade de compactação, ou seja, tendem melhor a unir-se. O contrário acontece para materiais deformáveis que, por sua característica, não formam ou formam menos fragmentos; logo, um menor número de novas superfícies não lubrificadas surge. Assim, a agregação das partículas é reduzida (WANG *et al.*, 2010).

Com relação à dissolução, é fato concordante por vários estudos da literatura que os lubrificantes agem de forma a prejudicarem os tempos de dissolução em

ensaios *in vitro* em comprimidos de liberação imediata. Além de possuir, na sua grande maioria, características hidrofóbicas, é apontado como uma possível causa para esse efeito prejudicial à dissolução a grande área superficial apresentada por esses materiais. Ao formar um filme ao redor das partículas acaba dificultando a penetração da água e, conseqüentemente, aumentando o tempo necessário para a dissolução (WANG *et al.*, 2010).

Essas interferências dos lubrificantes tornam-se ainda mais difíceis de ser totalmente compreendidas quando aborda questões a respeito da biodisponibilidade de comprimidos super-lubrificadas. O problema neste caso é fazer uma correlação entre os ensaios *in vitro* e *in vivo*. Os poucos estudos realizados nesta área mostram que quando há um aumento da concentração do lubrificante na formulação, há um grande aumento do tempo de dissolução, ou seja, retardando a liberação do fármaco para o meio de dissolução. Fato que não ocorre com tamanha significância nos ensaios de biodisponibilidade. Por exemplo, em um dos ensaios realizados, o tempo de homogeneização da mistura com o lubrificante foi aumentado de 15 para 60 minutos, acarretando aumento do tempo de dissolução do fármaco de 27,8 minutos para 591,5 minutos para 50% do fármaco liberado para o meio de dissolução. Entretanto, durante a avaliação após a administração dos comprimidos aos pacientes, o total excretado do fármaco na urina decresceu de apenas 448,0 mg para 413,6 mg (MORASSO *et al.*, 1988).

1.5.1. Força tênsil

No início, durante e após o processo de compressão, os comprimidos obtidos são submetidos a vários ensaios, largamente conhecidos na indústria farmacêutica como análises de controle em processo. Dentre esses ensaios estão: medida de dureza, desintegração, friabilidade, diâmetro e espessura. Existe outra medida muito utilizada e descrita na literatura, entretanto, pouco utilizada na indústria, que relaciona os resultados de três ensaios: dureza, diâmetro e espessura. Esta medida é conhecida como força tênsil (TS – *tensile strength*) e é dada pela equação:

$$TS = \frac{2F}{\pi DH}$$

Equação (1)

onde: F é a dureza, D o diâmetro, e H a espessura ou altura do comprimido.

Esta medida leva em consideração também a forma e as dimensões do comprimido analisado, passando a ser possível analisar comprimidos de espessura, diâmetro e durezas diferentes. Isolados e diferentes, esses resultados não apresentam dados relevantes.

A medida da força tênsil passou a ser descrita nos compêndios oficiais a partir da Farmacopeia Americana 31 – Formulário Nacional 26 (USP 31 / NF 26 – *United States Pharmacopoeia – National Formulary*) e repetida desde então. De acordo com o compêndio:

A medição da força tênsil fornece informações fundamentais de medida de força do material compactado e tomando em consideração a geometria do comprimido. Se os comprimidos diferem na tensão, a força de quebra pode ser utilizada para calcular a força tênsil. Infelizmente, só é prático utilizar essa medida para comprimidos de formato simples.

A interferência dos lubrificantes nesse parâmetro é largamente descrita na literatura (ALMAYA & ABURUB, 2008; UCHIMOTO *et al.*, 2009; OTSUKA *et al.*, 2003; KÁSA *et al.*, 2008; SOARES & PETROVICK, 1999).

Logo, é simples pensar da mesma forma afirmado nos trabalhos de WANG e colaboradores (2010) e Miller e York (1988), como os lubrificantes interferem na interação entre as partículas, principalmente os que se apresentam na forma de pós finos, impedindo ou prejudicando a agregação do material a ser compactado, logo influenciam na dureza do comprimido e em sua força tênsil.

1.6. Processo de compressão

Os comprimidos já existem na sociedade desde a antiguidade como preparações sólidas destinadas à via oral. O processo de compressão como é

conhecido hoje foi publicado pela primeira vez por William Brockedon em 1843 com o objetivo de comprimir pó de grafite (SOARES & PETROVICK, 1999).

O processo de compressão pode ser realizado tendo alguns tipos básicos de material a ser comprimido. A primeira e mais simples forma seria a compressão direta do ativo em forma de pó, ou seja, um material previamente pulverizado e homogeneizado é submetido à compressão. O segundo tipo seria a mistura do ativo com outros excipientes. Estes excipientes já foram pormenorizados neste trabalho e mostradas algumas de suas funções e classes (SOARES & PETROVICK, 1999).

As classes necessárias, a quantidade de cada um dos excipientes na formulação, dentre outros parâmetros, são decididas durante o processo de desenvolvimento do produto. Por último, pode ser realizada a compressão de um material previamente granulado ou em forma de pós.

Os granulados possuem vantagens com relação à simples mistura de pós, como melhor homogeneidade (em sua forma e conteúdo), fluidez, densidade, além de maior porosidade, facilitando a dissolução, entre outras. Contudo, mesmo com todas essas vantagens, a primeira escolha é a mistura direta do ativo com os excipientes sempre que possível, uma vez que essa via no geral é muito mais simples, rápida, mais barata e necessita de muito menos tecnologia (SOARES & PETROVICK, 1999).

Enfim, todos esses materiais preparados da forma desejada e desenvolvida pelo profissional habilitado, são adicionados ao equipamento de compressão. Este por sua vez, pode ser basicamente: uma compressora excêntrica (apenas um par de punções) ou rotativa (vários punções), instrumentada ou não. Apesar das diferenças entre os vários equipamentos disponíveis do mercado, podemos dizer que o processo de compressão resume-se a seis etapas (SOARES & PETROVICK, 1999):

- **Alimentação:** a matriz é preenchida mediante o fluxo do material a ser comprimido. Esse preenchimento é feito do espaço entre a face do punção inferior e a superfície da matriz. Essa distância pode ser regulada e determina a quantidade de material que irá compor o comprimido. Se o material não possui um escoamento capaz de preencher a matriz todas as demais fases serão prejudicadas. Logo, os lubrificantes desempenham um papel importante nessa etapa.
- **Compactação:** o punção superior inicia o seu processo de decida compactando o material.

- **Compressão:** como o nome diz, refere-se ao processo de compressão propriamente dito, onde o punção inferior permanece imóvel enquanto o punção superior desce e comprime o material com uma força regulável. Esta força aplicada irá fazer com que o comprimido adquira a dureza necessária.
- **Ejeção:** com o comprimido formado é necessário retirá-lo do interior da matriz. Assim, o punção superior retorna à sua posição inicial, saindo do interior da matriz, e o punção inferior inicia um movimento ascendente que conduz o comprimido ao nível superior da matriz. É neste momento que os excipientes lubrificantes realizam outro importante trabalho dentro do processo de compressão, reduzindo o atrito entre o comprimido e a parede da matriz, permitindo que o comprimido desloque-se dentro da mesma.
- **Extração ou expulsão:** com o comprimido já fora da matriz, ele deve ser expulso, ou seja, extraído da face da matriz. O lubrificante então mostra sua presença novamente, evitando a aderência do comprimido com a face dos punções.
- **Pré-alimentação:** é o momento de preparação para iniciar a compressão da próxima unidade farmacêutica. Para isso, o punção inferior desce, retornando a sua posição inicial, preparado para receber o material seguinte.

A Figura 2 mostra esquematicamente todo o processo de compressão descrito anteriormente. Já na Figura 3 há um desenho esquemático demonstrando as fases de compactação e compressão, além de uma imagem real de um equipamento realizando o processo.

Para que seja possível realizar a avaliação do processo de compressão é necessário que o equipamento seja instrumentado, ou seja, que existam sensores e instrumentos capazes de medir e mensurar de forma exata as forças que intervêm no processo de compressão. Tais equipamentos permitem que sejam avaliados parâmetros como força de compressão, força de extração, dureza, entre outras. Com essas informações é possível traçar o perfil compressional dos produtos (SOARES & PETROVICK, 1999).

Figura 2: Etapas do processo de compressão em uma compressora: (I) alimentação; (II) compactação; (III) compressão; (IV) ejeção; (V) expulsão ou extração; (VI) pré-alimentação (Fonte: SOARES; PETROVICK, 1999).

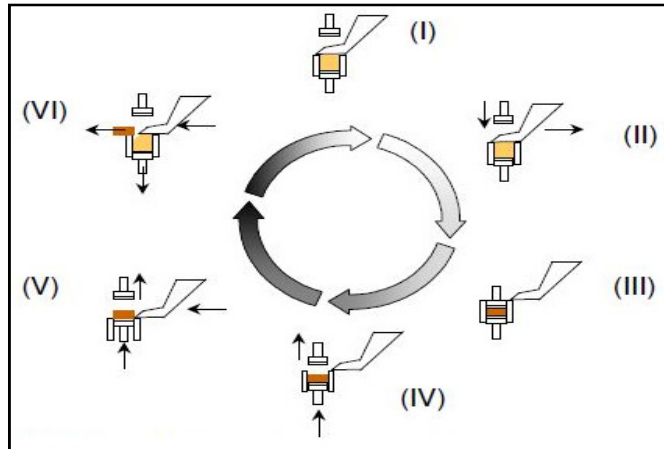
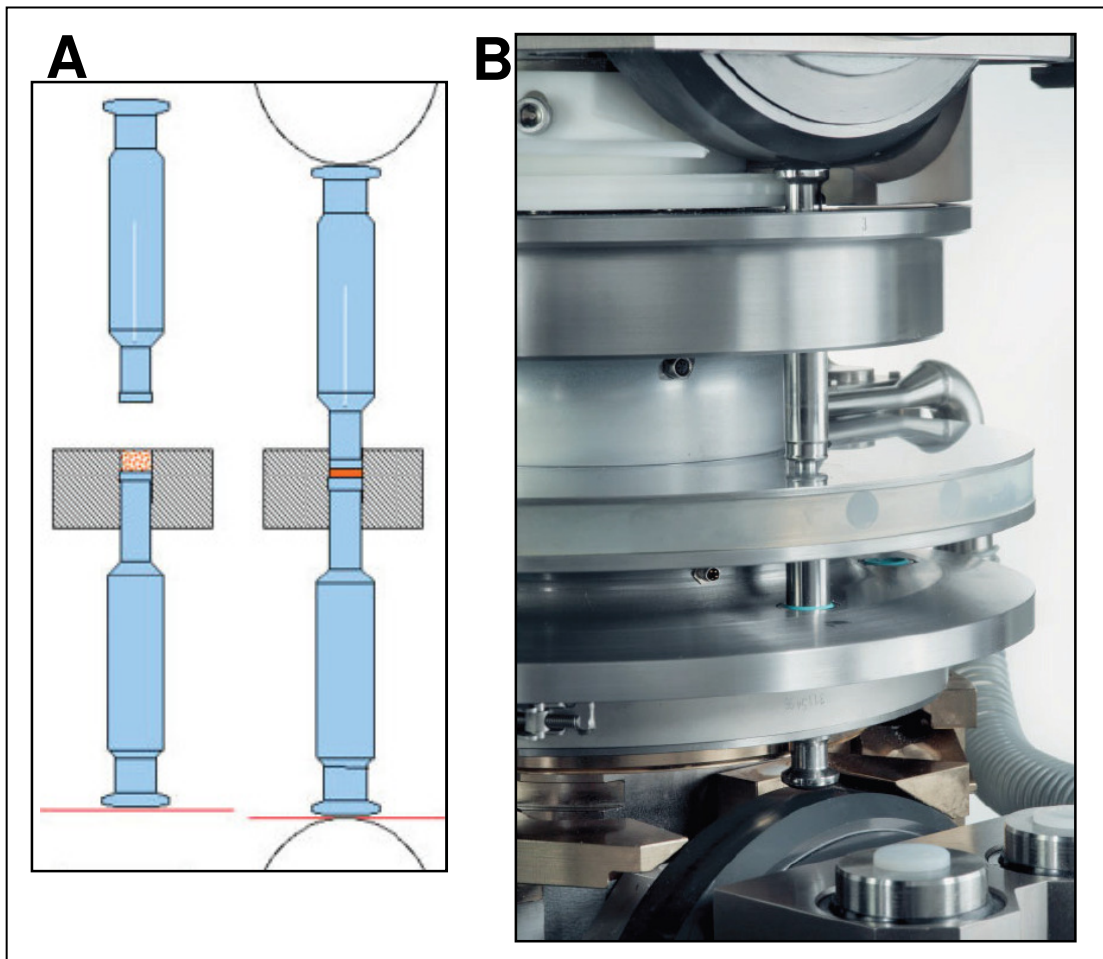


Figura 3: (A) Desenho esquemático das etapas do processo de compressão, onde inicia-se o processo de compressão: alimentação, e logo depois a fase de compactação e compressão consecutivamente; (B) Imagem real do equipamento em processo de compactação e compressão (Fonte: *Product Brochure - Tablet Press 102i*. Disponível em: <<http://www.fette-compacting.com/102i/?bpid=65&tags=35&cHash=91d3e37c104c4dbf97694bfde00a421f>>. Acesso em: 20 abr. 2013).



Os perfis de compressão podem ser representados graficamente sendo possível observar as características do produto durante o processo. Estas características podem ser: observáveis (força de compressão, deslocamento do punção) ou derivadas (calculadas a partir do gráfico da curva força-tempo, como área sob a curva, relação área/altura, inclinação máxima e mínima, entre outras). Ainda graficamente, podem também ser obtidas curvas de ejeção-tempo. Nestas pode-se avaliar a eficiência dos lubrificantes utilizados. Esta curva em especial pode ser dividida em duas partes: na primeira não há movimentação do punção inferior (T1), na segunda inicia-se a movimentação do punção inferior para a expulsão ou extração do comprimido. Esta segunda parte pode ainda ser dividida em outras duas: na primeira o comprimido ainda encontra-se completamente dentro da matriz (T2a) e, na segunda o comprimido começa a emergir da matriz (T2b). As Figura 4 e Figura 5 exemplificam os gráficos de força-tempo e de ejeção-tempo, respectivamente (SOARES & PETROVICK, 1999).

Figura 4: Gráfico da curva força-tempo de uma máquina excêntrica instrumentada (Adaptado de: SOARES; PETROVICK, 1999).

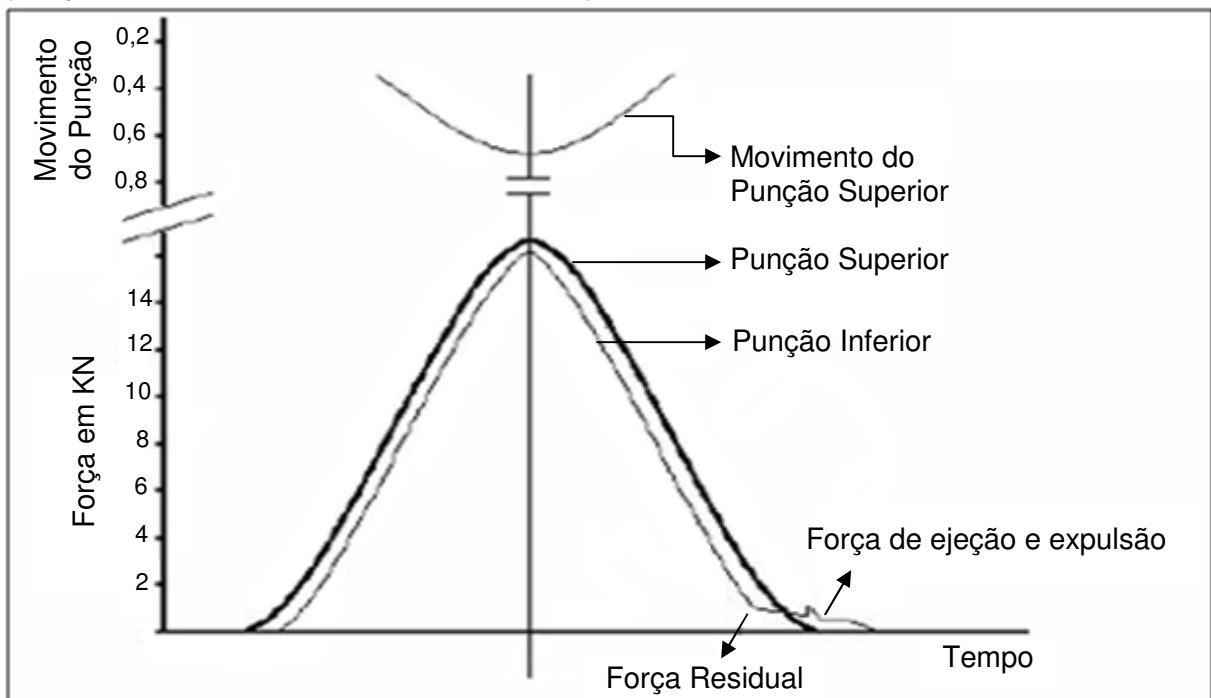
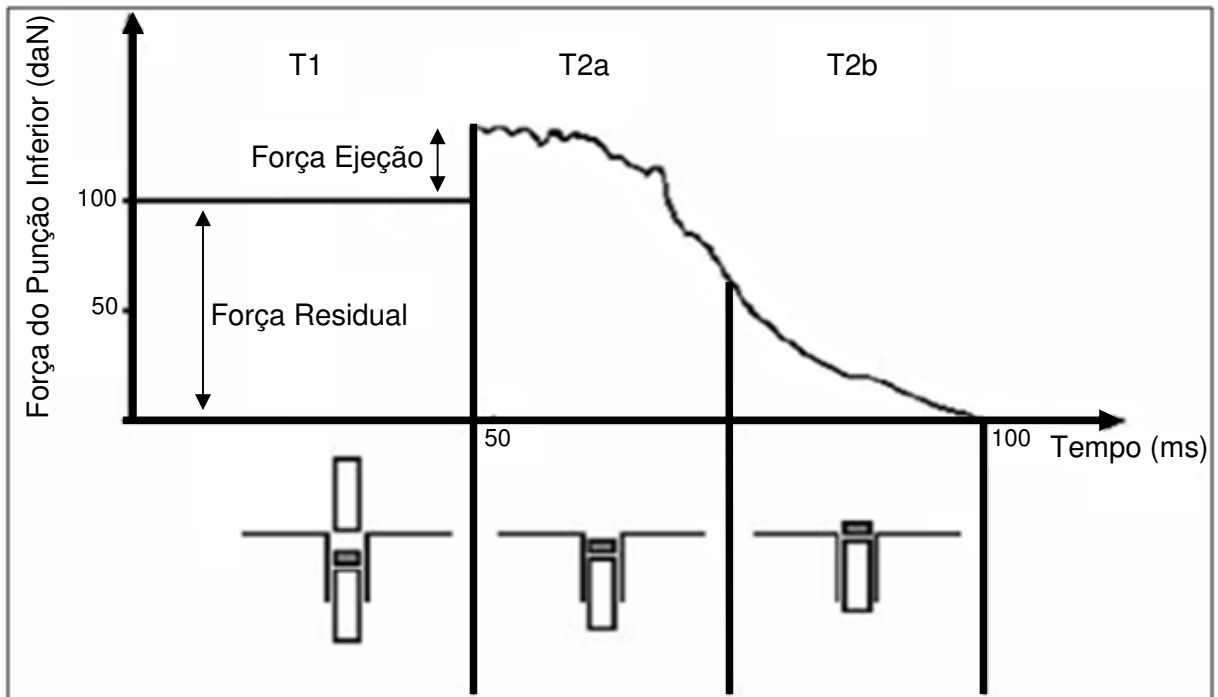


Figura 5: Gráfico da curva ejeção-tempo (Adaptado de: SOARES; PETROVICK, 1999).

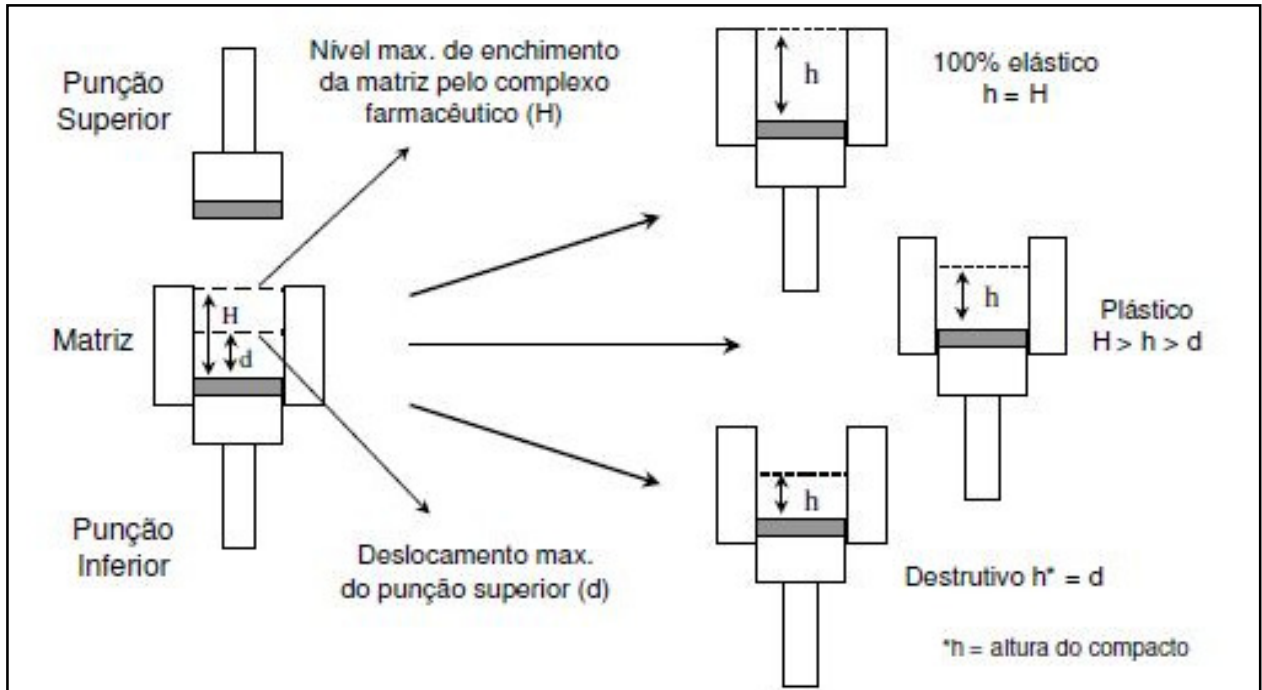


1.7. Propriedades mecânicas dos materiais

No âmbito farmacêutico, as propriedades mecânicas são muito ressaltadas nos eventos de compressão e compactação. Assim, quando há uma redução do volume de um material, fazendo com que sejam reduzidos os espaços vazios entre as partículas, por conseguinte estas últimas sofrem deformações elásticas, plásticas ou quebradiças (também conhecidas como destrutivas) (EBBA *et al.*, 2001; SOARES & PETROVICK, 1999). Essas deformações estão ligadas diretamente com a intensidade da força aplicada e a duração da mesma (tempo-dependente), assim como propriedades físicas do material (SOARES & PETROVICK, 1999).

A Figura 6 é uma representação gráfica de cada uma das deformações sofridas pelos materiais e sua reação após a retirada da pressão por parte do punção superior.

Figura 6: Representação do comportamento dos materiais plásticos, elásticos e destrutivos (quebradiços) e sua conformação após a aplicação da força de compressão (SOARES; PETROVICK, 1999).



Assim, materiais plásticos são aqueles que, ao sofrerem uma deformação, permanecem intactos e são criadas extensivas áreas de verdadeiro contato entre as partículas. Enquanto que materiais elásticos armazenam energia durante a compressão, que é liberada quando há a redução da pressão exercida. Isso faz com que ocorra uma redução das verdadeiras áreas de contato que foram estabelecidas pela compressão e resulta em um material de baixa resistência (EBBA *et al.*, 2001).

Materiais elásticos são propensos a gerar problemas. Após a compressão, os comprimidos formados a partir de misturas com características elásticas podem apresentar um aumento de parâmetros como a espessura. Isso pode trazer complicações para as fases de fabricação posteriores, como, por exemplo, no revestimento e na embalagem. Se o material continuar a se expandir após aplicação do revestimento pode ocorrer a quebra ou rachadura do filme de revestimento, inviabilizando sua utilização. Durante a embalagem, principalmente quando os comprimidos são dispostos em blisters, a bolsa onde os mesmos são depositados possui uma altura pré-determinada. Se o comprimido expande-se de modo a extrapolar essa altura, os mesmos não poderão ser embalados.

Outro problema que acomete as misturas de materiais para compressão com características elásticas é o *capping* (descabeçamento do comprimido). Essa falha acontece pela expansão do comprimido logo após a sua compressão. Neste problema a parte superior da forma farmacêutica, na qual há o contato com a face do punção, desliga-se do corpo do comprimido (Figura 7), inutilizando-o. Para isto seja evitado, o profissional responsável pelo processo de compressão normalmente reduz a velocidade de rotação da compressora e aumenta a pressão exercida durante a pré-compressão. Desta forma, o tempo no qual o material é submetido à pressão torna-se maior e é retirada uma maior quantidade de ar do material, já que entre as causas desse problema está a velocidade alta durante o processo de compressão (ANSEL *et al.*, 2000).

Figura 7: *Capping* em comprimidos oblongos (Disponível em: <<http://en.wikipedia.org/wiki/File:Tabletfailure.jpg>>. Acesso em: 10 abr. 2013).



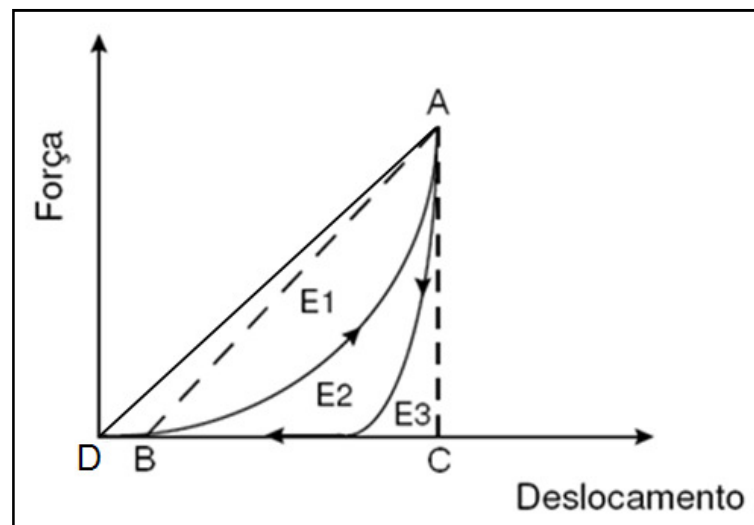
A adição de lubrificantes influencia nas propriedades de deformação dos materiais. Como eles reduzem a fricção entre as partículas, aumentam a expansão dos materiais. Além disso, ao formarem o filme de lubrificantes em torno das partículas, reduzem a capacidade dos materiais de agregar-se, ou seja, compactar-se, reduzindo as características plásticas. Já frente a materiais quebradiços, quando há sua deformação e o mesmo fragmenta-se, isso gera grandes áreas de novas superfícies não lubrificadas, ocorrendo uma redução do efeito dos lubrificantes (EBBA *et al.*, 2001).

Há também casos em que a intensidade da força aplicada sobre o material excede sua capacidade de deformação plástica ou elástica, obtendo-se como resposta a ruptura estrutural, característica das deformações quebradiças (SOARES & PETROVICK, 1999).

Existem algumas compressoras disponíveis no mercado que contam com dispositivos capazes de medir as forças aplicadas e resultantes durante o processo de compressão, além de *softwares* desenvolvidos para receber e interpretar esses dados, oferecendo ao operador várias informações úteis para o desenvolvimento de um produto novo ou no diagnóstico de um problema. Essas máquinas compressoras são denominadas instrumentadas.

A partir das informações obtidas em máquinas compressoras instrumentadas, é possível mensurar a plasticidade de compostos através de uma curva força-deslocamento (SOARES & PETROVICK, 1999), conforme a Figura 8.

Figura 8: Curva força x deslocamento (Adaptado de: SOARES; PETROVICK, 1999).



Na Figura 8 a área total do gráfico compreendida no triângulo (ABC), corresponde à energia gasta no trabalho de compressão do material. A energia total gasta pode ser dividida em três classes (SOARES & PETROVICK, 1999):

- **E1:** energia necessária para promover o empacotamento das partículas (simples rearranjo das mesmas).
- **E2:** energia necessária para formação do comprimido.

- **E3:** energia decorrente da recuperação elástica do compactado.

Com isso, é possível calcular a plasticidade (PI) do material comprimido (SOARES & PETROVICK, 1999):

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

Equação (2)

Já Patel e colaboradores (2007) acrescentam que o triângulo DAC descreve a energia mecânica total aplicada ao processo de compressão, incluindo a fase inicial de rearranjo das partículas sólidas e expulsão dos espaços vazios. É durante essa fase que é possível obter dados sobre parâmetros como índice de empacotamento (PI – *Packing Index*) e índice de fricção (FI – *Frictional Index*).

Como já dito, os lubrificantes atuam fortemente na fase de rearranjo das partículas. Assim, sua utilização influencia diretamente tanto parâmetros PI e FI, quanto o parâmetro de energia de empacotamento (PE – *Packing Energy*). Como PI é a medida da habilidade do material de se compactar a uma pressão muito baixa, seus valores aumentam quando, por exemplo, há um aumento do tempo de lubrificação do material, enquanto que os parâmetros FI e PE diminuem (PATEL *et al.*, 2007).

2. PLANEJAMENTO EXPERIMENTAL

Os conceitos estatísticos são cada vez mais importantes para promover a evolução da qualidade dos produtos fabricados pelas indústrias de todo o mundo.

Dentre as ferramentas empregadas nas indústrias estão: FMEA (Análise de Modo e Efeito de Falhas – *Failure Mode and Effect Analysis*), CEP (Controle Estatístico de Processo), QFD (Desdobramento da Função Qualidade – *Quality Function Deployment*) e DOE (Planejamento de Experimentos – *Design of Experiments*).

Em especial, a ferramenta DOE, ou Planejamento de Experimentos como é muito conhecida, vem mostrando-se muito útil para empresas que querem conhecer seus produtos, saber quais e como as variáveis interferem no resultado final. Esta é uma ferramenta estatística de grande importância, por exemplo, para a determinação de causa-efeito.

Tempo é algo que as indústrias conhecem bem a sua importância. O fato de ganhar tempo no desenvolvimento de um produto ou processo pode representar ganhos milionários e ganhar fatias de mercado importantes simplesmente por ter sido a primeira empresa a colocar um determinado produto no mercado. E o DOE faz com que essas empresas economizem tempo e recursos financeiros para realizar grande número de experimentos.

Basicamente, de acordo com Colombari (2004), o delineamento de experimentos é uma ferramenta da qualidade que auxilia a definir o menor número de experimentos necessários para a obtenção de um determinado resultado, sem prejudicar a sua confiabilidade.

Em termos gerais, pode-se entender como experimento sendo somente um teste ou uma série de testes (MONTGOMERY & RUNGER, 2008), nos quais são organizadas as variáveis de entrada de forma que seja possível identificar as causas das mudanças nas respostas ou variáveis de saída (COLOMBARI, 2004).

Por conta das várias classes, subclasses e classes especiais de materiais que podem compor uma formulação farmacêutica, isto representa uma enorme variedade de soluções possíveis, que pode levar a estudos gigantescos com um número impraticável de experimentos.

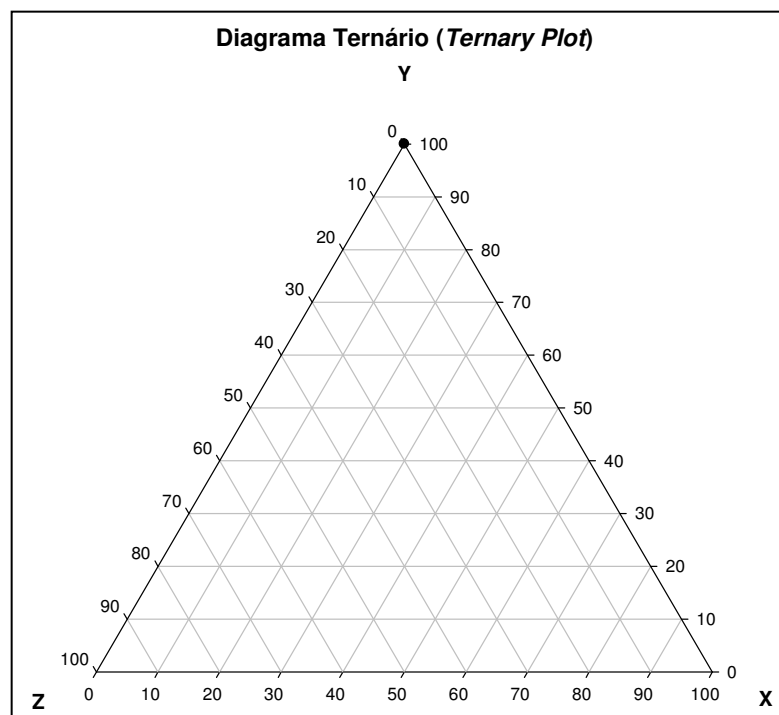
2.1. Desenho experimental de misturas

Quando se fala em desenhos experimentais na área farmacêutica, é comum encontrar planejamentos realizados com misturas de materiais, as quais darão origem a comprimidos com seus valores de dureza, desintegração, entre outros. O fato é que nestes casos um experimento só se tornará viável quando a soma dos componentes for exatamente igual a 100%, conforme Massart e colaboradores (1997).

2.1.1. Diagrama ternário

Um planejamento onde são considerados para a fabricação de uma mistura composta por três excipientes pode ser representado por um diagrama ternário (Figura 9).

Figura 9: Diagrama ternário.



Cada vértice do diagrama corresponde a 100% de um de seus componentes. Essa porcentagem reduz de acordo com a proximidade do lado oposto ao vértice (0%). Os lados representam misturas binárias, ou seja, nas laterais do diagrama um dos componentes terá sua quantidade na mistura igual a 0%. Cada interseção das linhas de dentro do gráfico corresponde a uma formulação possível. (MASSART, 1997).

De posse dessa forma de representação e conhecendo as porcentagens que cada componente deverá ser adicionado à mistura, é possível delimitar a área dentro do digrama que se deseja estudar.

É comum encontrar estudos que possuam áreas delimitadas de forma não simétricas ou não regulares. Para tratar esses tipos de experimentos existem algumas ferramentas, dentre elas: D-Optimal e Kennard & Stone (KS). Ambos são algoritmos utilizados para otimizar desenhos experimentais em regiões não simétricas ou não regulares.

2.1.2. D-optimal

O conceito do planejamento conhecido como D-Optimal é aplicado para realizar um planejamento experimental onde as ferramentas para planejamentos regulares clássicos não conseguem. Como é o caso de estudos com regiões experimentais de formas não regulares, quando o número de experimentos escolhidos por um desenho clássico é muito grande, ou quando há necessidade de aplicar modelos que desviam dos habituais desenhos da primeira e segunda ordem. O D-Optimal é uma forma de reduzir o número de ensaios de um planejamento experimental. (AGUIAR, 1995).

Não há uma regra que explicita a quantos experimentos é reduzido o estudo ou qual a porcentagem de redução. Isso dependerá do planejamento realizado e dos objetivos do estudo. Para auxiliar neste estudo são utilizadas plataformas capazes de realizar esses tratamentos matemáticos, como por exemplo: MATLAB.

2.1.3. Kennard & Stone

O algoritmo Kennard & Stone (KS), assim como o D-Optimal, tem como objetivo selecionar um subconjunto significativo no conjunto total de amostras. Em vias de conceito, ele visa cobrir o espaço amostral de uma maneira uniforme, maximizando as distâncias Euclidianas entre os vetores das respostas instrumentais das amostras selecionadas. Inicialmente, este algoritmo seleciona as duas amostras com maior Distância Euclidiana entre si no espaço amostral. Para cada uma das amostras restantes, calcula-se a distância mínima com relação às amostras já selecionadas. Feito isso, a amostra com a maior distância mínima é retida e o procedimento é repetido até que todas as amostras sejam testadas (MASSART *et al.*, 1997).

Distância Euclidiana é a distância entre dois pontos, que pode ser comprovada pelo Teorema de Pitágoras. Por exemplo, pode-se tomar a distância entre os pontos $P = (p_1, p_2, \dots, p_n)$ e $Q = (q_1, q_2, \dots, q_n)$, em um espaço euclidiano n -dimensional (OLIVEIRA, *et al.*, 2011). É definida como:

$$\sqrt{(p_1 - q_1)^2 + (p_2 - q_2)^2 + \dots + (p_n - q_n)^2} = \sqrt{\sum_{i=1}^n (p_i - q_i)^2}$$

Equação (3)

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo principal

O principal objetivo deste trabalho foi padronizar uma metodologia de avaliação de lubrificantes farmacêuticos nas propriedades mecânicas de comprimidos utilizando-se compressora rotativa instrumentada (Fette 102i).

3.2. Objetivos específicos

- Aprofundar a compreensão quanto ao funcionamento e a operação do equipamento de compressão Fette 102i.
- Possibilitar o entendimento inicial dos gráficos de compressão gerados a partir dos *softwares* do equipamento de compressão Fette 102i.
- Traçar correlações entre as propriedades mecânicas de excipientes e suas misturas com os resultados de formulação obtidos e avaliados através do uso de uma compressora instrumentada, particularmente a Fette 102i.
- Capacitar o Laboratório de Tecnologia Farmacêutica (LTF) de Farmanguinhos para uso da FETTE 102i, dando condições de melhor aproveitamento de suas funções e também incrementando o nível técnico durante o desenvolvimento de produtos em Farmanguinhos.

4. MATERIAL E MÉTODOS

4.1. Material

4.1.1. Equipamentos

- Compressora Rotativa *Fette Compacting* – Modelo 102i.
- Conjunto de punções e matrizes: 7,5mm, planos e lisos.
- Durômetro *Erweka* – Modelo TBH310 MD.
- Friabilômetro *Erweka* – Modelo TAR-200.
- Desintegrador *Erweka* – Modelo ZT 71.
- Analisador de fluxo *Granulate Tester (Erweka)* – Modelo GTB.
- Misturador em “V” *Lawes* – Modelo 05/09 10L.
- Balança semi-analítica *Mettler Toledo* – Modelo PB 8001.
- Balança semi-analítica *Mettler Toledo* – Modelo PB 303.
- Balança analítica *Mettler Toledo* – Modelo AL 204.
- Balança semi-analítica *Shimadzu (Marte)* – Modelo UX 4200H.
- Medidor de densidade *Erweka* – Modelo SVM 22.
- Calorímetro Exploratório Diferencial (DSC – *Differential Scanning Calorimeter*) *Mettler Toledo* – Modelo 822^o.
- Analisador Termogravimétrico (TGA - *Termogravimetric Analyser*) *Mettler Toledo* – Modelo 851^o.
- Difratorômetro de Raios X de Pó (DRXP) *Bruker* – Modelo D8 *Advanced*.
- Espectrômetro de Infravermelho (IR) *Shimadzu* – Modelo *Prestige-21*.
- Tamis (malha 1mm).

4.1.2. Insumos

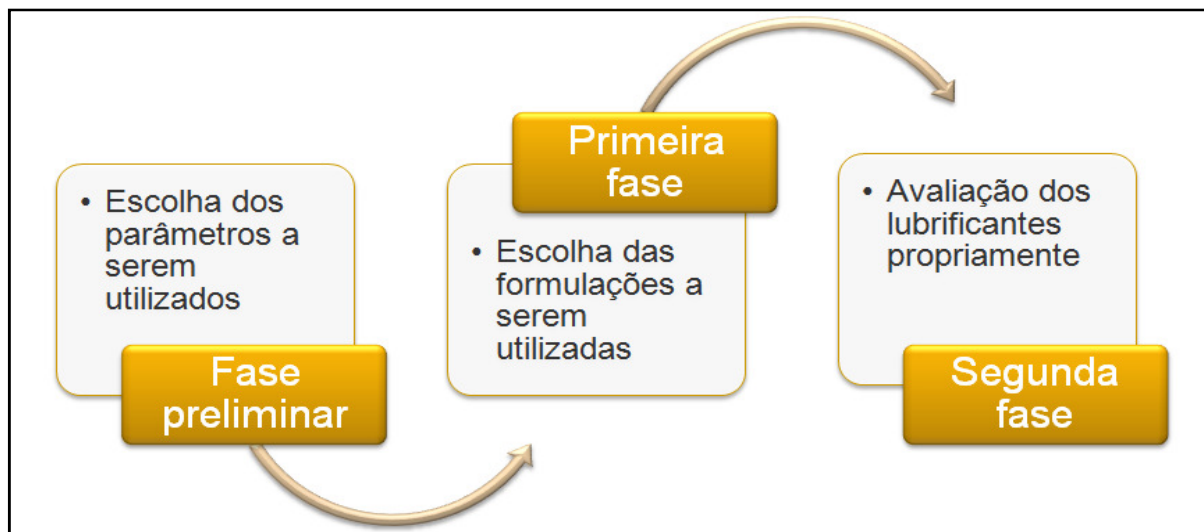
- Amido parcialmente pré-gelatinizado – Fabricante Colorcon do Brasil Lote 57528.
- Celulose microcristalina 102 – Fabricante Blanver – Lote 42960.
- Fosfato de cálcio diidratado – JRS Pharma – Lote 56658.
- Lubrificantes:
 - Estearato de magnésio – Fabricante 1 – Lote 55339.
 - Estearato de magnésio – Fabricante 1 – Lote 57607.
 - Estearato de magnésio – Fabricante 2 – Lote MGS L0065.
 - Estearato de sódio – Fabricante 2 – Lote NAS L0031.
 - Estearato de zinco – Fabricante 2 – Lote L0170.
 - Estearil fumarato de sódio – Fabricante 3 – Lote SF11822995.
 - Monoestearato de glicerila – Fabricante 4 – Lote 10409.

4.1.3. Ensaio

Os ensaios foram divididos em fases:

- Fase preliminar: foram escolhidos dois experimentos contemplados na primeira fase para serem realizados a título de experiência e decisão dos melhores parâmetros de processo a serem utilizados para todos os demais ensaios. Um experimento foi aquele que teoricamente teria um dos piores perfis nos equipamentos de fabricação, principalmente no equipamento de compressão. O segundo experimento, aquele que possuiria um dos melhores perfis nos equipamentos.
- Primeira fase: foram realizados ensaios para decidir qual a melhor formulação (ou quais formulações) para avaliar os lubrificantes.
- Segunda fase: avaliação dos diferentes lubrificantes.

Figura 10: Fluxograma de trabalho.



Para que fossem iniciados os ensaios da fase preliminar e da primeira fase, foram escolhidos três excipientes dos mais comumente empregados em formulações farmacêuticas sólidas orais de diferentes características de deformação para compor uma formulação que possa ser utilizada para avaliação dos lubrificantes. O primeiro excipiente escolhido foi a Celulose Microcristalina 102, que possui características de deformação plástica; o segundo foi o Fosfato de Cálcio Diidratado, que possui características de deformação quebradiça; e, por último, o Amido Parcialmente Pré-gelatinizado (*Starch 1500*), com suas características de deformação elástica; como foram utilizados no trabalho realizado por Almaya e Aburub (2008). Além, é claro, de um lubrificante padrão, que no caso foi o Estearato de Magnésio, que é o lubrificante empregado na maioria das formulações farmacêuticas sólidas, como já foi contemplado no texto.

Em cada uma das formulações existiram pelo menos dois excipientes, mais o lubrificante. Este último esteve presente em todas as formulações nessa primeira fase e fixo na proporção de 1% (m/m).

A faixa de utilização possível de cada excipiente é a seguinte:

- Celulose Microcristalina 102: 40 a 80%.
- Fosfato de Cálcio Diidratado: 0 a 30%.
- Amido Parcialmente Pré-gelatinizado: 0 a 30%.

De posse das informações anteriores e tendo como base a teoria de Planejamento de Misturas, fez-se a proposição das possíveis formulações a serem testadas nesta primeira fase. As formulações estão definidas na Tabela 2.

Ensaio	Quantidade de Excipientes (%)*		
	Celulose	Fosfato	Amido
1	80	20	0
2	80	10	10
3	80	0	20
4	70	30	0
5	70	20	10
6	70	10	20
7	70	0	30
8	60	30	10
9	60	20	20
10	60	10	30
11	50	30	20
12	50	20	30
13	40	30	30

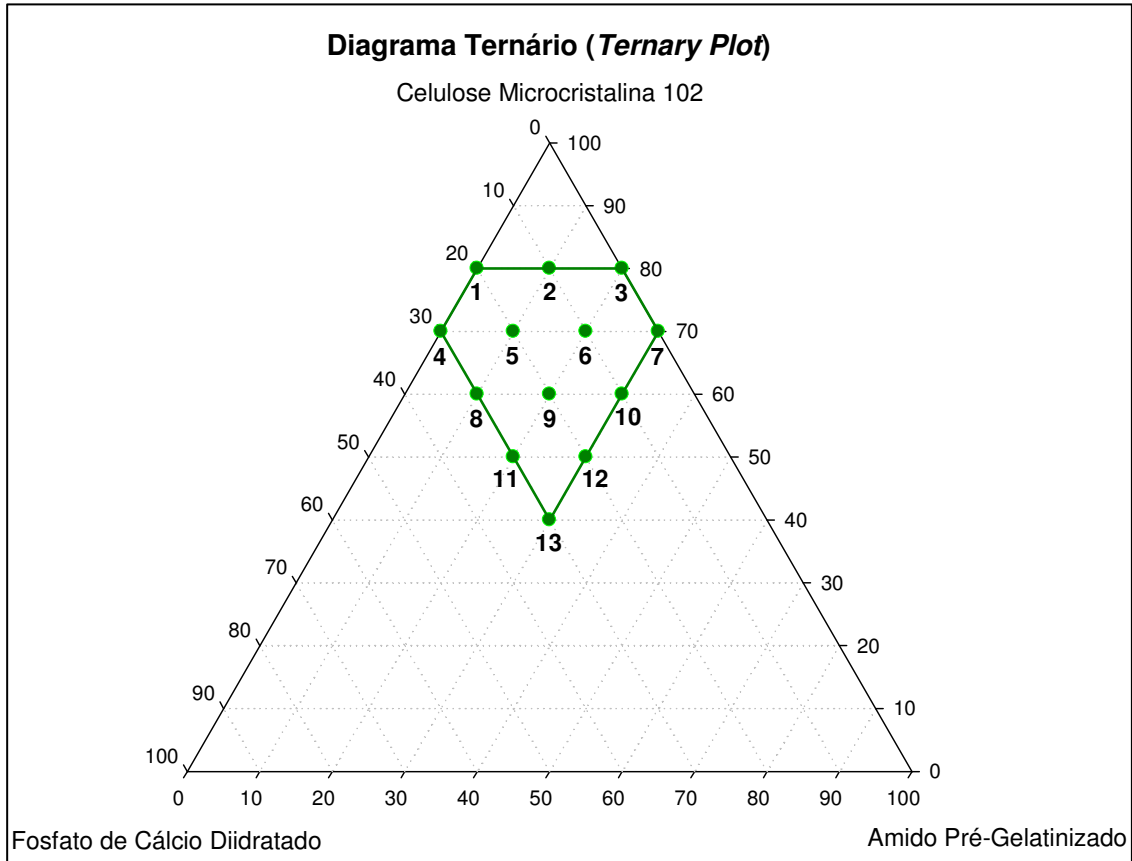
*Os valores de porcentagem de cada um dos excipientes descritos nessa tabela não levam em consideração a quantidade de lubrificante adicionado.

Assim, o desenho experimental envolve três excipientes, sendo possível sua representação ser realizada em um diagrama ternário (**Erro! Fonte de referência não encontrada.**). Ao delimitar as possíveis faixas de cada material foram obtidas 13 formulações possíveis usando uma variação de 10% da concentração de cada excipiente entre os ensaios. Cada ensaio possível está representado por um ponto na **Erro! Fonte de referência não encontrada.**

Com os experimentos já determinados dentro da área a ser estudada, foi possível submeter os primeiros a tratamentos estatísticos que pudessem dizer quais

as formulações mais importantes e relevantes para o estudo, ou aquelas que deverão ser estudadas inicialmente.

Figura 11: Representação das 13 formulações possíveis (em verde) no diagrama ternário.



Todos os experimentos foram realizados no Laboratório de Tecnologia Farmacêutica (LTF), de Farmanguinhos. Para cada um foi elaborado um RELEXP (Relatório Experimental) e a este atribuído um número de lote para que esteja devidamente identificado frente aos demais ensaios.

A fabricação foi realizada da seguinte forma:

- **Mistura:** o processo de fabricação deu-se via compressão direta, ou seja, o material pesado foi adicionado diretamente ao misturador em “V”. Primeiro, foram adicionados e homogeneizados por 10 minutos, a 16 rpm, todos os excipientes com exceção do lubrificante. Este último foi adicionado logo em seguida e homogeneizado por 5 minutos, finalizando a fase de mistura.
- **Compressão:** a mistura obtida foi adicionada ao equipamento de compressão Fette 102i previamente montado com o conjunto de

punções e matrizes para comprimidos de tamanho 7,5 mm, redondos, planos e lisos. O peso médio dos comprimidos estipulado foi de 200 mg. Foram estipuladas algumas forças de compressão para que fossem retiradas amostras de todos os lotes.

- **Análises de controle em processo:** os comprimidos obtidos foram submetidos às análises de controle em processo (ensaios de dureza, friabilidade, desintegração, peso médio, espessura e força tênsil) durante (via amostragem periódica) e após o término da fase de compressão.

Além de todos os cuidados descritos, é importante deixar claro que após a fabricação de cada lote a compressora passou por uma limpeza denominada parcial, mas que garantiu que a composição do material do lote anterior não influenciasse o posterior, nem houvesse uma mistura que pudesse comprometer as análises.

Os lotes preliminares foram realizados e decididos os parâmetros de compressão utilizados para os demais. A partir desse momento, foram iniciados os ensaios da primeira fase.

Na primeira fase, assim como nas posteriores, os experimentos foram programados cuidando para que todos fossem fabricados consecutivamente. Caso fosse necessária a interrupção da fabricação, antes de retomar o estudo em outra data, deveria ser programada a repetição de um lote já fabricado para avaliação da reprodutibilidade dos experimentos.

Finalizada a primeira fase dos ensaios e decidida a melhor formulação a ser utilizada (ou as melhores formulações) para fazer a avaliação dos lubrificantes, foi dado início à segunda fase dos ensaios. Nesta, foram avaliados cada um dos lubrificantes nas formulações escolhidas da primeira fase.

4.1.3.1. Ensaios de controle em processo

As análises de controle em processo foram realizadas durante e após a fabricação dos comprimidos.

Foram retiradas amostras de cada uma das fases de fabricação para avaliação. Após a homogeneização de cada um dos experimentos foram retiradas

amostras da mistura a serem submetidas às análises de densidade, medida de fluxo e ângulo de repouso. Já após a compressão, foram realizadas análises de dureza, friabilidade, desintegração, peso médio, espessura e força tênsil dos comprimidos.

4.1.3.1.1. Densidade

A importância da determinação da densidade de um pó está em medir a capacidade de interação entre as partículas e poder relacionar-se com características de fluxo e compressibilidade dos insumos. Ela é determinada basicamente pela relação entre massa e volume.

Existem duas formas de determinação da densidade de pós: densidade aparente e batida. A densidade aparente, de acordo com o item <616> da Farmacopeia Americana 32 / Formulário Nacional 27 (USP 32 / NF 27), pode ser medida por dois métodos. O Método I é o mais empregado por ser mais simples, além de ser um procedimento que necessariamente será realizado para o ensaio de densidade batida. O Método II não é muito empregado por necessitar de um equipamento específico (Volúmetro de Scott).

De acordo com Método I adotado, o ensaio para a medida da densidade aparente deve ser realizado transferindo cerca de 100g da amostra, sem compactar e previamente passada por uma malha de 1mm de abertura, para uma proveta graduada. Ajustado o nível do pó, sem promover a compactação do mesmo, deve ser lido o volume alcançado. Logo a densidade aparente é dada pela fórmula:

$$d_{\text{aparente}} = \frac{m}{V_0} \quad \text{Equação (4)}$$

onde, d_{aparente} é a densidade aparente do material, m é a massa e V_0 o volume ocupado pelo material dentro da proveta.

Já a densidade batida ou compactada é medida após sofrer uma ação mecânica de compactação, onde a proveta contendo o material sofre um número determinado de batidas. Essa ação é realizada levantando a proveta a uma

determinada altura e permitindo que a mesma caia sobre seu próprio peso. Assim como para a densidade aparente, para a densidade batida na Farmacopeia Americana 32 / Formulário Nacional 27 (USP 32 / NF 27) também são descritos dois Métodos. A diferença entre eles está na altura e na frequência das batidas. Em Farmanguinhos é empregado o Método 1, no qual a proveta já com o material (utilizado para medir a densidade aparente – Método I), é erguida a $14 \pm 2\text{mm}$ a uma frequência de 300 batidas por minuto. No primeiro momento devem ser realizadas 500 batidas e feita a leitura do volume do material (V_{500}). No segundo, devem ser realizadas mais 750 batidas e é feita uma nova leitura do volume alcançado (V_{750}). Se o resultado da diferença entre os dois volumes ($V_{500}-V_{750}$) for maior que 2% do volume V_{500} , devem ser realizadas mais 1250 batidas e feita a leitura novamente do volume (V_{1250}). E novamente se a diferença entre esta leitura e a anterior ($V_{750}-V_{1250}$) for maior que 2%, serão realizadas mais 1250 batidas. E assim sucessivamente até a diferença ser menor que 2%. Satisfeito isso, a densidade batida é dada pela fórmula:

$$d_{batida} = \frac{m}{V_{final}} \quad \text{Equação (5)}$$

onde, d_{batida} é a densidade batida do material, m é a massa e V_{final} o volume ocupado pelo material dentro da proveta após a última batida.

4.1.3.1.2. Fluxo de pós

A determinação da fluidez de pós ou mistura de pós pode ser realizada através de métodos diretos ou indiretos (Wells, 2005).

É possível calcular a fluidez dos materiais indiretamente, utilizando os resultados obtidos durante os ensaios de densidade aparente e batida. Com esses valores é possível calcular dois índices que medem a capacidade do material de ser comprimido: Índice de Compressibilidade e Razão de Hausner.

O Índice de Compressibilidade é calculado pela fórmula:

$$IC = \frac{100(V_0 - V_{final})}{V_0}$$

Equação (6)

onde, IC é o Índice de Compressibilidade e os demais já foram supracitados.

Já a Razão de Hausner é calculada pela fórmula:

$$RH = \frac{V_0}{V_{final}}$$

Equação (7)

onde, RH é Razão de Hausner e os demais já foram supracitados.

O Índice de Compressibilidade e a Razão de Hausner podem ser relacionados com as características de fluxo dos pós de acordo com o item <1174> da USP 32 – NF 27. Desta forma, de acordo com valores obtidos para cada um, pode ser correlacionada com uma classificação de fluxo de pós (Tabela 3). Estas são medidas indiretas do fluxo.

Tabela 3: Relação entre Índice de Compressibilidade e Razão de Hausner e fluxo de pós (USP 32 – NF 27)

Classificação do fluxo	Ângulo de Repouso	Índice de Compressibilidade	Razão de Hausner
Excelente	25 - 30	≤ 10	1,00 - 1,11
Bom	31 - 35	11 - 15	1,12 - 1,18
Razoável	36 - 40	16 - 20	1,19 - 1,25
Aceitável	41 - 45	21 - 25	1,26 - 1,34
Pobre	46 - 55	26 - 31	1,35 - 1,45
Muito Pobre	56 - 65	32 - 37	1,46 - 1,59
Péssimo	> 66	> 38	>1,60

Outras medidas de fluxo ainda podem ser realizadas, como o ângulo de repouso e tempo de escoamento. Este último é uma medida direta do fluxo dos pós. Ambos foram realizados pelo equipamento Granulate Tester – Modelo GTB (Figura 12).

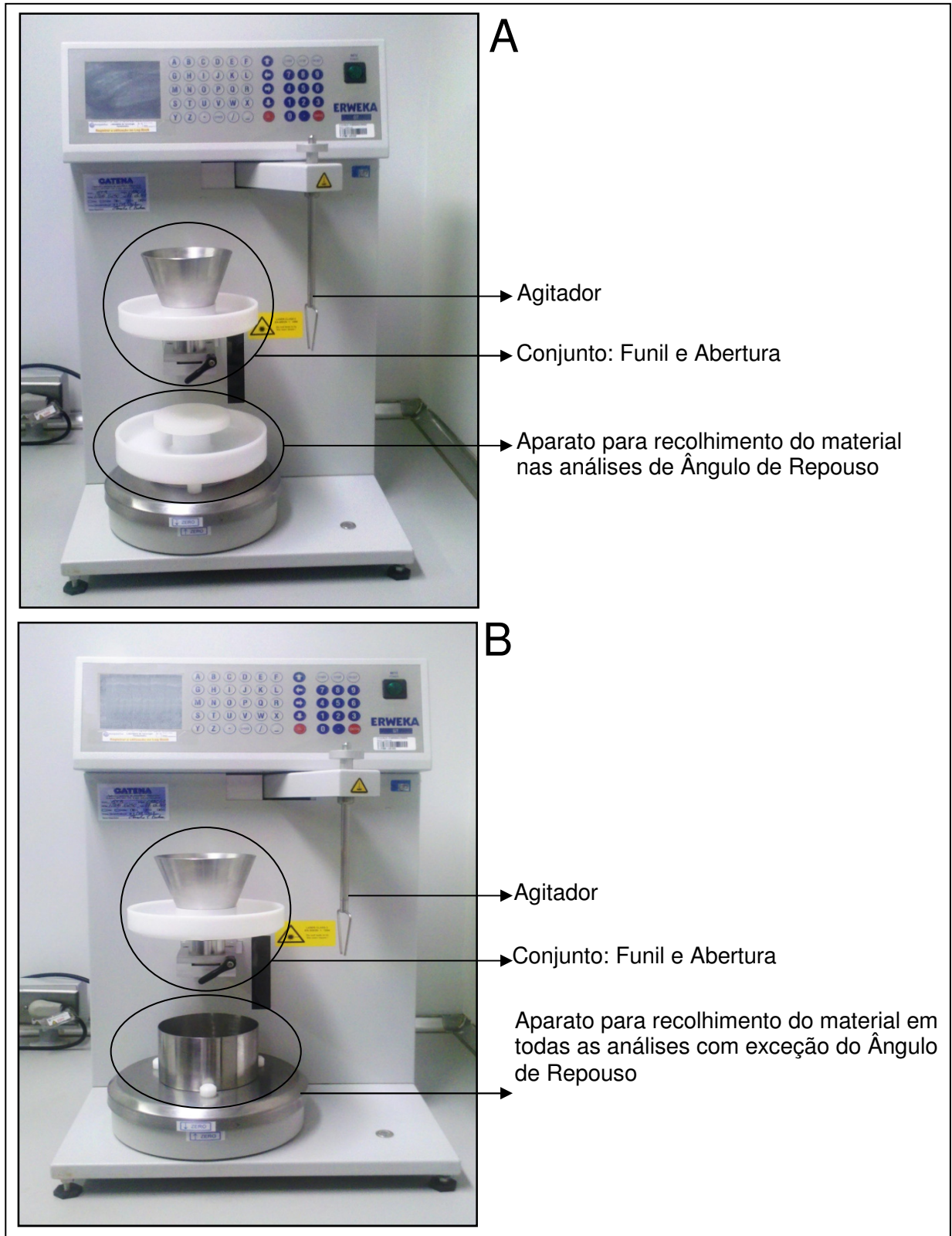
Neste equipamento, para todos os tipos de ensaios, é utilizado um conjunto formado por um funil e uma abertura. O funil é utilizado como aparador do material e a abertura vai determinar o diâmetro do orifício por onde o material deverá escoar. Há 6 aberturas diferentes, que vão de 6 a 25 mm de diâmetro.

Este equipamento também conta com um aparato onde o material é recolhido depois de escoar pelo conjunto do funil. Este é diferente dependendo do ensaio realizado. Para a medida do ângulo de repouso, há um disco de diâmetro conhecido abaixo da abertura do funil, onde o material é recolhido formando um cone. A lateral desse cone é detectada via infravermelho e então é calculado o ângulo de repouso. A grande vantagem desse ensaio neste equipamento é a não necessidade da perfeita formação do ápice do cone, já que o leitor de infravermelho desconsidera essa parte. Quando este ensaio é realizado manualmente há a necessidade do ápice do cone estar perfeitamente formado para o cálculo do ângulo de repouso.

Já para os demais ensaios, incluindo o fluxo de pós, o material é recolhido em um recipiente que está sobre uma balança. À medida que o material escoar, a massa recolhida aumenta e é detectada pela balança. Logo, é possível medir a quantidade de pó que flui em função do tempo. O diâmetro da abertura do funil é parte extremamente importante neste caso.

Em caso de materiais com fluxo muito ruim ou inconstante, há um agitador que pode ser adicionado ao conjunto do funil e abertura para possibilitar a medida de materiais com essas características.

Figura 12: Fotos do equipamento Granulate Tester – Modelo GTB: A – montado para análise de ângulo de repouso, B – montado para todas as análises com exceção do ângulo de repouso.



4.1.3.1.3. Dureza, espessura e força tênsil

O teste de dureza determina a resistência mecânica dos comprimidos ao esmagamento ou à ruptura sob pressão radial. Este ensaio foi realizado no equipamento Durômetro Erweka – Modelo TBH310 MD, de acordo com a Farmacopeia Brasileira 5 edição (FB5ed) (2010), que preconiza a utilização de 10 comprimidos testados individualmente.

O Durômetro Erweka – Modelo TBH310 MD também mediu a espessura e o diâmetro dos comprimidos. Com os valores de dureza e espessura é possível obter matematicamente a força tênsil, conforme já foi visto anteriormente neste trabalho (item 1.5.1).

4.1.3.1.4. Friabilidade

Realizado no friabilômetro, o teste de friabilidade é utilizado para determinar a resistência à abrasão de comprimidos especificamente não revestidos, quando submetidos à ação mecânica de aparelhagem específica.

O ensaio de friabilidade foi realizado utilizando 20 comprimidos e submetidos a 100 rotações. Foram novamente pesados, então calculada a perda de massa dos mesmos. De acordo com a FB5ed, consideram-se aceitáveis valores inferiores a 1,5%.

4.1.3.1.5. Desintegração

O teste de desintegração foi realizado de acordo com a FB5ed e consiste em verificar o tempo no qual o comprimido leva para desintegrar-se, estado que é definido quando nenhum resíduo das unidades testadas permanece na tela metálica do equipamento. Em cada análise foram testados 6 comprimidos.

4.1.3.1.6. Peso médio

O ensaio de peso médio é de grande importância para a verificação da variação de massa gerada durante o processo de compressão. Foi realizado de acordo com a FB5ed. Segundo este compêndio oficial devem ser pesados 20 comprimidos individualmente e determinado o peso médio, sendo toleradas não mais que duas unidades fora do limite de 7,5% em relação ao peso médio (variação aceitável para comprimidos entre 80 e 250 mg), porém nenhuma poderá estar acima ou abaixo do dobro das porcentagens indicadas.

4.1.4. Equipamento de Compressão: Fette 102i

A compressora rotativa utilizada é fabricada pela empresa alemã *Fette Compacting*, modelo 102i. Esse modelo, que pertence à classe dos modelos especiais de sua fabricante, foi desenvolvido prioritariamente para o uso em laboratórios de desenvolvimento galênico em indústrias farmacêuticas e afins, para fabricação, por exemplo, de lotes de bancada para estudo.

Este equipamento é muito semelhante àqueles utilizados para a produção de comprimidos em grande escala. Entre as semelhanças com esses últimos, possui um rolo para compressão principal e um para pré-compressão e também modos operacionais de compressão manual e automático. Logo, os parâmetros também são muito similares, facilitando o escalonamento de um produto, ou seja, a passagem de um produto da escala de desenvolvimento (lotes menores – de bancada) para escala industrial (lotes maiores). Em resumo, essa é uma compressora para escala galênica, mas utiliza parâmetros de processo de uma compressora para escala industrial.

Além disso, esse modelo conta também com vários acessórios, incluindo um *software* galênico, voltado para gerar informações capazes de monitorar todo o processo de compressão. Já as compressoras rotativas voltadas para a produção

normalmente não contam com esses acessórios, não sendo possível acompanhar tão minuciosamente todas as fases do processo.

Dentre outras vantagens desse equipamento estão:

- **Scale-up (escalonamento):** facilita a transferência de escala, que acaba reduzindo o custo dessa fase, redução do tempo e número de lotes necessários.
- **Registro de informações relevantes:** durante a compressão há o registro de várias informações importantes, como, por exemplo, força de extração, trabalho total exercido, trabalho efetivo, dentre outras informações que fornecem uma noção pormenorizada de todo o processo de compressão.
- **Número de estações (punções):** o equipamento do LTF possui dois rotores: um para o formato de punções EU19 e outro no formato EU1”. Ambos com 6 estações. Com esse número reduzido de punções é possível avaliar o processo de compressão de um determinado produto com uma quantidade pequena de material, evitando gastos exagerados. E, quando necessário, é possível aumentar a sua capacidade de produção alterando o rotor utilizado (emprego de um rotor de uma compressora rotativa Fette 1200, por exemplo, com 21 estações).
- **Compressão única:** além das ferramentas para realizar a compressão rotativa tradicional, este equipamento possui também um conjunto de instrumentos capazes de realizar a compressão de um comprimido por vez, via alimentação manual. Cada comprimido gerado tem o seu processo de formação monitorado e medido, sendo possível obter todas as informações. Desta forma é possível gastar o mínimo possível de material e obter informações importantes para o desenvolvimento de um produto.
- **Software Galênico:** o equipamento possui um *software* específico para coleta de dados galênicos, onde são geradas informações importantes para o desenvolvimento de produtos (como já foi dito anteriormente).

A seguir, na Figura 13 está uma foto da Compressora Rotativa Fette 102i que está hoje instalada no LTF.

Figura 13: Compressora Rotativa Fette 102i.



5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Para fins de organização, os resultados foram divididos em dois: resultados do estudo dos gráficos e informações geradas pelo equipamento de compressão; e resultados dos experimentos realizados. Estes últimos foram divididos pelas fases em que foram fabricados:

- **Fase preliminar:** nesta foram escolhidos os parâmetros a serem utilizados em todos os experimentos da primeira fase. Isso se faz necessário para garantir condições idênticas entre os experimentos.
- **Primeira fase:** foram realizados os experimentos descritos no item 4.1.4 (Planejamento experimental) para a escolha das formulações a serem utilizadas na fase posterior.
- **Segunda fase:** já neste momento foram utilizadas as formulações escolhidas na fase anterior para avaliação propriamente dita dos lubrificantes.

Assim, segundo a ordem estabelecida será iniciada a apresentação dos resultados.

5.1. Resultados do estudo dos gráficos e informações geradas pelo equipamento de compressão

5.1.1. Parâmetros utilizados pela Fette 102i

Apesar deste equipamento possuir uma tecnologia avançada para os estudos farmacotécnicos, é escassa a mão de obra especializada para operar não só este equipamento em específico, mas todas as demais compressoras que possuem sistemas instrumentados, com avaliação de parâmetros específicos e detalhados do processo de compressão como um todo.

O princípio de funcionamento desse equipamento não é diferente de nenhuma outra compressora rotativa. Porém, diferente daquelas mais antigas que

não possuíam nenhum tipo de automação, esta é controlada automaticamente por um painel de comandos com uma lista de parâmetros que regulam o processo de compressão como um todo.

Para a melhor compreensão do equipamento e dos gráficos que serão apresentados posteriormente neste trabalho, foi realizado um estudo para definir a função básica para os mais importantes parâmetros a serem utilizados no equipamento durante o processo de compressão.

Essas informações foram obtidas basicamente pela reunião das explicações dadas pelo corpo técnico da empresa fabricante do equipamento, Fette Compacting, e pela experiência dos operadores que trabalham com este equipamento em Farmanguinhos. Portanto, representam também um resultado obtido durante o trabalho desenvolvido.

Sendo assim, basicamente existem 499 posições possíveis para serem inseridos parâmetros. Contudo, nem todas as posições são realmente ocupadas ou podem ser alteradas pelo operador. Dentre os parâmetros existentes os mais importantes são: do 1 ao 19, 32, 60 e 92. Essas posições referem-se aos parâmetros listados a seguir:

- **Parâmetro 1 = Comprimidos/hora:** neste local é inserida a velocidade pretendida do equipamento medida em comprimidos/hora.
- **Parâmetro 2 = Velocidade do rotor:** é informada a velocidade em RPM do rotor.
- **Parâmetro 3 = Velocidade do F-O-M:** neste local é inserida a velocidade do distribuidor de pós.
- **Parâmetro 4 = Força máxima do punção:** ao montar o equipamento é inserida neste parâmetro a força máxima do punção determinada pelo fabricante e registrada no próprio jogo de punções. Esse é um parâmetro de segurança para que não ocorram danos ao ferramental.
- **Parâmetro 5 = Valor médio da força de compressão principal:** é inserida a força que se deseja empregar na compressão principal para atingir a dureza pretendida nos comprimidos.
- **Parâmetro 6 = Profundidade de enchimento:** é a distância entre o punção inferior e a borda da matriz. Esse parâmetro regula a

quantidade do material que será comprimida, portanto o peso dos comprimidos.

- **Parâmetro 7 = Variação máxima da força de compressão:** insere-se neste item a variação máxima aceitável (%) da média da força de compressão principal (Parâmetro 5). Assim, se o mesmo permanecer dentro dessa faixa o sistema irá avalia-lo como estável. Se não, realizará ajustes automaticamente.
- **Parâmetro 8 = Desvio padrão relativo da força de compressão principal:** insere-se neste item o desvio padrão aceitável (%) da força de compressão principal (Parâmetro 5).
- **Parâmetro 9 = Desvio padrão relativo máximo da força de compressão principal:** neste é inserido o valor que, se ultrapassado, interromperá o processo para ajustes manuais.
- **Parâmetro 10 = Limite superior dos valores individuais da compressão principal:** enquanto nos parâmetros 5, 7, 8 e 9 eram inseridos limites para os valores médios, neste agora é inserido o limite de variação superior (%) para os valores individuais de força de compressão.
- **Parâmetro 11 = Limite inferior dos valores individuais da compressão principal:** da mesma forma que o parâmetro anterior, porém este refere-se ao limite de variação inferior (%) para os valores individuais de força compressão.
- **Parâmetro 12 = Limite máximo dos valores individuais da compressão principal:** insere-se uma variação máxima aceitável para os valores individuais de compressão principal.
- **Parâmetro 13 = Valor médio da força de pré-compressão:** é inserida a força de pré-compressão desejada durante o processo.
- **Parâmetro 14 = Produção aceita:** indica a quantidade de comprimidos obtidos dentro das especificações inseridas.
- **Parâmetro 15 = Produção rejeitada:** número de comprimidos fora das especificações inseridas.
- **Parâmetro 18 = Altura do cilindro de compressão principal:** esse valor inserido determina a distância em que estará o punção inferior e

superior (em milímetros) no momento da compressão principal, regulando a partir do punção inferior. Este é o principal parâmetro para a regulação da força de compressão empregada, conseqüentemente, da dureza dos comprimidos.

- **Parâmetro 19 = Altura do cilindro de pré-compressão:** da mesma forma como no parâmetro anterior, regulando a distância entre os punções inferiores e superiores (também em milímetros), porém durante o processo de pré-compressão.
- **Parâmetro 32 = Circuito de controle:** onde são inseridos os valores 0 ou 1, onde 0 significa controle manual das especificações e 1 controle automático da compressão.
- **Parâmetro 60 = Variação máxima da força de pré-compressão:** é inserida a variação máxima aceitável (%) para os valores médios de força de pré-compressão (Parâmetro 13).
- **Parâmetro 92 = Força máxima de ejeção aceita:** é inserida a força de ejeção máxima (N) que deverá ser aceita pelo equipamento durante a compressão.

Além desses parâmetros explicitados, existem outros que possuem suas funções determinadas, contudo referem-se mais a parte de manutenção do equipamento e outras funções específicas. Portanto, não foram contemplados no presente estudo.

5.1.2. Gráficos gerados pela Fette 102i

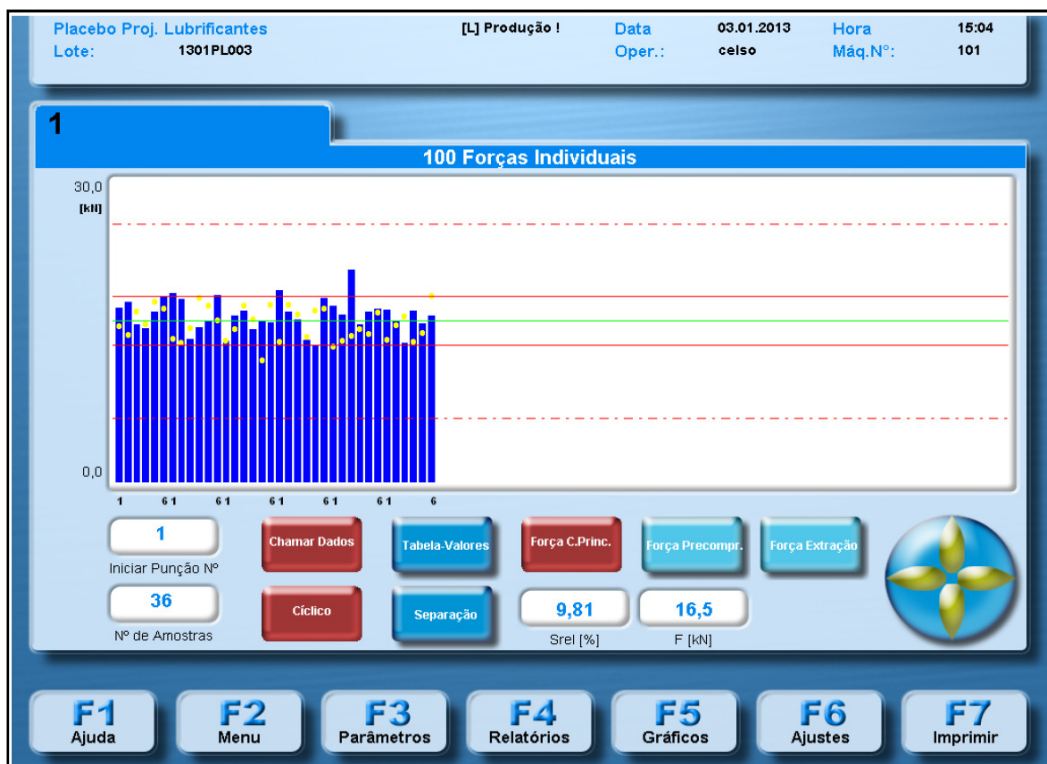
Um dos objetivos deste trabalho foi realizar um estudo dos gráficos gerados pelo *software* utilizado pela compressora rotativa Fette 102i. Para isso, contou-se com a colaboração dos profissionais da empresa fabricante do equipamento, tanto da área técnica quanto da central de treinamento¹.

¹ Este *software* é novo inclusive para os profissionais da própria Fette. Para sanar algumas dúvidas que ainda persistiam, estes últimos entraram em contato com o professor Klaus Juergen Steffens, especialista da área galênica da Universidade de Bonn na Alemanha, que foi um dos responsáveis pelo desenvolvimento do *software* da compressora em questão.

Frente a todo este esforço, foi possível elucidar várias das informações possíveis de serem extraídas dos gráficos gerados.

O gráfico de 100 forças individuais foi o primeiro a ser avaliado e ter suas informações utilizadas para os estudos. Neste, é possível observar individualmente as três principais forças que ocorrem durante o processo de compressão individualmente punção a punção: força de compressão principal, força de pré-compressão e força de extração. São informados os valores de até 100 amostras de uma dessas forças em forma de gráfico de colunas ou valores absolutos. Além disso, são informados o valor médio da força observada e o seu desvio padrão relativo.

Figura 14: Exemplo de gráfico das 100 forças individuais em barras mostrando 36 forças de compressão principal.



Na Figura 14 é dado um exemplo do gráfico das 100 forças individuais para compressão principal de 36 amostras em forma de coluna. Nesta figura, o valor médio da força aplicada é representado no gráfico pelo valor acima das letras “F [kN]” e o desvio padrão relativo entre elas é representado pelo valor acima de “Srel [%]”). Quando em forma de colunas (Figura 14), pode-se observar as variações

ocorridas durante o processo, suas diferenças entre o valor real pretendido e o teórico inserido no equipamento e se há algum punção realizando uma força muito diferente dos demais. Por exemplo, no gráfico, quando selecionada a força de compressão principal, há uma linha verde correspondente ao valor inserido no parâmetro 5; duas linhas vermelhas sólidas correspondentes à variação aceita inserida no parâmetro 7; e as duas linhas vermelhas pontilhadas que correspondem aos valores máximos inseridos nos parâmetros 10 e 11, limite superior dos valores individuais da compressão principal e limite inferior dos valores individuais da compressão principal, respectivamente.

Quando selecionada a força de pré-compressão há uma linha verde correspondente ao parâmetro 13, e duas linhas vermelhas sólidas que correspondem à variação percentual do parâmetro 60.

Já quando selecionada a da força de extração não há linhas delimitando os valores que podem ser obtidos pelo processo.

Figura 15: Exemplo de gráfico das 100 forças individuais em valores absolutos mostrando 36 forças de compressão principal.



A Figura 15 é um exemplo do mesmo momento exemplificado na Figura 14, porém com os valores absolutos. Desta forma é possível observar pontualmente os valores obtidos e comparar os resultados tanto entre os punções, como também os valores de um mesmo punção em várias rotações.

Para este gráfico, assim como nos demais, ao selecionar a força a ser observada e representada (força de compressão principal, força de pré-compressão ou força de extração) a escala é alterada para a melhor representação dos mesmos. Haja visto, que as forças aplicadas possuem valores diferentes entre si.

O segundo gráfico a ser estudado foi o gráfico de força. Neste as informações são passadas em forma de linhas, onde são mostrados os trabalhos das mesmas três forças do gráfico anterior (100 forças individuais). Assim, é possível notar como ocorre a aplicação daquela determinada força. Caso esteja ocorrendo algum problema em sua aplicação, sua linha apresentará uma alteração.

As figuras a seguir mostram os gráficos de força: Figura 16 (força de compressão principal), Figura 17 (força de pré-compressão) e Figura 18 (força de extração).

Figura 16: Exemplo de gráfico de força para os valores de compressão principal.

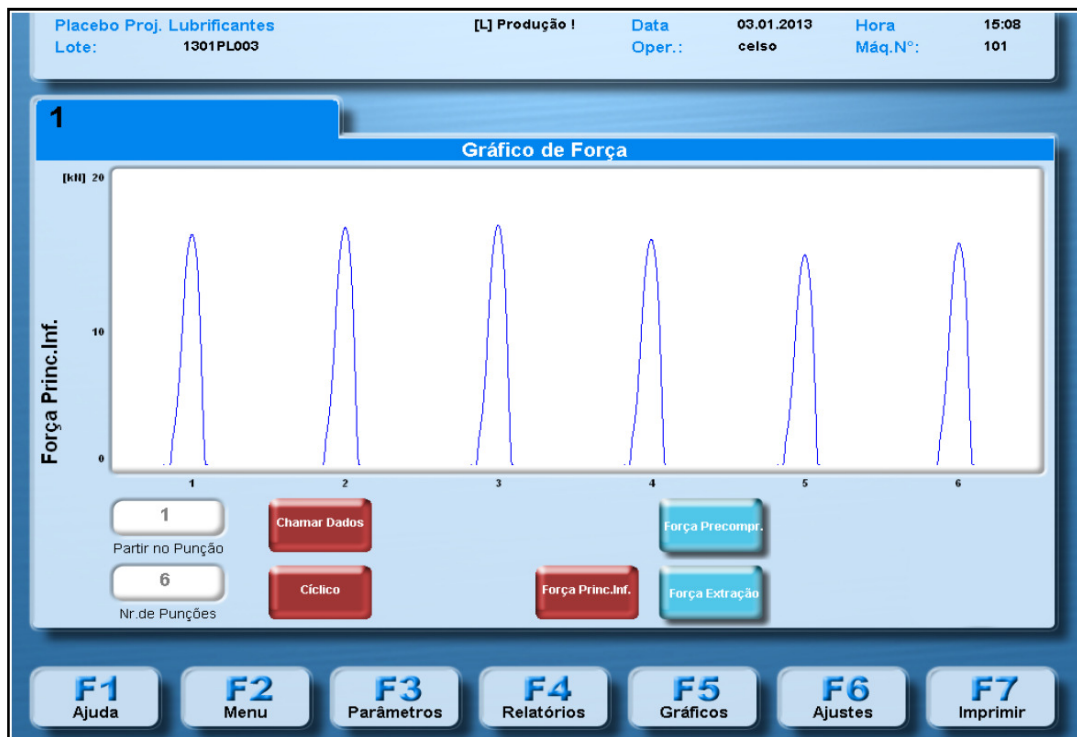


Figura 17: Exemplo de gráfico de força para os valores de pré-compressão.

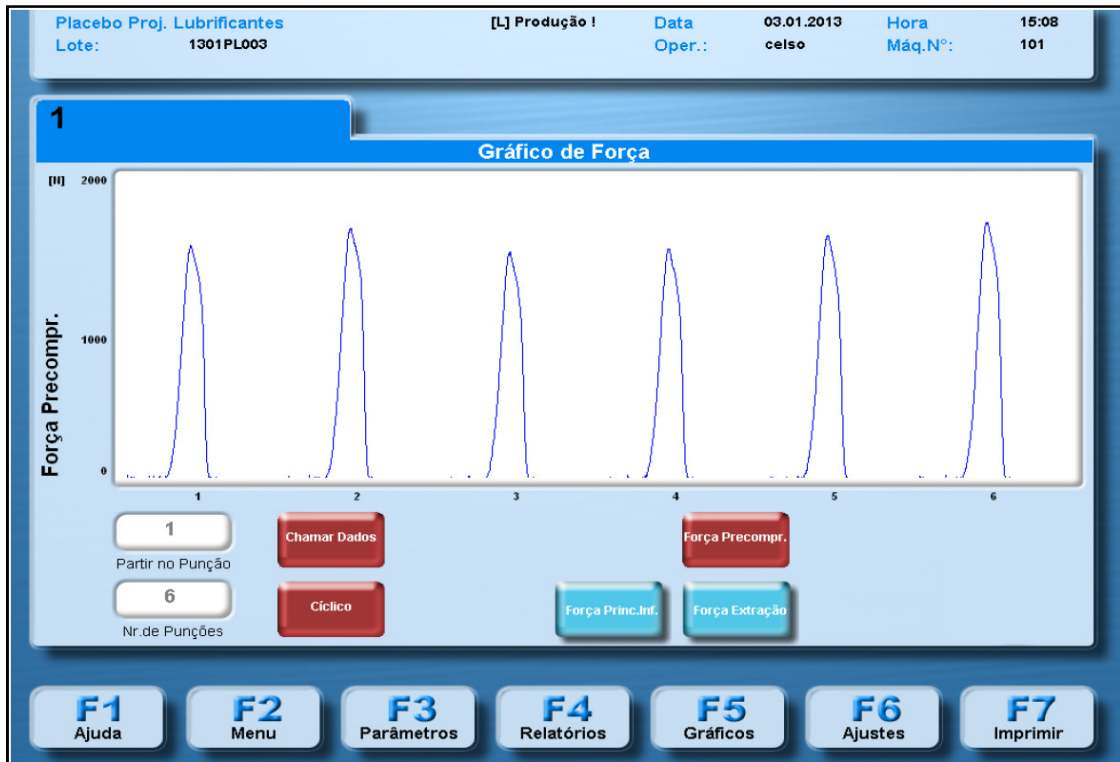
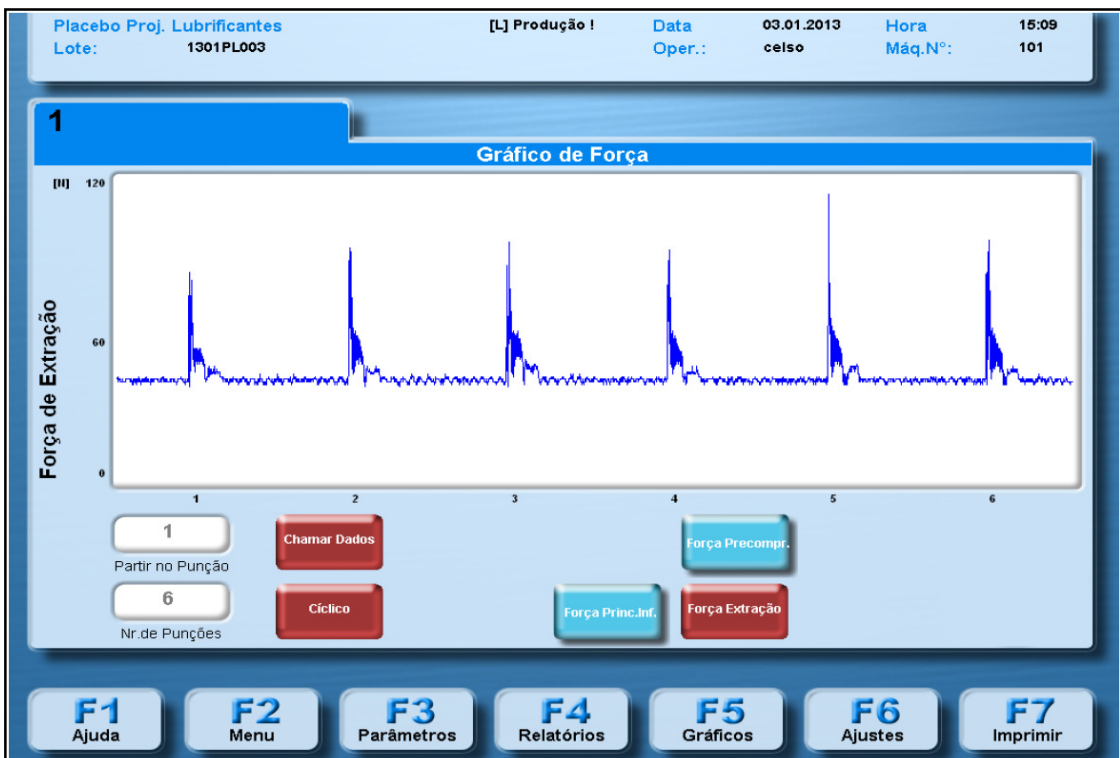


Figura 18: Exemplo de gráfico de força para os valores de força de extração.



Por último, o gráfico estatística dos punções apresenta suas informações através da análise dos dados pela ferramenta estatística *Box-Plot*. Sendo então possível observar a variação dos valores obtidos em cada um dos punções utilizados e em cada uma das forças aplicadas. Caso um ou mais punções possuir uma variação discrepante das demais será facilmente identificado.

Quando todos os punções apresentam uma variação alta, normalmente, este problema é do material que está sendo comprimido (falta de homogeneidade do material, por exemplo). Por outro lado, caso um dos punções esteja exercendo a sua função diferentemente dos demais, essa discrepância pode ter um fundo mecânico (falhas na montagem da ferramenta, falta ou excesso de lubrificação, etc.) ou problemas no produto (aderência, *capping*, etc.).

A Figura 19 mostra o gráfico estatística dos punções para a compressão principal. Os gráficos para pré-compressão (Figura 20) e extração (Figura 21) apresentam a mesma conformação.

Figura 19: Exemplo de gráfico estatística dos punções para os valores de força de compressão principal.

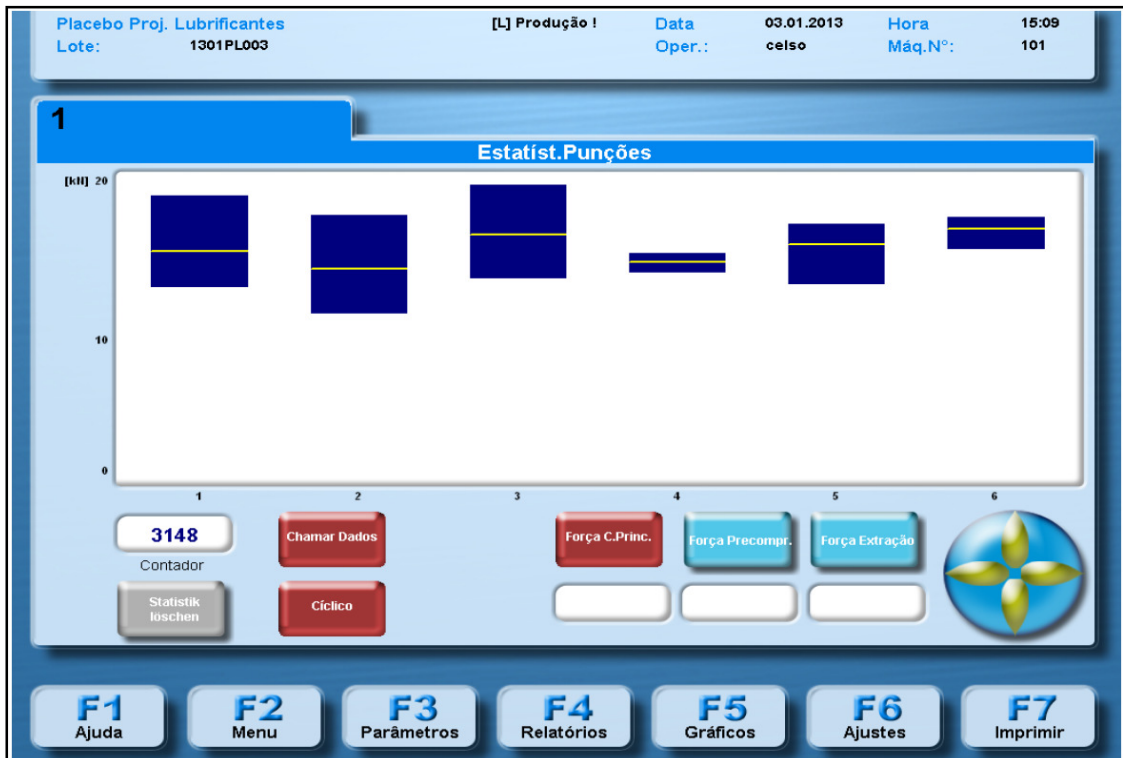
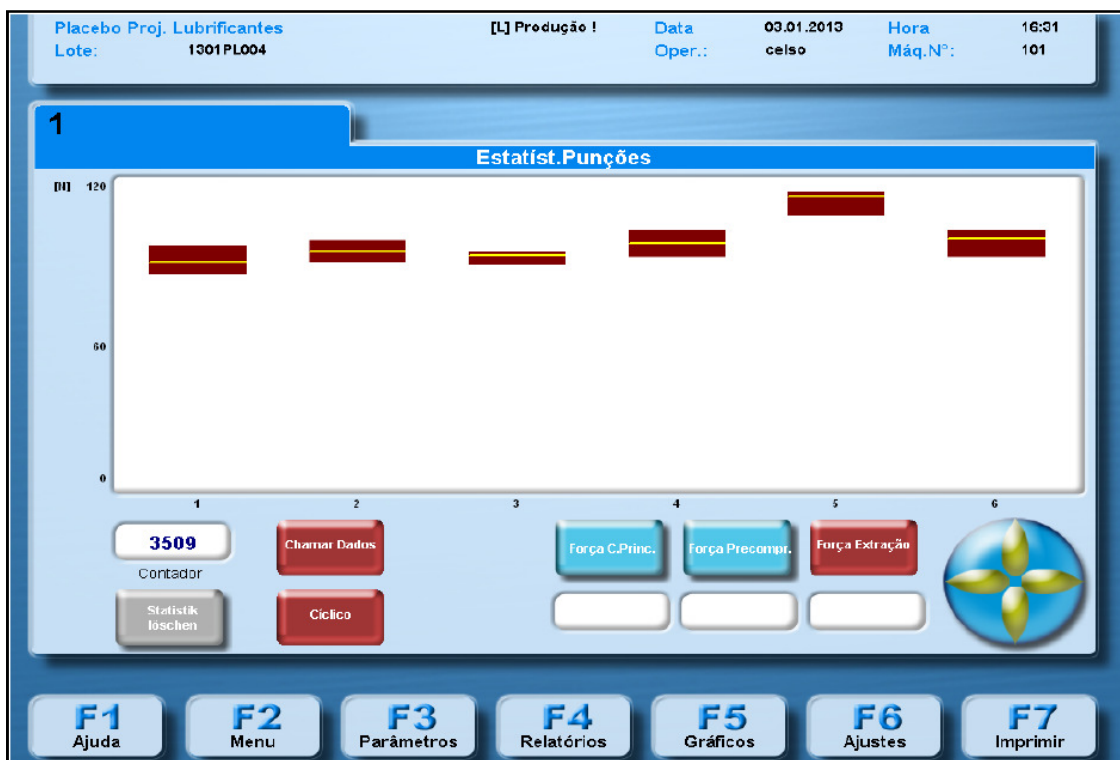


Figura 20: Exemplo de gráfico estatística dos punções para os valores de força de pré-compressão.



Figura 21: Exemplo de gráfico Estatística dos punções para os valores de força de extração.

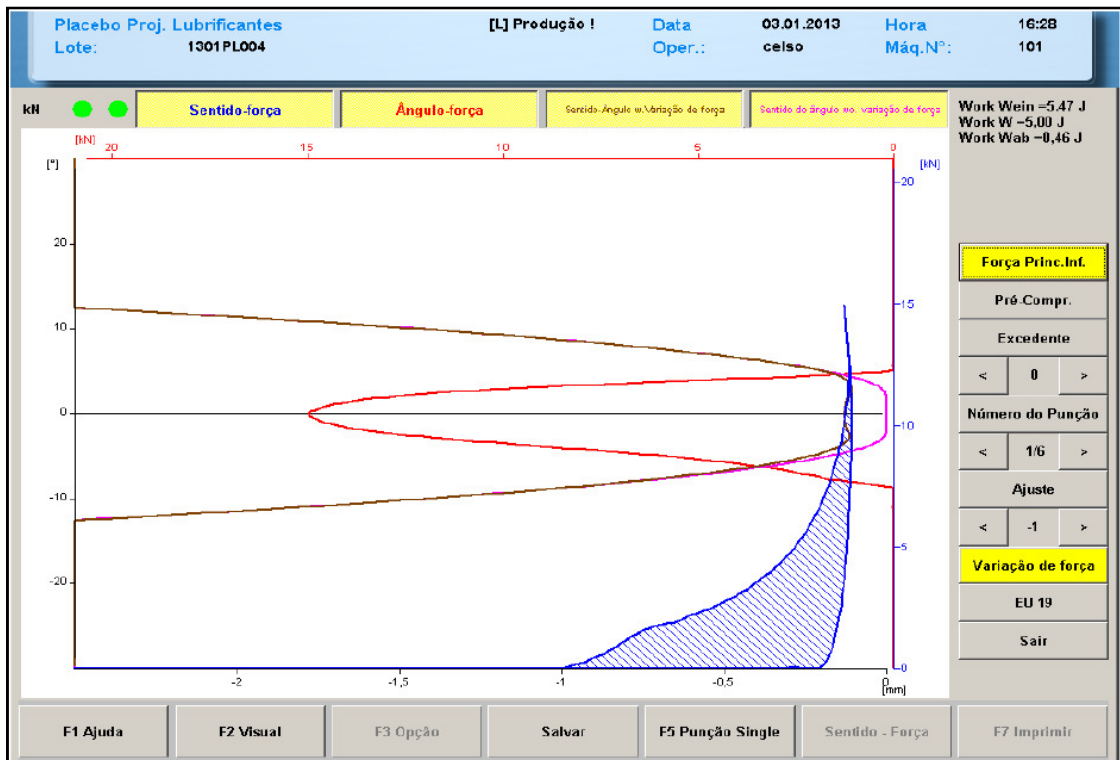


Todos os gráficos demonstrados até o momento fazem parte do *software* de controle do processo de compressão e vários destes podem ser encontrados de forma semelhante em compressoras utilizadas para a fabricação de produtos em escala industrial. Porém, acoplado a este sistema há outro *software* totalmente galênico que torna esse equipamento uma ferramenta de grande valor para os estudos de pré-formulação e de caracterização de parâmetros físicos de fármacos, excipientes e suas respectivas formulações.

Este programa, chamado *Galenic Software*, possui basicamente dois gráficos: um que monitora o processo de pré-compressão e outro a compressão principal. De forma individual, cada um dos punções tem o processo totalmente representado, onde é possível retirar informações como: trabalho total exercido, trabalho efetivo e perda de trabalho; avaliar o caminho completo do punção desde o início da compressão até a extração do comprimido, entre outras informações que serão listadas a seguir.

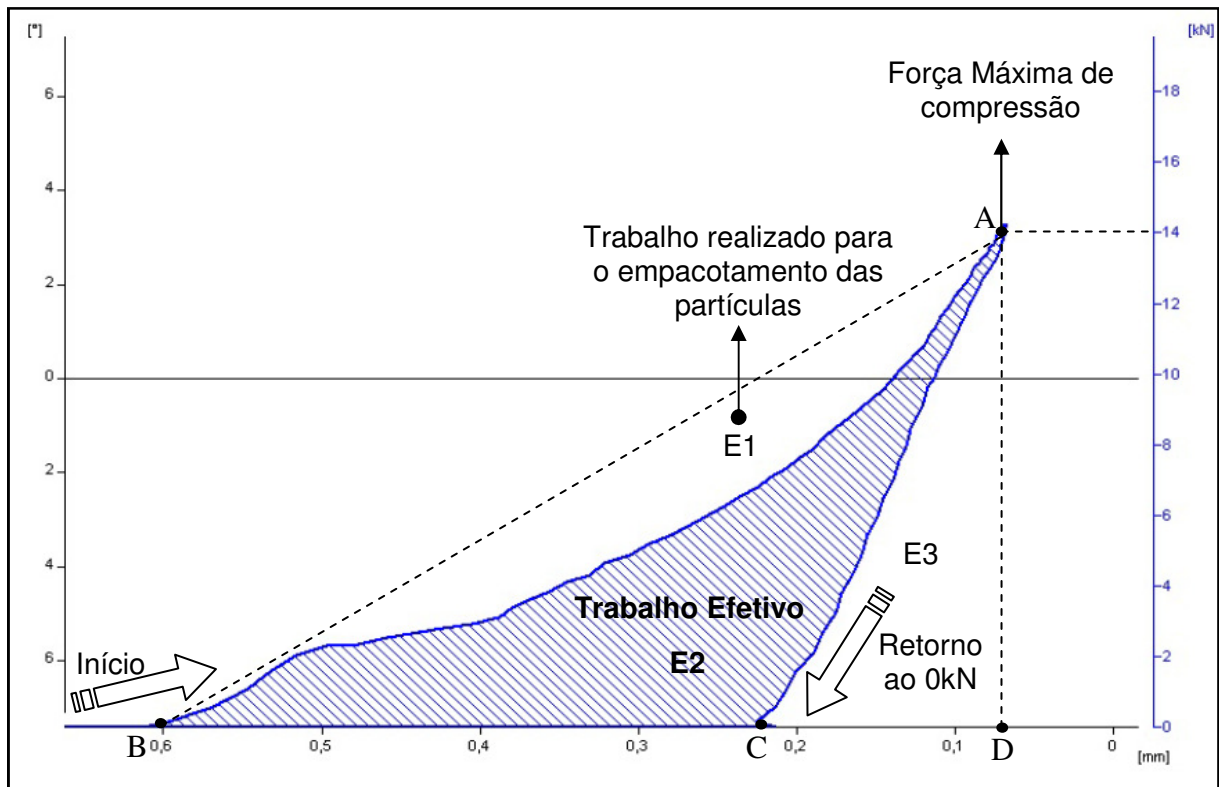
A Figura 22 mostra um exemplo de gráfico galênico para a força de compressão principal.

Figura 22: Exemplo do gráfico galênico para força de compressão principal.



Independentemente se ele está representando a força de compressão principal ou pré-compressão, o Gráfico Galênico pode ser dividido em três: Gráfico Sentido-Força (*Force-Way-Diagram*), Gráfico Ângulo-Força (*Force-Angle-Diagram*) e Gráfico Sentido-Ângulo (*Way-Angle-Diagram*). Este último ainda pode ser representado levando em consideração ou não a força de compressão (Figura 22).

Figura 23: Exemplo do gráfico sentido-força para força de compressão principal.



No gráfico sentido-força são mostrados os trabalhos existentes durante a compressão (Figura 23). Ele inicia-se no canto inferior esquerdo (B) pela curva superior, que demonstra o aumento gradativo da força aplicada pela entrada do punção na matriz, até que seja atingida a força máxima de compressão (A). Após atingi-la, a curva entra em declínio, já que o punção está sendo retirado da matriz (C). O retorno da força acontece de forma mais rápida ao valor de 0 kN (zero), momento no qual o punção está saindo da matriz. A área formada pelo caminho entre a curva com o aumento da força e da retirada da mesma é a parte hachurada no gráfico e representa o trabalho efetivo (E2), aquele que permanece no comprimido após a sua formação (KASA *et al.*, 2009), ou trabalho líquido

(ANTIKAINEN, 2003). A escala que acompanha este gráfico é a da direita (cor azul), que mostra a força de compressão exercida.

Ainda com relação à Figura 23, há também o triângulo ABD. Assim como foi mostrado na Figura 8 deste trabalho, este triângulo representa o trabalho total exercido para a formação do comprimido, ou, como é entendido por Antikainen (2003), trabalho bruto. Ainda segundo o trabalho citado, a área formada pela linha tracejada AB e a curva com o aumento gradativo da força corresponde ao trabalho utilizado para o simples empacotamento das partículas e para superar o atrito com a parede da matriz (E1). Já o triângulo ACD, ao retorno elástico do compactado e corresponde ao trabalho perdido (recuperação elástica do material) (E3), ou seja, após o alívio da força de compressão há uma leve expansão do comprimido.

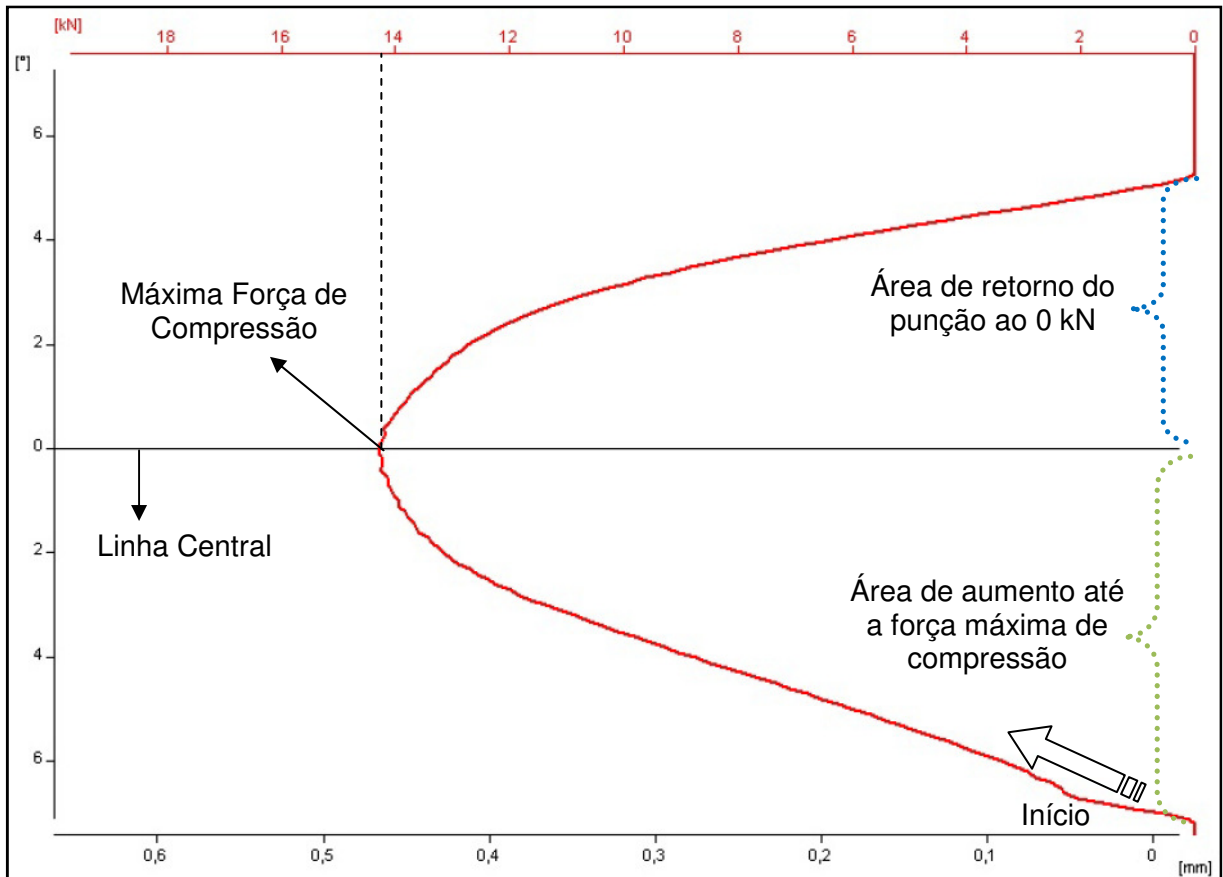
Ainda de acordo com Antikainen (2003), o retorno elástico do material não é completamente demonstrado pela área E3. Após a sua formação e já fora da matriz, o comprimido pode continuar a expandir durante muito tempo. Este autor mostrou ainda que somente 65% do total da expansão axial de comprimidos de lactose anidra acontecem dentro da matriz.

De posse das informações geradas por este gráfico (trabalho efetivo – E2, trabalho utilizado para o empacotamento das partículas – E1, e retorno elástico do material – E3) é possível calcular a plasticidade do material utilizando a Equação 2 já mostrada (pg. 37). A curva que forma a área E2 deve ser o mais próxima possível de um triângulo retângulo, logo, a área de E1 a menor possível e a razão E2/E3 a maior possível (ANTIKAINEN, 2003).

O gráfico ângulo-força (Figura 24) refere-se ao ângulo no qual o punção está em contato com o rolo de compressão e a força máxima exercida pelo punção durante o processo de compressão. A medida do ângulo relaciona-se à quantidade de pulsos que o *encoder*² do equipamento é capaz de realizar. No caso da Fette 102i são 3600 pulsos no total. Como são normalmente empregados os rotores de 6 estações, neste caso, cada punção possui 600 pulsos. Esse grande número de pulsos representa um ganho muito grande na exatidão das medições.

² *Encoder*, em automação industrial, é um transdutor de movimento capaz de converter movimentos lineares ou angulares em informações elétricas que podem ser transformadas em informações binárias e trabalhadas por um programa que converta as informações passadas em algo que possa ser entendido como distância, velocidade etc. (Disponível em: < <http://www.redeprof.cba.ifmt.edu.br/~mario/Encoder%20%5BModo%20de%20Compatibilidade%5D.pdf> > Acessado em 04 de abr de 2013).

Figura 24: Exemplo do gráfico ângulo-força para força de compressão principal.



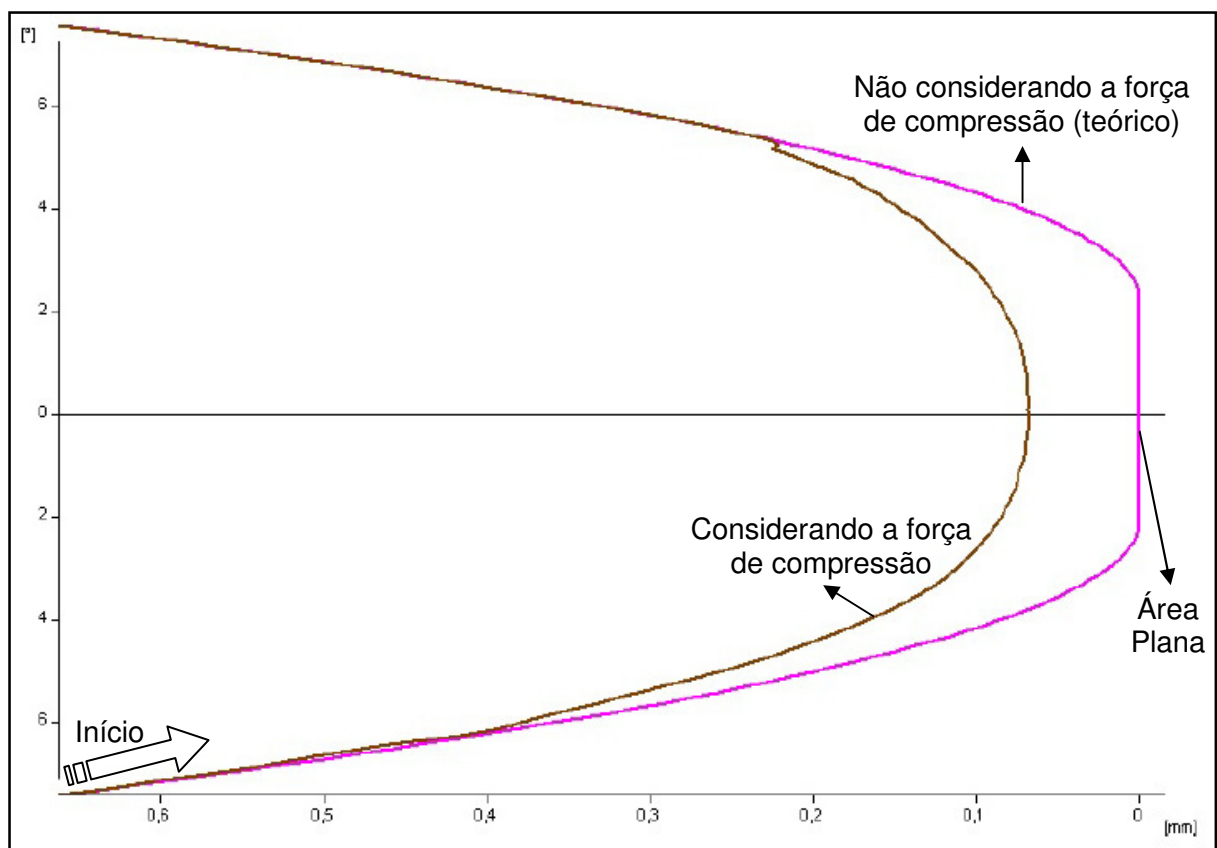
Como pode ser visto na Figura 24, a linha central marca o ângulo 0° (observado na escala à esquerda), ou seja, quando o punção atinge exatamente o centro do rolo de compressão, local onde há menor distância entre os punções superior e inferior. As curvas abaixo (área de aumento até a força máxima de compressão) e acima (área de retorno do punção ao 0 kN - zero) dessa linha não são simétricas, uma vez que a força de compressão aumenta lentamente, mas retorna a zero mais rapidamente. De acordo com Soares e Petrovick (1999) com este gráfico é possível estabelecer o comportamento plástico/elástico do material, onde o comportamento elástico é caracterizado por curvas simétricas, enquanto materiais plásticos possuem curvas mais assimétricas.

O ponto mais à esquerda do gráfico (força máxima de compressão) necessariamente deve estar em contato com a linha central, fato que nem sempre acontece automaticamente. Por isso, é possível que sejam feitos ajustes para que isso seja corrigido. Ao corrigir este gráfico, os outros também são modificados para que informem dados o mais exatos possíveis.

Por último, os dois Gráficos do Sentido-Ângulo. Neste caso, um deles leva em consideração a força aplicada e o outro não (teórico). Ambos começam no canto inferior esquerdo do gráfico, momento em que o punção encosta no rolo de compressão. A Figura 25 mostra um exemplo deste gráfico.

Estes gráficos utilizam a escala da parte inferior e a escala da esquerda. Da parte inferior, a medida inicia-se do ângulo 0° , onde o punção desloca-se acima de 0,65mm até o centro do rolo e 0,65mm após passar pelo rolo de compressão.

Figura 25: Exemplo do gráfico sentido-ângulo para força de compressão principal.



Para o gráfico do sentido-ângulo sem a força de compressão (teórico) é mostrado o caminho teórico do punção caso não fosse realizada a compressão. Neste é formada uma área plana referente ao momento em que a cabeça do punção está passando pelo centro do rolo de compressão até começar a sair. Os pares de punções, superiores e inferiores, movem-se de forma idêntica, porém em sentidos opostos.

Já para o gráfico que leva em consideração a força de compressão há uma diferença exatamente onde a força de compressão é máxima, ou seja, no ângulo 0° , onde há uma deformação no gráfico em resposta à força de compressão que está sendo aplicada. A área formada pela diferença entre os gráficos é mais uma forma de avaliar o retorno elástico do material.

Assim, conclui-se o estudo realizado para explicar mais detalhadamente as informações disponíveis referentes à compressora rotativa Fette 102i. Este material tornar-se-á referência dentro do Laboratório de Tecnologia Farmacêutica de Farmanguinhos e pode, inclusive, ser também utilizado por outras empresas possuidoras do mesmo equipamento ou similar. Apesar de informações referentes a compressoras excêntricas instrumentadas estarem razoavelmente disponíveis na literatura, são bem mais restritas quando trata-se de máquinas rotativas. Além disso, essa base de apresentação é importante para as discussões que serão apresentadas posteriormente.

5.2. Resultados dos experimentos realizados

Como é observado na Tabela 4, submetendo os experimentos já delimitados a serem estudados na fase preliminar e primeira fase aos algoritmos D-Optimal e KS, estes últimos identificaram os experimentos mais significativos para cada um deles.

Tabela 4: Escolha dos experimentos mais significativos da fase preliminar e primeira fase de acordo com os algoritmos D-Optimal e KS

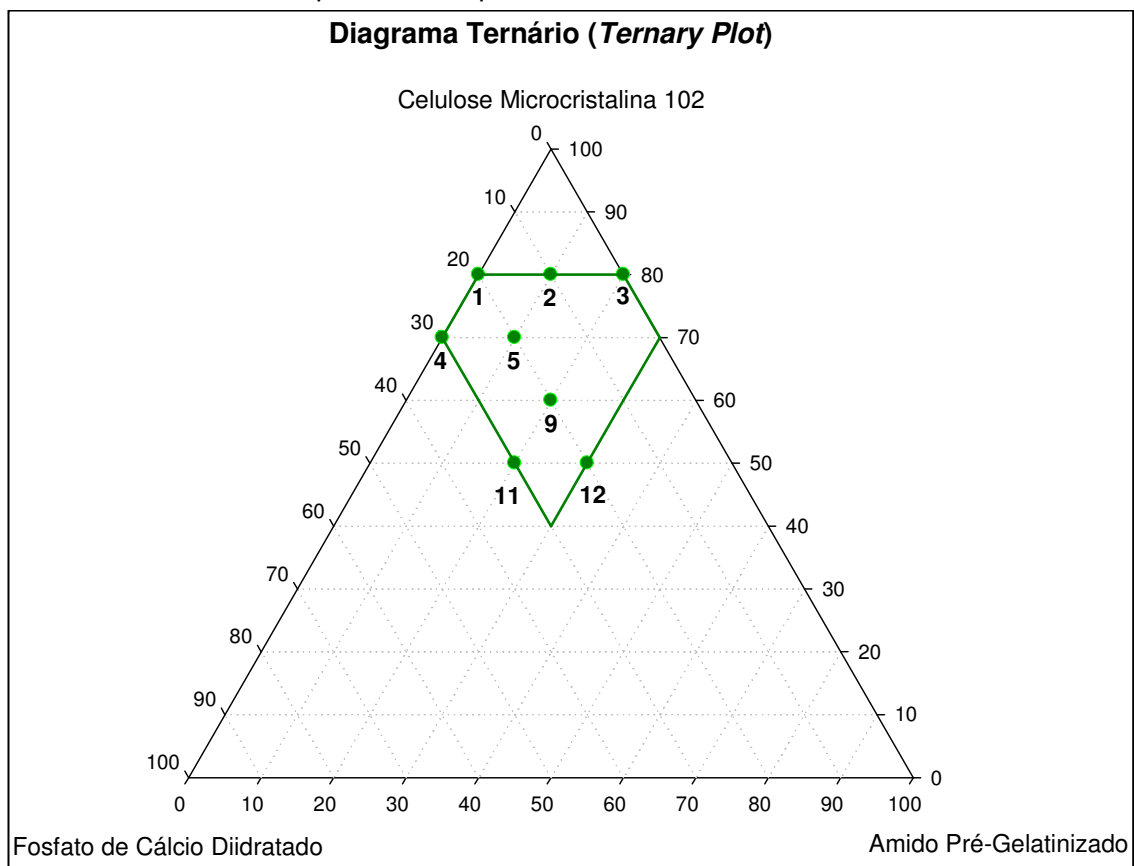
Ensaio	Quantidade de Excipientes (%)*			D-Optimal	KS
	Celulose	Fosfato	Amido		
1	80	20	0	1	1
2	80	10	10	2	2
3	80	0	20	3	3
4	70	30	0	4	4
5	70	20	10	5	5

Tabela 4: Escolha dos experimentos mais significativos da fase preliminar e primeira fase de acordo com os algoritmos D-Optimal e KS

Ensaio	Quantidade de Excipientes (%)*			D-Optimal	KS
	Celulose	Fosfato	Amido		
6	70	10	20	----	6
7	70	0	30	----	----
8	60	30	10	----	----
9	60	20	20	9	9
10	60	10	30	----	----
11	50	30	20	11	----
12	50	20	30	12	----
13	40	30	30	----	13

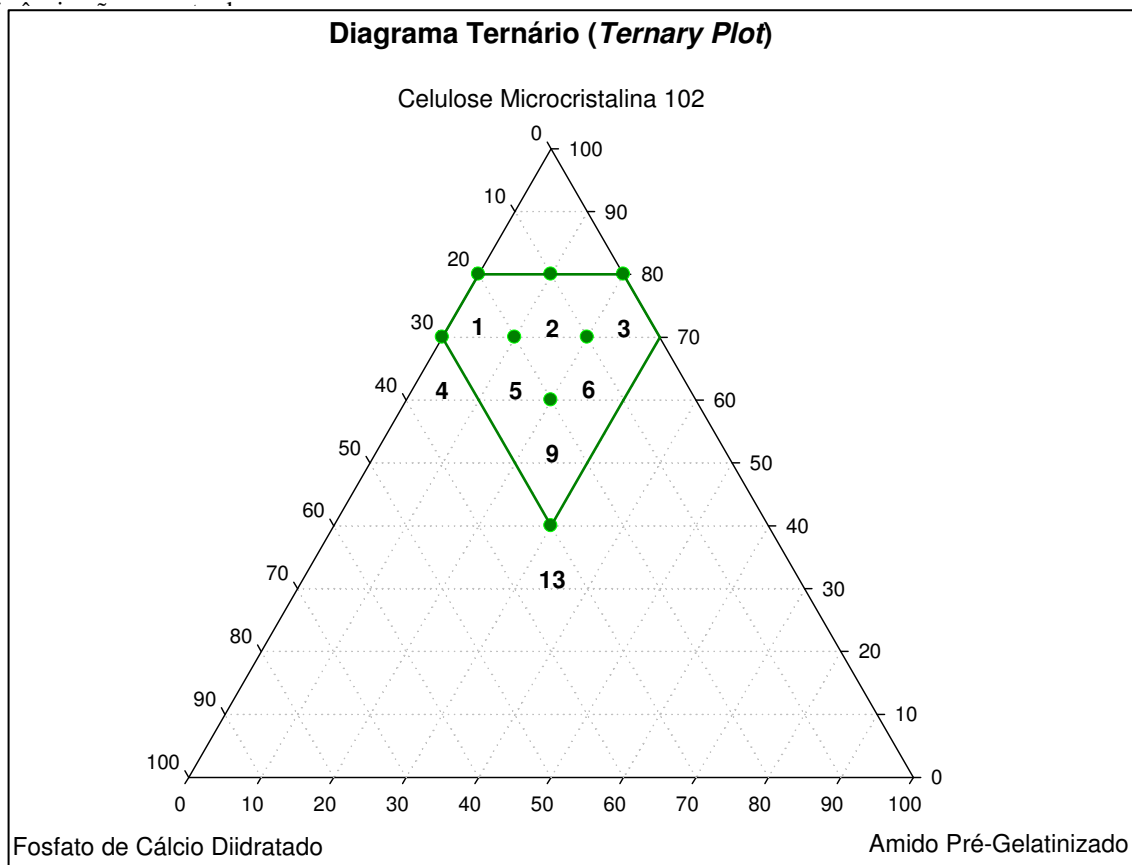
*Os valores de porcentagem de cada um dos excipientes descritos nessa tabela não levam em consideração a quantidade de lubrificante adicionado.

Figura 26: Representação no diagrama ternário dos experimentos determinados pelo D-Optimal dentre os 13 experimentos possíveis mostrados na [Tabela 4](#). Fonte de referência não



A Figura 26 e Figura 27 são as representações dos experimentos escolhidos pelos algoritmos D-Optimal e KS no diagrama ternário.

Figura 27: Representação no diagrama ternário dos experimentos selecionados pelo algoritmo Kennard & Stone dentre os 13 experimentos possíveis mostrados na [Fonte de](#)



Ambos os algoritmos afirmaram que os experimentos 1, 2, 3, 4, 5 e 9 devem ser fabricados. Além desses seis, segundo o D-Optimal devem ser fabricados também os números 11 e 12. Já para KS, devem ser fabricados 6 e 13.

Contudo, os experimentos selecionados pelo algoritmo D-Optimal e KS somados totalizam 10 como as mais significativas dentre as 13 formulações possíveis. Desse modo, chegou-se à conclusão de que o trabalho e as quantidades de insumos necessários para que fossem fabricados mais três experimentos seriam irrisórios, compensando que fosse realizado um estudo com todos os experimentos e estudados os algoritmos separadamente para avaliação da melhor formulação.

5.2.1. Fase preliminar

Decidiu-se por realizar na fase preliminar 2 (dois) experimentos. Um deles foi aquele que teoricamente, apenas pela sua composição, possuiria uma das piores características de processabilidade. O segundo, antagônico ao anterior, isto é, com uma das melhores características de processabilidade pelo simples entendimento de sua formulação. Além disso, optou-se por escolher os experimentos que continham todos os excipientes descritos, para que pudessem ser avaliados em conjunto.

Desta forma, foram escolhidos os experimentos número 2 (melhor processabilidade) e 12 (pior processabilidade) (Tabela 4).

O experimento número 2 foi escolhido como uma das formulações de melhor processabilidade por possuir o maior quantitativo de celulose microcristalina 102 (deformação plástica), diluente que possui boas características de compressibilidade, e menor quantitativo de amido parcialmente pré-gelatinizado (deformação elástica) e fosfato de cálcio diidratado (deformação quebradiça), que possuem piores características de compressibilidade.

Já o experimento 12 foi entendido como um daqueles de pior processabilidade por ser o que apresenta o menor quantitativo de celulose microcristalina 102 e grande quantidade de amido parcialmente pré-gelatinizado e fosfato de cálcio diidratado. O experimento 13 seria o material com piores características de processabilidade por possuir a menor quantidade de celulose microcristalina 102. Porém, este utiliza uma quantidade maior de fosfato de cálcio diidratado. Como conta-se com uma pequena quantidade de fosfato de cálcio diidratado e para que não fosse necessário adicionar um lote diferente desse, optou-se por realizar o experimento 12. Assim todos os lotes foram fabricados com o mesmo lote de todos os materiais empregados.

Além disso, optou-se por fabricar cada lote com 2.000 gramas no total. Essa quantidade é capaz de gerar 10.000 comprimidos (peso médio de 200 mg), que seriam suficientes para retirar todas as informações que pudessem ser úteis no equipamento de compressão e de realizar todos os testes físicos necessários, além de alcançar um volume de ocupação ideal nos equipamentos, por exemplo, no misturador em “V”.

5.2.1.1. Parâmetros a serem seguidos

Decididas as formulações a serem fabricadas, foram pesadas as quantidades suficientes dos excipientes para a fabricação de cada um delas.

Iniciando a fabricação, com exceção do estearato de magnésio, as matérias-primas foram tamisadas e adicionadas ao misturador em “V” e homogeneizadas por 10 minutos. O estearato de magnésio foi tamisado em seguida e adicionado ao misturador, para então ser homogeneizado em conjunto com os excipientes anteriores por 5 minutos.

A compressão foi iniciada pela formulação 12 para que fossem definidos os parâmetros iniciais com a formulação de pior processabilidade. Assim, os primeiros testes foram realizados na compressora rotativa Fette 102i. Os resultados de ambos os experimentos estão na Tabela 5.

Testes	Formulação 2			Formulação 12		
	3,5 kN	5,5 kN	16 kN	3,5 kN	5,5 kN	16 kN
Peso médio (mg)	201,9	203,2	202,4	199,5	200,2	200,3
Dureza (kp)	12,78	14,92	19,13	4,64	6,00	8,81
Espessura (mm)	3,50	3,32	3,16	3,57	3,38	3,20
Força Tênsil (MPa)	3,41	3,78	4,61	1,10	1,50	2,31
Friabilidade (%)	0,07	0,09	0,06	0,26	0,14	0,14
Desintegração	40"	1'	5'30"	30"	1'	2'

Os resultados dos experimentos desta fase mantiveram-se dentro do esperado. O peso médio não variou muito durante o processo. Como era imaginado, a dureza da formulação 2 foi superior a da formulação 12. Logo, a espessura da formulação 2 foi menor e a força tênsil maior do que a da formulação 12. Também por conta da maior dureza obtida pela formulação 2, a sua friabilidade foi menor e seu tempo de desintegração maior. Neste último, a maior quantidade de amido

parcialmente pré-gelatinizado na formulação 12 também ajudou a reduzir o tempo de desintegração dos comprimidos.

Nesses ensaios iniciais, avaliou-se o comportamento das formulações e em quais condições cada uma seria avaliada. Então, foram definidos os melhores valores para os parâmetros a seguir:

- **Comprimidos por hora:** ajustou-se o equipamento para 12.000 comprimidos/hora. Nesta velocidade identificou-se uma baixa variação de peso e dureza dos comprimidos, cada lote levando em torno de uma hora para ser fabricado.
- **Velocidade do distribuidor de pós (*Fill-o-matic* ou *F-O-M*):** com o distribuidor de pós a 14 rpm foi possível realizar todos os demais ajustes do equipamento.
- **Profundidade de penetração dos punções na compressão principal e pré-compressão:** foram ajustadas para 2 mm.

Além dos parâmetros citados, da mesma forma como foi realizado para os experimentos desta fase com o objetivo de obter maiores informações de cada lote, decidiu-se submeter cada um a três forças de compressão (FC) distintas: 3,5 kN, 5,5 kN e 16,0 kN. Esses valores de força foram decididos da seguinte forma:

- **3,5 kN:** é a força mínima necessária para gerar um comprimido nesse formato com a formulação de pior processabilidade;
- **5,5 kN:** atingiu, em média, 7 kp de dureza com a pior formulação em nível de processabilidade (dureza normalmente encontrada nos comprimidos com esse formato no mercado);
- **16,0 kN:** esta é a força de compressão máxima que foi possível alcançar sem haver um prejuízo nos demais parâmetros e nem chegar muito próximo à força máxima do punção (24,5 kN).

A força de pré-compressão foi estipulada para 10% do valor da compressão principal.

Assim, os únicos parâmetros do equipamento de compressão que serão alterados entre lotes são a profundidade de enchimento (varia de acordo com a densidade, logo, necessita ser ajustada para garantir o peso médio de 200 mg), altura do cilindro de compressão principal e a altura do cilindro de pré-compressão (ajustados de acordo com a força de compressão e pré-compressão necessárias).

5.2.2. Primeira fase

Segundo os parâmetros estabelecidos na fase preliminar, foram fabricados os 13 experimentos da primeira fase. Os resultados de peso médio, friabilidade e dureza estão na Tabela 6.

Tabela 6: Resultados das análises de peso médio, friabilidade e dureza dos experimentos da primeira fase

Ensaio	Peso médio (mg)			Friabilidade (%)			Dureza (kp)		
	3,5 kN	5,5 kN	16,0 kN	3,5 kN	5,5 kN	16,0 kN	3,5 kN	5,5 kN	16,0 kN
01	200,6	201,0	200,8	0,15	0,11	0,03	7,14	10,42	17,95
02	202,7	203,4	202,7	0,13	0,11	0,03	8,10	9,23	14,71
03	203,7	203,5	199,9	0,30	0,19	0,06	5,92	8,50	13,51
04	202,5	200,1	200,6	0,08	0,09	0,00	6,24	7,93	15,86
05	201,2	201,9	200,4	0,31	0,13	0,08	4,49	7,03	12,29
06	201,1	201,6	200,1	0,61	0,18	0,11	4,27	6,53	11,24
07	202,4	201,9	200,0	0,42	0,10	0,03	4,97	7,02	11,46
08	201,6	200,6	201,6	0,24	0,09	0,02	4,03	5,33	11,12
09	202,1	201,0	201,3	0,55	0,19	0,13	3,90	5,14	8,99
10	203,0	201,7	203,3	1,11	0,42	0,06	3,26	4,62	9,24
11	200,4	201,0	200,5	3,05	0,62	0,12	2,21	3,55	7,99
12	201,0	200,2	201,2	3,35	0,77	0,25	2,32	3,37	5,59
13	200,5	201,2	202,6	6,60	1,45	0,25	1,99	2,47	5,47

Com relação aos resultados de peso médio dos experimentos realizados, nas três condições de força de compressão estudadas todos os lotes permaneceram dentro do especificado de acordo com a FB5ed. Segundo este compêndio oficial, para comprimidos não revestidos com mais de 80 mg e menos que 250 mg, é aceitável a variação de peso médio de 7,5%. Como o peso médio especificado é de 200 mg, a faixa de aceitação é de 185 a 215 mg. Nenhum valor de peso médio ou individual dos experimentos fabricados ultrapassou essa faixa.

Os valores dos ensaios de friabilidade ficaram acima do limite aceitável (1,5%) nos experimentos 11, 12 e 13 na condição de 3,5 kN de FC. Porém, durante esta análise o experimento 10 na condição de 3,5 kN de FC e o experimento 13 na condição de 5,5 kN de FC, apesar de não terem ultrapassado o limite aceitável, após o ensaio alguns comprimidos quebraram ou apresentaram-se muito desgastados. Isso fez com que estes dois lotes também se tornassem inviáveis por esse aspecto.

Para os resultados de dureza dos comprimidos, foi estabelecido um valor mínimo de 5 kp. Observou-se que este era o valor mínimo de dureza necessário para os comprimidos permanecerem íntegros durante a sua manipulação, satisfazendo assim a prerrogativa citada por Ansel e colaboradores (2000), onde “os comprimidos devem ser suficientemente duros de modo a resistir à quebra durante a embalagem, o transporte ou a manipulação convencional”. Desta forma, os experimentos números 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 e 13 para a condição de 3,5 kN de FC, e 10, 11, 12 e 13 para a condição de 5,5 kN de FC, não satisfizeram essa condição.

Os resultados de dureza e friabilidade corroboram com os de Wanczinski e colaboradores (2002), onde com a redução da celulose há também a redução da dureza dos comprimidos e aumento da friabilidade, já que a celulose possui ótima compressibilidade e características de empacotamento plástico (TOLLER & SHMIDT, 2005). Já o amido parcialmente pré-gelatinizado e o fosfato de cálcio diidratado não possuem essas características.

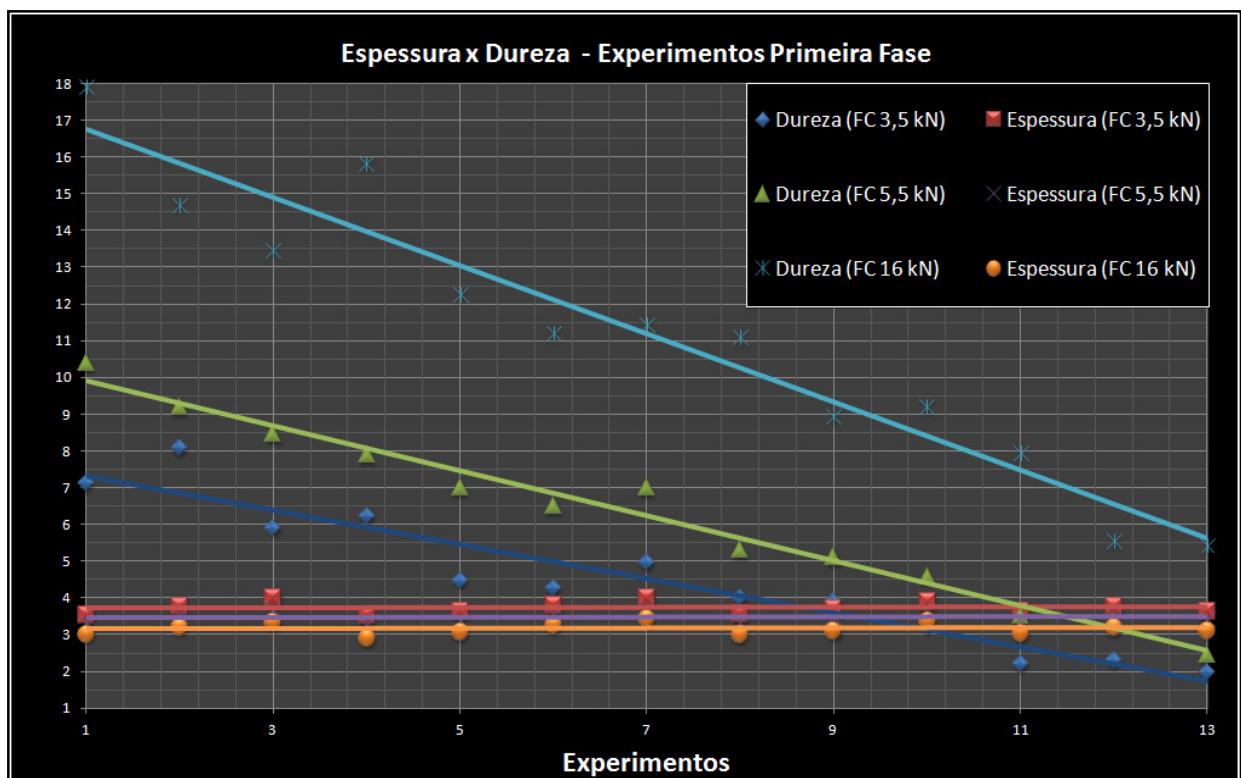
Na Tabela 7 estão os resultados das análises de desintegração, espessura e força tênsil dos experimentos dessa fase.

Apesar dos resultados de desintegração não serem o alvo do estudo, é importante que sejam avaliados e registrados para garantir que não existam valores discrepantes dos demais. Na condição de 3,5 kN todos os resultados permaneceram muito próximos entre si. Apenas um destacou-se na condição de 5,5 kN, o ensaio número 1 (20” a 40”), porém nada alarmante já que alguns chegaram a 25” e 30”. Já para a condição de 16,0 kN, evidencia-se a utilização do fosfato de cálcio diidratado na formulação, ou seja, como este excipiente possui também características de desintegrante (WANCZINSKI *et al.*, 2002), nas formulações em que é empregado, há uma redução significativa do tempo de desintegração. Já nas formulações em que em ele não é empregado, ou está presente em quantidades pequenas, o tempo de desintegração aumenta.

Tabela 7: Resultados das análises de desintegração, espessura e força tênsil dos experimentos da primeira fase

Ensaio	Desintegração			Espessura (mm)			Força tênsil (MPa)		
	3,5 kN	5,5 kN	16 kN	3,5 kN	5,5 kN	16 kN	3,5 kN	5,5 kN	16 kN
01	14"- 18"	20"- 40"	1'10"-1'35"	3,56	3,32	3,04	1,69	2,64	4,97
02	12"	13"	1'05"- 1'25"	3,78	3,52	3,24	1,80	2,21	3,82
03	10"	16"	1'54"- 2'05"	4,02	3,70	3,37	1,24	1,93	3,37
04	12"- 25"	12"- 20"	38"- 47"	3,54	3,26	2,93	1,48	2,05	4,56
05	7"- 10"	12"- 15"	55"- 1'	3,67	3,40	3,10	1,03	1,74	3,34
06	7"- 10"	14"- 20"	1'18"- 2'10"	3,82	3,58	3,28	0,94	1,53	2,88
07	10"- 12"	15"- 30"	1'- 3'10"	4,02	3,74	3,46	1,04	1,58	2,78
08	8"- 12"	8"- 11"	15"- 36"	3,59	3,34	3,03	0,94	1,34	3,09
09	7"- 10"	10"- 12"	58"- 1'27"	3,72	3,49	3,13	0,88	1,24	2,42
10	10"- 13"	14"- 28"	1'20"- 2'10"	3,93	3,64	3,38	0,70	1,07	2,30
11	8"- 10"	9"- 13"	42"- 55"	3,66	3,37	3,07	0,51	0,89	2,19
12	10"- 12"	14"- 24"	57"- 1'10"	3,80	3,51	3,23	0,51	0,81	1,45
13	11"- 18"	15"- 25"	50"- 1'05"	3,65	3,44	3,14	0,46	0,60	1,47

Figura 28: Gráfico dos resultados de espessura e dureza dos experimentos da primeira fase na três condições de força de compressão.



Com relação às análises de espessura, pode-se notar que dentre os experimentos de uma mesma condição de força de compressão não há uma diferença significativa. Porém, comparando os resultados das forças de compressão entre si, nota-se uma redução da espessura com o aumento da força de compressão e, conseqüente aumento da dureza dos comprimidos. Isso é normal já que uma maior dureza corresponde a uma maior pressão exercida sobre o material fazendo com que as partículas agreguem-se mais, reduzindo, conseqüentemente, a espessura (Figura 28).

Já a força tênsil, como é um parâmetro calculado utilizando dureza, diâmetro e espessura, quanto maior a dureza, menor a espessura e maior a força tênsil.

As análises de fluxo foram realizadas utilizando três aberturas de funil de tamanhos diferentes: 8; 10; e 11,3 mm. Além disso, foi acoplado nas análises em todas as aberturas o agitador para homogeneizar o escoamento do material. O agitador foi utilizado na velocidade 1 (13 rpm). Os resultados referentes às análises de fluxo estão na Tabela 8.

Tabela 8: Resultados das análises de fluxo, ângulo de repouso, densidades aparente e batida, índice de compressibilidade e razão de Hausner dos lotes da primeira fase

Ensaio	Fluxo (seg/100 g)						Ângulo de repouso		Dens. Aparente (g/mL)	Dens. Batida (g/mL)	RH	IC
	8 mm Vel.1	DPR	10 mm Vel.1	DPR	11.3 mm Vel.1	DPR	(°)	DPR				
01	46,1	3,58	23,2	1,49	16,8	5,54	42,1	1,93	0,48	0,63	1,31	23,81
02	48,2	7,16	28,2	7,07	18,1	2,62	42,3	1,79	0,44	0,59	1,35	26,08
03	55,6	8,20	29,6	7,67	19,7	7,41	40,2	1,14	0,46	0,56	1,22	18,18
04	42,0	2,27	23,2	0,78	15,1	1,45	40,4	1,01	0,49	0,61	1,23	19,04
05	43,9	5,72	22,2	7,29	15,6	3,90	42,7	0,49	0,48	0,63	1,31	23,81
06	50,5	3,27	26,2	3,77	17,7	6,58	41,4	0,91	0,48	0,59	1,23	19,05
07	51,7	8,89	24,1	7,55	19,8	5,07	42,9	0,72	0,48	0,63	1,31	23,81
08	38,0	1,71	24,2	2,01	18,6	0,87	39,1	1,39	0,48	0,63	1,31	23,80
09	49,7	7,04	22,6	0,51	16,1	3,80	43,4	0,87	0,53	0,68	1,27	21,05
10	52,6	5,90	22,2	3,76	18,0	8,39	42,1	1,43	0,49	0,65	1,31	23,81
11	43,6	6,41	22,0	5,32	16,0	1,87	42,9	1,05	0,53	0,67	1,27	21,05
12	52,5	4,15	23,8	2,12	15,0	3,41	42,6	1,33	0,56	0,67	1,20	16,67
13	46,9	8,54	21,2	4,72	15,0	0,68	40,8	1,23	0,59	0,72	1,21	17,65

Os valores estão coloridos de acordo com o parecer de fluxo correspondente da seguinte forma: **Razoável**, **Aceitável** e **Pobre**.

Os resultados obtidos na análise do fluxo demonstram que o aumento da quantidade de amido parcialmente pré-gelatinizado na formulação piora o fluxo dos materiais, tornando-o mais lento. Como é o caso do experimento de número 4, que possui 70% de celulose, 30% de fosfato e não possui amido. Este possui o melhor conjunto de resultados. A outra característica notada é que à medida que a quantidade de celulose diminui os resultados na abertura de 11,3mm também reduzem, mesmo quando a quantidade de amido é grande.

Quando se está tratando de ângulo de repouso deve-se saber que quanto menor o seu valor melhor o fluxo correspondente. Os resultados desse parâmetro foram obtidos após análise no Granulate Tester, mesmo equipamento utilizado para análise de fluxo. Para o teste de ângulo de repouso foi utilizada a abertura de funil de 10mm.

Ao analisar os resultados de ângulo de repouso, observa-se que há 4 resultados mais interessantes: experimentos 03, 04, 08 e 13 (40,2°; 40,4°; 39,1° e 40,8°, respectivamente). Os experimentos 04, 08 e 13 também tiveram os melhores resultados de fluxo em pelo menos uma das aberturas testadas. O experimento 03 apresentou os piores resultados de fluxo, mas teve um bom resultado de ângulo de repouso.

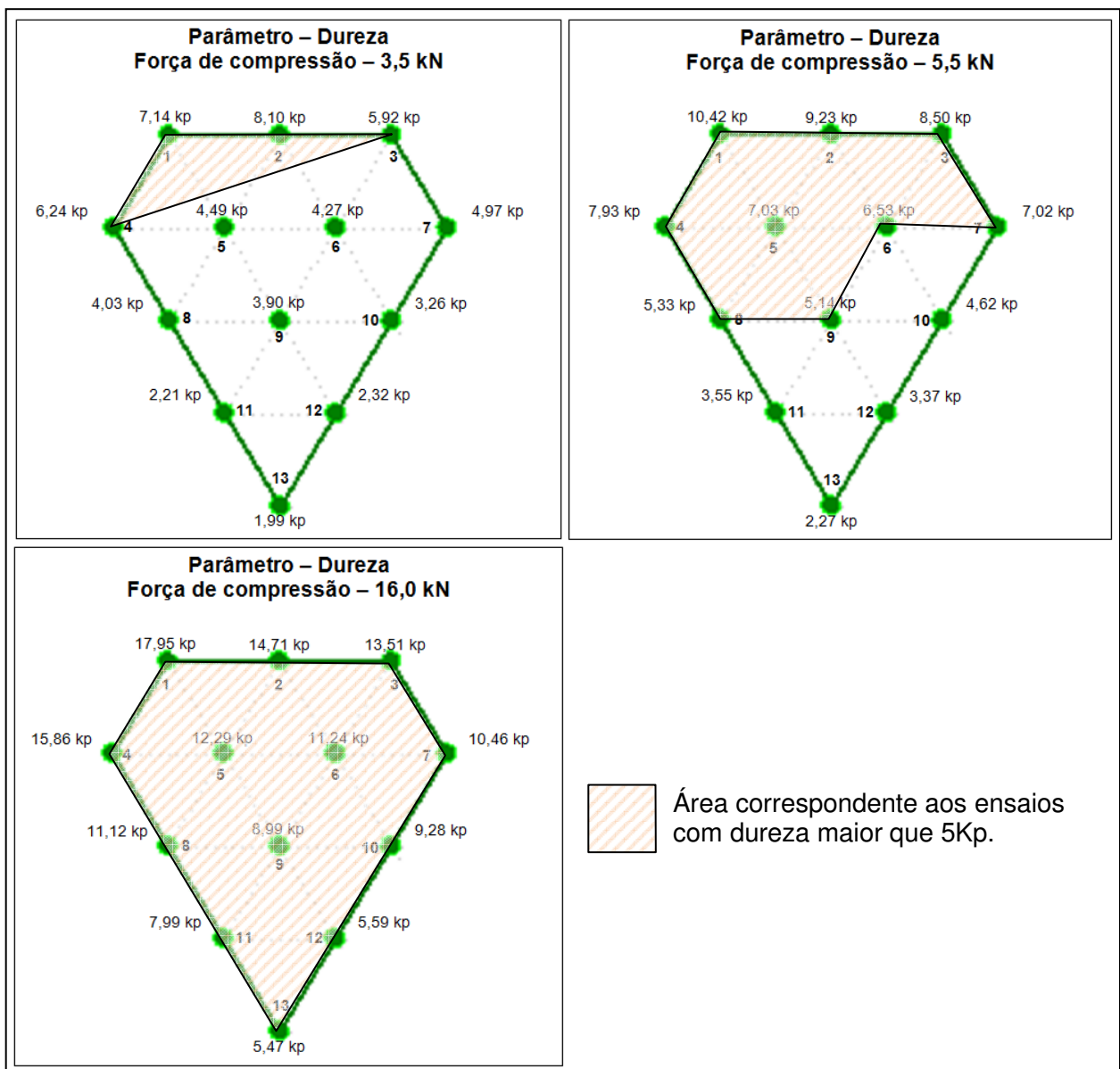
Com relação aos resultados de densidade é visível que há um aumento das densidades aparente e batida observando os valores na ordem de experimentos de 1 a 13; logo, com a redução da celulose há o aumento das densidades. Além disso, nas formulações em que as quantidades de amido e fosfato são iguais as densidades aparente e batida são maiores.

A razão de Hausner (RH) e o índice de compressibilidade (IC) são calculados utilizando os volumes iniciais e finais obtidos na análise de densidade e são usados para avaliar o fluxo das amostras. A avaliação é realizada correlacionando o resultado com a classificação do material (Tabela 3). Fazendo a relação entre os resultados, todos foram classificados entre fluxo razoável, aceitável e pobre. Porém, a classificação de fluxo pobre é dada apenas ao experimento 02. Os demais permanecem entre razoável e aceitável.

5.2.3. Resultados da primeira fase no diagrama ternário

Para facilitar a visualização dos resultados, estes foram separados por força de compressão e dispostos em diagramas ternários, representados apenas pelos pontos de interesse. Desta forma é possível observar e delimitar as áreas de interesse dentro do diagrama.

Figura 29: Representação das áreas onde a dureza alcançou valores acima de 5 kp em cada uma das condições preestabelecidas (áreas hachuradas).



Os primeiros resultados mostrados no diagrama foram os de dureza (Figura 29). Assim, definiu-se 5 kp como dureza mínima desejada. Da mesma forma como na fase anterior, comprimidos com dureza inferior apresentaram quebra ou desgaste durante os ensaios. Desse modo, delimitou-se a área a ser estudada dentro dos diagramas (área hachurada da Figura 29).

É importante deixar claro que qualquer outro valor de dureza pode ser escolhido, caso seja necessário. Porém, nesse momento optou-se por esse valor por conta das justificativas já apresentadas.

Como esperado, quanto maior a força de compressão maior a dureza obtida nos comprimidos. Logo, a área delimitada aumenta de acordo com o aumento da força de compressão, chegando ao ponto de representar todos os experimentos (condição de 16 kN).

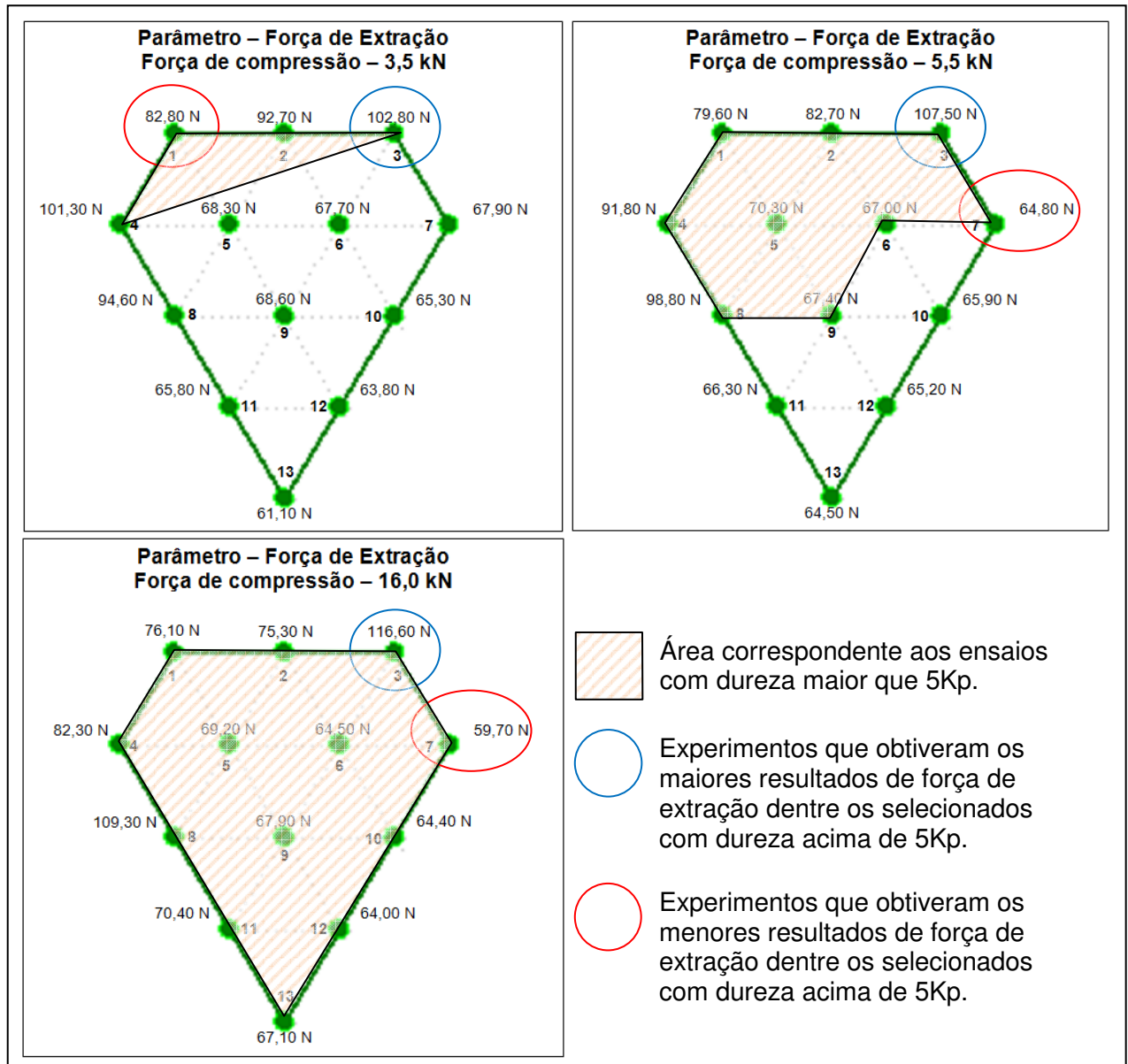
Da mesma forma como foi feito com a dureza, os resultados de força de extração foram colocados no digrama ternário e, em conjunto com estes, foram colocadas as áreas delimitadas dos gráficos de dureza.

Os resultados de força de extração nas três condições de força de compressão estão na Figura 30. Ainda nesta última estão selecionados (área hachurada) os experimentos tidos como ideais no parâmetro dureza (Figura 29).

É simples pensar que a formulação com melhores características de lubrificação seria aquela com menor força de extração, como foi mostrado no estudo de realizado por Aoshima e colaboradores (2004), uma vez que uma força de extração alta demonstra que o comprimido está com dificuldades para ser extraído da matriz que é ocasionado, na maioria das vezes, por falta de lubrificação. Isso pode provocar danos aos comprimidos que podem chegar até a quebra do mesmo.

Assim, no cotidiano da indústria farmacêutica este pode ser o objetivo. Porém, o objetivo do presente estudo foi encontrar uma formulação capaz de evidenciar as eventuais diferenças entre os lubrificantes.

Figura 30: Representação dos resultados de força de extração e das áreas onde a dureza alcançou valores acima de 5 kp em cada uma das condições preestabelecidas (áreas hachuradas)..



Fato interessante pode ser observado dentre os resultados. Ao analisar uma mesma formulação nas três condições as forças de extração são praticamente iguais (com variações de 10%) ou há uma ligeira redução com o aumento da força de compressão. Porém, nas três formulações que possuem o maior quantitativo de fosfato de cálcio diidratado (30%) a força de extração aumenta com o aumento da força de compressão. Isso se deve ao fato do fosfato de cálcio diidratado ser um material de característica quebradiça. Como já foi dito neste trabalho, durante o

processo de compressão na presença de materiais quebradiços as partículas fragmentam-se gerando novas superfícies não lubrificadas, provocando uma redução do efeito dos lubrificantes (EBBA *et al.*, 2001). Essas áreas não lubrificadas podem estar em contato com a parede da matriz, gerando uma maior força de extração. Ao aumentar a porcentagem desse material na formulação, essas áreas não lubrificadas também aumentam, tornando-se significativas no valor de força de extração daquele determinado comprimido. Quanto maior a força de compressão, maior a deformação e mais áreas não lubrificadas são formadas. Logo, é necessária uma maior força de extração.

Frente aos resultados obtidos de força de extração, decidiu-se por escolher as formulações com o menor e o maior resultado de força de extração para avaliação do comportamento dos lubrificantes nas duas condições extremas. Assim, na condição de força de compressão de 3,5 kN, onde o número de experimentos com dureza acima de 5 kp é pequeno, o menor resultado de força de extração obtido foi no experimento número 1 (82,80 N) e o maior, no experimento número 3 (102,80 N). Para a condição de 5,5 kN, onde o número de ensaios com resultados de dureza acima de 5 kp é maior, o menor resultado de força de extração obtido foi no experimento número 7 (64,80 N) e o maior resultado foi no experimento número 3 (107,50 N). E, por último, na condição de 16,0 kN, onde a área de experimentos com dureza acima de 5 kp representa toda aquela a ser estudada, os experimentos com o menor e o maior resultado de força de extração foram os mesmos da condição anterior, experimentos números 7 (59,70 N) e 3 (116,60 N), respectivamente.

Assim, os valores de maior e menor força de extração permaneceram do lado direito das figuras no digrama ternário, ou seja, o lado onde todos os experimentos não possuem fosfato de cálcio diidratado. Sendo que a maior força foi encontrada na formulação 3 (80% celulose e 20% amido) e a menor na formulação 7 (70% de celulose e 30% de amido). A exceção a essa afirmativa está nos experimentos da primeira condição de força de compressão (3,5 kN), onde, entre os experimentos com dureza maior que 5 Kp (área reduzida frente às demais condições), o experimento que obteve o menor valor de força de extração foi a formulação de número 1 (80% de celulose e 20% de fosfato).

Além dos dados já analisados, outros dois parâmetros que também foram extraídos dos lotes fabricados devem ser avaliados: o trabalho efetivo e perda de trabalho da compressão principal.

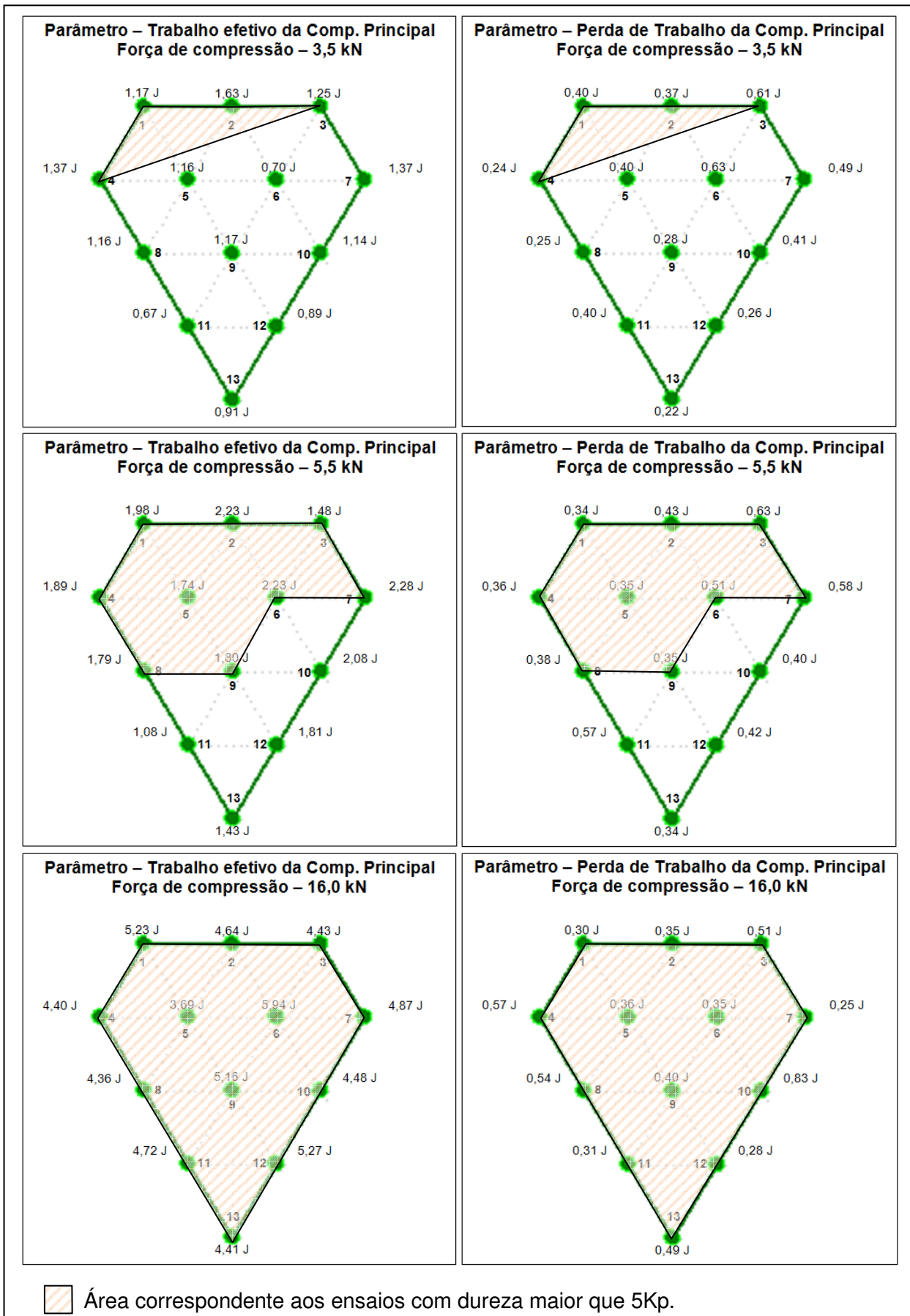
Como foi dito no item 1.7, onde foram discutidas as propriedades mecânicas dos materiais, mais especificamente na Figura 8, foi mostrado o triângulo ABC, que representa o trabalho total desempenhado pelo equipamento durante a compressão. Na mesma figura, ainda são mostradas as energias fornecidas durante o processo de formação do comprimido. Com isso, pode-se correlacionar o trabalho efetivo com a energia E2, ou seja, aquela energia necessária para a formação do comprimido; e a perda de trabalho com as energias E1 e E3, que seria aquela que foi perdida durante o processo.

O *software* galênico da compressora rotativa Fette 102i fornece as informações de trabalho total, trabalho efetivo e perda de trabalho, onde o trabalho total é soma entre o trabalho efetivo e a perda de trabalho.

Assim, para esses parâmetros, o melhor resultado que pode ser esperado de uma formulação é aquele onde a perda de trabalho é zero. Neste caso pode-se dizer que toda a energia aplicada foi utilizada para a formação do comprimido, sem que houvesse perdas durante o processo.

Dito isso, pode-se avaliar os resultados obtidos nos experimentos fabricados, onde a melhor formulação será aquela com a menor perda de trabalho (Figura 31).

Figura 31: Representação dos resultados de trabalho efetivo e perda de trabalho realizados pela compressão principal e as áreas onde a dureza alcançou valores acima de 5 kp em cada uma das condições preestabelecidas (áreas hachuradas)..



Porém, ao analisar a Figura 31 não foi possível obter conclusões significativas com os dados apresentados, já que os resultados de trabalho efetivo e perda de trabalho estão mostrados separadamente. Logo, foram realizados os cálculos das porcentagens da perda de trabalho frente ao trabalho total. Sendo que o trabalho total é a soma do trabalho efetivo mais a perda de trabalho. Os resultados são mostrados na Tabela 9 e na Figura 32.

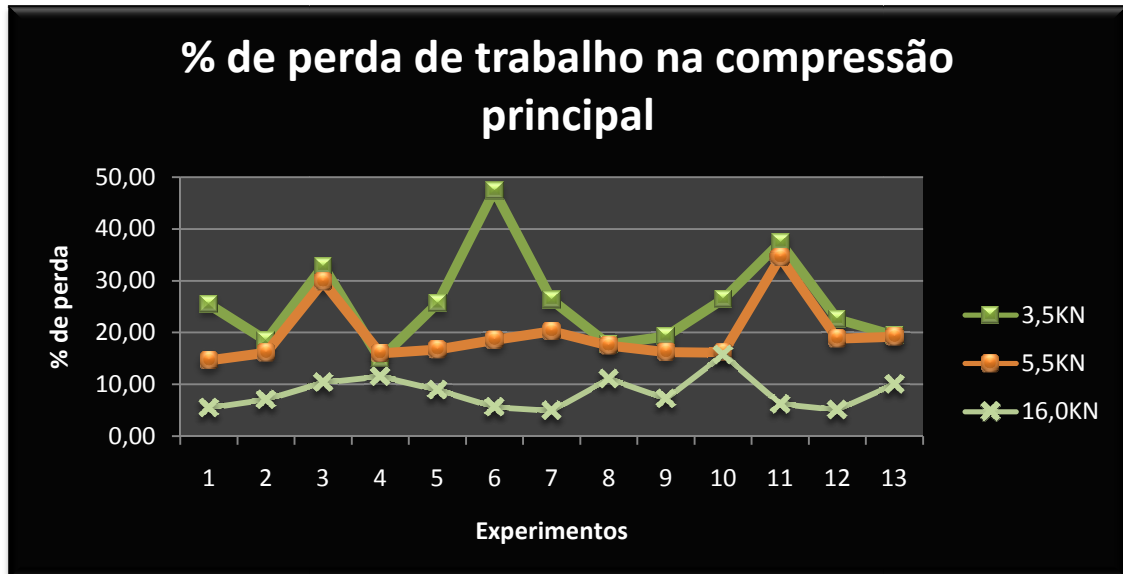
Tabela 9: Resultados de trabalho efetivo, perda de trabalho e % perda de trabalho frente ao trabalho total dos experimentos da primeira fase

Ensaio	3,5 kN			5, 5kN			16,0 kN		
	TE	Perda	% perda	TE	Perda	% perda	TE	Perda	% perda
1	1,17 J	0,40 J	25,48	1,98 J	0,34 J	14,66	5,23 J	0,30 J	5,42
2	1,63 J	0,37 J	18,50	2,23 J	0,43 J	16,17	4,64 J	0,35 J	7,01
3	1,25 J	0,61 J	32,80	1,48 J	0,63 J	29,86	4,43 J	0,51 J	10,32
4	1,37 J	0,24 J	14,91	1,89 J	0,36 J	16,00	4,40 J	0,57 J	11,47
5	1,16 J	0,40 J	25,64	1,74 J	0,35 J	16,75	3,69 J	0,36 J	8,89
6	0,70 J	0,63 J	47,37	2,23 J	0,51 J	18,61	5,94 J	0,35 J	5,56
7	1,37 J	0,49 J	26,34	2,28 J	0,58 J	20,28	4,87 J	0,25 J	4,88
8	1,16 J	0,25 J	17,73	1,79 J	0,38 J	17,51	4,36 J	0,54 J	11,02
9	1,17 J	0,28 J	19,31	1,80 J	0,35 J	16,28	5,16 J	0,40 J	7,19
10	1,14 J	0,41 J	26,45	2,08 J	0,40 J	16,13	4,48 J	0,83 J	15,63
11	0,67 J	0,40 J	37,38	1,08 J	0,57 J	34,55	4,72 J	0,31 J	6,16
12	0,89 J	0,26 J	22,61	1,81 J	0,42 J	18,83	5,27 J	0,28 J	5,05
13	0,91 J	0,22 J	19,47	1,43 J	0,34 J	19,21	4,41 J	0,49 J	10,00

TE = Trabalho Efetivo % perda = (Perda x 100) / (Perda + TE)

Já desta forma é possível observar que em valores absolutos (Joules) a perda de trabalho entre as condições de força de compressão é muito semelhante. O que aumenta entre elas são os valores de trabalho efetivo com o aumento da força de compressão. Portanto, ao avaliar porcentagem de perda de trabalho nota-se que há um decréscimo com o aumento da força de compressão (FC de 3,5 kN = perda entre 14,91 e 47,37%; FC de 5,5 kN = perda entre 14,66 e 34,55%; FC de 16,0 kN = perda entre 5,05 e 15,63%).

Figura 32: Porcentagem de perda de trabalho na compressão principal dos experimentos da primeira fase.



O aumento da força de compressão faz com que ocorra um menor retorno elástico do material, logo uma menor perda de trabalho é identificada. De acordo com Soares e Petrovick (1999), com o aumento gradativo da força aplicada sobre um material faz com que este se torne cada vez mais plástico e menos elástico. Isso tem uma relação direta com o tempo de contato do punção com o comprimido em formação. Uma vez que a maior força aplicada requer uma menor velocidade de rotação e, portanto, um maior tempo de compactação. Com isso, dá-se maior tempo à acomodação do material e minimização de sua resposta elástica.

Dentre os experimentos realizados na condição de 3,5 kN de força de compressão com dureza maior que 5 kp (área hachurada na Figura 31), a maior perda de trabalho foi observada no experimento 3, enquanto que a menor perda foi no experimento 4. Além de não ter atingido valores de dureza acima de 5 kp, o experimento 6 foi aquele que obteve a maior porcentagem de perda de trabalho de todos os demais, atingindo 47,37%.

Já na condição de 5,5 kN de força de compressão, ao observar a Figura 32, destaca-se o fato dos valores da maioria dos experimentos assemelharem-se muito com os obtidos na condição anterior. As exceções são os experimentos 5, 6 e 7, onde, na mesma condição anterior, observaram-se valores mais altos de porcentagem de perda de trabalho do que na condição de 5,5 kN. Ainda é possível observar que dos experimentos com dureza acima de 5 kp, apenas o experimento 3

obteve resultado próximo a 30% de perda, enquanto que os outros alcançaram valores até 20,28% (experimento 7). E o experimento com menor porcentagem de perda de trabalho foi o número 1.

Na última condição, 16,0 kN de força de compressão, os resultados mantiveram-se abaixo de 15,63%, obtido pelo experimento 10, que foi praticamente o mesmo valor obtido por ele na condição de 5,5 kN. Já aquele com menor porcentagem de perda de trabalho foi o experimento de número 7.

5.2.4. Resumo das formulações eliminadas e as classificadas para a segunda fase dos experimentos

Frente a tudo o que foi discutido dos experimentos testados, é agora salutar fazer um resumo das conclusões obtidas a respeito das formulações nas três condições testadas (Tabela 10).

Assim, é possível observar de maneira mais resumida e direcionada o que os resultados apontaram a respeito dos experimentos. Nota-se que para a condição de força de compressão de 3,5 kN a área a ser trabalhada é muito pequena. Logo, conclui-se que esta condição não seria ideal para ser levada à segunda fase. Sobram então as duas outras condições: 5,5 kN e 16,0 kN.

A força de compressão ajustada para 5,5 kN é uma condição interessante do ponto de vista de um possível desgaste do equipamento, já que não é necessário um grande esforço do mesmo para atingi-la. Entretanto, ao se avaliar os demais parâmetros não foi possível obter boas faixas para estudos comparativamente com a condição de 16,0 kN (Tabela 11).

Como está descrito na Tabela 11, na condição de 16,0 kN é possível trabalhar com uma faixa de dureza mais ampla. Já as forças de extração são muito semelhantes. E a perda de trabalho da condição de 5,5 kN é muito próxima à de 3,5 kN, além da menor porcentagem de perda na condição de 5,5 kN ser próxima à maior perda que os experimentos da condição de 16,0 kN atingiram.

Tabela 10: Resumo das conclusões extraídas a partir dos resultados obtidos nos ensaios da primeira fase

FORÇA DE COMPRESSÃO				
		3,5 kN	5,5 kN	16,0 kN
EXPERIMENTOS		1 (< FE)	1 (< PT)	1
		2	2	2
		3 (> PT)	3 (> FE / > PT)	3 (> FE)
		4 (> FE / < PT)	4	4
		5 (D)	5	5
		6 (D)	6	6
		7 (D)	7 (< FE)	7 (< FE < PT)
		8 (D)	8	8
		9 (D)	9	9
		10 (D / F)	10 (D)	10 (> PT)
		11 (D / F)	11 (D)	11
		12 (D / F)	12 (D)	12
		13 (D / F)	13 (D)	13

FE = Força de extração
PT = Perda de Trabalho
Vermelho = Experimentos inviáveis

D = Inviáveis por conta da sua dureza
F = Inviáveis por conta da sua friabilidade
D / F = Inviáveis por conta da sua dureza e friabilidade

Tabela 11: Comparativo entre as faixas de resultados obtidos nas condições de 5,5 kN e 16,0 kN de força de compressão

PARÂMETROS	FORÇA DE COMPRESSÃO	
	5,5 kN	16,0 kN
Dureza	5,24 a 10,42 kp	5,47 a 17,95 kp
Força de Extração	64,80 a 91,80 N	59,70 a 82,30 N
Perda de Trabalho	14,66 a 29,86%	4,88 a 15,63%

Partindo de todas as observações aqui apontadas, seria mais interessante escolher dentre os experimentos da condição de 16,0 kN, dentre os quais destacam-se os de número 3 e 7 por alguns motivos:

- ambos possuem dureza média da condição de 16 kN;

- os dois possuem força de extração máxima e mínima da condição;
- o experimento de número 7 possui a menor perda de trabalho e o número 3 uma perda intermediária da condição;
- coincidentemente, ambos não possuem fosfato de cálcio diidratado na formulação, o que gera uma economia de material.

Enfim, de uma forma geral, esses foram os dois experimentos que apresentaram os resultados mais interessantes para o estudo dos lubrificantes na segunda fase deste trabalho; logo, essas duas formulações foram as escolhidas.

Para fins de não haver confusões futuras com as formulações das demais fases deste trabalho e facilitar a leitura do texto posteriormente, doravante será chamada a formulação 3 de base 03 e a formulação 7 de base 07.

5.2.5. Resultados da primeira fase: comparativo entre o algoritmo D-Optimal e KS

Após submeter as formulações a serem estudadas nesse trabalho aos algoritmos D-Optimal e KS, esses apontam os experimentos mais significativos para cada um deles. Assim como já foi dito anteriormente, o algoritmo D-Optimal selecionou os experimentos 1, 2, 3, 4, 5, 9, 11 e 12 como mais significativos. Já o KS selecionou 1, 2, 3, 4, 5, 6, 9 e 13.

Assim, foram realizadas duas regressões lineares: uma com os experimentos selecionados pelo algoritmo D-Optimal e outra pelo KS, com o intuito de avaliar qual dos dois seria o mais indicado para este caso.

Da mesma forma como foi realizado por Pickler (2010), a regressão linear foi utilizada para obter o modelo, a partir do qual poderia ser preditos os valores teóricos de todas as possíveis formulações dentro do intervalo escolhido, mesmo daqueles que não foram realizados experimentalmente. Esta regressão seguiu o seguinte modelo:

$$Y = (b_1x_1) + (b_2x_2) + (b_3x_3) + (b_{12}x_1x_2) + (b_{13}x_1x_3) + (b_{23}x_2x_3) + (b_{123}x_1x_2x_3)$$

Equação (8)

Assim, através deste modelo matemático foi possível obter os valores teóricos e compará-los aos valores obtidos nos experimentos. Ambos os valores de cada um dos experimentos foram dispostos nos diagramas ternários. Cada diagrama é seguido por uma tabela, onde são dispostas as diferenças entre os valores teóricos e práticos. Ainda nesta tabela, utilizou-se um artifício matemático para extrair o valor absoluto de cada resultado. Assim, cada diferença foi elevada ao quadrado e extraída a raiz quadrada do somatório de todos os resultados. O modelo que obtivesse o menor coeficiente, D-Optimal ou KS, seria o de menor diferença entre os valores teóricos e práticos, logo seria o melhor algoritmo para ser utilizado neste caso.

Os diagramas e as tabelas estão no Apêndice E e na Tabela 12 a seguir, na qual é apresentado um resumo com todos os resultados obtidos no somatório do quadrado das diferenças.

Tabela 12: Resultados dos somatórios dos quadrados das diferenças entre os resultados práticos e teóricos obtidos pelos experimentos selecionados pelos algoritmos D-Optimal e KS

FC	D-Optimal				KS			
	Dureza	FE	TE	PT	Dureza	FE	TE	PT
3,5 kN	0,470	19,820	0,006	0,002	0,030	4,020	0,023	0,009
5,5 kN	0,098	1,625	0,006	zero	0,067	1,156	0,162	zero
16,0 kN	0,302	3,362	0,968	zero	0,002	9,020	0,079	zero
Subtotal	0,870	24,807	0,980	0,002	0,099	14,600	0,264	0,009
		26,659				14,972		
Total		$\sqrt{26,659} = 5,163$				$\sqrt{14,972} = 3,869$		

FC = Força de Compressão
 TE = Trabalho Efetivo
 FE = Força de Extração
 PT = Perda de Trabalho

Frente aos resultados mostrados na Tabela 12 o desempenho dos algoritmos é muito semelhante; portanto, não haveria uma grande diferença na utilização de um ou outro. Apesar da pequena diferença, o algoritmo que teve o menor valor entre os

somatórios de todas as diferenças foi o KS. Logo, para fins deste estudo, este será utilizado como o mais indicado para este caso.

5.3. Segunda Fase

Foram realizados os ensaios da segunda fase dos experimentos utilizando as duas formulações escolhidas na primeira fase: formulação 3 (base 03) e formulação 7 (base 07), na condição de 16 kN de força de compressão para cada um dos 7 lubrificantes selecionados para o estudo. Logo, foram produzidos 14 lotes de acordo com a Tabela 13.

A quantidade de lubrificante utilizada para todos os lotes foi 1%, a mesma empregada nos experimentos da primeira fase.

Tabela 13: Formulações utilizadas durante a segunda fase dos estudos

Ensaio	Formulação (1ª Fase)	Informações dos Lubrificantes		
		Lubrificante	Fabricante	Lote
1	Base 03	Estearato de Magnésio	Fabricante 2	MGS L0065
2	Base 03	Estearato de Sódio	Fabricante 2	NAS L0031
3	Base 03	Estearato de Zinco	Fabricante 2	L0170
4	Base 03	Estearil Fumarato de Sódio	Fabricante 3	SF11822995
5	Base 03	Monoestearato de Glicerila	Fabricante 4	10409
6	Base 03	Estearato de Magnésio	Fabricante 1	57607
7	Base 03	Estearato de Magnésio	Fabricante 1	55339
8	Base 07	Estearato de Magnésio	Fabricante 2	MGS L0065
9	Base 07	Estearato de Sódio	Fabricante 2	NAS L0031
10	Base 07	Estearato de Zinco	Fabricante 2	L0170
11	Base 07	Estearil Fumarato de Sódio	Fabricante 3	SF11822995
12	Base 07	Monoestearato de Glicerila	Fabricante 4	10409
13	Base 07	Estearato de Magnésio	Fabricante 1	57607
14	Base 07	Estearato de Magnésio	Fabricante 1	55339

Em alguns lotes fabricados nesta fase foram necessárias alterações de parâmetros para tornar possível a sua fabricação. Nesses casos, a força de compressão e/ou peso dos comprimidos formados apresentavam variações que ultrapassavam os limites de aceitabilidade utilizados nos ensaios da primeira fase.

Frente ao problema apresentado decidiu-se por interferir minimamente no processo, sem promover uma alteração muito grande para não comprometer o objetivo dos ensaios. É importante lembrar que antes de realizar qualquer alteração nos parâmetros todas as tentativas de novos ajustes de peso e força de compressão eram realizadas. Assim, quando não era possível a compressão nos parâmetros nos quais foram conduzidos os ensaios da primeira fase seguia-se a seguinte ordem de alterações no processo:

1. Aumento dos valores de aceitabilidade: parâmetro 7 (porcentagem de variação máxima aceitável da força de compressão), parâmetro 8 (desvio padrão relativo aceitável da força de compressão) e parâmetro 9 (variação máxima do desvio padrão relativo da força de compressão aceitável). Os valores desses parâmetros originalmente eram de 15, 20 e 25%, respectivamente. Quando aumentados passaram para 25, 40 e 45%, na mesma ordem (Experimento 3).
2. Quando mesmo com o aumento dos valores não era possível a fabricação do lote, lançava-se mão da redução da velocidade do distribuidor de pós, que tinha sido estipulado em 14 rpm, para 10 rpm (Experimentos: 2, 4, 5, 11 e 12).
3. Por último, reduzia-se a força de compressão da condição estabelecida de 16 kN para 5,5 kN. Apenas o experimento número 9 passou pelas condições 1 e 2, chegando ao ponto de necessitar da redução da força de compressão preestabelecida para tornar possível a sua fabricação.

5.3.1. Resultados de controle em processo

Fabricados os experimentos da segunda fase, foram retiradas amostras da mistura final e dos comprimidos obtidos (início, meio e final de compressão) para serem analisados. Os resultados de peso médio, friabilidade e dureza estão na Tabela 14.

Tabela 14: Resultados das análises de peso médio, friabilidade e dureza dos experimentos da segunda fase

Ensaio	Peso médio (mg)				Friabilidade (%)				Dureza (kp)				
	Início	Meio	Final	Média	Início	Meio	Final	Média	Início	Meio	Final	Média	
Base 03	01	200,1	199,9	201,0	200,3	0,38	0,34	0,21	0,31	6,24	6,19	7,31	6,58
	02	200,4	202,0	199,8	200,7	0,03	0,01	0,06	0,03	11,93	12,02	13,04	12,33
	03	202,3	202,9	201,4	202,2	0,24	zero	0,02	0,09	7,15	6,80	7,78	7,24
	04	199,0	200,6	199,9	199,8	zero	0,03	0,04	0,02	20,98	20,86	22,53	21,46
	05	195,7	203,2	201,5	200,1	zero	zero	zero	zero	35,31	37,51	36,91	36,58
	06	203,5	203,5	204,2	203,7	zero	zero	zero	zero	15,99	15,91	20,33	17,41
	07	202,2	203,0	202,9	202,7	zero	zero	0,03	0,01	15,74	14,36	18,34	16,15
	08	201,9	202,4	203,9	202,7	0,54	0,68	0,49	0,57	4,87	4,16	4,81	4,61
	09	203,0	202,7	202,7	202,8	0,91	0,77	0,20	0,63	5,04	4,98	6,77	5,60
Base 07	10	202,8	204,8	204,6	204,1	0,46	0,43	0,38	0,42	4,93	4,94	5,63	5,17
	11	203,9	202,4	202,8	203,0	zero	0,03	0,03	0,02	16,91	16,07	17,20	16,73
	12	198,7	199,5	200,3	199,5	zero	zero	0,01	zero	30,10	29,17	29,49	29,59
	13	200,4	199,8	200,0	200,1	zero	zero	zero	zero	13,05	12,12	13,87	13,01
	14	205,2	203,2	205,0	204,5	zero	zero	zero	zero	14,20	12,81	16,33	14,45

Comparando os pesos médios obtidos nos lotes, todos permaneceram dentro da faixa aceitável para comprimidos de 200 mg, que é de $\pm 5\%$ (190 a 210 mg). Porém, alguns lotes que tiveram variações de peso e/ou de dureza durante a compressão apresentaram comprimidos individualmente fora da faixa de $\pm 5\%$, mas dentro da faixa aceitável de variação de peso individual: $\pm 7,5\%$ (185 a 215 mg). Apenas a formulação 14 apresentou um comprimido fora desta última, que é aceitável de acordo com a FB5ed (Anexo D).

A maioria dos resultados de friabilidade permaneceu em 0 (zero) ou próximos a esse valor. Os lotes com dureza próximos a 5kp tiveram maior desgaste, logo, maiores valores de friabilidade.

O lote correspondente à formulação de número 9 foi aquele que teve o maior desgaste. Uma vez que para a fabricação deste lote foi necessária a utilização de força de compressão de 5,5 kN, já era esperado obter uma dureza menor do que os demais, um maior desgaste e maior friabilidade, principalmente frente ao lote de número 2 que é idêntico, porém fabricado com a base 03.

Observando os resultados de dureza obtidos é possível notar que há uma redução dos valores quando comparados os lotes que utilizaram a base 03 e os seus respectivos que utilizaram a base 07. A redução permaneceu entre 20 e 30% aproximadamente, com exceção da comparação entre as formulações 2 e 9, e 7 e 14. No primeiro caso é devido também à redução da força de compressão de 16,0 kN para 5,5 kN que influencia diretamente a dureza dos comprimidos, alcançando a diferença de quase 55% entre os valores. Para os resultados das formulações 7 e 14 a diferença foi menor, 10%, devido à grande variação ocorrida durante a compressão da formulação 14.

Tabela 15: Comparativo entre os resultados de dureza dos experimentos da segunda fase

Ensaio (Base 03)	Resultados	Ensaio (Base 07)	Resultados	Diferença	% Diferença¹
01	6,58 kp	08	4,61 kp	1,97 kp	29,89%
02	12,33 kp	09	5,60 kp	6,73 kp	54,61%
03	7,24 kp	10	5,17 kp	2,08 kp	28,67%
04	21,46 kp	11	16,73 kp	4,73 kp	22,04%
05	36,58 kp	12	29,59 kp	6,99 kp	19,11%
06	17,41 kp	13	13,01 kp	4,40 kp	25,25%
07	16,15 kp	14	14,45 kp	1,70 kp	10,53%

¹ Porcentagem calculada com relação aos resultados de maior valor como base, ou seja, dos experimentos que utilizaram a formulação 3 da primeira fase.

Ainda com relação à dureza dos comprimidos, o que mais chama a atenção é a grande diferença entre os valores com a simples troca de lubrificantes. Comparando apenas formulações que utilizaram estearato de magnésio de lotes diferentes (números 01, 06 e 07 – base 3; 08, 13 e 14 – base 7) já é notória essa diferença. Enquanto aquela que usa estearato de magnésio do fabricante 2 (formulação 01) alcançou 6,58 kp, as que utilizaram o fabricante 1, formulações 06 e 07, alcançaram valores entre 17,41 e 16,15 kp, respectivamente. Entre as formulações que utilizaram a base 07, a que utilizou estearato de magnésio do fabricante 2, formulação 08, teve dureza de 4,61 kp, já as que utilizaram estearato de magnésio do fabricante 1, formulações 13 e 14, alcançaram 13,01 e 14,45 kp.

De uma forma geral, essa redução de dureza comparativamente entre as formulações na base 03 e base 07 já era de ser esperada, uma vez que a quantidade de celulose na base 03 é maior.

Entre os tipos de estearato também há uma grande diferença, mesmo sendo todos estes de um mesmo fabricante. Todos eles influenciam negativamente na compressibilidade do material, porém, o de sódio é aquele que influencia menos negativamente na compressibilidade dos materiais. Este último material apresentou vários problemas durante a compressão. No processo de fabricação da formulação 2 houve uma grande dificuldade de ajuste do equipamento de compressão, sendo necessária redução da velocidade do distribuidor de pós para diminuir a variação. Já na formulação 9, também fabricada com estearato de sódio, mesmo utilizando-se dos ajustes e da redução da velocidade do distribuidor de pós não foi possível comprimir utilizando força de compressão de 16,0 kN.

As formulações que utilizaram o estearil fumarato de sódio e o monoestearato de glicerila tiveram durezas muito altas, principalmente tratando-se de comprimidos de 7,5 mm com peso médio de 200 mg. Utilizando a base 03, o estearil obteve 21,46 kp de dureza e o monoestearato 36,58 kp. Já utilizando a base 07, o estearil obteve 16,73 kp e o monoestearato 29,59 kp.

Assim, nota-se que o estearil fumarato de sódio e o monoestearato de glicerila são os lubrificantes que menos influenciam negativamente na compressibilidade dos materiais. E como será visto a seguir, durante as análises de fluxo, corroborando com esse resultado obtido, estes materiais estão entre as piores características de fluxo.

O contrário deste caso aconteceu com o estearato de magnésio do fabricante 2, onde este influenciou mais negativamente na compressibilidade dos comprimidos, fazendo com eles obtivessem resultados de dureza inferiores quando comparados com os comprimidos fabricados com estearatos de magnésio do fabricante 1. Essa influência negativa pode estar ligada a uma superlubrificação das partículas, impedindo a sua coesão. Já não existe essa diferença entre os lotes estudados do próprio fabricante 1.

Tabela 16: Resultados das análises de dureza e desintegração dos experimentos da segunda fase

Ensaio	Desintegração			Dureza (kp)				
	Início	Meio	Final	Início	Meio	Final	Média	
01	1'12" – 1'30"	45" – 1'30"	1' – 1'45"	6,24	6,19	7,31	6,58	
02	3' – 4'	3'20" – 4'	2'50" – 8'30"	11,93	12,02	13,04	12,33	
Base 03	03	1'15" – 2'25"	1'30" – 2'25"	1'20" – 2'25"	7,15	6,80	7,78	7,24
	04	11' – 15'10"	7'30" – 15'	11'40" – 18'	20,98	20,86	22,53	21,46
	05	6'25" – 10'	2'55" – 10'20"	1'10" – 10'35"	35,31	37,51	36,91	36,58
	06	2'30" – 3'30"	1'25" – 3'05"	2'40" – 4'05"	15,99	15,91	20,33	17,41
	07	2'30" – 2'50"	2'30" – 4'	2'40" – 3'40"	15,74	14,36	18,34	16,15
	08	1'15" – 2'	1'20" – 2'	1'15" – 1'45"	4,87	4,16	4,81	4,61
	09	57" – 3'05"	1'09" – 3'55"	2' – 3'51"	5,04	4,98	6,77	5,60
Base 07	10	57" – 2'10"	4' – 2'10"	1'43" – 2'20"	4,93	4,94	5,63	5,17
	11	5'40" – 8'12"	4'37" – 7'05"	4'43" – 7'17"	16,91	16,07	17,20	16,73
	12	6'57" – 8'	2'53" – 8'47"	2'50" – 8'30"	30,10	29,17	29,49	29,59
	13	2'55" – 3'30"	1'40" – 3'25"	2'40" – 4'05"	13,05	12,12	13,87	13,01
	14	3' – 12'30"	5'40" – 14'50"	7'16" – 13'55"	14,20	12,81	16,33	14,45

Como a dureza dos comprimidos é um dos resultados mais importantes para o estudo, decidiu-se por tabelar os resultados de desintegração, espessura e força tênsil em conjunto com os resultados de dureza para facilitar a comparação dos mesmos. Assim, na Tabela 17 estão dispostos os resultados de dureza e desintegração dos experimentos da segunda fase.

A desintegração está ligada a vários fatores, dentre eles a dureza e quantidade de lubrificantes. O aumento da dureza, de uma forma geral, torna o comprimido mais coeso e menos susceptível à penetração da água, logo há um aumento do tempo de desintegração. De uma forma geral, lubrificantes são materiais hidrofóbicos e, desta forma, a sua maior concentração em uma formulação também torna a matriz mais hidrofóbica, aumentando o tempo de desintegração (LATE *et al.*, 2009). Por conta de serem hidrofóbicos, todos os lubrificantes estudados são classificados segundo a FB5ed como praticamente insolúveis ou insolúveis em água (1 parte para 10.000 ou mais a 20°C). Porém, dentre eles o mais hidrofóbico é o estearil fumarato de sódio, chegando a 1 parte para 20.000 apenas acima de 25°C (ROWE *et al.*, 2009).

Isso corrobora com os resultados obtidos nos ensaios de desintegração. Em geral, quanto maior a dureza obtida maior foi o tempo de desintegração. A exceção para isso foi o estearil fumarato de sódio, que obteve os maiores tempos de desintegração das formulações fabricadas na base 03, apesar de não ter alcançado os maiores resultados de dureza, posição ocupada pelo monoestearato de glicerila. Já nos lotes que utilizaram a base 07, o estearil fumarato de sódio aproximou-se dos resultados de desintegração do monoestearato de glicerila, uma vez que nesta base há mais amido parcialmente pré-gelatinizado, o qual também auxilia na desintegração.

Ainda falando dos lotes fabricados na base 07, outro resultado interessante de ser comparado foi a diferença dos tempos de desintegração entre os dois estearatos de magnésio do fabricante 1. Enquanto o lote 57607 teve resultados com mínimo de 1'40" e máximo de 4'05", o lote 55339 teve mínimo de 3' e máximo de 14'50", mesmo com durezas muito próximas. Já na base 03 não houve essa diferença.

Outro resultado importante obtido foi de espessura que está totalmente ligada à dureza. Quando relacionados esses dois resultados é obtida a força tênsil dos comprimidos. Como já foi dito neste trabalho, quanto maior a dureza, menor será a espessura do comprimido e maior a força tênsil (Tabela 17).

Observando a Tabela 17 nota-se que a maior dureza dentre os resultados, obtida pela formulação 5 na base 03, teve a menor espessura, logo, a maior força tênsil. De outro modo, a formulação com a menor dureza obteve também uma

espessura alta (segunda maior, com exceção da formulação 9, que precisou ser fabricada com 5,5 kN de força de compressão), e teve a menor força tênsil.

Tabela 17: Resultados das análises de dureza, espessura e força tênsil dos experimentos da segunda fase

Ensaio	Dureza (kp)				Espessura (mm)				Força tênsil (MPa)				
	Início	Meio	Final	Média	Início	Meio	Final	Média	Início	Meio	Final	Média	
Base 03	01	6,24	6,19	7,31	6,58	3,49	3,66	3,37	3,51	1,51	1,44	1,82	1,59
	02	11,93	12,02	13,04	12,33	3,46	3,44	3,28	3,39	3,45	3,13	4,19	3,59
	03	7,15	6,80	7,78	7,24	3,48	3,47	3,44	3,46	1,73	1,65	1,90	1,76
	04	20,98	20,86	22,53	21,46	3,38	3,36	3,35	3,36	2,97	3,01	3,27	3,08
	05	35,31	37,51	36,91	36,58	3,19	3,28	3,27	3,25	9,31	9,60	9,50	9,47
	06	15,99	15,91	20,33	17,41	3,52	3,53	3,37	3,47	3,84	3,81	5,07	4,24
	07	15,74	14,36	18,34	16,15	3,41	3,40	3,38	3,40	3,88	3,55	4,56	4,00
	08	4,87	4,16	4,81	4,61	3,53	3,57	3,52	3,54	1,16	0,98	1,15	1,10
	09	5,04	4,98	6,77	5,60	3,78	3,77	3,75	3,77	1,12	1,11	1,52	1,25
Base 07	10	4,93	4,94	5,63	5,17	3,54	3,59	3,58	3,57	1,17	1,16	1,32	1,22
	11	16,91	16,07	17,20	16,73	3,42	3,41	3,41	3,41	4,16	3,95	4,24	4,12
	12	30,10	29,17	29,49	29,59	3,30	3,28	3,28	3,29	7,66	7,47	7,56	7,56
	13	13,05	12,12	13,87	13,01	3,44	3,42	3,40	3,42	3,19	2,98	3,43	3,20
	14	14,20	12,81	16,33	14,45	3,34	3,32	3,33	3,33	5,29	5,28	5,70	5,42

Outros resultados também de grande importância para a avaliação dos lubrificantes são as análises de fluxo e outras relacionadas, como ângulo de repouso, densidades, RH e IC. Estes resultados estão na Tabela 18.

Comparando os resultados de fluxo, os melhores resultados foram obtidos pela formulação 2 (que utiliza estearato de sódio na base 03), onde esta teve os menores tempos de escoamento em todas as três aberturas analisadas. A mesma formulação na base 07 teve um acréscimo pequeno, de 10% aproximadamente, nas aberturas de 10 e 11,3 mm. Já na abertura de 8 mm o aumento foi acima de 40%.

Por outro lado, a formulação 12 (que utiliza monoestearato de glicerila na base 07) teve o pior conjunto de resultados nas três condições, sendo que na

abertura de 10 e 11,3mm ela obteve os piores resultados dentre as demais. Para a abertura de 8 mm o pior resultado foi a formulação 4 (que utiliza estearil fumarato de sódio na base 03).

Tabela 18: Resultados das análises de fluxo, ângulo de repouso, densidades aparente e batida, índice de compressibilidade e razão de Hausner dos lotes da segunda fase

Ensaio	Fluxo (seg./100g)						Ângulo de repouso		Dens. Aparente	Dens. Batida	RH	IC
	8mm Vel.1	DPR	10mm Vel.1	DPR	11.3mm Vel.1	DPR	(°)	DPR	(g/mL)	(g/mL)		
01	49,7	2,10	26,5	6,80	19,7	6,60	40,2	1,14	0,42	0,55	1,33	25
02	46,9	4,56	19,3	1,59	17,7	5,65	44,0	2,69	0,42	0,55	1,33	25
03	54,8	1,28	29,9	0,39	19,8	4,13	43,0	2,34	0,42	0,53	1,26	21
04	74,6	5,05	30,2	1,83	22,6	4,99	45,0	2,83	0,37	0,50	1,35	26
05	56,5	5,87	30,1	8,64	23,1	7,66	41,4	0,56	0,40	0,53	1,32	24
06	50,8	6,10	26,2	11,64	21,2	14,12	42,6	3,88	0,42	0,55	1,33	25
07	64,7	6,37	28,9	4,03	18,0	8,04	43,8	1,52	0,40	0,50	1,25	20
08	47,4	9,12	26,3	2,53	19,1	3,07	41,5	1,58	0,44	0,55	1,28	22
09	66,5	7,05	21,0	4,10	19,5	23,2	45,6	1,21	0,44	0,59	1,35	26
10	65,3	6,98	32,8	8,40	23,7	5,18	42,6	1,02	0,42	0,55	1,33	25
11	67,5	7,55	34,7	9,13	26,0	2,12	44,1	0,92	0,40	0,55	1,39	28
12	71,3	7,84	49,9	3,65	32,3	16,87	42,8	1,68	0,40	0,53	1,32	24
13	52,2	12,90	42,0	21,36	26,0	7,76	42,8	4,60	0,42	0,53	1,26	21
14	59,8	5,50	29,5	17,45	20,2	19,04	43,6	4,36	0,40	0,53	1,32	24

Os valores estão coloridos de acordo com o parecer de fluxo correspondente da seguinte forma: Razoável, aceitável e pobre. Formulações realizadas na Base 03 e Formulações realizadas na Base 07.

De uma forma geral os tempos de escoamento das formulações na base 03 são menores do que das suas respectivas formulações na base 07, ou seja, os resultados da formulação que utiliza monoestearato de glicerila na base 03 são menores do que a que utiliza o mesmo lubrificante na base 07. Isso já era de se esperar uma vez que a base 07 utiliza uma maior quantidade de amido parcialmente pré-gelatinizado que possui características de fluxo piores do que a celulose microcristalina 102.

Analisando os resultados de ângulo de repouso, índice de compressibilidade e razão de Hausner é possível observar que a grande maioria das formulações são classificadas como possuidoras de fluxo aceitável de acordo com a USP 32 – NF 27.

Três formulações chegaram a receber classificação de fluxo pobre, sendo que duas estavam bem próximas do limiar para serem classificadas como fluxo aceitável. Outras duas receberam a classificação de fluxo razoável: uma apenas para o ângulo de repouso e outra para o índice de compressibilidade e razão de Hausner. Porém, em ambos os casos os resultados permaneceram próximos à faixa de fluxo aceitável. Com tudo isso é possível concluir que, de uma forma geral, todas as formulações poderiam ser classificadas como de fluxo aceitável, chamando a atenção para a formulação 9, que foi a única que permaneceu em todos os resultados no meio da faixa de fluxo pobre, o que justifica a dificuldade encontrada durante a compressão desse lote.

Já com relação aos resultados de densidade, as formulações na base 03 obtiveram densidade aparente entre 0,37 e 0,42 g/mL, sendo que apenas a formulação 4 (estearil fumarato de sódio) obteve o resultado de 0,37 g/mL, os demais foram 0,40 e 0,42 g/mL. As mesmas formulações tiveram resultados de densidade batida de 0,50 a 0,55 g/mL. Novamente, o menor resultado também foi da formulação 4, porém desta vez acompanhada pela formulação 7 (estearato de magnésio – Fabricante 1 – 55339).

Para as formulações na base 07 os resultados de densidade aparente foram entre 0,40 a 0,44 g/mL. Já os resultados de densidade batida foram entre 0,53 e 0,59 g/mL. Com destaque para a formulação 9, que obteve os maiores resultados de densidade aparente e batida.

Por último, os resultados de força de extração, trabalho efetivo e perda de trabalho obtido nos ensaios dessa fase estão na Tabela 19.

As forças de extração das formulações permaneceram muito semelhantes, com variações muito pequenas entre elas, mesmo nas diferentes bases 03 e 07, e também a formulação 9 que foi comprimida com uma força de compressão inferior das demais. Contudo, as formulações 5 e 12, fabricadas utilizando monoestearato de glicerila, tiveram um valor acima dos demais em ambas as bases.

Esses resultados vêm por confirmar um fraco perfil de lubrificação do monoestearato de glicerila. Como já foi visto, a sua lubrificação não é tão eficiente frente aos demais lubrificantes analisados. Logo, é necessária uma força de extração maior. Assim, pode-se dizer que esta é uma característica do lubrificante, independente da base em que foi fabricado.

O trabalho efetivo e a perda de trabalho das formulações também foram muito semelhantes. A exceção neste caso foi a formulação 9 (estearato de sódio na base 07). Como era de se esperar, uma vez que esta foi fabricada com uma força de compressão diferente. Assim, o trabalho efetivo realizado durante a compressão dessa formulação foi muito menor, enquanto os demais lotes permaneceram na faixa entre 4,55 e 5,79 J, a formulação 9 utilizou 1,50 J. Em valores absolutos, a perda de trabalho deste lote foi também muito semelhante aos demais, porém, como seu trabalho foi menor, proporcionalmente essa perda foi muito maior. Enquanto os outros lotes permaneceram entre 9,35 a 13,56%, a formulação 9 chegou a 32,23% de perda.

Tabela 19: Resultados de força de extração, trabalho efetivo e perda de trabalho dos experimentos da segunda fase

Ensaio	Força de Extração (N)				Trabalho Efetivo (J)				Perda de Trabalho (J)					
	Início	Meio	Final	Média	Início	Meio	Final	Média	Início	Meio	Final	Média	%	
Base 03	01	108,7	114,4	114,7	112,6	5,43	5,11	5,34	5,29	0,63	0,57	0,71	0,64	10,74
	02	98,2	99,3	99,0	98,8	4,62	4,75	5,00	4,79	0,40	0,49	0,66	0,52	9,74
	03	94,2	93,7	93,4	93,8	4,63	4,83	4,86	4,77	0,55	0,65	0,50	0,57	10,61
	04	96,1	95,9	94,2	95,4	5,00	4,54	4,77	4,77	0,46	0,35	0,43	0,41	7,97
	05	140,0	147,6	137,7	141,8	5,37	5,30	5,40	5,36	0,89	0,79	0,84	0,84	13,56
	06	99,3	98,8	97,5	98,5	5,85	5,83	5,70	5,79	0,66	0,67	0,52	0,62	9,62
	07	105,1	102,8	100,6	102,8	5,60	5,71	5,73	5,68	0,50	0,364	0,65	0,60	9,51
	08	95,1	95,5	97,6	96,1	4,94	4,48	5,10	4,84	0,45	0,54	0,51	0,50	9,36
	09	112,1	112,4	112,4	112,3	1,42	1,49	1,59	1,50	0,69	0,75	0,70	0,71	32,23
Base 07	10	103,8	103,9	100,9	102,9	5,60	5,07	5,52	5,40	0,86	0,55	0,77	0,73	11,87
	11	96,3	96,1	94,9	95,8	4,62	4,44	4,60	4,55	0,38	0,59	0,8	0,59	11,47
	12	144,5	140,3	141,3	142,0	5,29	5,99	5,86	5,71	0,73	0,74	0,74	0,74	11,42
	13	98,7	97,4	97,2	97,8	4,61	5,17	5,03	4,94	0,66	0,78	0,65	0,70	12,37
	14	96,9	96,4	95,0	96,1	5,16	4,56	4,92	4,88	0,7	0,36	0,45	0,50	9,35

Para facilitar a visualização dos resultados, estes foram colocados em gráficos e estão a seguir.

Figura 33: Força de extração dos lotes da segunda fase dos experimentos.

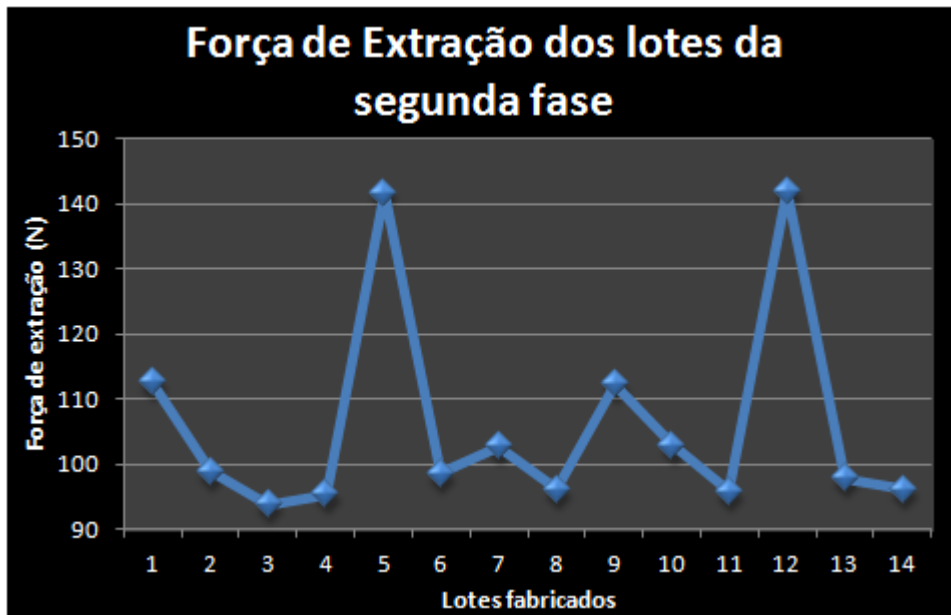


Figura 34: Trabalho efetivo dos lotes da segunda fase dos experimentos.

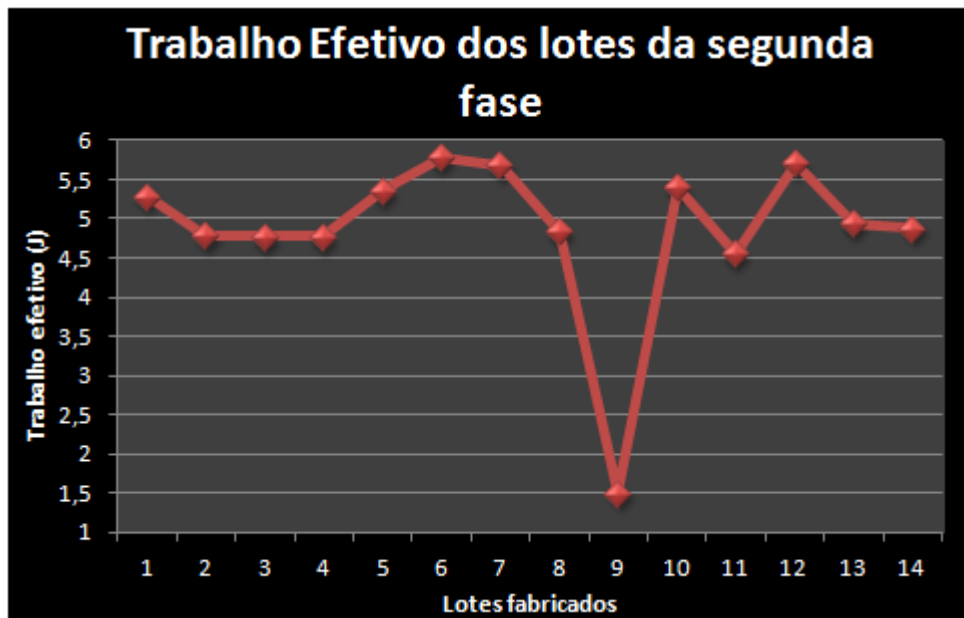


Figura 35: Perda de trabalho dos lotes da segunda fase dos experimentos.

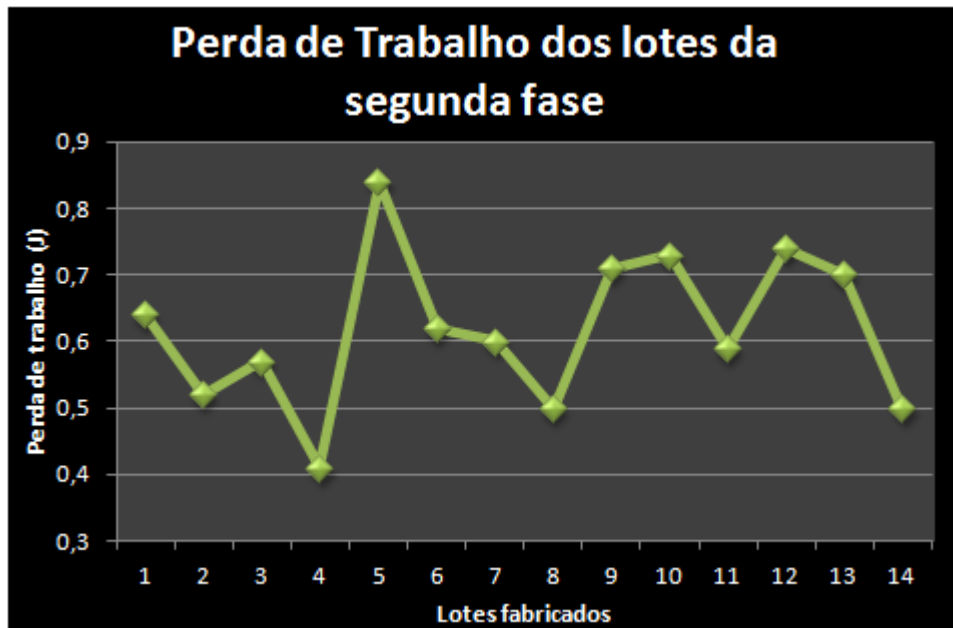
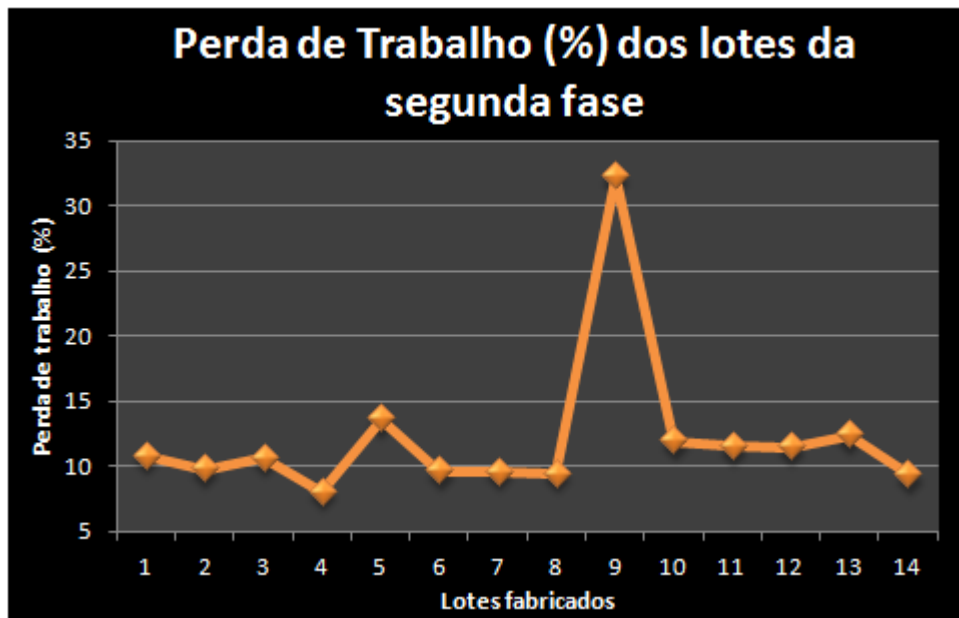


Figura 36: Perda de trabalho (porcentagem) dos lotes da segunda fase dos experimentos.



5.4. Caracterização dos lubrificantes

A caracterização de excipientes é uma atividade que ganha cada vez maior relevância na área farmacêutica, particularmente quando empresas farmacêuticas, farmoquímicas e também os órgãos reguladores conscientizam-se da importância que determinadas características podem acarretar para as formulações, seja em termos de biodisponibilidade, processabilidade e/ou estabilidade (PIFFLER *et al.*, 1999).

Os lubrificantes, como já dito anteriormente, constituem classe quase universalmente presente em formulações farmacêuticas sólidas. Seus impactos são diversos e podem acarretar efeitos, sejam eles positivos e negativos, significativos no processo e no produto final (LATE *et al.* 2009).

Muitos são os estudos que buscam avaliar as características essenciais destes excipientes que geram maiores benefícios no efeito lubrificante. O problema reside na absoluta incompatibilidade de resultados e também na falta de padronização das metodologias de avaliação. Além disso, para cada propriedade existe pelo menos uma técnica de avaliação, mas para muitas delas estão disponíveis tantas outras, cada qual com diferentes graus de sensibilidade e poder de detecção.

Muitos estudos publicados seguem um estilo de avaliação similar ao que foi adotado neste trabalho, com a caracterização físico-química dos excipientes lubrificantes e a avaliação de processabilidade das formulações pelo uso de compressoras instrumentadas (Leinonen *et al.*, 1992; Marwaha & Rubistein, 1988; Hölzer & Sjögren, 1979; Barra & Somma, 1996). A ideia é sempre a de uma correlação entre as características dos lubrificantes e os resultados de compressão, o que nem sempre é possível, entretanto.

Dentre as técnicas utilizadas, algumas foram selecionadas para a avaliação dos lubrificantes utilizados nos experimentos ora realizados, mas, como se verá pelos resultados, outras técnicas seriam necessárias para conclusões mais assertivas. Ainda assim, todavia, foi possível identificar determinadas particularidades que indicam uma influência importante nos resultados de compressão.

A seguir são apresentados os resultados das avaliações realizadas com os lubrificantes testados buscando-se uma correlação com os resultados obtidos durante as compressões realizadas.

É importante, previamente, ressaltar que o foco deste projeto não esteve na caracterização plena dos excipientes. Esta etapa é como um adicional do projeto de dissertação, visando dar ênfase a esta possibilidade de correlação estrutura-propriedade, tão aos moldes das ciências de materiais. Para excipientes lubrificantes, entretanto, esta tarefa reveste-se de um esforço ainda maior, tantas são as variações nas estruturas, nas propriedades e nas formas de avaliação.

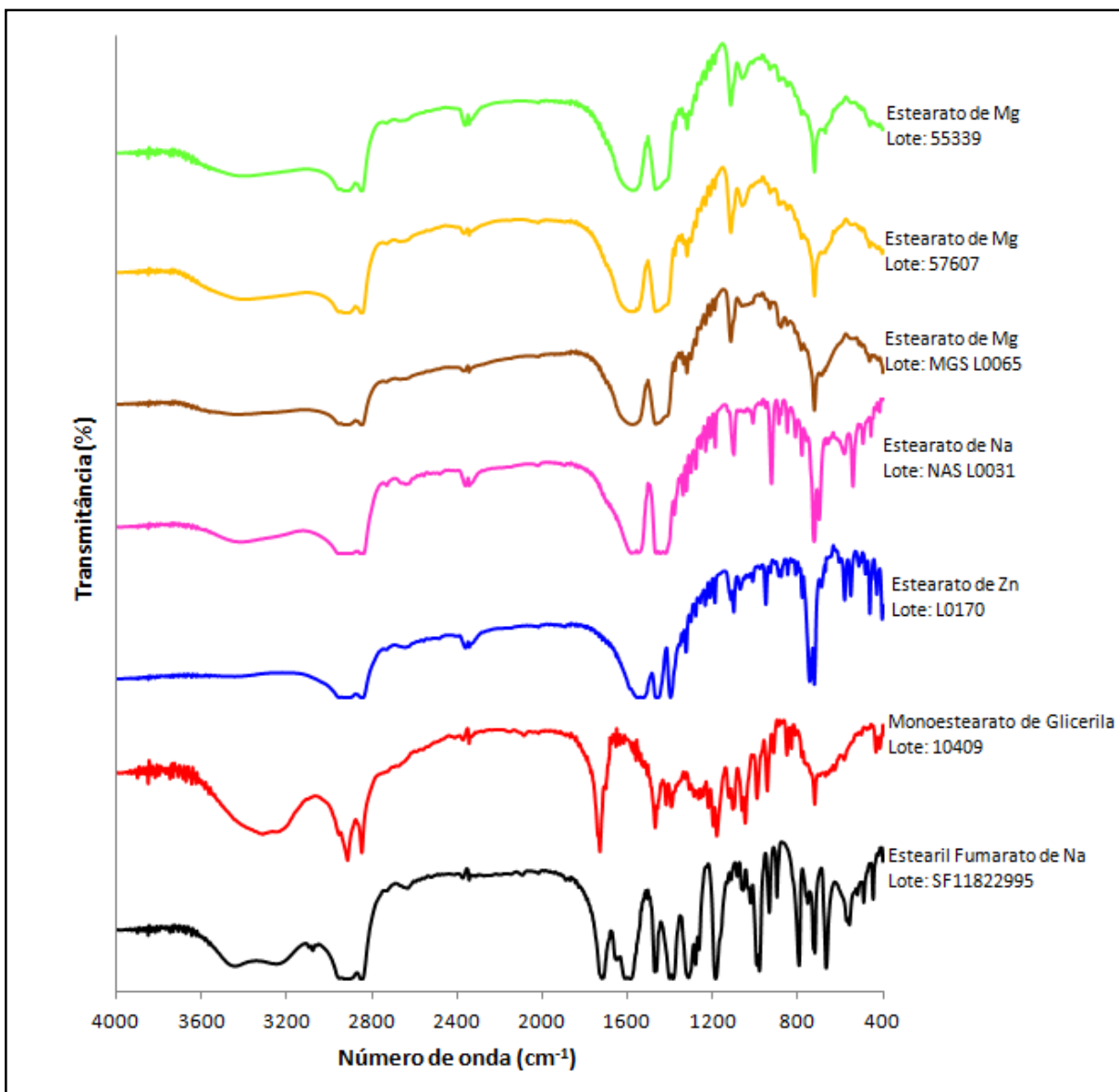
5.4.1. Análises de infravermelho

A espectroscopia de infravermelho é uma técnica importante na avaliação de propriedades moleculares de insumos farmacêuticos. Particularmente no caso de lubrificantes, pode detectar diferenças de cristalinidade (polimorfismo, amorfismo, solvatação), além da composição química. Muitos dos trabalhos avaliados, todavia, priorizaram outras técnicas, relegando a espectroscopia de infravermelho a uma condição inferior ou de utilidade secundária no caso dos lubrificantes.

Os espectros coletados para cada excipiente estão expostos na Figura 37. Como pode ser verificado, os espectros possibilitam a diferenciação entre cada uma das estruturas, mas não foi possível, por exemplo, observar variações entre as amostras de um mesmo composto, no caso o estearato de magnésio, em contraposição aos resultados coletados por outras metodologias, como será relatado nos itens posteriores.

Assim, apesar de a técnica mostrar-se útil em termos de identificação molecular, não demonstrou poder discriminativo entre variações estruturais, o que poderia levar a crer que esta técnica não seria necessária em um estudo de funcionalidade de excipientes lubrificantes. Ressalta-se que o número de compostos testados é limitado e outras amostras seriam essenciais para que uma conclusão mais assertiva fosse feita.

Figura 37: Resultados das análises de infravermelho realizadas nos lotes de lubrificantes utilizados.

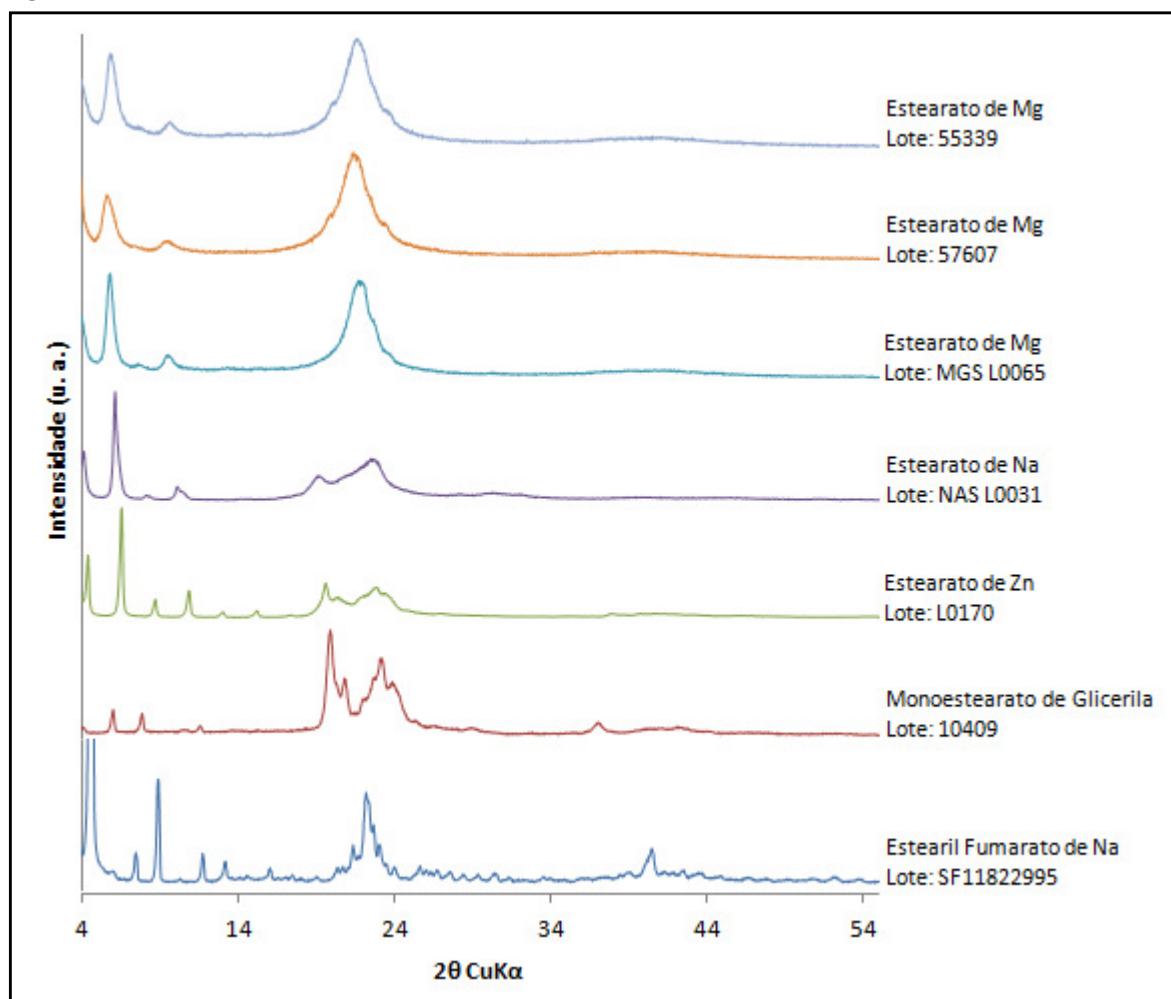


5.4.2. Análises de difração de raios X

A Figura 38 apresenta uma compilação dos padrões de raios X das amostras de lubrificantes. Particularmente no caso dos estearatos, é possível observar poucos picos mais definidos, demonstrando uma estrutura de baixa cristalinidade e maior proporção de amorfos. No caso dos estearatos de magnésio, segundo Ertel e Carstensen (1988), o pico na região de 2θ 21° mais individualizado poderia sugerir

uma forma anidra. Mais adiante, será possível observar pelos resultados de DSC/TGA que isso não é verdade, demonstrando, nesse caso, que a difração de raios X não foi a técnica mais sensível, como já relatado também por Wada e Matsubara (1992). Ainda assim, Ertel e Carstensen (1988) ainda ressaltam que o aspecto de “halo” nessa região indica que os átomos de magnésio estariam arranjados irregularmente em planos paralelos espaçados, ou seja, a estrutura tridimensional do látice cristalino foi corrompida. Dessa forma, mesmo que a amostra não seja anidra, é sim possível que parte da composição esteja amorfizada. Esta opinião é corroborada por Wada e Matsubara (1994).

Figura 38: Resultados das análises de DRX realizadas nos lotes de lubrificantes utilizados.



O mesmo padrão de baixa cristalinidade é observado para os outros compostos, com exceção do estearil fumarato de sódio, ainda que também não

tenha apresentado picos finos e tão significativos, mas, de qualquer forma, um padrão com menos halos que os anteriores.

A difração de raios X, tal qual o FTIR, mostrou-se como uma técnica capaz de diferenciar entre diferentes compostos químicos, mas não entre as estruturas cristalinas de amostras de um mesmo composto.

5.4.3. Análises de MEV

Alguns autores relataram certa correlação entre a morfologia e a cristalinidade de estearatos de magnésio. Ertel e Carstensen (1988), por exemplo, indicam que as estruturas di-hidratadas possuem forma tipo placa, enquanto as tri-hidratadas são tipo agulha. Barra e Somma (1996) também mencionaram que as amostras di-hidratadas apresentavam formato tipo placa.

Além da morfologia, as análises de microscopia eletrônica de varredura permitem ainda estimar os tamanhos de partícula, o que, por sua vez, pode (não necessariamente – Marwaha e Rubistein, 1988) apresentar relação com a área superficial, propriedade esta essencial para o sucesso do processo de lubrificação segundo alguns autores (LEINONEN *et al.*, 1992; BARRA & SOMMA, 1996).

De uma maneira geral, as partículas dos lotes de estearato de magnésio mostram-se como uma mistura de bastões e algumas tipo placa, mas de forma alguma se observa formatos de agulha entre as mesmas.

A Figura 39, Figura 40 e Figura 41 apresentam as microscopias eletrônicas de varredura dos 3 lotes de estearato de magnésio avaliados. É possível perceber uma morfologia muito parecida em todos os lotes, com o 55339 (Figura 39) e o 57067 (Figura 40) mais similares e algumas leves diferenças no L0065 (Figura 41). Estes mesmos perfis de similaridade e diferença serão observados nas análises de DSC (resultados a seguir). Todas as 3 amostras apresentam dispersão no tamanho de partícula, sendo esta talvez mais acentuada no lote 55339.

Figura 39: Imagens extraídas durante a análise de MEV realizadas no lubrificante estearato de magnésio (lote 55339).

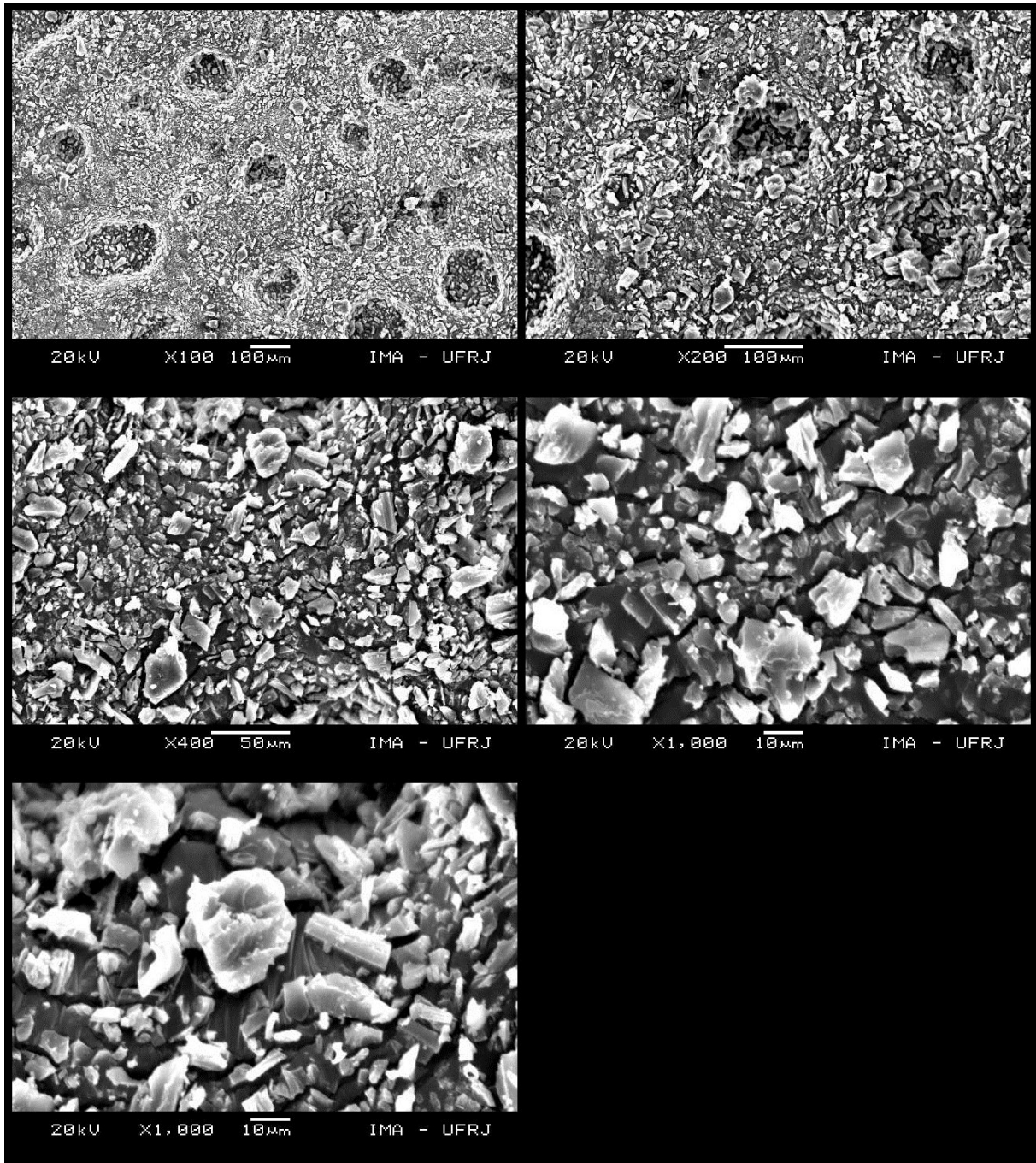


Figura 40: Imagens extraídas durante a análise de MEV realizadas no lubrificante estearato de magnésio (lote 57607).

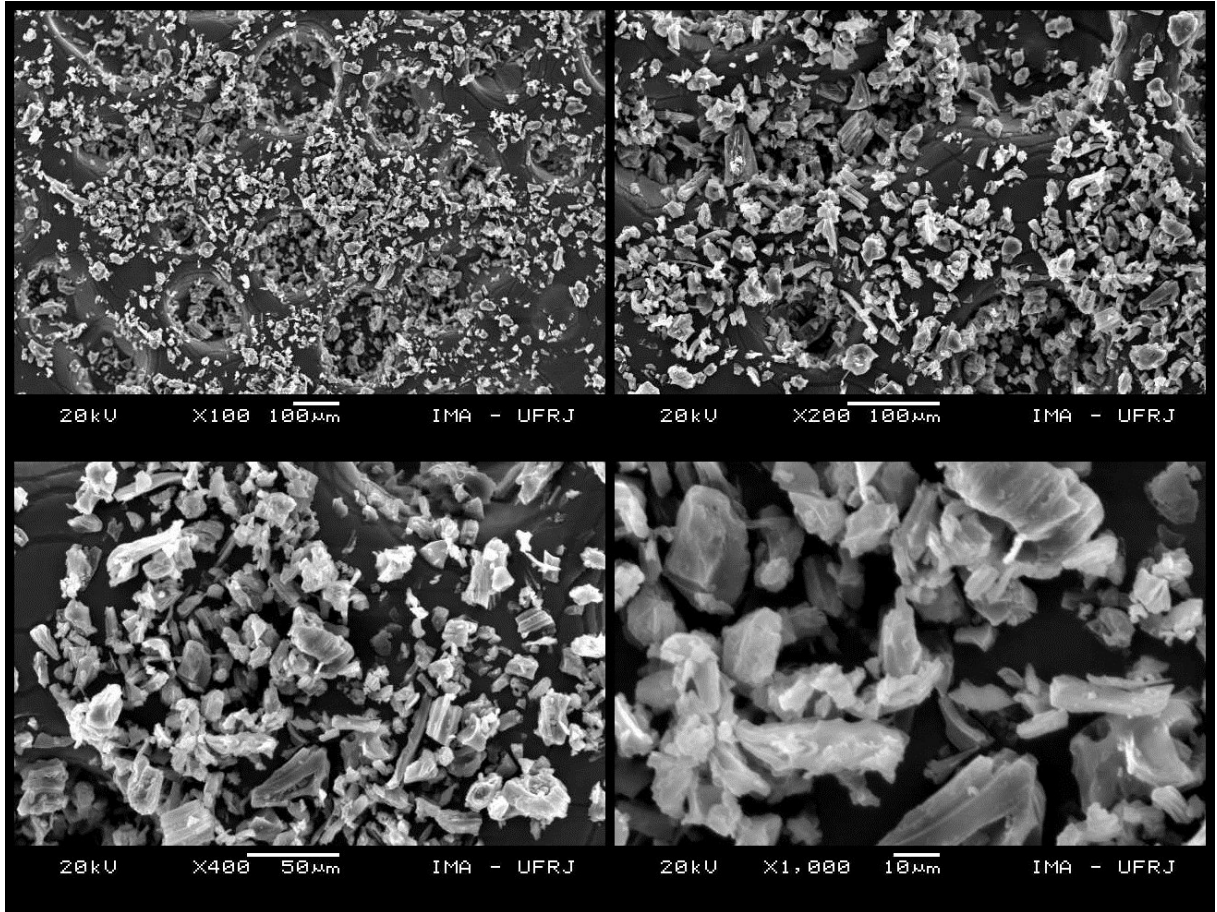
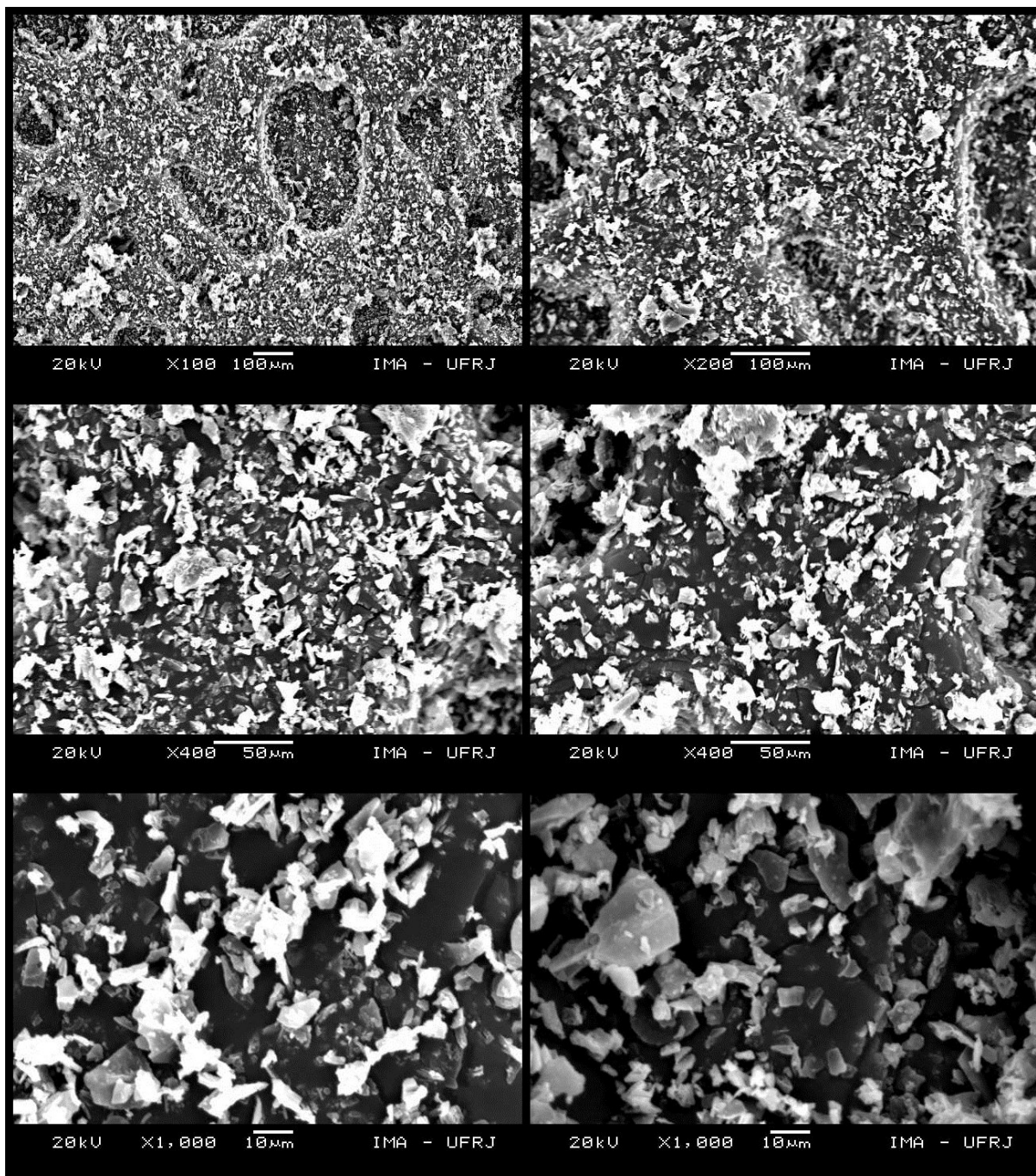
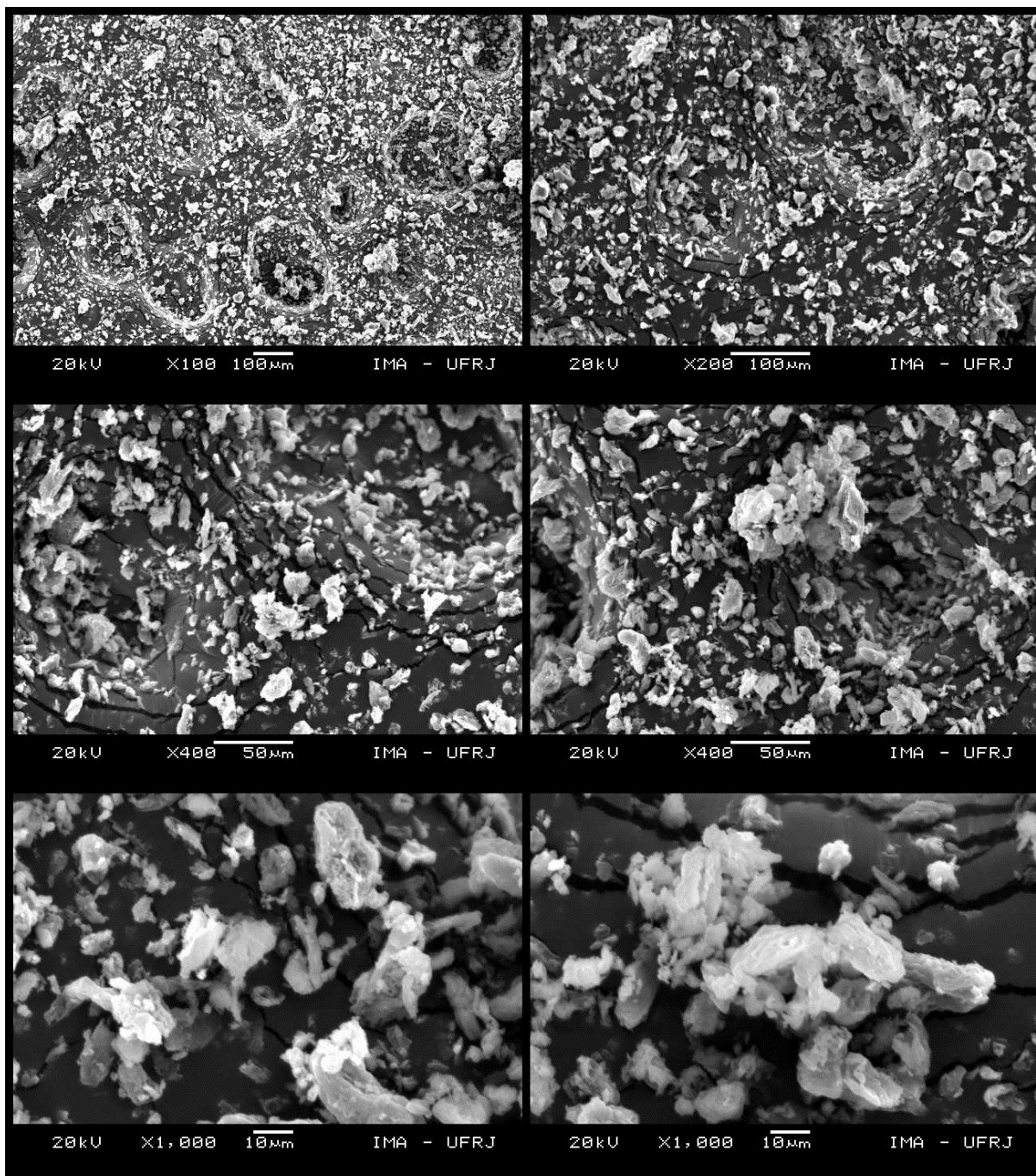


Figura 41: Imagens extraídas durante a análise de MEV realizadas no lubrificante estearato de magnésio (lote MGS L0065).



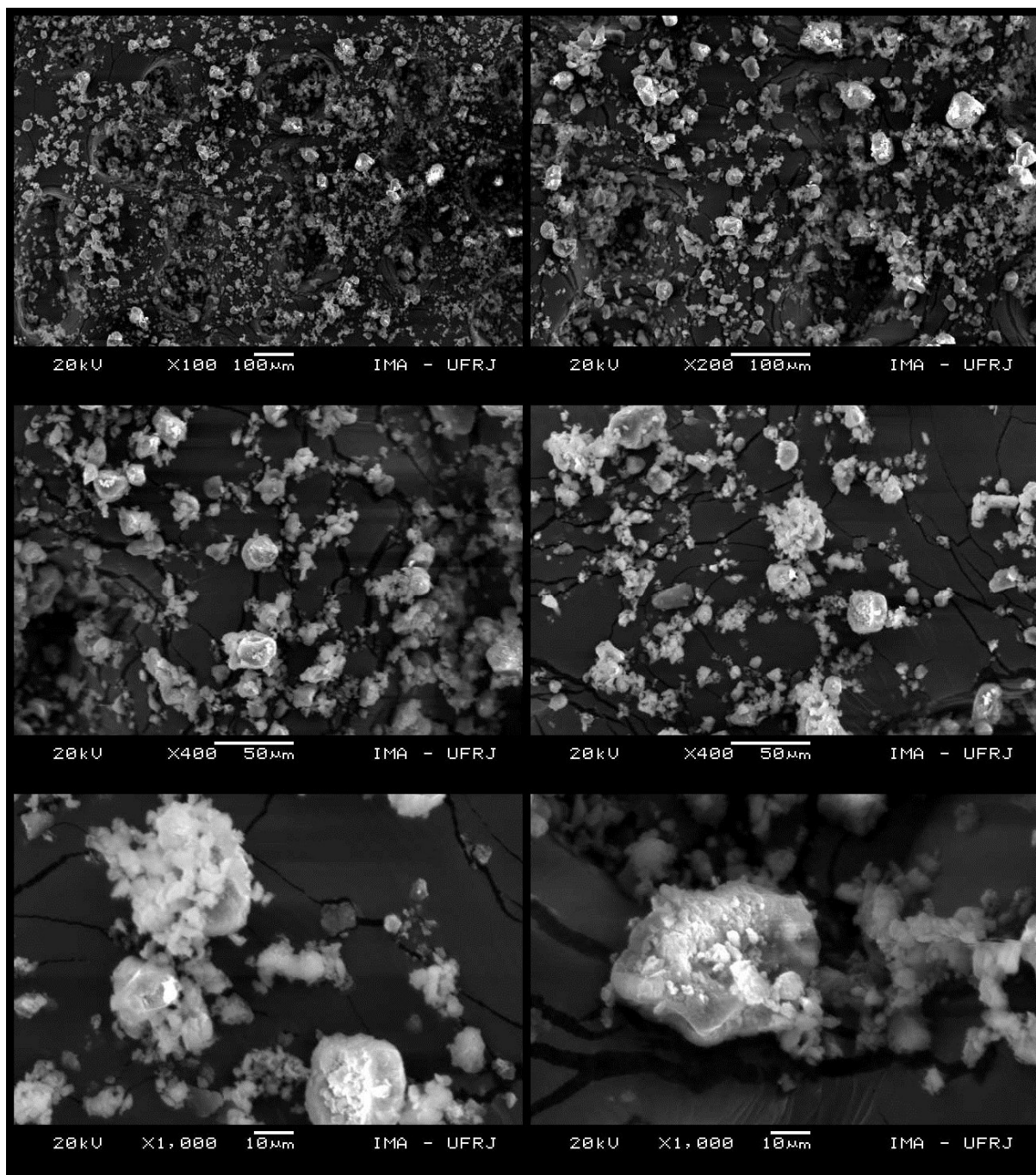
As partículas de estearato de sódio (Figura 42) mostram-se relativamente menores que as de estearato de magnésio e também mais arredondadas e menos alongadas. É possível observar uma maior aglomeração.

Figura 42: Imagens extraídas durante a análise de MEV realizadas no lubrificante estearato de sódio (lote NAS L0031).



As de estearato de zinco (Figura 43), por sua vez, apresentam grande dispersão de tamanhos, com formato bastante mais arredondado que as outras amostras já analisadas. Há uma grande aglomeração de partículas bem pequenas nas faces de partículas maiores.

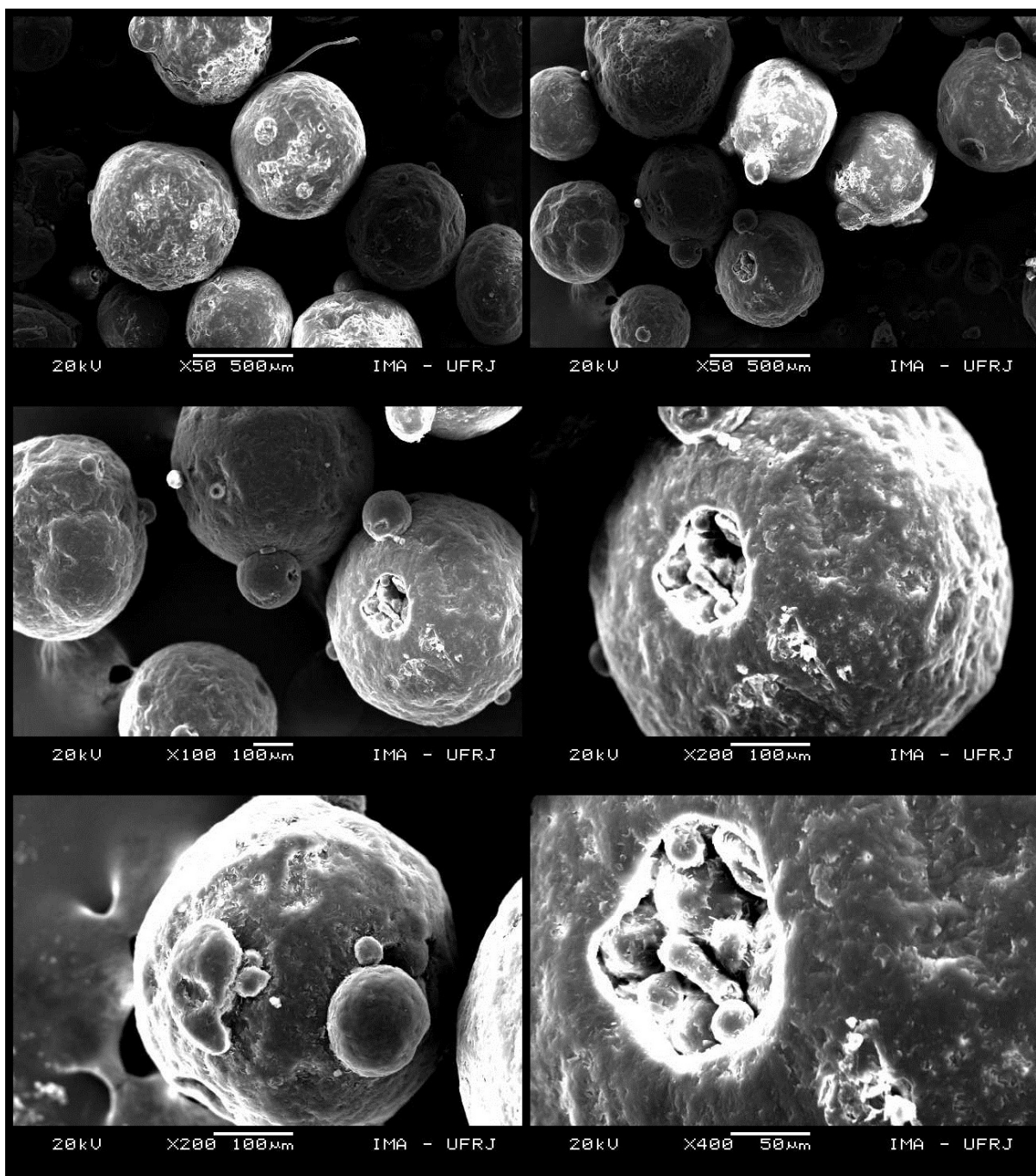
Figura 43: Imagens extraídas durante a análise de MEV realizadas no lubrificante estearato de zinco (lote L0170).



Até o momento, mesmo com diferenças observáveis entre os diferentes tipos de estearato (magnésio, sódio e zinco), poder-se-ia tentar agrupar estas partículas em formatos mais similares, o que não será possível no caso da amostra de monoestearato de glicerila (Figura 44). Suas partículas são bastante esféricas,

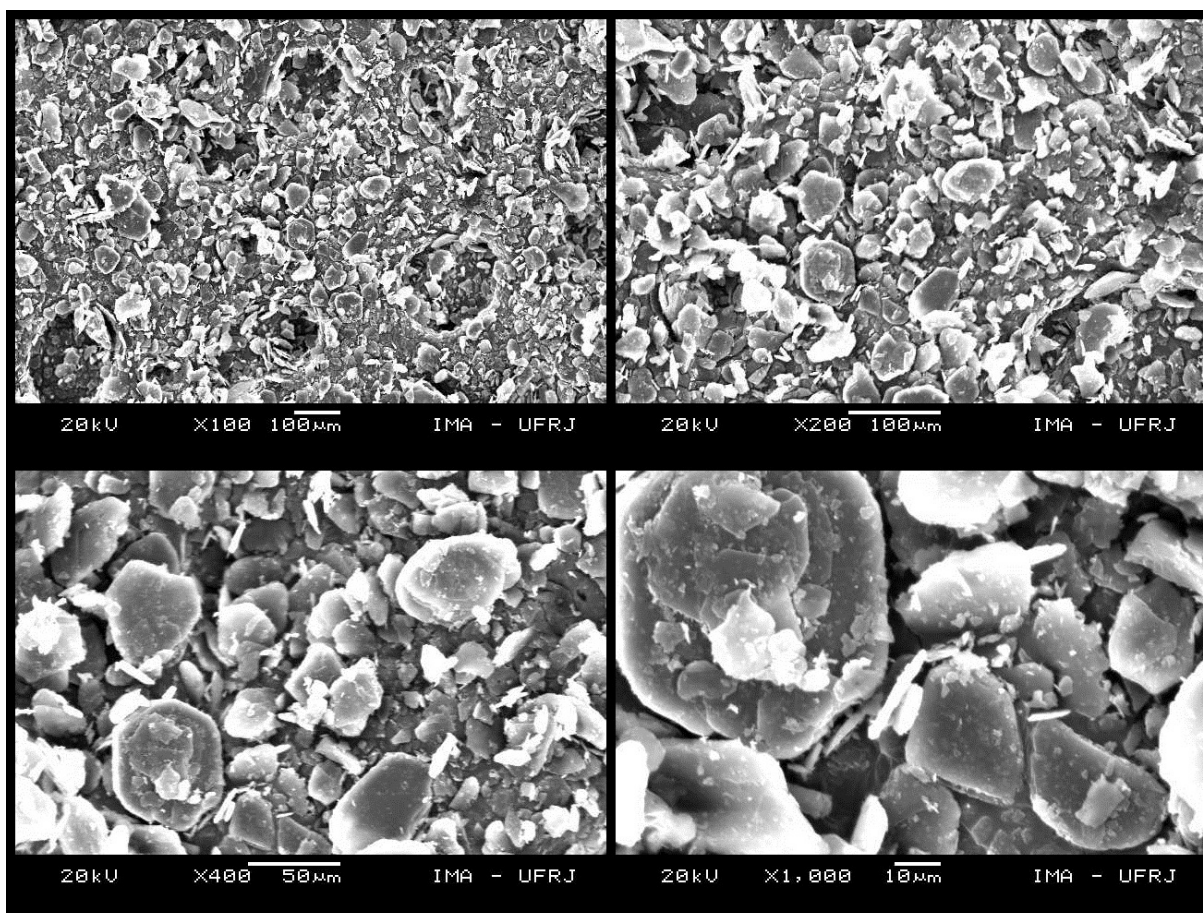
apesar de ser possível notar que há certo agrupamento de partícula menores em seu interior, como que revestidas por uma capa superficial protetora.

Figura 44: Imagens extraídas durante a análise de MEV realizadas no lubrificante monoestearato de glicerila (lote 10409).



O estearil fumarato de sódio (Figura 45) volta a um padrão morfológico mais similar aos estearatos, apesar de apresentar partículas bem maiores e também um formato mais próximo do tipo placa e menos arredondado que aqueles.

Figura 45: Imagens extraídas durante a análise de MEV realizadas no lubrificante estearil fumarato de sódio (lote SF11822995).



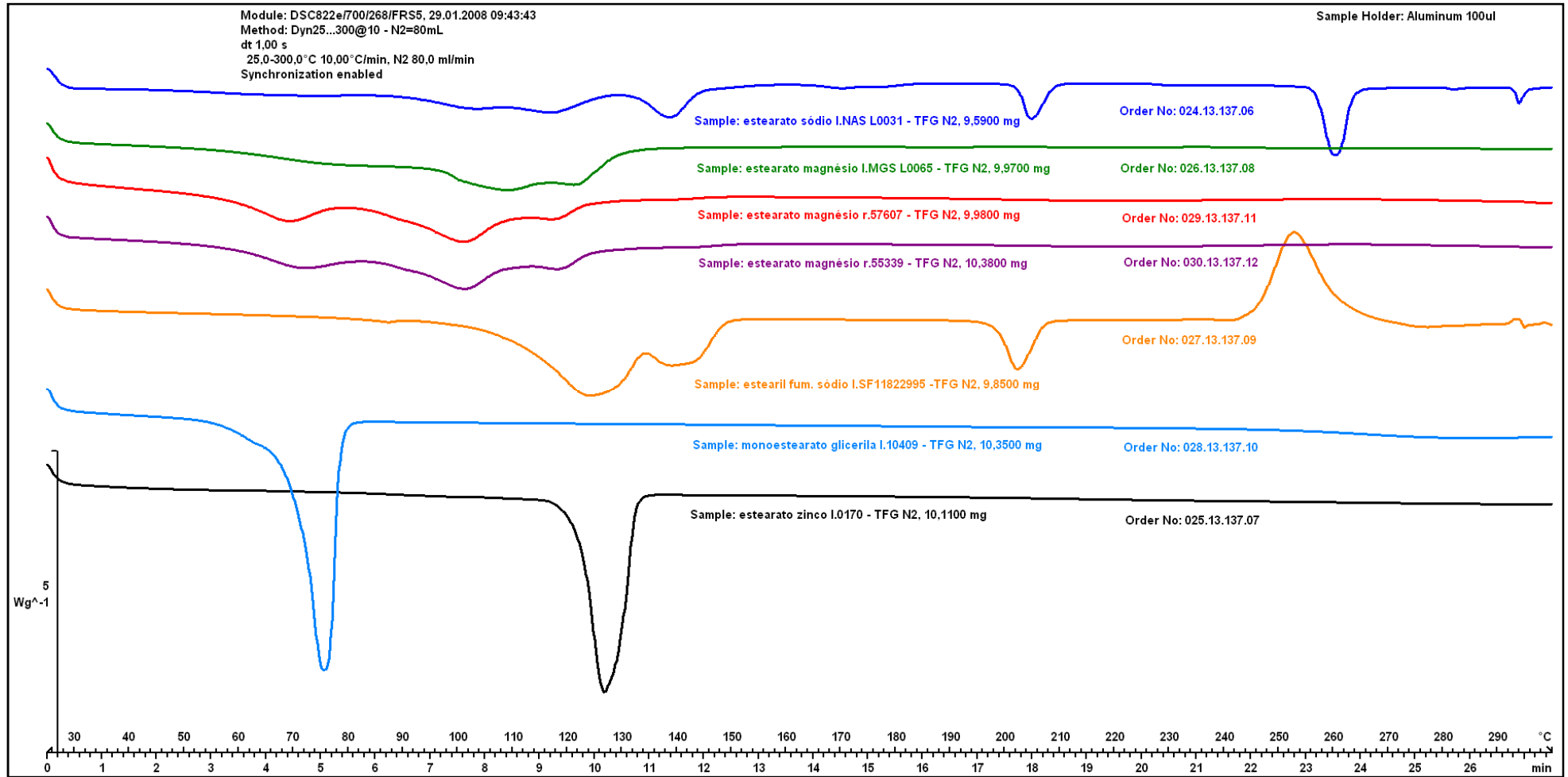
A correlação de morfologias com outros resultados da literatura mostrou-se muito difícil, pela ausência de discussão mais específica sobre este tema relativo aos outros excipientes que não os estearatos de magnésio. Além disso, a determinação quantitativa de tamanho de partícula pela MEV ficou prejudicada, sem o tratamento de imagem e a comparação com dados advindos de outras técnicas de detecção granulométrica, sendo apenas possível fazer comparações qualitativas entre as diferentes amostras.

Ainda assim, tal técnica é sempre importante nesse tipo de caracterização, devendo, entretanto, estar acoplada a outros resultados para que seu valor seja mais facilmente detectável.

5.4.4. Análises de DSC

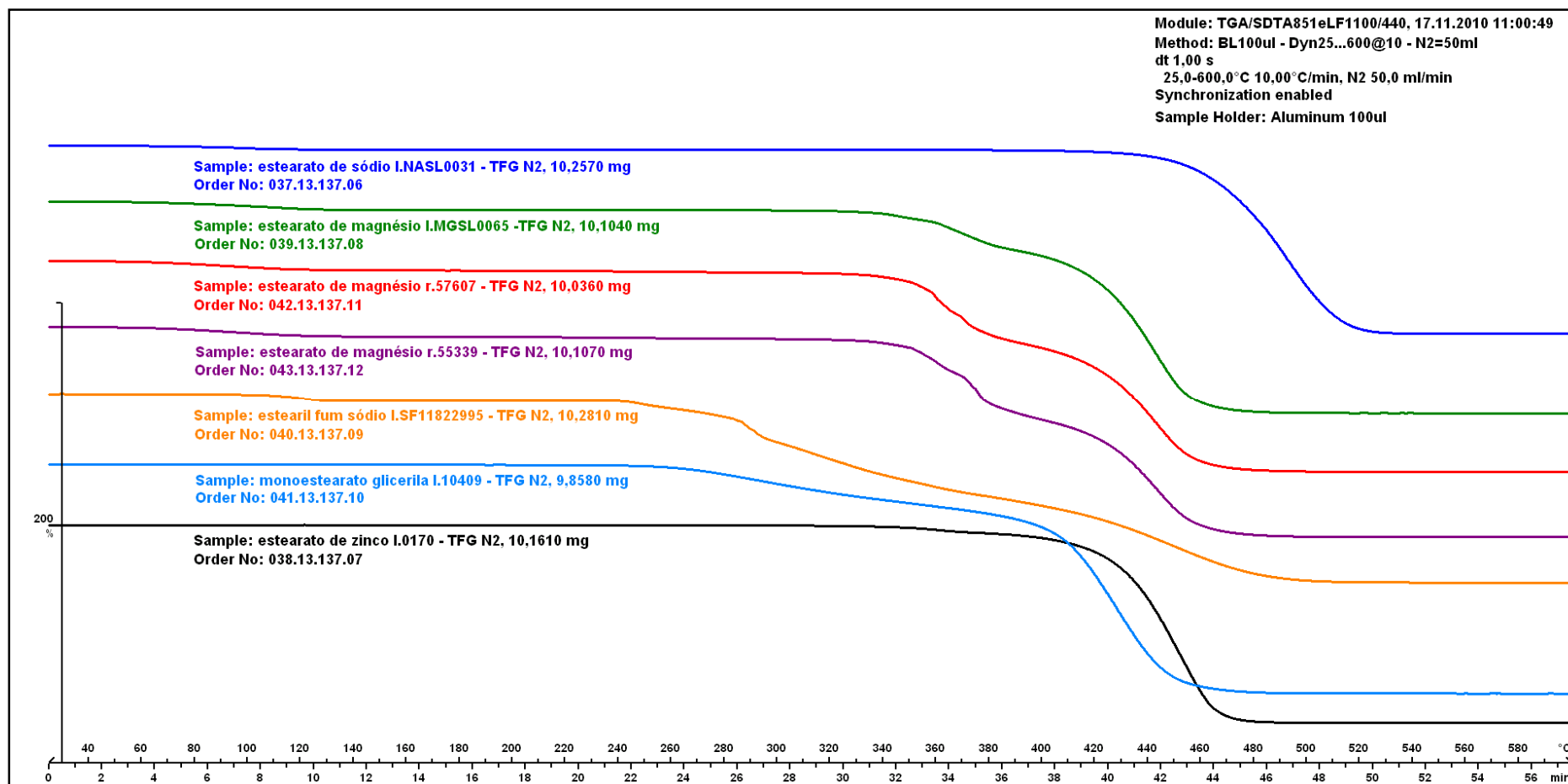
A análise térmica, particularmente DSC e TGA, mostra-se como uma técnica de grande valor, especialmente nos casos de variação de estruturas cristalinas entre as diferentes amostras. Wada e Matsubara (1992) chegam a defender o DSC como a melhor técnica para estudo de polimorfismo em estearato de magnésio. A Figura 46 apresenta uma compilação de todos os resultados de DSC das amostras utilizadas no presente trabalho. Além de se notar a diferença clara de perfil calorimétrico entre os compostos, mesmo os estearatos de magnésio, avaliados em mais de um lote, também apresentam variações. Adiante, serão feitas observações mais específicas sobre cada amostra.

Figura 46: Resultado das análises de DSC realizadas nos lubrificantes utilizados durante este trabalho.



5.4.5. Análises de TG

Sendo a análise de DSC não absolutamente conclusiva em muitos casos, a análise termogravimétrica apresenta-se como uma técnica complementar de grande valor. Particularmente no caso de hidratos, muito comum nos estearatos, esta técnica elucida variações calorimétricas duvidosas quando avaliadas apenas com o DSC.

Figura 47: Resultados das análises de TG realizadas nos lubrificantes utilizados durante este trabalho.

Para uma análise mais detalhada, portanto, de cada amostra, serão apresentadas a seguir figuras comparativas entre os resultados de DSC e TGA, buscando-se identificar a estrutura cristalina de cada um dos lubrificantes, lançando-se mão das análises de TOA quando necessário.

5.4.6. Análises de comparativa de DSC, TG e TOA

A Figura 48 apresenta os resultados do lote NAS L0031 de estearato de sódio. A perda de massa começa em temperaturas muito baixas, próximas a 28°C, estendendo-se até 128°C, provavelmente referente a perda de água, em função das variações entálpicas observadas no DSC na mesma faixa (dois primeiros eventos). É provável que o terceiro evento esteja relacionado a uma transição sólido/sólido e que não pode ser observado pela análise do TOA. Para confirmar isso seriam necessários outros estudos.

Os outros picos do DSC estão relacionados a eventos de fusão dos constituintes do estearato de sódio, tendo em vista que não há variações de massa envolvidas nos mesmo e puderam ser comprovadas nas análises do TOA (Figura 49 e Figura 50).

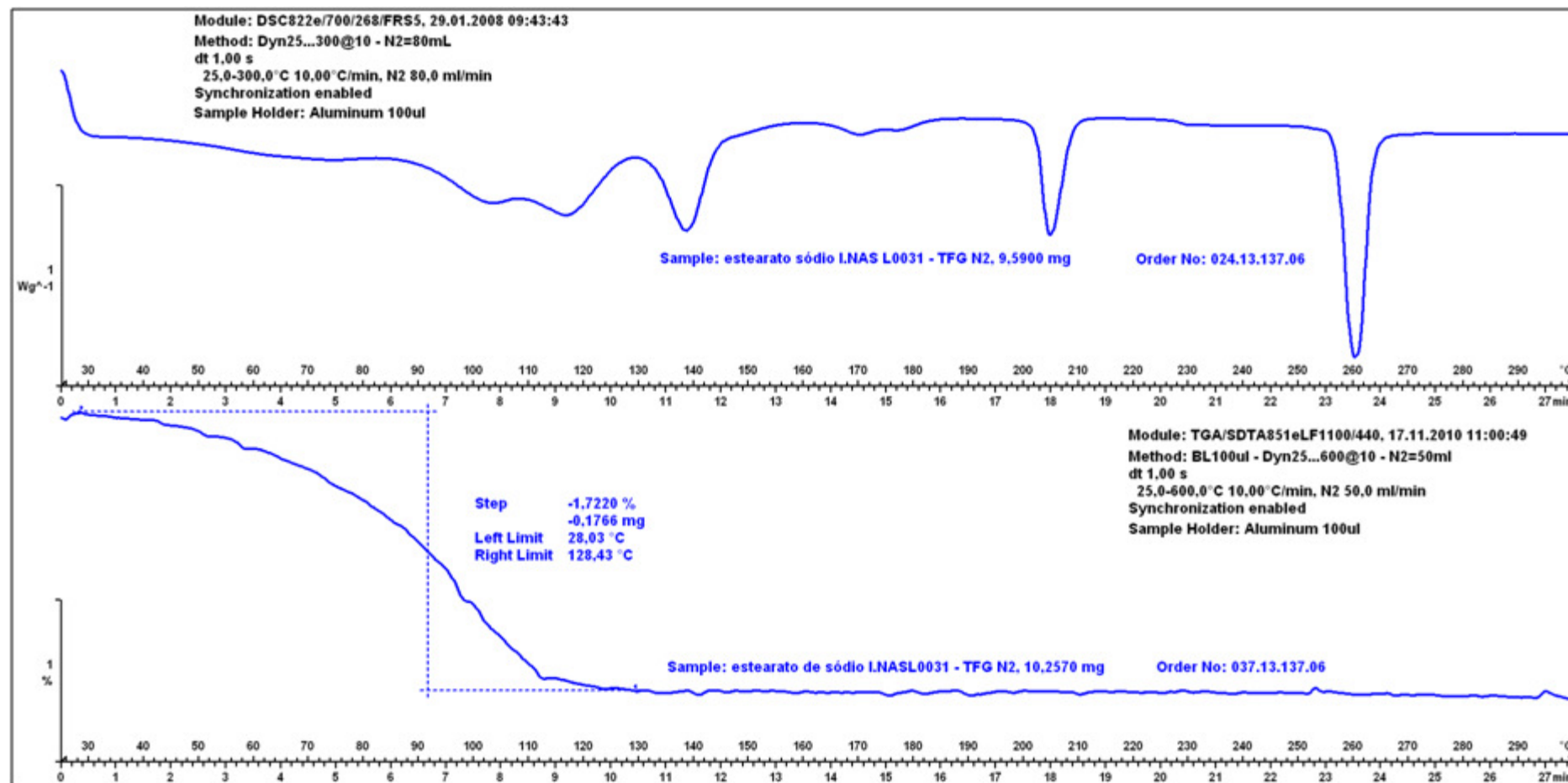
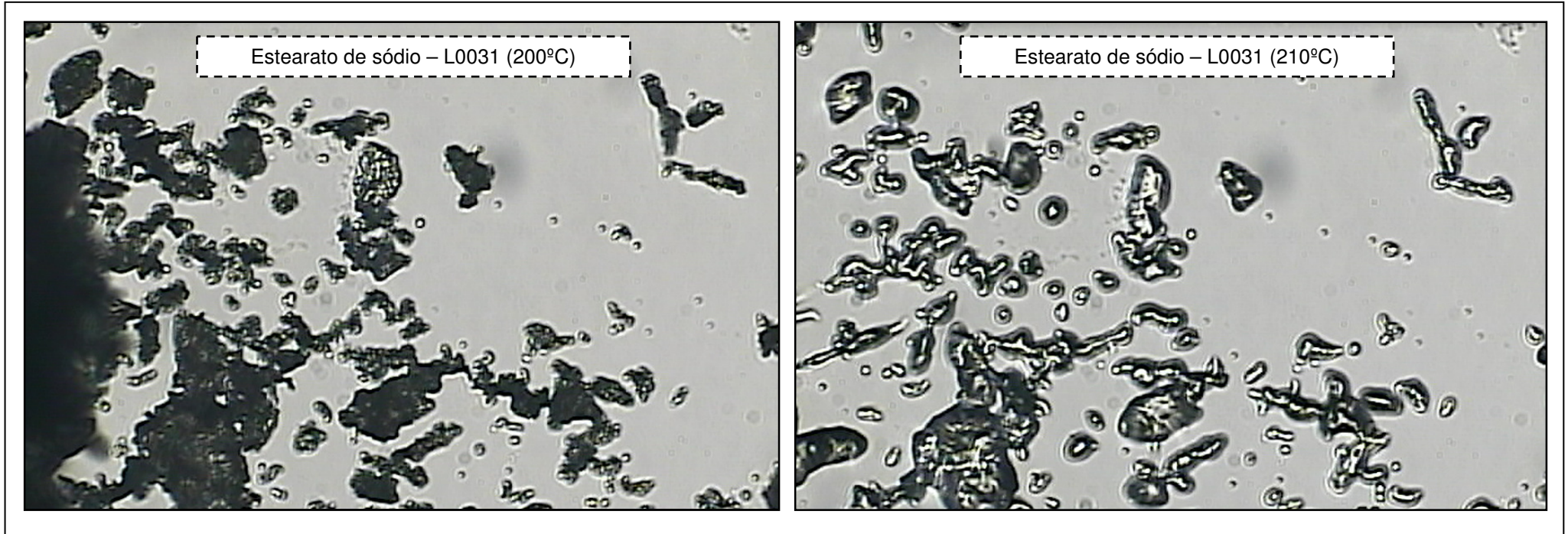
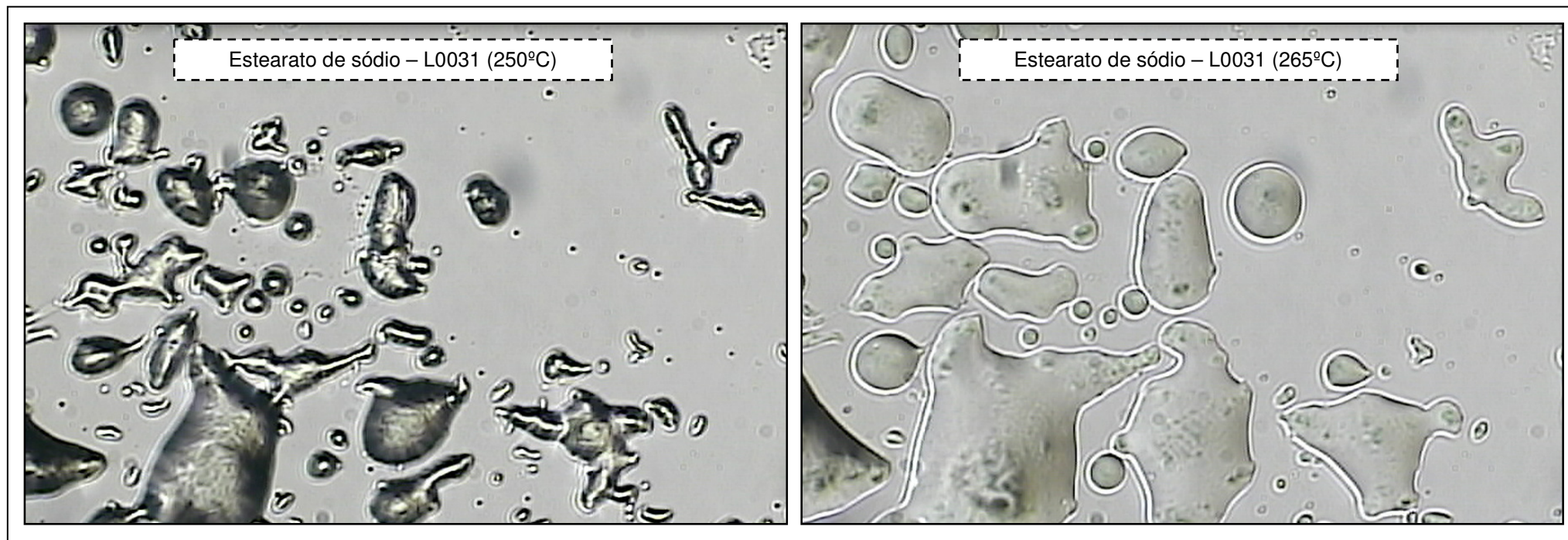
Figura 48: Gráfico comparativo dos resultados das análises de DSC e TG do estearato de sódio (Lote NAS L0031).

Figura 49: Resultado da análise do TOA do estearato de sódio (Lote NAS L0031) (200 a 210°C).



Na Figura 49 há a fusão de algum material constituinte do estearato de sódio (entre 200 e 210°C). E na Figura 50 há a fusão de outro constituinte ou dos demais (entre 250 e 265°C).

Figura 50: Resultado da análise do TOA do estearato de sódio (Lote NAS L0031) (250 a 265°C).



A Figura 51 apresenta os resultados do estearato de magnésio do fabricante 2 (lote L0065).

Como já foi dito, há uma diferença entre este perfil e os outros dois estearatos de magnésio do fabricante 1 (que são semelhantes entre si). Porém, em todas as três amostras há um evento endotérmico relacionado a uma fusão pouco energética que ocorre entre 140 e 150°C. Por ser pouco energética, não há um pico muito evidente no gráfico de DSC, e por se tratar de uma fusão não há um sinal de perda de massa no TG. Este evento foi evidenciado pela análise de TOA e está representado na Figura 52.

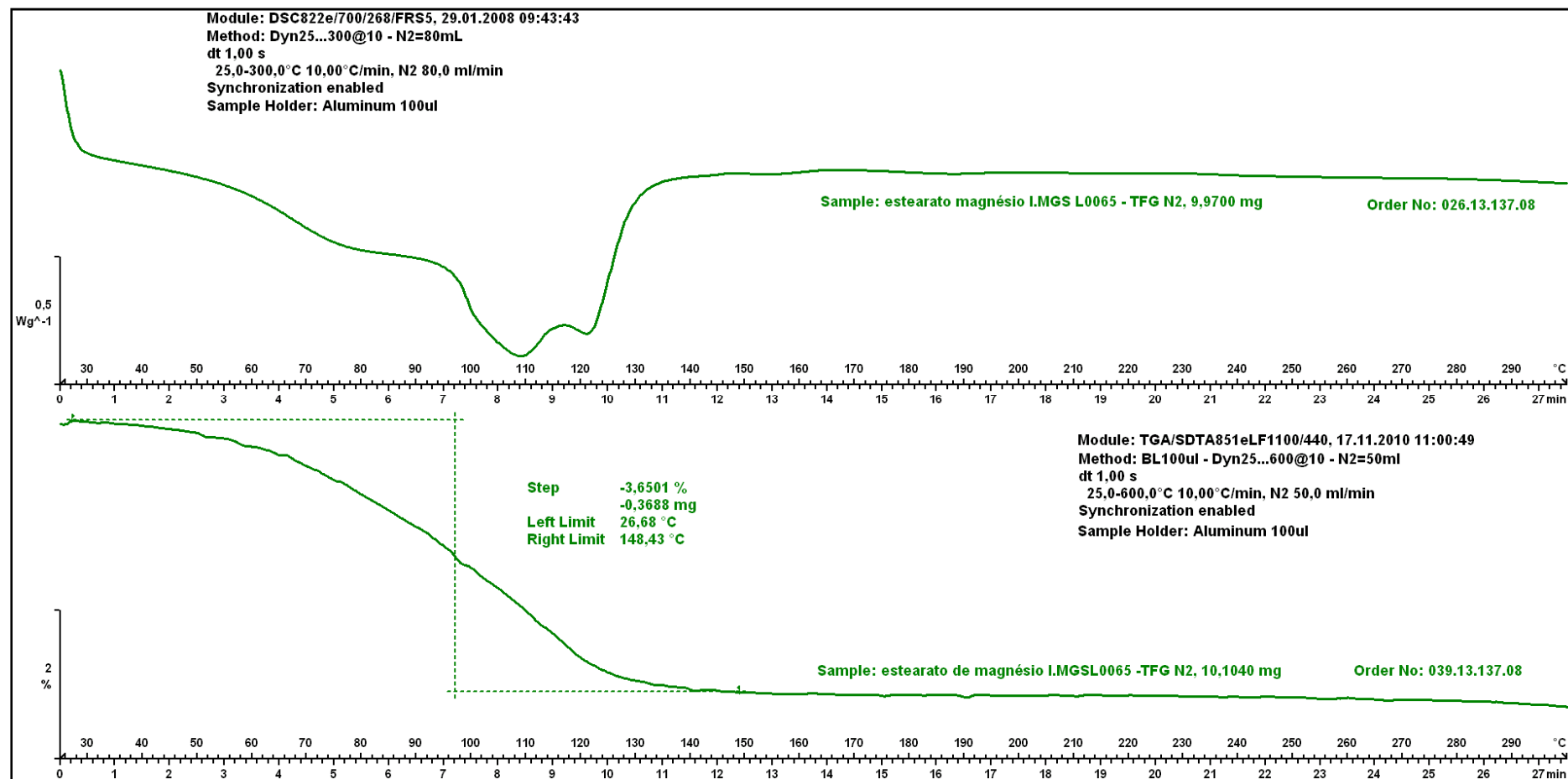
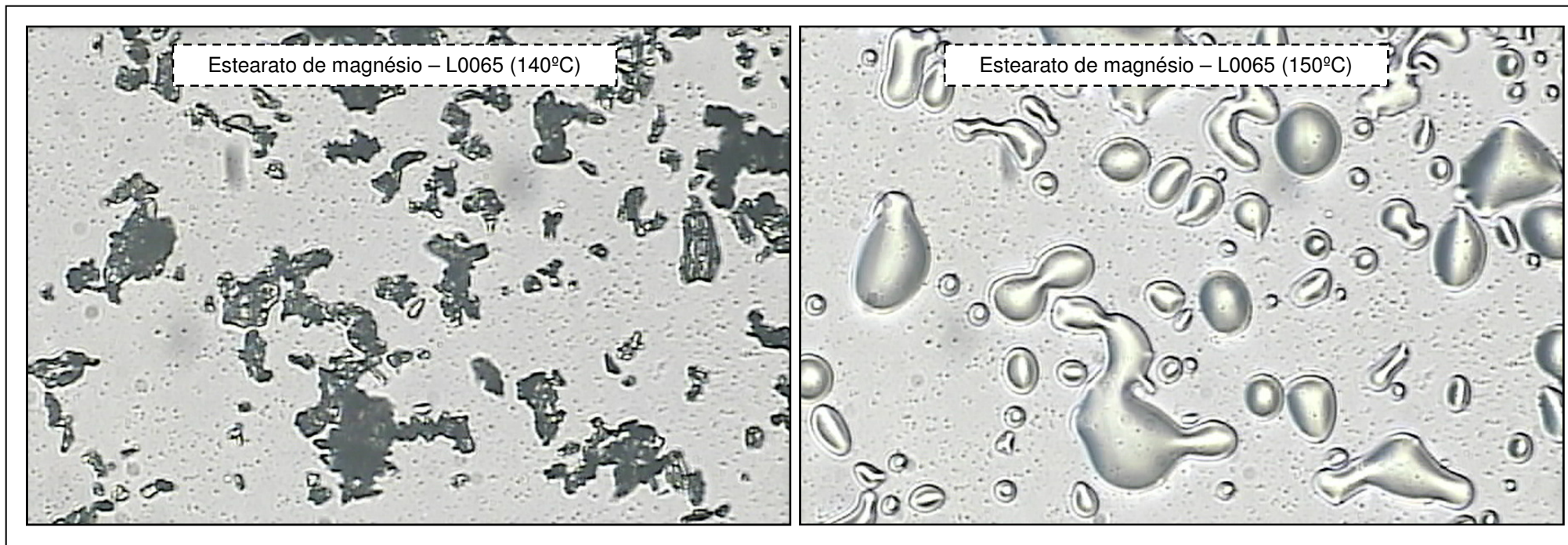
Figura 51: Gráfico comparativo dos resultados das análises de DSC e TG do estearato de magnésio (Lote MGS L0065).

Figura 52: Resultado da análise do TOA do estearato de magnésio (Lote MGS L0065) (140 a 150°C).



Os picos da análise de DSC do estearato de magnésio do fabricante 1 (lote 57607) são um pouco diferentes dos anteriores, sendo que nesses os eventos iniciais estão bem discriminados e referem-se todos a perda de massa, observada na curva obtida pela análise de TG (Figura 53).

Assim como no estearato de magnésio anterior, neste também há um evento endotérmico relacionado a fusão entre 140 e 150°C, evidenciado pela análise do TOA e mostrado pela Figura 54.

Figura 53: Gráfico comparativo dos resultados das análises de DSC e TG do estearato de magnésio (Lote 57607).

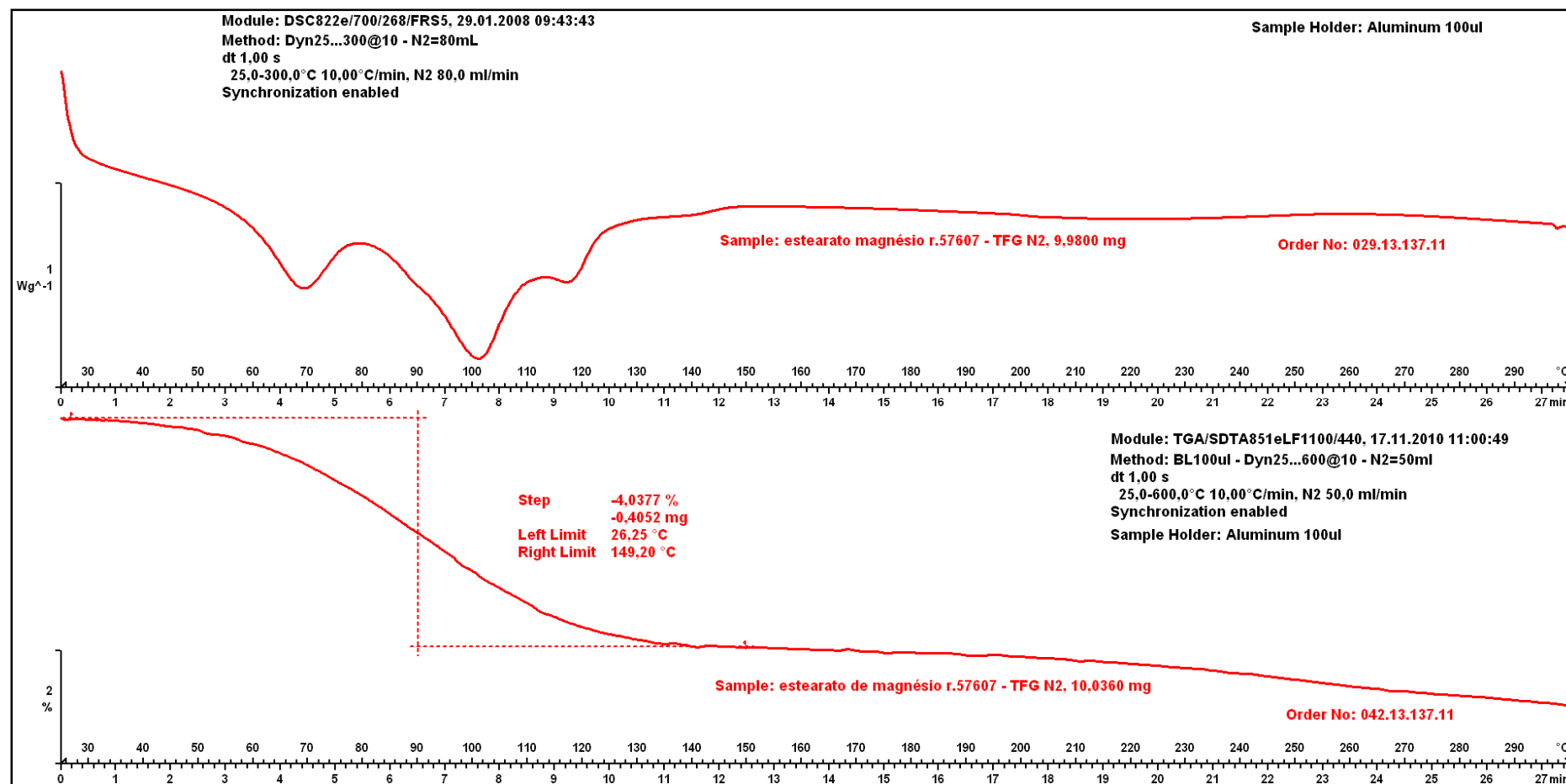
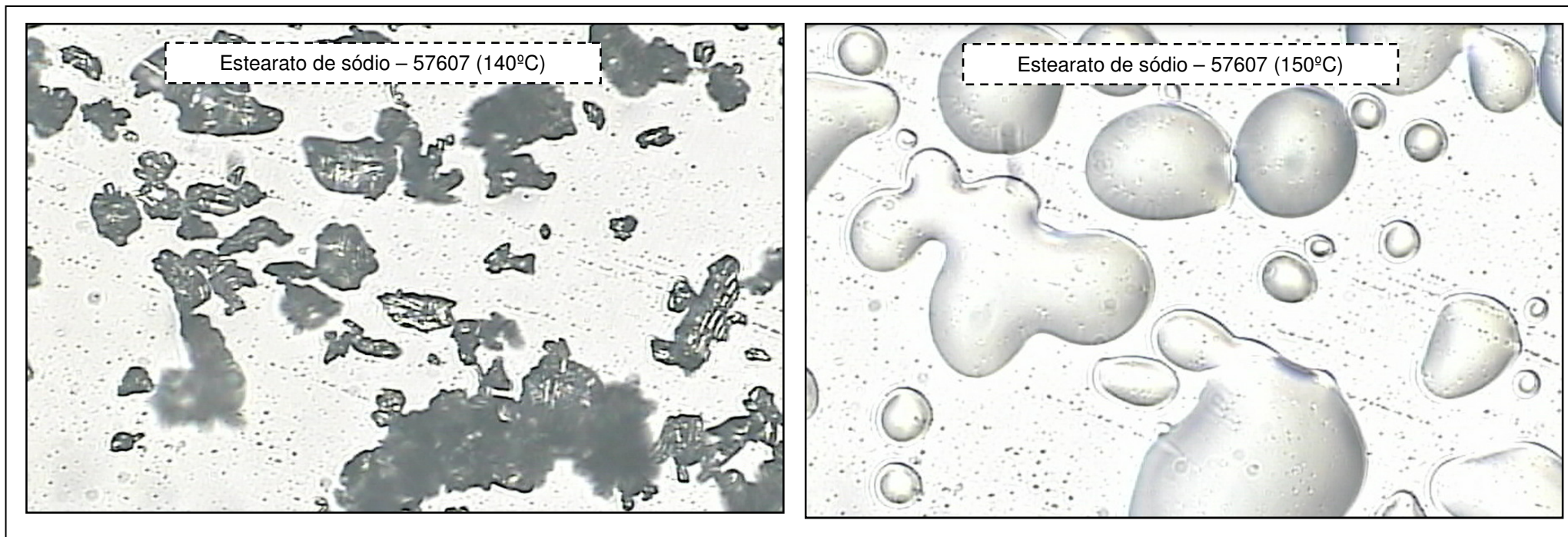


Figura 54: Resultado da análise do TOA do estearato de magnésio (Lote 57607) (140 a 150°C).



Os picos da análise de DSC dos dois estearatos de magnésio do fabricante 1 (lotes 57607 e 55339) são muito semelhantes, com eventos iniciais bem discriminados e referenciando-se a perda de massa, observada na curva obtida pela análise de TG (Figura 55).

Assim como em todos os estearatos de magnésio, neste também há um evento endotérmico relacionado a fusão entre 140 e 150°C, evidenciado pela análise do TOA e mostrado pela Figura 56.

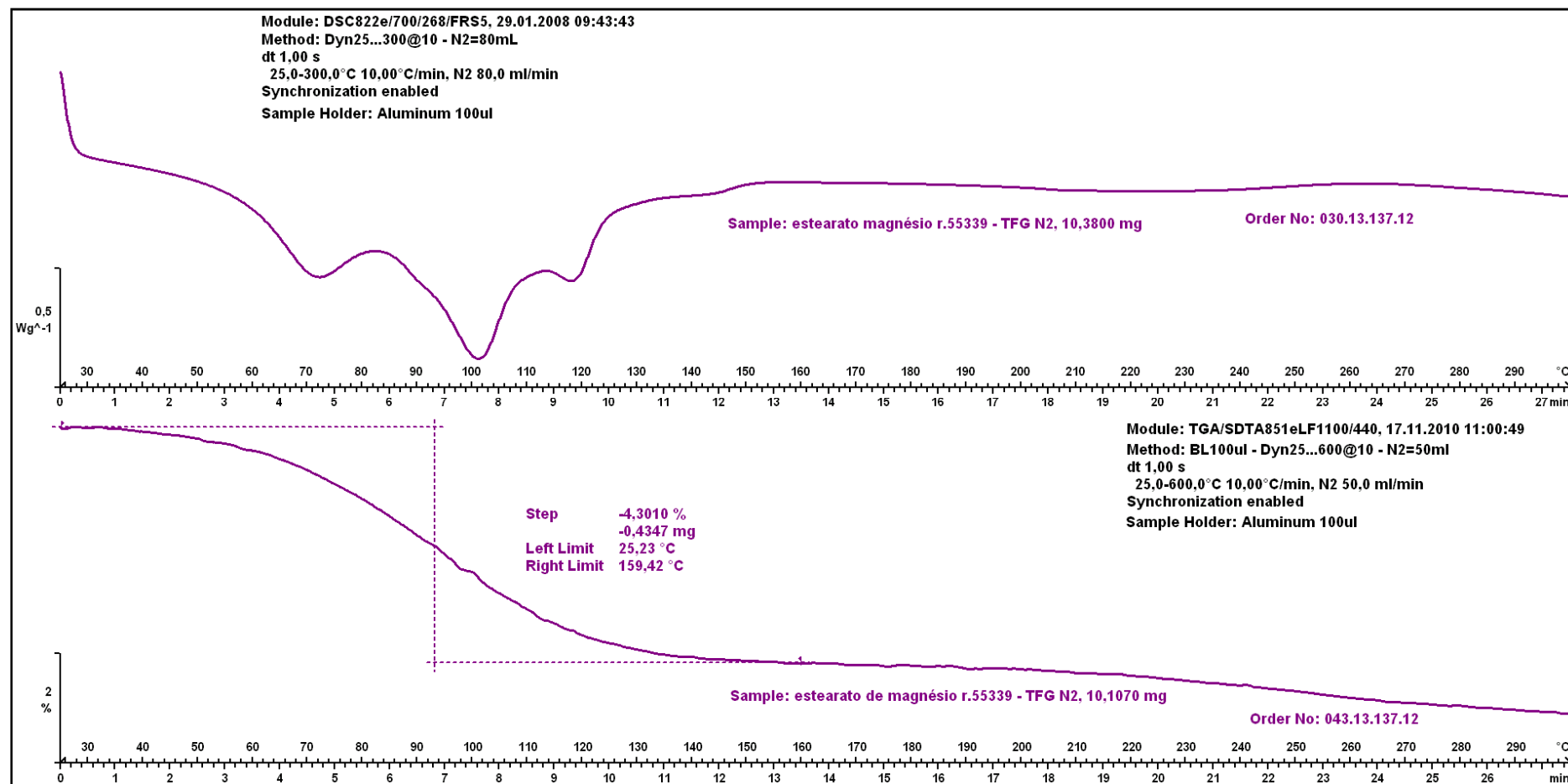
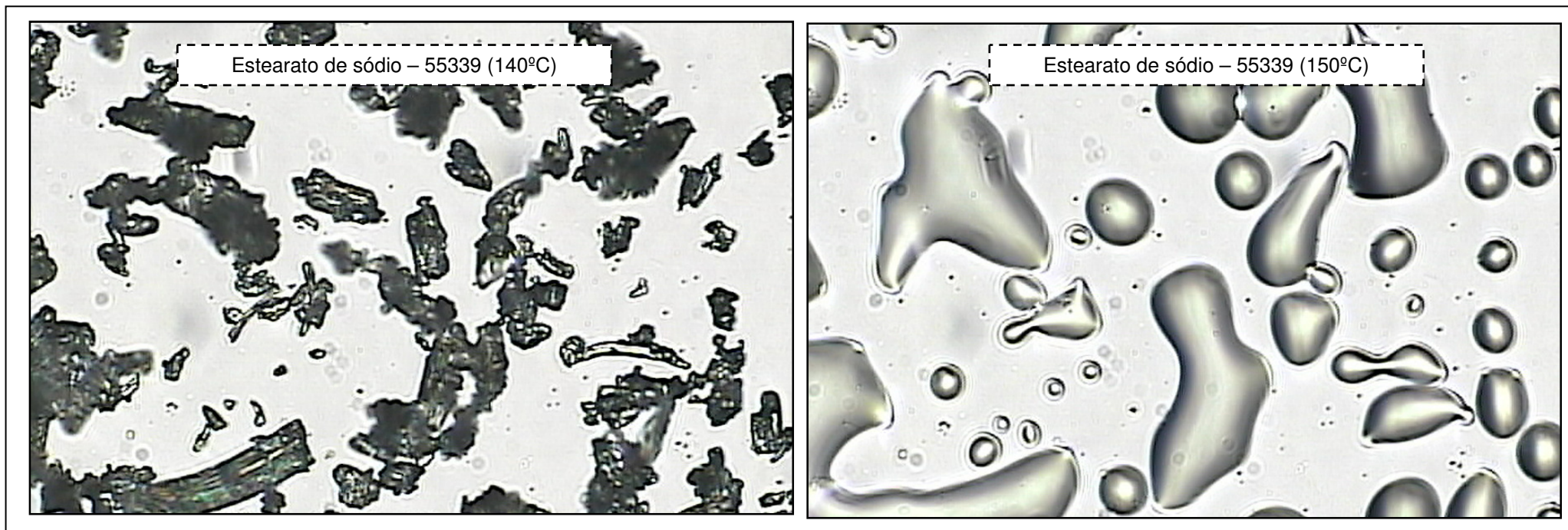
Figura 55: Gráfico comparativo dos resultados das análises de DSC e TG do estearato de magnésio (Lote 55339).

Figura 56: Resultado da análise do TOA do estearato de magnésio (Lote 55339) (140 a 150°C).

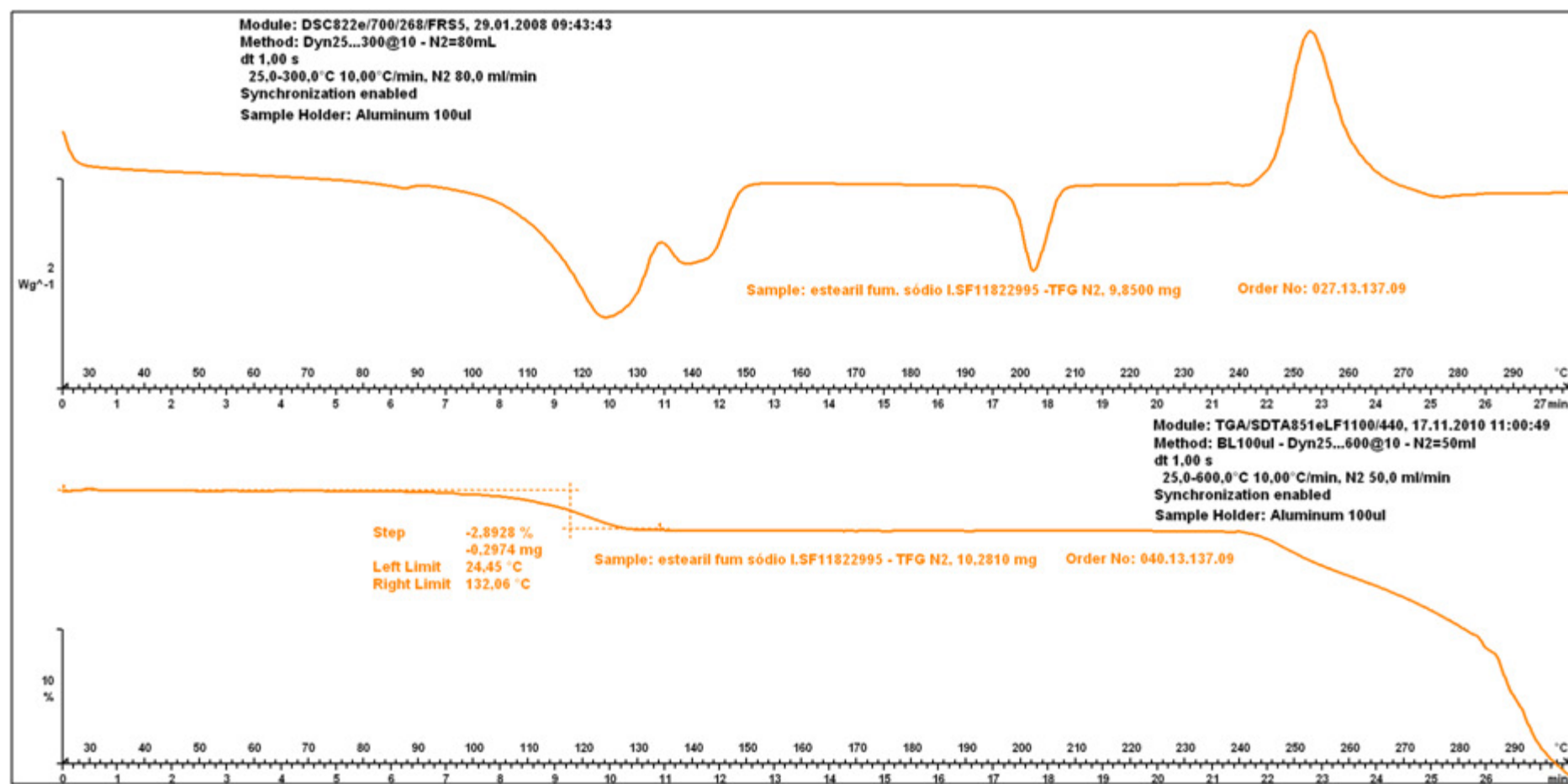


A Figura 57 mostra o gráfico com as curvas das análises de DSC e TG do estearil fumarato de sódio.

O primeiro evento, entre 100 e 135°C trata-se de uma perda de massa, muito provavelmente algum solvente volátil sendo retirado da amostra. Já para o segundo evento, entre 135 e 155°C, foi possível observar uma transição do material (Figura 58), que se trata, provavelmente, de uma transição sólido/sólido. Para confirmar essa afirmação seriam necessários novos estudos, como

uma nova análise de TOA utilizando luz polarizada ou um DRX com controle de temperatura para observar novamente esse evento e avaliar essa transição, indisponíveis no momento.

Figura 57: Gráfico comparativo dos resultados das análises de DSC e TG do estearil fumarato de sódio (Lote SF11822995).



O terceiro evento é a fusão do material (entre 190 e 210°C), que é possível ser observado pela análise do TOA (Figura 59). E o último evento, entre 240 e 280°C, trata-se da degradação da amostra.

Figura 58: Resultado da análise do TOA do estearil fumarato de sódio (Lote SF11822995) (100 a 150°C).

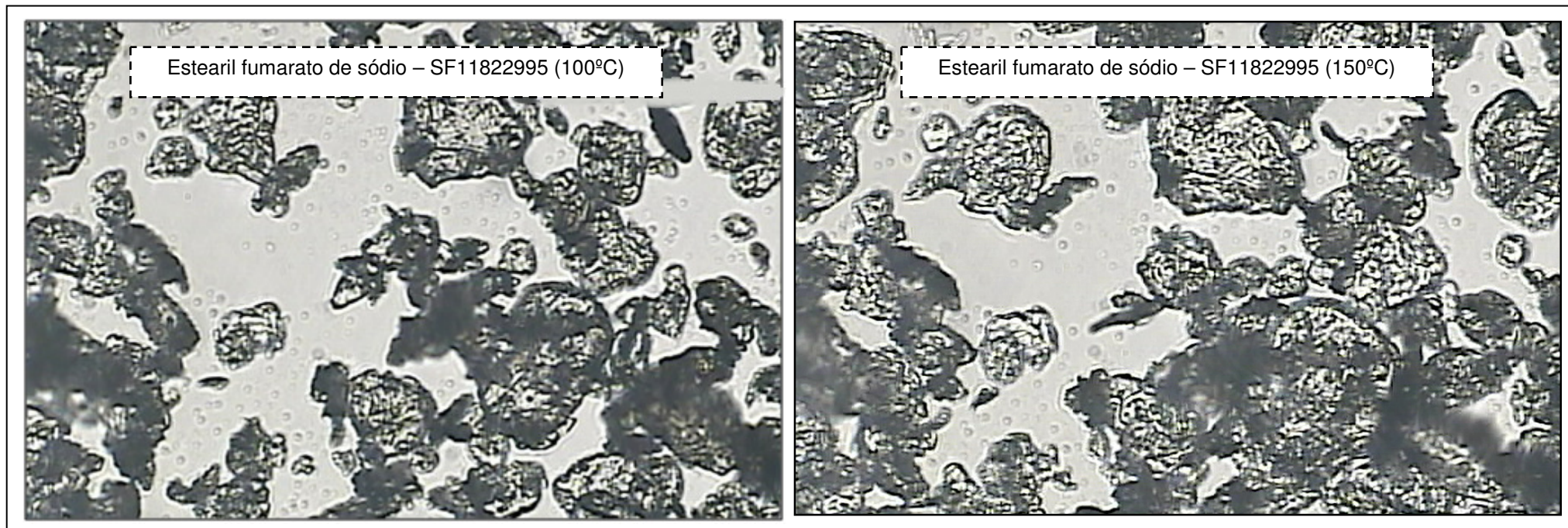
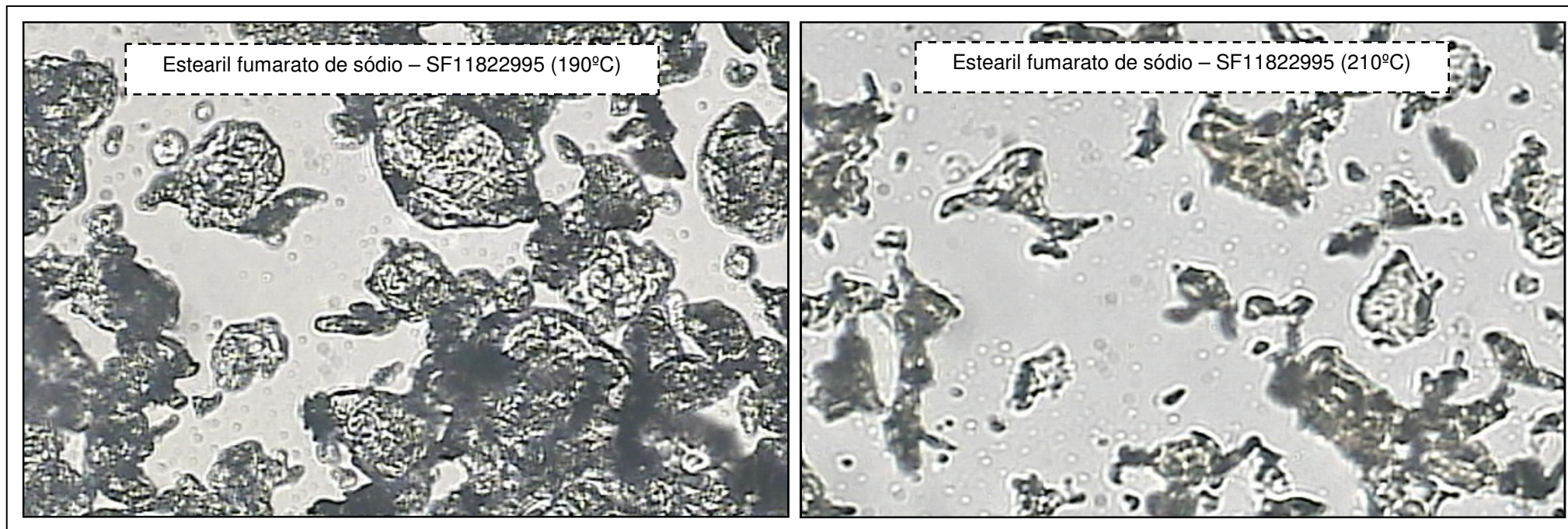


Figura 59: Resultado da análise do TOA do estearil fumarato de sódio (Lote SF11822995) (190 a 210°C).



Para o monoestearato de glicerila, na análise de DSC há apenas um pico endotérmico relacionado à fusão do material (Figura 60), logo não há um sinal correspondente no TG, mas pode ser observado no TOA (Figura 61). Ainda no TG, após 210°C inicia-se a degradação da amostra.

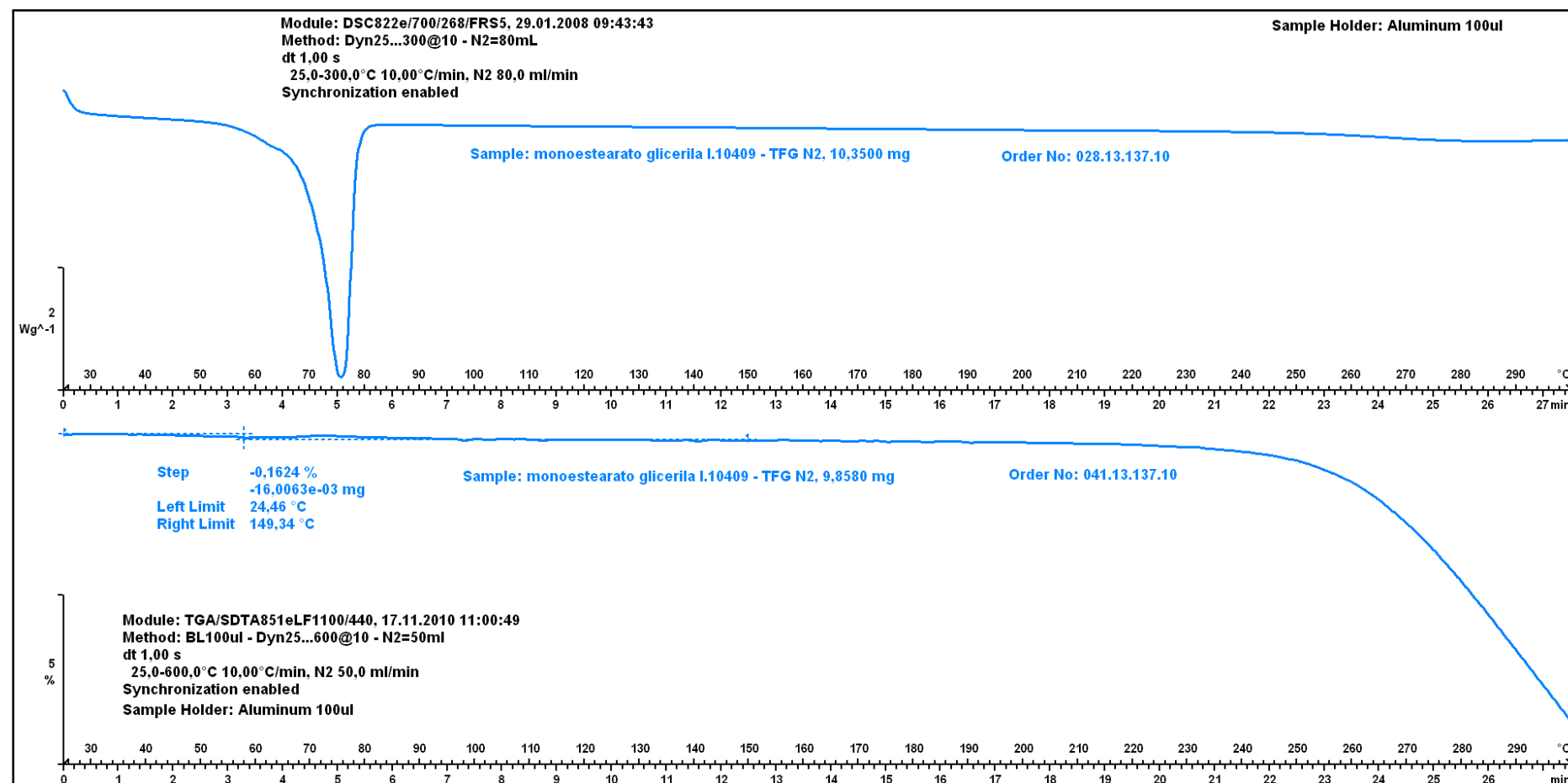
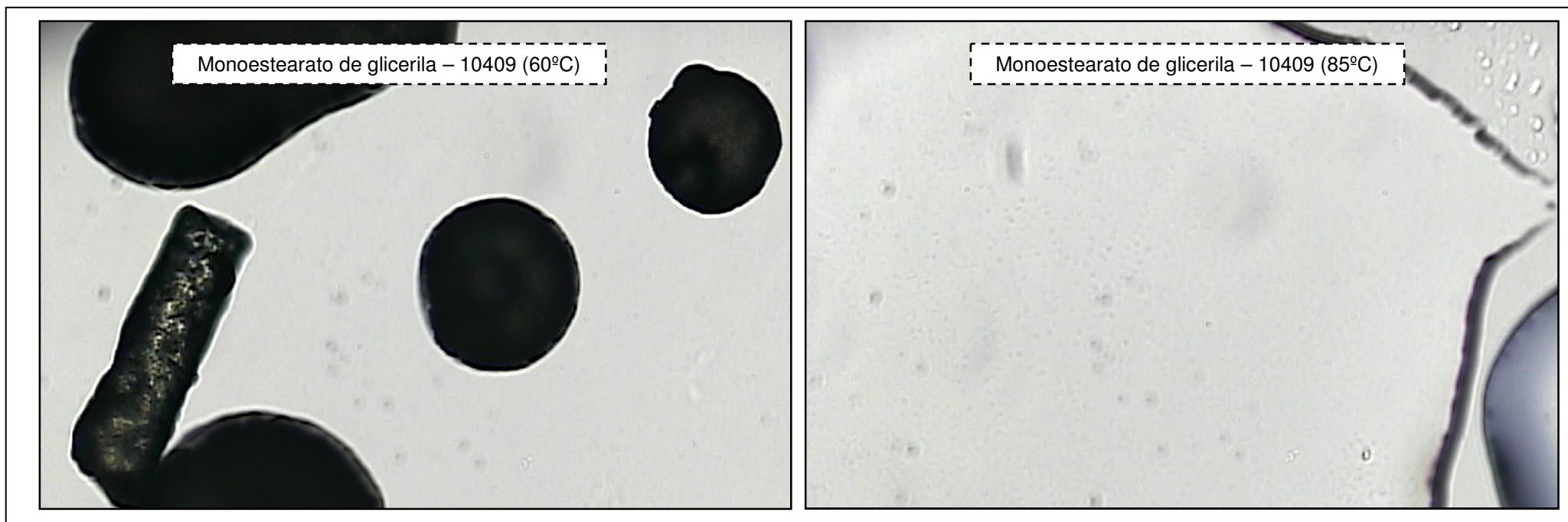
Figura 60: Gráfico comparativo dos resultados das análises de DSC e TG do monoestearato de glicerila (Lote 10409).

Figura 61: Resultado da análise do TOA do monoestearato de glicerila (Lote 10409) (60 a 85°C).



Assim como para o monoestearato de glicerila, para o estearato de zinco a análise de DSC apresenta também apenas um pico endotérmico relacionado à fusão do material (Figura 62), logo não há um sinal correspondente no TG, mas pode ser observado no TOA (Figura 63). Ainda no TG, após 210°C inicia-se a degradação da amostra.

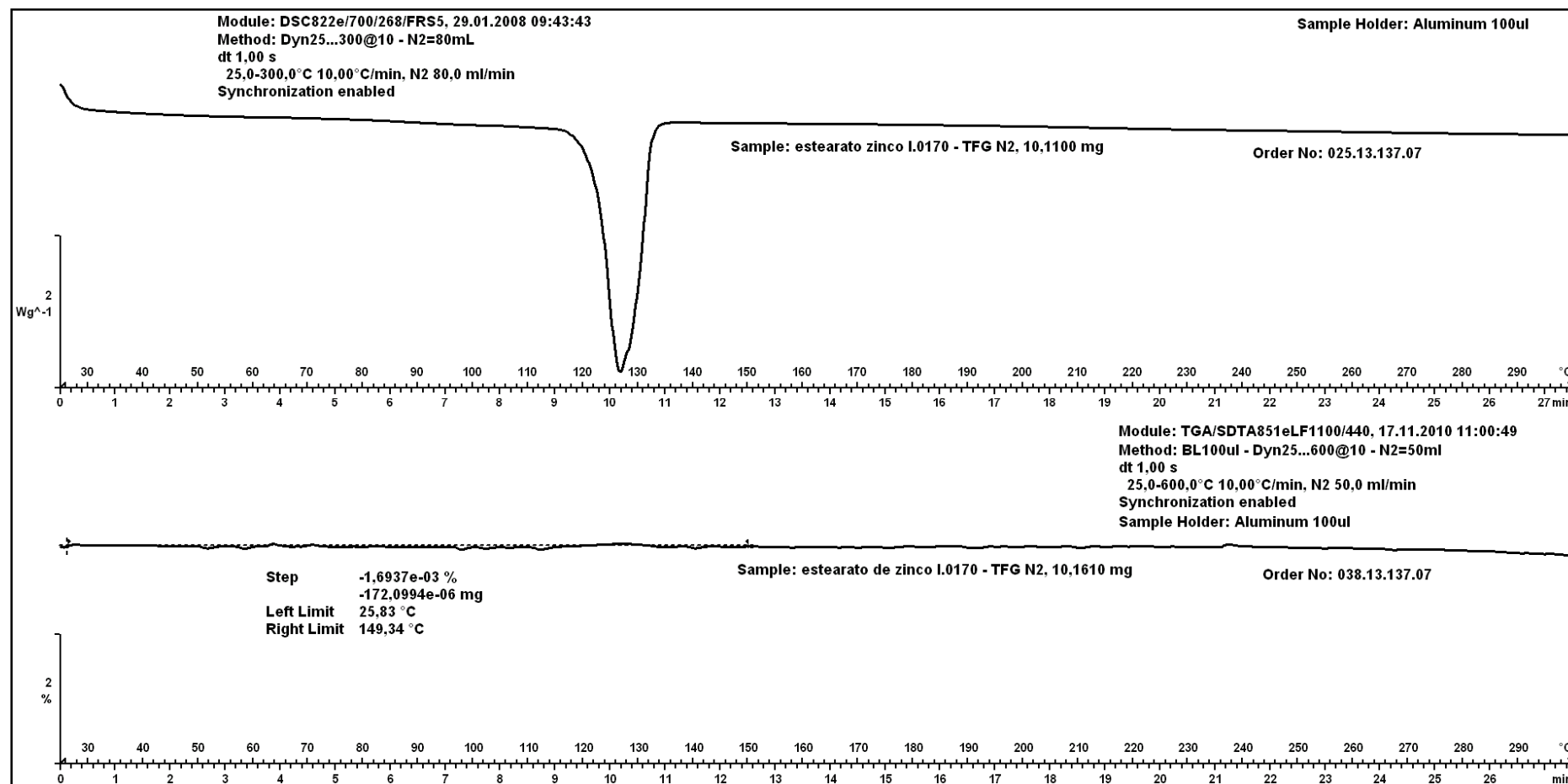
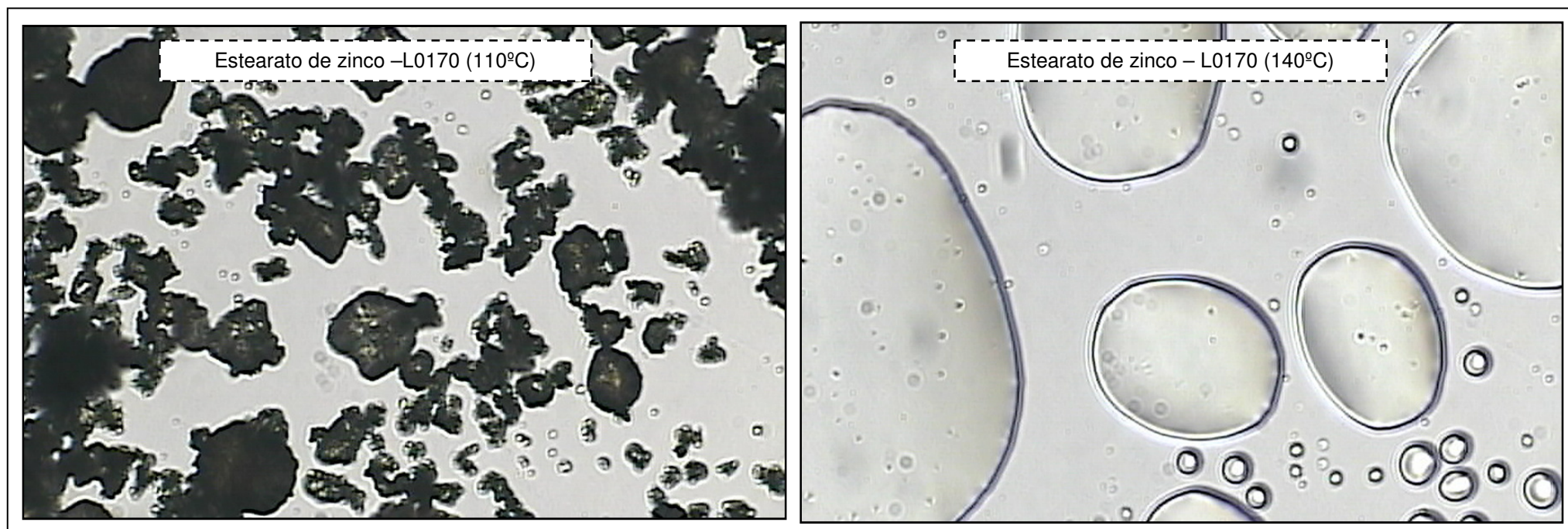
Figura 62: Gráfico comparativo dos resultados das análises de DSC e TG do estearato de zinco (Lote L0170).

Figura 63: Resultado da análise do TOA do estearato de zinco (Lote L0170) (110 a 140°C).



Assim, é possível concluir que a análise térmica, aqui representada por DSC e TGA, e ainda a técnica acoplada à microscopia, o TOA, mostrou-se, dentre as ferramentas analíticas utilizadas nessa dissertação, como a mais útil e sensível, possibilitando uma caracterização mais detalhada das amostras em estudo. Neste caso particular, especificamente, poder-se-ia eleger este conjunto de técnicas como as rotineiramente aplicadas na caracterização desses lubrificantes com o intuito, inclusive, de controle de qualidade.

5.4.7. Correlação entre as características físico-químicas dos lubrificantes com o comportamento de compressão de suas respectivas formulações

Como mencionado anteriormente, um dos objetivos desse trabalho era iniciar uma pesquisa voltada para a correlação entre as propriedades dos lubrificantes farmacêuticos e seu impacto nas características de compressão das formulações. Para tanto, uma caracterização básica foi realizada e neste item busca-se avaliar o impacto das mesmas sobre o processamento.

Também como já foi debatido, este estudo de correlação é extremamente complexo, uma vez que o isolamento de determinadas características é complicado, particularmente no caso de lubrificantes, que são excipientes de composição complexa, não definida e cuja própria caracterização também é passível de discussão. Os resultados apresentados no item anterior demonstram claramente a dificuldade de correlação entre técnicas utilizadas, sendo que algumas mostram-se mais sensíveis que outras, mas ainda assim cabe dizer que outras análises deveriam ser realizadas para incrementar o nível de discussão, destacando-se: cromatografia gasosa (para avaliação da composição química em termos de porcentagens de estearato e palmitato), distribuição de tamanho de partícula, área superficial, dentre outras.

6. CONCLUSÕES

O estudo da compressora rotativa Fette 102i angariou várias informações importantes para as futuras utilizações do equipamento no desenvolvimento de formulações no Laboratório de Tecnologia Farmacêutica (LTF) de Farmanguinhos. Foi possível elucidar várias questões que pairavam a respeito dos gráficos extraídos da compressora Fette 102i e de sua aplicação mais ampla durante o processo de compressão.

A partir do presente estudo, o LTF possui agora um instrumento mais detalhado de consulta sobre o uso do modo galênico de tal compressora, uma vez que tais informações estão praticamente restritas ao manual do equipamento disponibilizado pelo fabricante e outros trabalhos na literatura com o uso deste modelo específico são raros.

Pela pesquisa realizada, este é o primeiro estudo consolidado com o uso de tal compressora, principalmente em língua portuguesa, considerando-se que tal máquina é ainda incomum nos laboratórios de desenvolvimento galênico no Brasil e até mesmo em outros países.

Com relação ao estudo dos lubrificantes, utilizando a metodologia proposta foi possível avaliá-los funcionalmente utilizando os dados gerados pela Fette 102i e pelos resultados obtidos por seus comprimidos e misturas.

A aplicação do planejamento fatorial mostrou-se robusto e útil, enriquecendo o trabalho e complementando a metodologia ora proposta. Foi possível comparar duas metodologias, o D-optimal e o Kennard & Stone, sendo que ambas foram praticamente iguais em termos de aplicação.

De acordo com os resultados, nota-se que há uma grande diferença entre os lubrificantes. Entre os estearatos de magnésio analisados, o excipiente do fabricante 2 possui um poder de lubrificação maior do que os lotes do fabricante 1. Estes, entre si, possuem perfis muito próximos, diferenciando-se nos resultados de desintegração quando fabricados na base 07.

O monoestearato de glicerila e o estearil fumarato de sódio apresentaram um poder de lubrificação inferior aos demais, com isso influenciaram minimamente na compressibilidade dos materiais.

Entre os tipos de estearato, o de sódio foi o que se diferenciou dos estearatos de zinco e magnésio, onde esses dois últimos influenciaram mais negativamente na compressibilidade do que o primeiro.

Também pode-se observar uma grande diferença entre as formulações das bases 03 e 07, apesar da proporção entre celulose microcristalina 102 e amido parcialmente pré-gelatinizado entre elas não ser muito grande.

Notou-se também que ao utilizar o fosfato de cálcio diidratado a 30% na formulação a força de extração aumentou com o aumento da força de compressão pela formação de áreas não lubrificadas.

Já a caracterização físico-química dos insumos lubrificantes não foi conclusiva para os materiais analisados por conta da complexidade dos mesmos. Dentre as técnicas, a análise térmica, representada por DSC e TGA, e a termomicroscopia mostraram-se as mais importantes, pois foram aquelas que conseguiram discriminar de forma mais conclusiva entre as diferentes amostras e suas respectivas estruturas.

São necessários estudos mais aprofundados, com técnicas que não estavam disponíveis para utilização durante este trabalho, como análise superficial, quantificação de ácidos graxos, tamanho de partículas, entre outras. O presente trabalho, portanto, corrobora com outros tantos em relação à complexidade físico-química dos lubrificantes farmacêuticos.

De qualquer forma, a caracterização serviria apenas para a correlação dos parâmetros físico-químicos dos lubrificantes com as propriedades do processo de compressão ou dos próprios comprimidos formados. Em nada prejudica, todavia, a discriminação entre os diferentes lubrificantes avaliados.

Enfim, toda a metodologia utilizada foi válida para a avaliação dos lubrificantes. Porém, o estudo dessa classe de excipientes não se encerra nesta dissertação. Muito ainda precisa ser estudado sobre esses materiais e sua influência em formas farmacêuticas sólidas.

Por último, pode-se concluir que a estrutura metodológica proposta para esta dissertação mostrou-se adequada e gerou resultados inéditos sobre o uso da compressora Fette 102i, os quais serão disponibilizados para que outras empresas farmacêuticas que também possuam este equipamento possam se embasar, além dos benefícios diretos e imediatos para o setor de desenvolvimento de formulações de Farmanguinhos.

7. PERSPECTIVAS

Ao realizar todos os estudos a respeito da compressora Fette 102i várias foram as informações obtidas e inúmeras possibilidades de melhorias foram identificadas. A maioria desses dados foi passada para a empresa fabricante desse equipamento como forma de solicitação de adequação e incremento dos atributos técnicos deste equipamento.

Como um resultado mais palpável houve a identificação e obtenção de um sistema capaz de exportar os dados do processo de compressão realizado para um *software* de tratamento de dados mais comum (por exemplo, Microsoft Excel). Isso vai facilitar muito a reunião e análise dos resultados, além de abrir um horizonte para angariar informações que ainda não foram passíveis de serem estudadas. Esse sistema merece ser estudado separadamente para que todo o seu conteúdo possa ser aproveitado da melhor forma possível, o que poderá/deverá ser realizado em estudo futuro.

Tratando-se de uma classe de substância de grande complexidade química e físico-química, como são os lubrificantes, é interessante que os estudos de caracterização dos mesmos sejam continuados, inclusive aviando a possibilidade de serem realizados outros tipos de análises, inclusive com um maior número de materiais.

Como relação ao estudo realizado, espera-se que o mesmo possa ser empregado no dia-a-dia da empresa e suas informações sejam norteadoras quando forem necessários estudos semelhantes.

O importante está feito, que foi o primeiro passo. Porém muito ainda há de se realizar para elucidar de forma bastante clara todos os problemas enfrentados na utilização dos lubrificantes.

REFERÊNCIAS

AGUIAR, Paula Fernandes de *et al.* D-optimal designs. **Chemometrics And Intelligent Laboratory Systems**, p.199-210, 1995.

ALBERS, A. P. F.; MELCHIADES, F.G.; MACHADO, R.; BALDO, J. B.; BOSHI, A. O.. Um método simples de caracterização de argilominerais por difração de raios-X. **Cerâmica**, v. 48, n. 305, p. 34-37, 2002.

ALMAYA, Ahmad; ABURUB, Aktham. Effect of particle size compaction of materials with different deformation mechanisms with and without lubricants. **American Association of Pharmaceutical Scientists Pharmscitech**, USA, p. 414-418. 2008.

ANSEL, Howard C.; POPOVICH, Nicholas G.; ALLEN JUNIOR, Loyd V.. **Formas Farmacêuticas & Sistema de Liberação de Fármacos**. 5. ed. São Paulo: Editorial Premier, 2000.

ANTIKAINEM, Osmo. **New methods to evaluate applicability of powders and granules for tablet compression**. 2003. 56 f. Academic Dissertation - Department of Pharmacy, University of Helsinki, Helsinki, 2003.

AOSHIMA, Hiroyuki; MIYAGISNIMA, Atsuo; NOZAWA, Yasuo; SADZUKA, Yasuyuki; SONOBE, Takashi. Glycerin fatty acid esters as a new lubricant of tablets. **International Journal of Pharmaceutics**, Japan, p. 25-34. 2004.

BANKER, Gilbert S.; ANDERSON, Neil R.. Comprimidos. In: LACHMAN, Leon; LEBERMAN, Herbert A.; KANIG, Joseph L.. **Teoria e Prática na Indústria Farmacêutica**. Lisboa: Fundação Calouste Guilbenkian, 2001.

BARRA, J.; SOMMA, R. Influence of the physicochemical variability of magnesium stearate on its lubricant properties: possible solutions. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 22, n. 11, p. 1105-1120, 1996.

BERNSTEIN, J.. Cultivating crystal forms. **Chemical Communications**, v. 40, p. 5007-5012, 2005.

BRASIL, Farmacopeia Brasileira, 5^o ed., 2010.

BRITAIN, H. G. **Polymorphism in pharmaceutical solids**. v. 95, New York, USA: Marcel Dekker Inc., 1999. 448 p.

BYRN, S. R.; PFEIFFE, R. R.; STOWELL, J. G. **Solid-State chemistry of Drugs**. Indiana, USA: SSCI, 1999. 574p.

CHALMERS, J. M.; DENT, G. Vibrational Spectroscopy Methods in Pharmaceutical Solid-state Characterization. In: HILFIKER, R. **Polymorphism in the pharmaceutical industry**. Weinheim, Germany: Wiley-VCH, 2006. p. 95-138.

COLOMBARI, Roland Robert. **Aplicação de delineamento de experimentos para o processo de solda à projeção**. 2004. 119 f. Tese (Mestrado) - Universidade Federal de Itajubá, Itajubá, 2004.

COMPACTING, Fette. **Product brochure - Tablet Press 102i**. Disponível em: <<http://www.fette-compacting.com/102i/?bpid=65&tags=35&cHash=91d3e37c104c4dbf97694bfde00a421f>>. Acesso em: 20 set. 2011.

COTÉ, G. L. Noninvasive and Minimally-Invasive Optical Monitoring Technologies. **Journal of Nutrition**, v.131, p. 1596S-1604S, 2001.

EBBA, Frédéric; PICCERELLE, Philippe; PRINDERRE, Pascal; OPOTA, Daniel; JOACHIM, Joseph. Stress relaxation studies of granules as a function of different lubricants. **European Journal Of Pharmaceutics And Biopharmaceutics**, France, p. 211-220. 2001.

ERTEL, K.D.; CARSTENSEN, J.T. An examination of the physical properties of pure magnesium stearate. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 42, p. 171-180, 1988.

EUROPEAN PHARMACOPOEIA, 6^o ed, 2008.

EVANGELISTA, Giovana de Souza. Estudo multi-instrumental do processo de desintegração de comprimidos envolvendo TR%es classes de desintegrantes. 2010. 46f. Dissertação (Mestrado) – Instituto de Biociência de Botucatu, Universidad Estadual Paulista “Júlio Mesquita Filho”, Butucatu-SP, 2010.

FINDLAY, W. P.; BUGAY, D. E. Utilization of Fourier transform-Raman spectroscopy for the study of pharmaceutical crystal forms. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v.16, n.6, p. 921-930, 1998.

GIRON, D. Investigations of polymorphism and pseudo-polymorphism in pharmaceuticals by combined thermoanalytical techniques. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 64, n. 1, p. 37-60, 2001.

GIRON, D. Thermal analysis and calorimetric methods in the characterization of polymorphs and solvates. **Thermochimica Acta**, v. 248, n. 2, p. 1-59, 1995.

HILFIKER, R. **Polymorphism in the pharmaceutical industry**. Weinheim, Germany: WILLWY-VHC, 2006. 433 p.

HÖLZER, A.W.; SJÖGREN, J. Evaluation of sodium stearyl fumarate as a tablet lubricant. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 2, p. 145-153, 1979.

IPEC. Qualification of Excipients for Pharmaceutical Use. The International Pharmaceutical Excipients Council. Europa, 56f, 2008.

IONASHIRO, M. A.; GIOLITO, I. Nomenclatura, padrões e apresentação dos resultados em análise térmica. **Cerâmica**, v. 26, n. 121, p. 17-24, 1980.

IONASHIRO, Massao. **Princípios Básicos da Termogravimetria e Análise Térmica Diferencial / Calorimetria Exploratória Diferencial**. Araraquara, Brasil: Giz Editorial, 2004.

KÁSA, Péter; BAJDIK, Janos; ZSIGMOND, Zsolt; PINTYE-HÓDI, Klára. Study of the compaction behaviour and compressibility of binary mixtures of some pharmaceutical excipients during direct compression. **Chemical Engineering and Processing**, Hungria, p. 859-863, 2008.

LATE, Sameer G.; YU, Yi-ying; BANGA, Ajay K.. Effects of disintegration-promoting agent, lubricants and moisture treatment on optimized fast disintegrating tablets. **International Journal Of Pharmaceutics**, USA, p. 4-11, 2009.

LEINONEN, U.I.; JALONEN, H.U.; VIHervaara, P.A.; LAINE, E.S.U. Physical and lubrication properties of magnesium stearate. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 81, p. 1194-1198, 1992.

LU, J.; ROHANI, S. Polymorphism and crystallization of active pharmaceutical ingredients (APIs). **Current Medicinal Chemistry**, v. 16, n. 7, p. 884-905, 2009.

MANSUR, H. S. Técnicas de Caracterização de Materiais. In: MANSUR, Herman Sander. **Análise e caracterização de superfícies e interfaces**. Departamento de Engenharia Metalúrgica de Minas. Universidade Federal de Minas Gerais: 2002.

MARWAHA, S.B.; RUBINSTEIN, M.H. Structure-lubricity evaluation of magnesium stearate. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 43, p. 249-255, 1988.

MASSART, D. L.; VANDEGINSTE, B. G. M.; BUYDENS, L. M. C. DE JONG, S.; LEWI, P. J.; SWEYERS-VERBEKE, J.. **Handbook of Chemometrics and Qualimetrics**. Netherlands: Elsevier Science B. V., 1997. 876 p.

MILLER, T. A.; YORK, P.. Pharmaceutical tablet lubrication. **International Journal of Pharmaceutics**, Bradford, p. 1-19. 1988.

MONTGOMERY, Douglas C.; RUNGER, George C.. **Estatística Aplicada e Probabilidade para Engenheiros**. 2. ed. Rio de Janeiro: Ltc, 2008. Cap. 13, p. 295-346.

MORA, Nora Diaz; LUCAS, Juliana Fenner R.; MARAN, Maycon A.. **Apostila de Materiais Elétricos**: Capítulo 1: Introdução a materiais em engenharia elétrica. Disponível em: <<http://www.foz.unioeste.br/~lamat/downmateriais/materiais/cap1.pdf>>. Acesso em: 04 set. 2011.

MORA, Nora Diaz; LUCAS, Juliana Fenner R.; MARAN, Maycon A.. **Apostila de Materiais Elétricos**: Capítulo 5: Algumas técnicas de caracterização de materiais. Disponível em: <<http://www.foz.unioeste.br/~lamat/downmateriais/materiais/cap5.pdf>>. Acesso em: 04 set. 2011.

MORASSO, M. I.; SALAS, J.; ARANCIBIA, A.. Effect of mixing on the biopharmaceutical properties of sulfadiazine tablets. **Edizione Pratica**, Itália, p. 177-188.1988.

MORETON, C. Functionality and Performance of Excipients in a Quality-by-Design World: Part 1. 2009.

N`DIAYE, A.; JANNIN, V.; BÉRARD, V.; ANDRÉS, C.; POURCELOT, Y.. Comparative study of the lubricant performance of Compritol® HD5 ATO and Compritol® 888 ATO: effect of polyethylene glycol behenate on lubricant capacity. **International Journal of Pharmaceutics**, França, p. 263-269. 2003.

OLIVEIRA, I. L.; CORRÊA, J. L.; CANSIAN, A. M.. Uso da distância euclidiana como mecanismo de distanciamento de assinaturas para detecção de Phishing Scams e spams. São José do Rio Preto, 2010. Disponível em: <<http://www.acmesecurity.org/sites/default/files/publicacoes/artigos/acme-artigo-i2ts2009-isa-jorge-adriano-v4.pdf>>. Acesso em: 11 ago. 2011.

OLIVEIRA, Mário Anderson de. **Encoder**. UFSC, 2007. Disponível em: <<http://www.redeprof.cba.ifmt.edu.br/~mario/Encoder%20%5BModo%20de%20Compatibilidade%5D.pdf>>. Acesso em: 04 abr. 2013.

OTSUKA, Makoto; YAMANE, Ikuro; MATSUDA, Yoshihisa. Effects of lubricant mixing on compression properties of various kinds of direct compression excipients and physical properties of the tablets. **Advanced Powder Technology**, Japão, p. 477-493. 2003.

PATEL, Sarsvatkumar; KAUSHAL, Aditya Mohan; BANSAL, Arvind Kumar. Lubrification Potencial of Magnesium Stearate Studied on Instrumented Rotary Tablet Press. **American Association of Pharmaceutical Scientists Pharmscitech**, Virginia, Usa, p. E1-E8. 2007.

PICKLER, Arilza de Castilho. **Desenvolvimento de processo térmico para recuperação de produtos a partir de resíduos de petróleo: uma abordagem tecnológica e se sustentabilidade**. 2010. 268 f. Dissertação (Doutorado) – Programa de Pós Graduação em Química, Instituto de Química, UFRJ, Rio de Janeiro, 2010.

PIFFERI, Giorgio; SANTORO, Paola; PEDRANI, Massimo. Quality and functionality of excipients. **Il Farmaco**, Milão - Itália, n.54 , p.1-14, 1999.

RAJALA, R.; LAINE, E. The effect of moisture on the structure of magnesium stearate. **Thermochimica Acta**, v. 248, p. 177-188, 1995.

RIOS, M. Debating excipient functionality. **Pharmaceutical Technology**, 2006.

RODRÍGUEZ-SPONG, Bárbara; PRINCE, Christopher P.; JAYASANKAR, Adivaraha; MATZGER, Adam J.; RODRÍGUES-HORNEDO, Nair. General principles of pharmaceutical solid polymorphism: a supramolecular perspective. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 56, n. 3, p. 241-274, 2004.

ROWE, Raymond C.; SHESKEY, Paul J.; QUINN, Marian E. (Ed.). **Handbook of Pharmaceutical Excipients**. 6. ed. USA: Apha, 2009.

SCHONEKER, David R.. The Development of IPEC's: Excipient Qualification Guideline. **Pharmaceutical Technology: Excipients & Solid Dosage Forms**, p.4-46, 2004.

SILVA, Antônio Vinícios Alves da; FONSECA, Said Gonçalves da Cruz; ARRAIS, Paulo Sérgio Dourado; FRANCELINO, Eudiana Vale. Presença de excipientes com potencial para indução de reações adversas em medicamentos comercializados no Brasil. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, Ceará, v. 3, n. 44, p.397-405, 2008.

SOARES, L. A. L.; PETROVICK, P. R.. Física da Compressão. **Caderno de Farmácia**, Porto Alegre, v. 15, n. 2, p.65-79, 1999.

SZELAGIEWICZ, M.; MARCOLLI, C.; CIANFERANI, S.; HARD, A. P.; VIT, A.; BURKHARD, A.; RAUMER, M. Von; HOFMEIR, U. Ch.; ZILIAN, A.; FRANCOFFE, E.; SHENKER, R.. *In Situ* Characterization of Polymorphic Forms: The Potential of Raman Techniques. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 57 n. 1, p. 23-43, 1999.

TOLLER, Aline Brondani; SHMIDT, Cleber Alberto. Excipientes à base de celulose e lactose para compressão direta. **Disciplinarum Scientia**, Santa Maria, p. 61-80. 2005.

UCHIMOTO, Takeaki; IWAO, Yasunori; IKEGAMI, Yuki; MURATA, Takashi; SONOBE, Takashi; MIYAGISHIMA, Atsuo, ITAI, Shigeru. Lubrication properties of potential alternative lubricants, glycerin fatty acid esters, to magnesium stearate. **International Journal of Pharmeceutics**, Japão, v. 386, p. 91-98. 2010.

UNITED STATES PHARMACOPOEIA 31, NF 26, RockVille, 2008.

UNITED STATES PHARMACOPOEIA 32, NF 27, RockVille, 2009.

UNITED STATES PHARMACOPOEIA 34, NF 29, RockVille, 2011.

VILLANOVA, J. C. O.; SÁ, V. R. Excipientes: guia prático para padronização. Pharmabooks, São Paulo 2009

WADA, Y.; MATSUBARA, T. Pseudo-polymorphism and crystalline transition of magnesium stearate. **Thermochimica Acta**, v. 196, p. 63-84, 1992.

WADA, Y.; MATSUBARA, T. Pseudopolymorphism and lubricating properties of magnesium stearate. **Powder Technology**, v. 78, p. 109-114, 1994.

WANCZINSKI, Bruna Juliana; FELIPE, Daniele Fernanda; CARDOSO, Mara Lane C.; Cavalcanti, Osvaldo Albuquerque. Desenvolvimento de comprimidos de AAS 500 mg: influência dos Amido 1500 na compressão direta. **Acta Scientiarum**, Maringá, p. 649-655. 2002.

WANG, Jennifer; WEN, Hong; DESAI, Divyakant. Lubrication in tablet formulations. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, United States, p. 1-15. 2010.

WARTEWIG, S.; NEUBERT, R. H. H. T. Pharmaceutical applications of Mid-IR and Raman spectroscopy. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 57, n.8, p.1144-1170, 2005.

WELLS, James. Pharmaceutical preformulation: the physicochemical properties of drug substances. In: AULTON, M. E. (Comp.). **Pharmaceutics: the science of dosage form desing**. 2. ed. Livingstone: Churchill Livingstone, 2005. p. 113-138.

YORK, Peter. Delineamento de formas farmacêuticas. In: AULTON, M. E. (Comp.). **Delineamento de formas farmacêuticas**. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2005. Cap. 1, p. 17-28.



YU, L.; REUTZEL, S. M.; STEPHENSON, G. A. Physical characterization of polymorphic drugs: an integrated characterization strategy. **Pharmaceutical Science and Technology Today**, v. 1, n. 3, p. 118-127, 1998.

APÊNDICE

Apêndice A: Exemplo da lista de parâmetros utilizados na Compressora Rotativa Fette 102i

Lista de Parâmetros					
Produto: Placebo Proj. Lubrificantes					
Lote: 1301PL004					
Parâmetro	Estação 1		Parâmetro	Estação 1	
	Teórico	Real		Teórico	Real
1 Comprim./hora (x1000)	12,0	12,0	491 filling depth 2nd layer mm	0,00	
2 Velocidade Rotor (rpm)		33	492 MP cyl. height 2nd layer mm	0,00	
3 Velocidade F-O-M (rpm)	10	10	493 PP cyl. height 2nd layer mm	0,00	
4 Força Máx. Função (kN)	24,5	0,0	494 filling depth 3rd layer mm	0,00	
5 Força C. Princ.VM (kN)	16,0	15,1	495 MP cyl. height 3rd layer mm	0,00	
6 Prof. Enchimento (mm)	10,82	10,76	496 PP cyl. height 3rd layer mm	0,00	
7 Força C.Princ.VM Máx(%)	25,0		497 filling mode	0	
8 S-rel.Força C.Princ. (%)	40,0	19,8	498 no. of layers	0	1
9 S-rel.Máx Força C.Pr (%)	45,0		499 no. of tablets	0	0
10 Valor Indiv.Lim. Sup.(%)	60,0	0,0			
11 Valor Indiv.Lim. Inf.(%)	60,0	0,0			
12 Valor Indiv.Lim. Máx.(%)	65,0	0,0			
13 Força Pré-compr.VM (kN)	1,6	1,5			
14 Produção Aceita (x1000)	0,00	4,98			
15 Produção Rejeitada (un)		1744			
18 Alt.Cil.Comp.Princ. (mm)	2,03	2,03			
19 Alt.Cil.Pré-compr. (mm)	3,60	3,60			
20 Penetr.Compr.Princ. (mm)	2,00	2,00			
21 Penetr. Pré-compr. (mm)	2,00	2,00			
22 Peso Médio (mg)	200,0	0,0			
32 Circuito Controle (0/1/2/3)	1	1			
33 Ativar Rejeição (1/2/3/4)	0	0			
34 Desempoeirador (rpm)	60	0			
35 Diâmetro comprim. (mm)	7,50	0,00			
36 Lado Menor Oblong(mm)	0,0				
37 Lado Maior Oblong(mm)	0,0				
38 Formato do Comprimido	9				
39 Guia Enchimento (mm)	14	14			
41 N° Pontas Multipunção	0				
47 Intervalo Lubr.Inf. (s)	20				
48 Intervalo Lubr.Sup. (s)	60				
50 Corr.Máx.Motor Princ. (A)	0,0	1,4			
51 Corr.Máx.F-O-M (A)	0,0	0,7			
52 N° Máx.Compr.Rejeit.	0	0			
54 Por n° de comprimidos	0				
57 N° p/ Estatística	6				
58 Média Móvel Estatística	0				
59 Freq.Reg.Est.Dosagem	12				
60 Força Pré VM Máx (%)	50,0				
61 Pré-compr.Lim. Máx (%)	0,0				
62 Pré-compr.Lim. Mín (%)	0,0				
64 Alívio na Partida (mm)	0,00	0,00			
66 N° Estações do Rotor	6				
68 Atraso Slow Gate (s)	0				
69 Pré-Func.F-O-M (s)	0,0				
70 Pós-Func.F-O-M (s)	0,0				
79 Ciclo Memória (x1000)	0,00				
81 Atraso Ajuste Ench. (s)	0				
83 Ajuste Pto.Separação	0,0				
84 Temperatura Motor Principal	0,0	30,0			
85 F-O-M ligado=1	0				
89 Horímetro (h)		334,0			
90 N°.Ident.Punção Sup.	0,0				
91 N°.Ident.Punção Inf.	0,0				
92 Força Ejeção Máx. (N)	500	110			
163 Pós Func. Desemp. (s)	0				
164 Ciclo do Bico (s)	0				
165 Desempoeirador (0/1)	0				
170 Monitorar Porta Separação	0				
174 Rejeição Slow Gate	0	0			
249 N°. Punção Compressão única	0				
481 Valor Indiv.Lim.2nd layer Má	0,0	0,0			
482 Valor Indiv.Lim.3nd layer Má	0,0	0,0			
483 1.chamber filling star	0				
484 PKB control	0				
485 Main force 2nd layer kN	0,00				
486 upper limit 2nd layer %	0,0	0,0			
487 lower limit 2nd layer %	0,0	0,0			
488 Main force 3nd layer kN	0,00				
489 upper limit 3nd layer %	0,0	0,0			
490 lower limit 3nd layer %	0,0	0,0			

Apêndice B: Resultados brutos das análises realizadas nos materiais produzidos na fase preliminar dos estudos

		Laboratório de Tecnologia Farmacêutica Coordenação de Vigilância e Serviços Tecnológicos			
Produto:		Placebo Projeto Lubrificantes		Data: 30/09/2011	
Lote(s):		1109PL241			

NUCLEOS		Especificações		
Peso médio:		200,0 mg		
PM mínimo (-5,0%):		190,0 mg		
PM máximo (+5,0%):		210,0 mg		
Peso Individual:		200,0 mg		
PI mínimo (-5,0%):		190,0 mg		
PI máximo (+5,0%):		210,0 mg		
PI mínimo (-7,5%):		185,0 mg		
PI máximo (+7,5%):		215,0 mg		

PESO MÉDIO (mg)	Núcleos	Fc = 3,5kN	Fc = 5,5kN	Fc = 16kN
		198,2	200,2	197,3
197,9	200,7	198,6		
199,8	200,2	202,1		
200,0	199,2	199,5		
200,1	200,8	201,9		
202,3	199,2	200,7		
201,5	201,2	201,7		
201,6	196,5	201,0		
198,0	202,5	201,2		
198,5	198,8	200,8		
198,6	201,8	208,8		
198,0	197,7	198,3		
200,4	200,0	200,9		
200,8	199,5	199,5		
201,0	200,5	200,4		
198,5	201,5	194,3		
198,6	200,1	199,3		
198,8	201,4	198,5		
201,1	199,6	201,9		
196,2	203,0	199,5		
Média	199,5	200,2	200,3	
Mínimo	196,2	196,5	194,3	
Máximo	202,3	203,0	208,8	
Média Geral	200,0			
Mínimo Geral	195,7			
Máximo Geral	204,7			
DP	1,59	1,54	2,74	
DPR	0,80	0,77	1,37	

FRIABILIDADE (mg)		Fc = 3,5kN	Fc = 5,5kN	Fc = 16kN
NUCLEOS	Peso Inicial (g)	3.984,8	3.997,4	4.001,7
	Peso Final (g)	3.974,4	3.991,9	3.995,9
	Perda (g)	10,4	5,5	5,8
	Friabilidade (%)	0,26	0,14	0,14

DESINTEGRAÇÃO		Fc = 3,5kN	Fc = 5,5kN	Fc = 16kN
		30"	1'	2'

DUREZA (kp)	Núcleos	Fc = 3,5kN	Fc = 5,5kN	Fc = 16kN
		5,00	6,22	8,97
		4,80	5,81	8,05
		4,69	5,91	9,17
		4,29	6,42	8,97
		4,80	6,32	8,77
		4,39	5,20	9,28
		4,90	6,01	8,46
		4,49	7,14	8,77
		4,59	5,61	8,66
		4,49	5,40	8,97
Média	4,64	6,00	8,81	
Mínimo	4,29	5,20	8,05	
Máximo	5,00	7,14	9,28	
DP	0,232	0,560	0,358	
DPR	4,996	9,328	4,064	

ESPESSURA (mm)	Núcleos	Fc = 3,5kN	Fc = 5,5kN	Fc = 16kN
		3,65	3,34	3,23
		3,58	3,44	3,18
		3,60	3,38	3,25
		3,57	3,37	3,24
		3,55	3,38	3,22
		3,56	3,40	3,20
		3,52	3,40	3,15
		3,56	3,36	3,21
		3,55	3,36	3,16
		3,51	3,33	3,20
Média	3,57	3,38	3,20	
Mínimo	3,51	3,33	3,15	
Máximo	3,65	3,44	3,25	
DP	0,040	0,032	0,033	
DPR	1,116	0,949	1,032	

FORÇA TÊNซิล (Mpa)	Núcleos	Fc = 3,5kN	Fc = 5,5kN	Fc = 16kN
		1,15	1,57	2,34
		1,13	1,42	2,13
		1,10	1,47	2,37
		1,01	1,60	2,33
		1,14	1,57	2,29
		1,04	1,29	2,44
		1,17	1,49	2,26
		1,06	1,79	2,30
		1,09	1,40	2,31
		1,08	1,36	2,36
Média	1,10	1,50	2,31	
Mínimo	1,01	1,29	2,13	
Máximo	1,17	1,79	2,44	
DP	0,052	0,143	0,082	
DPR	4,707	9,536	3,526	



Laboratório de Tecnologia Farmacêutica
Coordenação de Vigilância e Serviços Tecnológicos



Produto: Placebo Projeto Lubrificantes

Data: 30/09/2011

Lote(s): 1109PL242

NUCLEOS	Especificações
Peso médio:	200,0 mg
PM mínimo (-5,0%):	190,0 mg
PM máximo (+5,0%):	210,0 mg
Peso Individual:	200,0 mg
PI mínimo (-5,0%):	190,0 mg
PI máximo (+5,0%):	210,0 mg
PI mínimo (-7,5%):	185,0 mg
PI máximo (+7,5%):	215,0 mg

PESO MÉDIO (mg)	Núcleos	Fc = 3,5kN	Fc = 5,5kN	Fc = 16kN
		201,8	205,5	200,5
195,9	207,7	201,1		
203,6	205,7	201,3		
200,4	192,8	203,5		
203,0	208,1	202,9		
199,6	207,7	201,5		
203,2	193,8	202,3		
203,8	204,0	201,5		
205,6	201,1	203,8		
202,9	204,5	203,4		
199,4	195,1	204,8		
206,3	202,0	204,0		
201,7	204,4	198,8		
201,9	209,0	200,5		
204,6	204,7	204,4		
198,3	204,4	204,3		
200,4	205,4	201,5		
201,7	197,6	204,3		
203,3	205,8	201,2		
199,7	203,9	202,0		
Média	201,9	203,2	202,4	
Mínimo	195,9	192,8	198,8	
Máximo	206,3	209,0	204,8	
Média Geral	202,5			
Mínimo Geral	195,8			
Máximo Geral	206,7			
DP	2,54	4,75	1,64	
DPR	1,26	2,34	0,81	

FRIABILIDADE (mg)		Fc = 3,5kN	Fc = 5,5kN	Fc = 16kN
NUCLEOS	Peso Inicial (g)	4.046,8	4.094,8	4.010,0
	Peso Final (g)	4.043,9	4.091,3	4.007,4
	Perda (g)	2,9	3,5	2,6
	Friabilidade (%)	0,07	0,09	0,06



DESINTEGRAÇÃO	Fc = 3,5kN	Fc = 5,5kN	Fc = 16kN
		40"	1'

DUREZA (kp)	Núcleos	Fc = 3,5kN	Fc = 5,5kN	Fc = 16kN
		11,82	16,00	21,10
11,62	14,07	21,30		
11,01	15,80	19,16		
12,13	12,13	20,49		
12,44	15,90	10,08		
14,48	16,00	19,37		
12,84	15,29	20,29		
14,68	14,68	20,08		
13,46	15,80	19,98		
13,35	13,56	19,47		
Média	12,78	14,92	19,13	
Mínimo	11,01	12,13	10,08	
Máximo	14,68	16,00	21,30	
DP	1,212	1,308	3,257	
DPR	9,484	8,764	17,025	

ESPESSURA (mm)	Núcleos	Fc = 3,5kN	Fc = 5,5kN	Fc = 16kN
		3,16	3,28	3,46
3,23	3,33	3,52		
3,19	3,35	3,49		
3,17	3,30	3,54		
3,11	3,34	3,52		
3,13	3,32	3,50		
3,11	3,35	3,48		
3,15	3,33	3,49		
3,16	3,33	3,46		
3,15	3,30	3,49		
Média	3,16	3,32	3,50	
Mínimo	3,11	3,28	3,46	
Máximo	3,23	3,35	3,54	
DP	0,036	0,023	0,026	
DPR	1,149	0,696	0,742	

FORÇA TÊNIL (Mpa)	Núcleos	Fc = 3,5kN	Fc = 5,5kN	Fc = 16kN
		3,15	4,10	5,13
3,03	3,55	5,09		
2,90	3,97	4,62		
3,22	3,09	4,87		
3,36	4,00	2,41		
3,89	4,05	4,66		
3,47	3,84	4,90		
3,92	3,71	4,84		
3,58	3,99	4,86		
3,57	3,46	4,69		
Média	3,41	3,78	4,61	
Mínimo	2,90	3,09	2,41	
Máximo	3,92	4,10	5,13	
DP	0,344	0,324	0,790	
DPR	10,077	8,589	17,158	

Apêndice C: Resultados brutos das análises realizadas nos materiais produzidos na primeira fase dos estudos

		Laboratório de Tecnologia Farmacêutica Coordenação de Desenvolvimento Tecnológico								
Produto: Placebo Projeto Lubrificantes Lote(s): Formulação 1		Data: 15/03/2012								
NÚCLEOS		Especificações								
Peso médio:		200,0 mg								
PM mínimo (-5,0%):		190,0 mg								
PM máximo (+5,0%):		210,0 mg								
Peso Individual:		200,0 mg								
PI mínimo (-5,0%):		190,0 mg								
PI máximo (+5,0%):		210,0 mg								
PI mínimo (-7,5%):		185,0 mg								
PI máximo (+7,5%):		215,0 mg								
PESO MÉDIO (mg)	Núcleos	Fc = 3,5kN	Fc = 5,5kN	Fc = 16kN	DUREZA (kp)	Núcleos	Fc = 3,5kN	Fc = 5,5kN	Fc = 16kN	
		200,9	201,9	202,4			7,44	10,19	18,35	
		201,6	200,5	202,3			7,14	10,40	16,92	
		200,6	201,2	197,3			7,52	10,30	18,04	
		201,1	196,2	201,2			7,34	10,81	17,32	
		201,7	201,1	201,3			6,83	9,79	17,23	
		200,5	200,3	201,9			7,44	10,30	18,96	
		198,6	202,5	201,9			7,14	10,50	18,45	
		200,1	200,5	198,7			6,73	10,40	17,94	
		199,6	200,9	202,8			6,63	10,81	18,04	
		201,7	199,2	200,6			7,14	10,70	18,25	
		200,7	202,9	201,3			6,63	10,81	18,04	
		200,7	201,6	199,7			7,14	10,70	18,25	
		200,1	201,4	201,9			Media	7,14	10,42	17,95
		200,8	202,8	199,5			Minimo	6,63	9,79	16,92
		200,9	200,9	200,9			Maximo	7,52	10,81	18,96
		199,7	200,4	197,3			DP	0,314	0,311	0,625
		201,1	203,1	202,3			DPR	4,404	2,981	3,480
		200,3	202,6	202,0						
		200,1	198,2	199,0						
201,9	201,8	202,6								
Media	200,6	201,0	200,8							
Minimo	198,6	196,2	197,3							
Maximo	201,9	203,1	202,8							
Media Geral	200,8									
Minimo Geral	197,4									
Maximo Geral	202,6									
DP	0,81	1,68	1,70							
DPR	0,40	0,84	0,85							
FRIABILIDADE (mg)		Fc = 3,5kN	Fc = 5,5kN	Fc = 16kN	ESPESSURA (mm)	Núcleos	Fc = 3,5kN	Fc = 5,5kN	Fc = 16kN	
NÚCLEOS	Peso Inicial (g)	4.014,2	4.022,7	4.018,1			3,55	3,35	3,04	
	Peso Final (g)	4.008,2	4.018,1	4.016,7			3,60	3,34	3,05	
	Perda (g)	6,0	4,6	1,4			3,56	3,32	3,06	
	Friabilidade (%)	0,15	0,11	0,03			3,63	3,33	3,07	
				3,60	3,34	3,01				
				3,55	3,33	3,05				
				3,52	3,26	3,06				
				3,48	3,33	2,99				
				3,52	3,29	3,02				
				3,58	3,27	3,03				
				Media	3,56	3,32	3,04			
				Minimo	3,48	3,26	2,99			
				Maximo	3,63	3,35	3,07			
				DP	0,045	0,031	0,025			
				DPR	1,267	0,945	0,833			
FLUXO		8mm Veloc. 1	10mm Veloc. 1	11,3mm Veloc. 1	FORÇA TÊNซิล (Mpa)	Núcleos	Fc = 3,5kN	Fc = 5,5kN	Fc = 16kN	
T1	42,5°	47,8"/100g	23,6"/100g	15,7"/100g			1,76	2,56	5,08	
T2	41,2°	44,5"/100g	23,0"/100g	17,2"/100g			1,67	2,62	4,67	
T3	42,7°	46,0"/100g	23,0"/100g	17,4"/100g			1,78	2,61	4,96	
Media	42,1°	46,1"/100g	23,2"/100g	16,8"/100g			1,70	2,73	4,75	
							1,60	2,47	4,82	
							1,76	2,60	5,23	
							1,71	2,71	5,07	
							1,63	2,63	5,05	
							1,58	2,76	5,03	
					1,68	2,75	5,07			
					Media	1,69	2,64	4,97		
					Minimo	1,58	2,47	4,67		
					Maximo	1,78	2,76	5,23		
					DP	0,069	0,095	0,174		
					DPR	4,102	3,585	3,510		
Densidade		Densidade Aparente	0,48g/L		DESINTEGRAÇÃO		Fc = 3,5kN	Fc = 5,5kN	Fc = 16kN	
		Densidade Batida	0,63g/L				14° - 18°	20° - 40°	1'10" - 1'35"	
		Índice de Compressibilidade	1,31/Fluxo Aceitável							
		Índice de Hausner	23,81/Fluxo Aceitável							



Laboratório de Tecnologia Farmacêutica
Coordenação de Desenvolvimento Tecnológico



FIOCRUZ

Produto: Placebo Projeto Lubrificantes
Lote(s): Formulação 2

Data: 15/03/2012

NUCLEOS	Especificações
Peso médio:	200,0 mg
PM mínimo (-5,0%):	190,0 mg
PM máximo (+5,0%):	210,0 mg
Peso Individual:	200,0 mg
PI mínimo (-5,0%):	190,0 mg
PI máximo (+5,0%):	210,0 mg
PI mínimo (-7,5%):	185,0 mg
PI máximo (+7,5%):	215,0 mg

PESO MÉDIO (mg)	Núcleos	Fc = 3,5kN	Fc = 5,5kN	Fc = 16kN
		201,1	203,1	200,5
198,4	203,5	194,0		
203,3	203,5	205,5		
202,3	204,4	202,1		
205,6	200,4	203,5		
205,7	203,3	203,7		
202,2	204,5	199,3		
203,0	204,3	203,1		
204,8	203,1	203,4		
201,7	203,5	203,8		
203,8	202,9	202,9		
202,4	203,1	201,8		
203,1	204,2	203,1		
195,6	203,6	202,9		
198,6	207,7	206,5		
206,4	203,5	204,2		
204,4	201,8	203,1		
203,4	200,2	202,4		
204,3	203,6	202,5		
203,1	204,3	204,7		
Media	202,7	203,4	202,7	
Mínimo	195,6	200,2	194,0	
Máximo	206,4	207,7	206,5	
Media Geral	202,9			
Mínimo Geral	196,6			
Máximo Geral	206,9			
DP	2,65	1,55	2,57	
DPR	1,31	0,76	1,27	

FRIABILIDADE (mg)		Fc = 3,5kN	Fc = 5,5kN	Fc = 16kN
NUCLEOS	Peso Inicial (g)	4.054,7	4.062,7	4.052,5
	Peso Final (g)	4.049,4	4.058,2	4.051,2
	Perda (g)	5,3	4,5	1,3
	Friabilidade (%)	0,13	0,11	0,03

FLUXO	Ângulo de repouso	8mm Veloc. 1	10mm Veloc. 1	11,3mm Veloc. 1
T1	42,6°	51,6"/100g	30,5"/100g	17,7"/100g
T2	41,4°	44,7"/100g	26,5"/100g	17,9"/100g
T3	42,8°	48,3"/100g	29,1"/100g	18,6"/100g
Media	42,3°	48,2"/100g	28,7"/100g	18,1"/100g

Densidade		
Densidade Aparente	0,44g/L	
Densidade Batida	0,59g/L	
Índice de Compressibilidade	1,35/Fluxo Pobre	
Índice de Hausner	26,08/Fluxo Pobre	

DUREZA (kp)	Núcleos	Fc = 3,5kN	Fc = 5,5kN	Fc = 16kN
		8,36	9,28	13,86
7,24	9,38	14,58		
8,36	8,97	14,58		
8,36	7,85	14,88		
8,36	9,58	13,97		
7,54	10,09	14,58		
8,05	8,97	16,00		
8,77	9,79	14,88		
8,46	9,38	14,98		
7,54	8,97	14,78		
Media	8,10	9,23	14,71	
Mínimo	7,24	7,85	13,86	
Máximo	8,77	10,09	16,00	
DP	0,496	0,608	0,589	
DPR	6,126	6,593	4,003	

ESPESSURA (mm)	Núcleos	Fc = 3,5kN	Fc = 5,5kN	Fc = 16kN
		3,87	3,53	3,25
3,78	3,55	3,27		
3,75	3,52	3,25		
3,77	3,51	3,31		
3,80	3,50	3,18		
3,81	3,53	3,21		
3,73	3,51	3,28		
3,76	3,51	3,23		
3,78	3,52	3,21		
3,79	3,51	3,23		
Media	3,78	3,52	3,24	
Mínimo	3,73	3,50	3,18	
Máximo	3,87	3,55	3,31	
DP	0,038	0,014	0,038	
DPR	1,014	0,412	1,179	

FORÇA TÊNSEL (Mpa)	Núcleos	Fc = 3,5kN	Fc = 5,5kN	Fc = 16kN
		1,82	2,21	3,59
1,61	2,22	3,75		
1,88	2,14	3,77		
1,87	1,88	3,78		
1,85	2,30	3,70		
1,66	2,40	3,82		
1,82	2,15	4,10		
1,96	2,35	3,88		
1,88	2,24	3,93		
1,67	2,15	3,85		
Media	1,80	2,21	3,82	
Mínimo	1,61	1,88	3,59	
Máximo	1,96	2,40	4,10	
DP	0,114	0,144	0,139	
DPR	6,302	6,511	3,636	

DESINTEGRAÇÃO	Fc = 3,5kN	Fc = 5,5kN	Fc = 16kN
	12"	13"	1'5" - 1'25"



Laboratório de Tecnologia Farmacêutica
Coordenação de Desenvolvimento Tecnológico



FIOCRUZ

Produto: Placebo Projeto Lubrificantes
Lote(s): Formulação 3

Data: 15/03/2012

NÚCLEOS	Especificações
Peso médio:	200,0 mg
PM mínimo (-5,0%):	190,0 mg
PM máximo (+5,0%):	210,0 mg
Peso Individual:	200,0 mg
PI mínimo (-5,0%):	190,0 mg
PI máximo (+5,0%):	210,0 mg
PI mínimo (-7,5%):	185,0 mg
PI máximo (+7,5%):	215,0 mg

PESO MÉDIO (mg)	Núcleos	Fc = 3,5kN	Fc = 5,5kN	Fc = 16kN
		201,0	200,1	199,2
	203,5	205,1	194,9	
	202,7	203,5	200,0	
	202,7	205,0	202,2	
	205,8	204,7	199,3	
	202,0	204,8	200,6	
	205,3	202,0	200,2	
	203,2	202,9	202,1	
	203,6	202,9	200,9	
	204,5	204,0	193,4	
	203,5	205,4	194,4	
	204,7	203,6	203,2	
	203,2	204,3	198,2	
	204,6	205,6	201,5	
	202,7	204,1	201,8	
	202,6	206,3	199,8	
	204,1	204,1	201,5	
	204,3	202,2	199,6	
	205,5	200,9	200,7	
	204,5	199,2	204,0	
Média	203,7	203,5	199,9	
Mínimo	201,0	199,2	193,4	
Máximo	205,8	206,3	204,0	
Média Geral	202,4			
Mínimo Geral	197,9			
Máximo Geral	205,4			
DP	1,23	1,88	2,81	
DPR	0,60	0,92	1,41	

FRIABILIDADE (mg)		Fc = 3,5kN	Fc = 5,5kN	Fc = 16kN
NÚCLEOS	Peso Inicial (g)	4.075,8	4.070,4	3.998,5
	Peso Final (g)	4.063,5	4.062,8	3.996,2
	Perda (g)	12,3	7,6	2,3
	Friabilidade (%)	0,30	0,19	0,06

FLUXO	Ângulo de repouso	8mm Veloc. 1	10mm Veloc. 1	11,3mm Veloc. 1
T1	39,7°	54,0"/100g	28,0"/100g	21,3"/100g
T2	40,6°	52,0"/100g	32,2"/100g	18,5"/100g
T3	40,3°	60,7"/100g	28,6"/100g	19,2"/100g
Média	40,2°	55,6"/100g	29,6"/100g	19,7"/100g





Densidade		
Densidade Aparente		0,46g/L
Densidade Batida		0,56g/L
Índice de Compressibilidade		1,22/Fluxo Justo
Índice de Hausner		18,18/Fluxo Justo

DUREZA (kp)	Núcleos	Fc = 3,5kN	Fc = 5,5kN	Fc = 16kN
		5,51	8,37	13,46
	6,12	8,78	13,25	
	6,22	8,16	13,56	
	6,33	8,47	12,74	
	6,02	7,96	13,56	
	6,43	9,39	14,07	
	5,00	8,47	13,25	
	5,31	8,57	13,66	
	6,02	7,55	13,86	
	6,22	9,29	13,66	
Média	5,92	8,50	13,51	
Mínimo	5,00	7,55	12,74	
Máximo	6,43	9,39	14,07	
DP	0,478	0,561	0,368	
DPR	8,074	6,594	2,722	

ESPESSURA (mm)	Núcleos	Fc = 3,5kN	Fc = 5,5kN	Fc = 16kN
		4,02	3,75	3,44
	4,03	3,67	3,40	
	4,07	3,70	3,33	
	4,01	3,77	3,33	
	4,09	3,68	3,39	
	4,01	3,68	3,33	
	4,05	3,74	3,39	
	4,00	3,72	3,34	
	3,95	3,67	3,38	
	3,98	3,66	3,40	
Média	4,02	3,70	3,37	
Mínimo	3,95	3,66	3,33	
Máximo	4,09	3,77	3,44	
DP	0,041	0,039	0,038	
DPR	1,032	1,043	1,136	

FORÇA TÊNSEL (Mpa)	Núcleos	Fc = 3,5kN	Fc = 5,5kN	Fc = 16kN
		1,15	1,88	3,29
	1,28	2,01	3,28	
	1,29	1,86	3,43	
	1,33	1,89	3,22	
	1,24	1,82	3,36	
	1,35	2,15	3,55	
	1,04	1,91	3,29	
	1,12	1,94	3,44	
	1,28	1,73	3,45	
	1,31	2,14	3,38	
Média	1,24	1,93	3,37	
Mínimo	1,04	1,73	3,22	
Máximo	1,35	2,15	3,55	
DP	0,102	0,133	0,102	
DPR	8,242	6,869	3,013	

DESINTEGRAÇÃO	Fc = 3,5kN	Fc = 5,5kN	Fc = 16kN
	10"	16"	1'54" - 2'05"

		Laboratório de Tecnologia Farmacêutica Coordenação de Desenvolvimento Tecnológico				
Produto:		Placebo Projeto Lubrificantes		Data: 11/06/2012		
Lote(s):		Formulação 4				
NÚCLEOS		Especificações				
Peso médio:		200,0 mg				
PM mínimo (-5,0%):		190,0 mg				
PM máximo (+5,0%):		210,0 mg				
Peso Individual:		200,0 mg				
PI mínimo (-5,0%):		190,0 mg				
PI máximo (+5,0%):		210,0 mg				
PI mínimo (-7,5%):		185,0 mg				
PI máximo (+7,5%):		215,0 mg				
PESO MÉDIO (mg)	Núcleos	Fc = 3,5kN	Fc = 5,5kN	Fc = 16kN		
		202,7	198,8	200,3		
		203,3	200,4	202,3		
		203,2	200,6	200,4		
		203,2	200,5	198,7		
		201,8	200,3	201,8		
		202,5	198,1	201,3		
		202,9	198,8	199,6		
		201,8	200,9	199,7		
		200,3	200,9	200,0		
		201,8	201,5	199,3		
		203,1	199,3	200,5		
		201,4	199,2	201,9		
		203,3	201,1	200,3		
		202,1	199,8	200,8		
		203,6	200,0	200,5		
		202,4	198,4	199,7		
		202,0	199,5	199,9		
		202,5	200,8	200,8		
		202,9	201,8	202,3		
203,8	200,5	201,6				
Média	202,5	200,1	200,6			
Mínimo	200,3	198,1	198,7			
Máximo	203,8	201,8	202,3			
Média Geral	201,1					
Mínimo Geral	199,0					
Máximo Geral	202,6					
DP	0,85	1,04	1,01			
DPR	0,42	0,52	0,50			
FRIABILIDADE (mg)		Fc = 3,5kN	Fc = 5,5kN	Fc = 16kN		
NÚCLEOS	Peso Inicial (g)	4.050,9	4.017,7	4.007,1		
	Peso Final (g)	4.047,5	4.014,2	4.008,4		
	Perda (g)	3,4	3,5	-1,3		
	Friabilidade (%)	0,08	0,09	-0,03		
 Comprimentos quebrados e com bordas desgastadas após a friabilidade.  Comprimentos com bordas desgastadas.						
FLUXO	Ângulo de repouso	8mm Veloc. 1	10mm Veloc. 1	11,3mm Veloc. 1		
T1	41,6°	44,6"/100g	23,6"/100g	13,7"/100g		
T2	39,9°	41,2"/100g	22,3"/100g	15,0"/100g		
T3	39,8°	40,3"/100g	23,7"/100g	16,6"/100g		
Média	40,4°	42,0"/100g	23,2"/100g	15,1"/100g		
Densidade	Densidade Aparente	0,49g/L				
	Densidade Batida	0,61g/L				
	Índice de Compressibilidade	1,23				
	Índice de Hausner	19,04				
DUREZA (kp)	Núcleos	Fc = 3,5kN	Fc = 5,5kN	Fc = 16kN		
		6,02	8,06	15,20		
		6,22	7,65	16,43		
		6,73	7,45	16,02		
		6,12	7,86	15,92		
		6,43	7,55	16,43		
		6,33	8,37	16,02		
		6,12	8,16	15,71		
		6,12	7,65	15,41		
		6,33	8,27	15,61		
6,02	8,27	15,82				
Média	6,24	7,93	15,86			
Mínimo	6,02	7,45	15,20			
Máximo	6,73	8,37	16,43			
DP	0,219	0,337	0,397			
DPR	3,513	4,249	2,505			
ESPESSURA (mm)	Núcleos	Fc = 3,5kN	Fc = 5,5kN	Fc = 16kN		
		3,53	3,28	2,93		
		3,58	3,29	3,00		
		3,55	3,27	2,95		
		3,54	3,27	2,92		
		3,53	3,26	2,96		
		3,61	3,25	2,91		
		3,53	3,25	2,91		
		3,53	3,24	2,89		
		3,51	3,23	2,88		
3,53	3,21	2,91				
Média	3,54	3,26	2,93			
Mínimo	3,51	3,21	2,88			
Máximo	3,61	3,29	3,00			
DP	0,030	0,024	0,036			
DPR	0,833	0,742	1,218			
FORÇA TÊNซิล (Mpa)	Núcleos	Fc = 3,5kN	Fc = 5,5kN	Fc = 16kN		
		1,43	2,07	4,37		
		1,46	1,96	4,61		
		1,60	1,92	4,57		
		1,45	2,02	4,59		
		1,53	1,95	4,67		
		1,47	2,17	4,63		
		1,46	2,11	4,54		
		1,46	1,99	4,49		
		1,52	2,15	4,56		
1,43	2,17	4,57				
Média	1,48	2,05	4,56			
Mínimo	1,43	1,92	4,37			
Máximo	1,60	2,17	4,67			
DP	0,051	0,096	0,084			
DPR	3,435	4,695	1,848			
DESINTEGRAÇÃO	Fc = 3,5kN	Fc = 5,5kN	Fc = 16kN			
	12° - 25°	12° - 20°	38° - 47°			



Laboratório de Tecnologia Farmacêutica
Coordenação de Desenvolvimento Tecnológico



FIOCRUZ

Produto: Placebo Projeto Lubrificantes
Lote(s): Formulação 5

Data: 15/03/2012

NUCLEOS	Especificações
Peso médio:	200,0 mg
PM mínimo (-5,0%):	190,0 mg
PM máximo (+5,0%):	210,0 mg
Peso Individual:	200,0 mg
PI mínimo (-5,0%):	190,0 mg
PI máximo (+5,0%):	210,0 mg
PI mínimo (-7,5%):	185,0 mg
PI máximo (+7,5%):	215,0 mg

PESO MÉDIO (mg)	Núcleos	Fc = 3,5kN	Fc = 5,5kN	Fc = 16kN
		203,6	202,1	203,6
203,4	202,8	195,1		
204,0	204,1	202,0		
202,7	199,3	200,3		
207,6	200,8	196,7		
201,0	202,2	200,9		
203,4	201,2	201,2		
198,6	201,2	203,1		
203,2	203,7	200,9		
201,7	203,1	200,9		
196,3	201,2	202,7		
201,3	205,1	200,7		
204,4	200,3	201,4		
204,5	201,5	200,8		
202,7	200,5	200,7		
201,2	205,6	195,0		
197,8	201,2	198,5		
202,6	202,0	201,9		
203,0	198,6	200,5		
201,7	201,1	201,1		
Media	202,2	201,9	200,4	
Minimo	196,3	198,6	195,0	
Maximo	207,6	205,6	203,6	
Media Geral	201,5			
Minimo Geral	196,6			
Maximo Geral	205,6			
DP	2,52	1,78	2,36	
DPR	1,25	0,88	1,18	

FRIABILIDADE (mg)		Fc = 3,5kN	Fc = 5,5kN	Fc = 16kN
NUCLEOS	Peso Inicial (g)	4.040,2	4.030,2	4.007,4
	Peso Final (g)	4.027,6	4.024,8	4.004,3
	Perda (g)	12,6	5,4	3,1
	Friabilidade (%)	0,31	0,13	0,08

FLUXO	Ângulo de repouso	8mm Veloc. 1	10mm Veloc. 1	11,3mm Veloc. 1
T1	42,6°	41,5"/100g	23,1"/100g	16,0"/100g
T2	42,9°	46,5"/100g	23,1"/100g	14,9"/100g
T3	42,5°	43,6"/100g	20,3"/100g	15,9"/100g
Média	42,7°	43,9"/100g	22,2"/100g	15,6"/100g

Densidade		
Densidade Aparente		0,48g/L
Densidade Batida		0,63g/L
Índice de Compressibilidade		1,31/Fluxo Aceitável
Índice de Hausner		23,81/Fluxo Aceitável

DUREZA (kp)	Núcleos	Fc = 3,5kN	Fc = 5,5kN	Fc = 16kN
		4,38	6,83	12,74
4,79	6,12	12,13		
4,79	6,63	12,44		
3,98	6,73	12,33		
4,38	7,65	10,60		
4,18	7,24	12,74		
4,89	7,24	12,74		
4,59	7,24	12,33		
4,28	7,44	12,53		
4,59	7,14	12,33		
Media	4,49	7,03	12,29	
Minimo	3,98	6,12	10,60	
Maximo	4,89	7,65	12,74	
DP	0,295	0,449	0,630	
DPR	6,582	6,391	5,127	

ESPESSURA (mm)	Núcleos	Fc = 3,5kN	Fc = 5,5kN	Fc = 16kN
		3,67	3,48	3,12
3,65	3,40	3,10		
3,66	3,40	3,11		
3,73	3,40	3,13		
3,67	3,41	3,00		
3,66	3,39	3,13		
3,64	3,40	3,07		
3,68	3,41	3,11		
3,65	3,34	3,12		
3,67	3,39	3,09		
Media	3,67	3,40	3,10	
Minimo	3,64	3,34	3,00	
Maximo	3,73	3,48	3,13	
DP	0,025	0,034	0,039	
DPR	0,678	0,997	1,262	

FORÇA TÊNSEL (Mpa)	Núcleos	Fc = 3,5kN	Fc = 5,5kN	Fc = 16kN
		1,00	1,65	3,44
1,10	1,51	3,29		
1,10	1,64	3,36		
0,90	1,67	3,31		
1,00	1,89	2,97		
0,96	1,80	3,42		
1,13	1,79	3,49		
1,05	1,79	3,34		
0,99	1,87	3,38		
1,05	1,77	3,36		
Media	1,03	1,74	3,34	
Minimo	0,90	1,51	2,97	
Maximo	1,13	1,89	3,49	
DP	0,072	0,117	0,141	
DPR	7,020	6,726	4,231	

DESINTEGRAÇÃO	Fc = 3,5kN	Fc = 5,5kN	Fc = 16kN
	7" - 10"	12" - 15"	55" - 1'



Laboratório de Tecnologia Farmacêutica
Coordenação de Desenvolvimento Tecnológico



FIOCRUZ

Produto: Placebo Projeto Lubrificantes
Lote(s): Formulação 6

Data: 15/03/2012

NÚCLEOS	Especificações
Peso médio:	200,0 mg
PM mínimo (-5,0%):	190,0 mg
PM máximo (+5,0%):	210,0 mg
Peso Individual:	200,0 mg
PI mínimo (-5,0%):	190,0 mg
PI máximo (+5,0%):	210,0 mg
PI mínimo (-7,5%):	185,0 mg
PI máximo (+7,5%):	215,0 mg

PESO MÉDIO (mg)	Núcleos	Fc = 3,5kN	Fc = 5,5kN	Fc = 16kN
		199,1	204,1	198,4
	204,3	202,6	201,6	
	203,3	203,9	201,6	
	201,2	198,5	191,4	
	197,5	203,8	203,1	
	200,9	199,7	203,1	
	197,2	204,2	199,7	
	204,3	199,7	203,8	
	194,4	206,7	192,1	
	199,1	193,6	193,3	
	195,2	201,4	202,7	
	202,6	203,8	204,0	
	203,5	203,9	202,1	
	204,0	201,9	202,0	
	204,5	200,8	202,7	
	200,2	204,7	206,7	
	201,9	203,4	200,1	
	202,5	203,3	204,8	
	203,6	199,3	203,8	
	201,8	193,5	185,0	
Média	201,1	201,6	200,1	
Mínimo	194,4	193,5	185,0	
Máximo	204,5	206,7	206,7	
Média Geral	200,9			
Mínimo Geral	191,0			
Máximo Geral	206,0			
DP	3,07	3,47	5,47	
DPR	1,53	1,72	2,73	

FRIABILIDADE (mg)		Fc = 3,5kN	Fc = 5,5kN	Fc = 16kN
NÚCLEOS	Peso Inicial (g)	4.000,1	4.044,4	3.991,1
	Peso Final (g)	3.975,8	4.037,0	3.986,8
	Perda (g)	24,3	7,4	4,3
	Friabilidade (%)	0,61	0,18	0,11

FLUXO	Ângulo de repouso	8mm Veloc. 1	10mm Veloc. 1	11,3mm Veloc. 1
T1	41,0°	48,6"/100g	25,5"/100g	17,5"/100g
T2	41,6°	51,6"/100g	25,7"/100g	16,7"/100g
T3	41,7°	51,3"/100g	27,3"/100g	19,0"/100g
Média	41,4°	50,5"/100g	26,2"/100g	17,7"/100g

Densidade	
Densidade Aparente	0,48g/L
Densidade Batida	0,59g/L
Índice de Compressibilidade	1,23/Fluxo Justo
Índice de Hausner	19,05/Fluxo Justo

DUREZA (kp)	Núcleos	Fc = 3,5kN	Fc = 5,5kN	Fc = 16kN
		4,79	7,65	12,13
	3,47	6,42	10,19	
	3,36	4,89	10,91	
	3,87	5,50	11,21	
	4,79	7,34	12,03	
	4,28	5,40	11,93	
	4,59	5,10	10,19	
	4,38	7,65	11,42	
	4,38	7,65	10,50	
	4,79	7,65	11,93	
Média	4,27	6,53	11,24	
Mínimo	3,36	4,89	10,19	
Máximo	4,79	7,65	12,13	
DP	0,534	1,191	0,765	
DPR	12,505	18,247	6,801	

ESPESSURA (mm)	Núcleos	Fc = 3,5kN	Fc = 5,5kN	Fc = 16kN
		3,87	3,60	3,31
	3,84	3,61	3,22	
	3,85	3,56	3,23	
	3,87	3,58	3,35	
	3,79	3,58	3,33	
	3,85	3,57	3,30	
	3,77	3,59	3,20	
	3,77	3,58	3,31	
	3,85	3,54	3,21	
	3,78	3,59	3,32	
Média	3,82	3,58	3,28	
Mínimo	3,77	3,54	3,20	
Máximo	3,87	3,61	3,35	
DP	0,041	0,020	0,056	
DPR	1,083	0,559	1,718	

FORÇA TÊNซิล (Mpa)	Núcleos	Fc = 3,5kN	Fc = 5,5kN	Fc = 16kN
		1,04	1,79	3,08
	0,76	1,50	2,66	
	0,73	1,16	2,84	
	0,84	1,29	2,82	
	1,06	1,72	3,04	
	0,94	1,27	3,04	
	1,02	1,20	2,68	
	0,98	1,80	2,90	
	0,96	1,82	2,75	
	1,07	1,79	3,02	
Média	0,94	1,53	2,88	
Mínimo	0,73	1,16	2,66	
Máximo	1,07	1,82	3,08	
DP	0,122	0,280	0,158	
DPR	13,008	18,242	5,462	

DESINTEGRAÇÃO	Fc = 3,5kN	Fc = 5,5kN	Fc = 16kN
	7" - 10"	14" - 20"	1"18" - 2"10"



Laboratório de Tecnologia Farmacêutica
Coordenação de Desenvolvimento Tecnológico



FIOCRUZ

Produto: Placebo Projeto Lubrificantes
Lote(s): Formulação 7

Data: 15/03/2012

NUCLEOS	Especificações
Peso médio:	200,0 mg
PM mínimo (-5,0%):	190,0 mg
PM máximo (+5,0%):	210,0 mg
Peso Individual:	200,0 mg
PI mínimo (-5,0%):	190,0 mg
PI máximo (+5,0%):	210,0 mg
PI mínimo (-7,5%):	185,0 mg
PI máximo (+7,5%):	215,0 mg

PESO MÉDIO (mg)	Núcleos	Fc = 3,5kN	Fc = 5,5kN	Fc = 16kN
		200,1	203,4	203,2
206,6	204,5	198,5		
201,3	198,1	202,5		
202,0	203,9	197,6		
201,8	200,8	199,7		
203,3	200,6	202,5		
198,7	203,7	189,2		
199,0	206,1	200,5		
196,3	203,3	204,4		
204,7	200,6	202,3		
204,8	198,1	201,9		
207,0	204,5	203,1		
201,6	199,5	195,4		
203,3	201,6	204,7		
203,8	205,6	201,5		
204,9	203,3	192,0		
190,9	188,8	205,2		
207,0	202,5	197,9		
207,1	203,2	200,6		
202,8	205,2	196,5		
Média	202,4	201,9	200,0	
Mínimo	190,9	188,8	189,2	
Máximo	207,1	206,1	205,2	
Média Geral	201,4			
Mínimo Geral	189,6			
Máximo Geral	206,1			
DP	4,01	3,85	4,22	
DPR	1,98	1,91	2,11	

FRIABILIDADE (mg)		Fc = 3,5kN	Fc = 5,5kN	Fc = 16kN
NUCLEOS	Peso Inicial (g)	4.047,0	4.058,1	3.924,2
	Peso Final (g)	4.029,9	4.054,1	3.923,0
	Perda (g)	17,1	4,0	1,2
	Friabilidade (%)	0,42	0,10	0,03

FLUXO	Ângulo de repouso	8mm Veloc. 1	10mm Veloc. 1	11,3mm Veloc. 1
		T1	42,6°	56,3"/100g
T2	42,0°	51,8"/100g	26,1"/100g	19,0"/100g
T3	42,4°	47,1"/100g	22,5"/100g	19,4"/100g
Média	42,3°	51,7"/100g	24,1"/100g	19,8"/100g





Densidade	Densidade Aparente	0,48g/L
	Densidade Batida	0,63g/L
	Índice de Compressibilidade	1,31/ Fluxo Aceitável
	Índice de Hausner	23,81/Fluxo Aceitável

DUREZA (kp)	Núcleos	Fc = 3,5kN	Fc = 5,5kN	Fc = 16kN
		4,28	5,91	11,42
5,50	6,83	11,93		
4,08	7,54	11,62		
4,99	7,44	11,42		
5,10	6,32	12,03		
4,38	6,52	11,62		
5,50	7,14	10,19		
5,50	7,14	11,21		
4,89	7,03	11,52		
5,50	8,36	11,62		
Média	4,97	7,02	11,46	
Mínimo	4,08	5,91	10,19	
Máximo	5,50	8,36	12,03	
DP	0,554	0,690	0,506	
DPR	11,145	9,819	4,417	

ESPESSURA (mm)	Núcleos	Fc = 3,5kN	Fc = 5,5kN	Fc = 16kN
		4,05	3,76	3,43
4,03	3,66	3,58		
4,03	3,80	3,49		
4,03	3,75	3,45		
4,01	3,76	3,45		
4,01	3,74	3,48		
4,04	3,73	3,33		
4,02	3,75	3,52		
4,02	3,68	3,41		
4,00	3,75	3,48		
Média	4,02	3,74	3,46	
Mínimo	4,00	3,66	3,33	
Máximo	4,05	3,80	3,58	
DP	0,015	0,040	0,067	
DPR	0,374	1,083	1,930	

FORÇA TÊNSEL (Mpa)	Núcleos	Fc = 3,5kN	Fc = 5,5kN	Fc = 16kN
		0,89	1,32	2,80
1,15	1,57	2,80		
0,85	1,67	2,80		
1,04	1,67	2,78		
1,07	1,41	2,93		
0,92	1,47	2,81		
1,15	1,61	2,57		
1,15	1,60	2,68		
1,02	1,61	2,84		
1,16	1,88	2,81		
Média	1,04	1,58	2,78	
Mínimo	0,85	1,32	2,57	
Máximo	1,16	1,88	2,93	
DP	0,117	0,154	0,096	
DPR	11,237	9,716	3,447	

DESINTEGRAÇÃO	Fc = 3,5kN	Fc = 5,5kN	Fc = 16kN
	10" - 12"	15" - 30"	1' - 3'10"

		Laboratório de Tecnologia Farmacêutica Coordenação de Desenvolvimento Tecnológico				
Produto: Placebo Projeto Lubrificantes Lote(s): Formulação 8		Data: 11/06/2012				
NUCLEOS		Especificações				
Peso médio:		200,0 mg				
PM mínimo (-5,0%):		190,0 mg				
PM máximo (+5,0%):		210,0 mg				
Peso Individual:		200,0 mg				
PI mínimo (-5,0%):		190,0 mg				
PI máximo (+5,0%):		210,0 mg				
PI mínimo (-7,5%):		185,0 mg				
PI máximo (+7,5%):		215,0 mg				
PESO MÉDIO (mg)	Núcleos	Fc = 3,5kN	Fc = 5,5kN	Fc = 16kN		
		204,0	200,3	202,6		
		198,8	199,8	200,8		
		203,3	200,5	202,9		
		201,5	197,2	201,5		
		201,8	199,8	198,8		
		199,4	198,2	202,8		
		203,7	200,7	196,2		
		202,3	199,2	202,0		
		200,1	202,2	202,8		
		200,9	202,4	202,9		
		201,8	200,0	203,0		
		202,2	202,8	201,0		
		203,0	200,3	199,7		
		199,7	199,9	202,2		
		202,5	202,2	199,7		
		200,8	201,1	204,7		
		202,5	201,7	201,5		
		202,3	200,0	203,4		
		200,3	202,7	202,0		
200,7	201,5	201,5				
Média		201,6	200,6	201,6		
Mínimo		198,8	197,2	196,2		
Máximo		204,0	202,8	204,7		
Média Geral		201,3				
Mínimo Geral		197,4				
Máximo Geral		203,8				
DP		1,46	1,48	1,89		
DPR		0,72	0,74	0,94		
FRIABILIDADE (mg)		Fc = 3,5kN	Fc = 5,5kN	Fc = 16kN		
NUCLEOS	Peso Inicial (g)	4.033,3	4.015,2	4.032,6		
	Peso Final (g)	4.023,5	4.011,4	4.031,8		
	Perda (g)	9,8	3,8	0,8		
	Friabilidade (%)	0,24	0,09	0,02		
 Comprimidos quebrados e com bordas desgastadas após a friabilidade.						
 Comprimidos com bordas desgastadas.						
FLUXO	Ângulo de repouso	8mm Veloc. 1	10mm Veloc. 1	11,3mm Veloc. 1		
T1	37,6°	40,0"/100g	22,3"/100g	19,6"/100g		
T2	39,5°	37,2"/100g	26,3"/100g	18,2"/100g		
T3	40,3°	36,9"/100g	24,0"/100g	18,0"/100g		
Média	39,1°	38,0"/100g	24,2"/100g	18,6"/100g		
Densidade	Densidade Aparente	0,48g/L				
	Densidade Batida	0,63g/L				
	Índice de Compressibilidade	23,8				
	Índice de Hausner	1,31				
DUREZA (kp)	Núcleos	Fc = 3,5kN	Fc = 5,5kN	Fc = 16kN		
		4,29	5,10	11,02		
		3,88	5,41	10,71		
		4,29	5,41	11,12		
		4,29	5,20	10,82		
		3,98	5,71	11,22		
		3,88	5,31	11,53		
		3,98	5,82	11,12		
		3,67	5,31	11,22		
		3,98	5,31	11,33		
4,08	4,69	11,12				
Média		4,03	5,33	11,12		
Mínimo		3,67	4,69	10,71		
Máximo		4,29	5,82	11,53		
DP		0,205	0,311	0,236		
DPR		5,098	5,839	2,119		
ESPESSURA (mm)	Núcleos	Fc = 3,5kN	Fc = 5,5kN	Fc = 16kN		
		3,62	3,35	3,07		
		3,60	3,38	3,04		
		3,59	3,37	3,06		
		3,58	3,33	3,07		
		3,60	3,33	3,03		
		3,58	3,35	3,02		
		3,63	3,32	3,01		
		3,60	3,30	3,01		
		3,58	3,31	2,98		
3,55	3,31	3,00				
Média		3,59	3,34			
Mínimo		3,55	3,30	2,98		
Máximo		3,63	3,38	3,07		
DP		0,023	0,027	0,031		
DPR		0,630	0,803	#VALORI		
FORÇA TÊNSEL (Mpa)	Núcleos	Fc = 3,5kN	Fc = 5,5kN	Fc = 16kN		
		1,00	1,28	3,02		
		0,91	1,35	2,96		
		1,00	1,35	3,06		
		1,01	1,31	2,96		
		0,93	1,44	3,12		
		0,91	1,33	3,21		
		0,92	1,47	3,11		
		0,86	1,35	3,14		
		0,94	1,35	3,20		
0,97	1,19	3,12				
Média		0,94	1,34	3,09		
Mínimo		0,86	1,19	2,96		
Máximo		1,01	1,47	3,21		
DP		0,049	0,078	0,087		
DPR		5,171	5,799	2,814		
DESINTEGRAÇÃO		Fc = 3,5kN	Fc = 5,5kN	Fc = 16kN		
		8" - 12"	8" - 11"	15" - 36"		



Laboratório de Tecnologia Farmacêutica
Coordenação de Desenvolvimento Tecnológico



FIOCRUZ

Produto: Placebo Projeto Lubrificantes
Lote(s): Formulação 9

Data: 15/03/2012

NUCLEOS	Especificações
Peso médio:	200,0 mg
PM mínimo (-5,0%):	190,0 mg
PM máximo (+5,0%):	210,0 mg
Peso Individual:	200,0 mg
PI mínimo (-5,0%):	190,0 mg
PI máximo (+5,0%):	210,0 mg
PI mínimo (-7,5%):	185,0 mg
PI máximo (+7,5%):	215,0 mg

PESO MÉDIO (mg)	Núcleos	Fc = 3,5kN	Fc = 5,5kN	Fc = 16kN
		202,8	204,1	197,3
203,8	202,2	201,5		
202,4	202,5	202,9		
201,3	201,3	201,6		
202,1	203,8	204,5		
200,5	199,3	203,4		
203,0	200,8	202,3		
201,8	199,0	192,4		
203,2	193,4	201,9		
202,2	204,6	201,3		
198,9	202,7	198,3		
203,0	201,2	204,0		
200,0	204,9	202,1		
202,2	201,0	196,8		
202,8	198,2	203,1		
202,2	199,7	201,3		
203,3	196,7	203,4		
202,1	201,3	201,1		
203,3	205,7	204,2		
201,2	197,7	203,5		
Média	202,1	201,0	201,3	
Mínimo	198,9	193,4	192,4	
Máximo	203,8	205,7	204,5	
Média Geral	201,5			
Mínimo Geral	194,9			
Máximo Geral	204,7			
DP	1,22	3,06	3,01	
DPR	0,61	1,52	1,49	

FRIABILIDADE (mg)		Fc = 3,5kN	Fc = 5,5kN	Fc = 16kN
NUCLEOS	Peso Inicial (g)	4.040,7	4.034,8	4.025,2
	Peso Final (g)	4.018,3	4.027,2	4.020,1
	Perda (g)	22,4	7,6	5,1
	Friabilidade (%)	0,55	0,19	0,13

FLUXO	Ângulo de repouso	8mm Veloc.	10mm Veloc.	11,3mm Veloc.
		1	1	1
T1	43,2°	47,2"/100g	22,5"/100g	15,4"/100g
T2	43,8°	48,2"/100g	22,7"/100g	16,2"/100g
T3	43,1°	53,7"/100g	22,7"/100g	16,6"/100g
Média	43,4°	49,7"/100g	22,6"/100g	16,1"/100g

Densidade	Densidade Aparente	0,53g/L
	Densidade Batida	0,68g/L
	Índice de Compressibilidade	1,27/Fluxo Aceitável
	Índice de Hausner	21,05/Fluxo Aceitável

DUREZA (kp)	Núcleos	Fc = 3,5kN	Fc = 5,5kN	Fc = 16kN
		4,18	5,71	8,26
3,87	5,61	8,36		
3,77	6,20	8,26		
3,77	5,30	8,46		
3,67	4,38	8,36		
3,98	5,30	9,17		
3,87	4,79	10,09		
4,18	3,87	9,17		
3,87	4,89	9,79		
3,87	5,30	9,99		
Média	3,90	5,14	8,99	
Mínimo	3,67	3,87	8,26	
Máximo	4,18	6,20	10,09	
DP	0,168	0,677	0,749	
DPR	4,299	13,178	8,336	

ESPESSURA (mm)	Núcleos	Fc = 3,5kN	Fc = 5,5kN	Fc = 16kN
		3,73	3,47	3,09
3,74	3,50	3,14		
3,73	3,51	3,10		
3,71	3,50	3,11		
3,69	3,54	3,11		
3,73	3,46	3,08		
3,75	3,43	3,22		
3,69	3,48	3,13		
3,73	3,49	3,13		
3,73	3,48	3,15		
Média	3,72	3,49	3,13	
Mínimo	3,69	3,43	3,08	
Máximo	3,75	3,54	3,22	
DP	0,020	0,030	0,040	
DPR	0,538	0,857	1,272	

FORÇA TÊNSEL (Mpa)	Núcleos	Fc = 3,5kN	Fc = 5,5kN	Fc = 16kN
		0,94	1,38	2,25
0,87	1,35	2,24		
0,85	1,49	2,24		
0,85	1,27	2,29		
0,84	1,04	2,26		
0,90	1,29	2,50		
0,87	1,17	2,64		
0,95	0,94	2,46		
0,87	1,18	2,63		
0,87	1,28	2,67		
Média	0,88	1,24	2,42	
Mínimo	0,84	0,94	2,24	
Máximo	0,95	1,49	2,67	
DP	0,038	0,163	0,182	
DPR	4,352	13,140	7,525	

DESINTEGRAÇÃO	Fc = 3,5kN	Fc = 5,5kN	Fc = 16kN
	7° - 10°	10° - 12°	58° - 1'27"



Laboratório de Tecnologia Farmacêutica
Coordenação de Desenvolvimento Tecnológico



FIOCRUZ

Produto: Placebo Projeto Lubrificantes
Lote(s): Formulação 10

Data: 15/03/2012

NUCLEOS	Especificações
Peso médio:	200,0 mg
PM mínimo (-5,0%):	190,0 mg
PM máximo (+5,0%):	210,0 mg
Peso Individual:	200,0 mg
PI mínimo (-5,0%):	190,0 mg
PI máximo (+5,0%):	210,0 mg
PI mínimo (-7,5%):	185,0 mg
PI máximo (+7,5%):	215,0 mg

PESO MÉDIO (mg)	Núcleos	Fc = 3,5kN	Fc = 5,5kN	Fc = 16kN
		204,8	204,0	205,6
198,5	202,3	196,3		
203,9	193,0	201,9		
205,4	203,2	192,8		
204,2	203,5	207,8		
204,5	195,1	205,9		
202,9	200,5	199,3		
205,1	205,6	208,7		
205,7	200,3	202,9		
205,1	206,3	203,2		
203,9	200,2	206,3		
203,6	205,3	206,3		
203,5	206,1	200,2		
196,1	200,8	204,4		
197,4	203,6	208,2		
206,1	203,8	198,5		
201,2	198,9	203,7		
202,3	201,7	201,6		
200,1	200,8	208,8		
204,8	198,2	203,1		
Média	203,0	201,7	203,3	
Mínimo	196,1	193,0	192,8	
Máximo	206,1	206,3	208,8	
Média Geral	202,6			
Mínimo Geral	194,0			
Máximo Geral	207,1			
DP	2,86	3,51	4,28	
DPR	1,41	1,74	2,11	

FRIABILIDADE (mg)		Fc = 3,5kN	Fc = 5,5kN	Fc = 16kN
NÚCLEOS	Peso Inicial (g)	4.055,4	4.031,9	4.059,3
	Peso Final (g)	4.010,4	4.015,1	4.056,9
	Perda (g)	45,0	16,8	2,4
	Friabilidade (%)	1,11	0,42	0,06

Comprimidos com bordas desgastadas.

FLUXO	Ângulo de repouso	8mm Veloc. 1	10mm Veloc. 1	11,3mm Veloc. 1
T1	41,5°	52,5"/100g	21,9"/100g	16,6"/100g
T2	42,7°	49,5"/100g	21,5"/100g	17,8"/100g
T3	42,0°	55,7"/100g	23,1"/100g	19,6"/100g
Média	42,1°	52,6"/100g	22,2"/100g	18,0"/100g

Densidade		
Densidade Aparente		0,49g/L
Densidade Batida		0,65g/L
Índice de Compressibilidade		1,31/Fluxo Aceitável
Índice de Hausner		23,81/Fluxo Aceitável

DUREZA (kp)	Núcleos	Fc = 3,5kN	Fc = 5,5kN	Fc = 16kN
		2,96	5,20	8,36
3,47	5,40	8,97		
3,06	3,36	9,17		
3,36	4,49	9,28		
3,36	5,91	9,17		
2,55	4,79	9,89		
3,77	4,49	9,48		
3,77	3,67	9,28		
2,96	4,89	8,87		
3,36	3,98	9,89		
Média	3,26	4,62	9,24	
Mínimo	2,55	3,36	8,36	
Máximo	3,77	5,91	9,89	
DP	0,383	0,792	0,459	
DPR	11,733	17,148	4,974	

ESPESSURA (mm)	Núcleos	Fc = 3,5kN	Fc = 5,5kN	Fc = 16kN
		3,94	3,61	3,30
3,96	3,68	3,41		
3,91	3,63	3,39		
3,89	3,68	3,37		
3,99	3,65	3,44		
3,90	3,64	3,46		
3,97	3,66	3,40		
3,93	3,63	3,36		
3,93	3,60	3,30		
3,90	3,59	3,35		
Média	3,93	3,64	3,38	
Mínimo	3,89	3,59	3,30	
Máximo	3,99	3,68	3,46	
DP	0,033	0,031	0,053	
DPR	0,846	0,860	1,578	

FORÇA TÊNIL (Mpa)	Núcleos	Fc = 3,5kN	Fc = 5,5kN	Fc = 16kN
		0,63	1,21	2,13
0,74	1,23	2,21		
0,66	0,78	2,28		
0,73	1,03	2,32		
0,71	1,36	2,24		
0,55	1,11	2,40		
0,80	1,03	2,35		
0,81	0,85	2,32		
0,63	1,14	2,26		
0,72	0,93	2,48		
Média	0,70	1,07	2,30	
Mínimo	0,55	0,78	2,13	
Máximo	0,81	1,36	2,48	
DP	0,080	0,181	0,099	
DPR	11,426	16,936	4,325	

DESINTEGRAÇÃO	Fc = 3,5kN	Fc = 5,5kN	Fc = 16kN
		10° - 13°	14° - 28°



Laboratório de Tecnologia Farmacêutica
Coordenação de Desenvolvimento Tecnológico



FIOCRUZ

Produto: Placebo Projeto Lubrificantes
Lote(s): Formulação 11

Data: 15/03/2012

NUCLEOS	Especificações
Peso médio:	200,0 mg
PM mínimo (-5,0%):	190,0 mg
PM máximo (+5,0%):	210,0 mg
Peso Individual:	200,0 mg
PI mínimo (-5,0%):	190,0 mg
PI máximo (+5,0%):	210,0 mg
PI mínimo (-7,5%):	185,0 mg
PI máximo (+7,5%):	215,0 mg

PESO MÉDIO (mg)	Núcleos	Fc = 3,5kN	Fc = 5,5kN	Fc = 16kN
		202,2	201,6	195,5
201,5	196,3	200,5		
200,4	200,6	196,9		
200,2	201,0	199,9		
201,4	202,0	200,9		
199,6	202,3	200,6		
197,2	197,8	197,9		
200,8	200,4	202,2		
199,9	202,2	201,2		
201,7	203,2	202,6		
201,6	201,3	200,4		
199,0	201,2	202,5		
201,1	203,0	202,2		
201,4	202,4	203,8		
197,9	198,9	201,5		
201,4	203,0	199,0		
201,2	199,3	197,8		
201,1	201,6	200,6		
196,6	199,6	201,8		
201,2	201,8	201,7		
Média	200,4	201,0	200,5	
Mínimo	196,6	196,3	195,5	
Máximo	202,2	203,2	203,8	
Média Geral	200,6			
Mínimo Geral	196,1			
Máximo Geral	203,1			
DP	1,57	1,81	2,11	
DPR	0,78	0,90	1,05	

FRIABILIDADE (mg)		Fc = 3,5kN	Fc = 5,5kN	Fc = 16kN
NUCLEOS	Peso Inicial (g)	4.070,7	4.009,5	4.009,6
	Peso Final (g)	3.946,5	3.984,5	4.004,9
	Perda (g)	124,2	25,0	4,7
	Friabilidade (%)	3,05	0,62	0,12

Comprimidos com bordas desgastadas.

FLUXO	Ângulo de repouso	8mm Veloc. 1	10mm Veloc. 1	11,3mm Veloc. 1
T1	43,40°	41,1"/100g	23,0"/100g	16,3"/100g
T2	42,90°	43,0"/100g	22,2"/100g	15,7"/100g
T3	42,50°	46,6"/100g	20,7"/100g	16,0"/100g
Média	42,93°	43,6"/100g	22,0"/100g	16,0"/100g

Densidade		
Densidade Aparente		0,53g/L
Densidade Batida		0,67g/L
Índice de Compressibilidade		1,27/Fluxo Aceitável
Índice de Hausner		21,05/Fluxo Aceitável

DUREZA (kp)	Núcleos	Fc = 3,5kN	Fc = 5,5kN	Fc = 16kN
		2,55	3,67	8,26
1,83	3,47	7,65		
2,45	3,77	8,26		
2,14	3,47	7,75		
2,24	3,26	7,95		
2,14	3,47	7,54		
2,24	3,67	8,05		
2,24	3,26	7,75		
2,14	3,87	8,36		
2,14	3,57	8,36		
Média	2,21	3,55	7,99	
Mínimo	1,83	3,26	7,54	
Máximo	2,55	3,87	8,36	
DP	0,194	0,202	0,309	
DPR	8,789	5,694	3,863	

ESPESSURA (mm)	Núcleos	Fc = 3,5kN	Fc = 5,5kN	Fc = 16kN
		3,68	3,42	3,12
3,58	3,38	3,03		
3,64	3,38	3,05		
3,69	3,38	3,11		
3,68	3,35	3,06		
3,68	3,38	3,10		
3,68	3,38	3,05		
3,68	3,34	3,09		
3,58	3,35	3,04		
3,69	3,30	3,03		
Média	3,66	3,37	3,07	
Mínimo	3,58	3,30	3,03	
Máximo	3,69	3,42	3,12	
DP	0,043	0,032	0,034	
DPR	1,187	0,962	1,106	

FORÇA TÊNSEL (Mpa)	Núcleos	Fc = 3,5kN	Fc = 5,5kN	Fc = 16kN
		0,58	0,90	2,23
0,43	0,86	2,12		
0,57	0,94	2,28		
0,49	0,86	2,10		
0,51	0,82	2,19		
0,49	0,86	2,05		
0,51	0,91	2,22		
0,51	0,82	2,11		
0,50	0,97	2,31		
0,49	0,91	2,32		
Média	0,51	0,89	2,19	
Mínimo	0,43	0,82	2,05	
Máximo	0,58	0,97	2,32	
DP	0,043	0,049	0,096	
DPR	8,378	5,571	4,373	

DESINTEGRAÇÃO	Fc = 3,5kN	Fc = 5,5kN	Fc = 16kN
	8" - 10"	9" - 13"	42" - 55"

Produto: Placebo Projeto Lubrificantes
 Lote(s): Formulação 12

Data: 15/03/2012

NUCLEOS	Especificações
Peso médio:	200,0 mg
PM mínimo (-5,0%):	190,0 mg
PM máximo (+5,0%):	210,0 mg
Peso Individual:	200,0 mg
PI mínimo (-5,0%):	190,0 mg
PI máximo (+5,0%):	210,0 mg
PI mínimo (-7,5%):	185,0 mg
PI máximo (+7,5%):	215,0 mg

PESO MÉDIO (mg)	Núcleos	Fc = 3,5kN	Fc = 5,5kN	Fc = 16kN
		198,3	202,8	198,9
202,6	204,0	201,6		
204,2	198,7	195,9		
199,9	202,8	206,1		
201,9	204,2	198,6		
201,5	192,9	201,0		
195,6	202,7	203,8		
199,2	194,5	201,2		
199,0	203,9	203,0		
203,0	201,5	200,9		
202,3	197,9	204,6		
201,9	201,3	205,3		
199,2	200,5	198,6		
202,7	194,4	195,7		
204,1	201,2	205,7		
201,4	202,0	199,3		
200,9	197,0	196,1		
195,8	195,5	198,6		
204,4	203,7	203,6		
202,6	201,9	205,3		
201,0	200,2	201,2		
Mínimo	195,6	192,9	195,7	
Máximo	204,4	204,2	206,1	
Média Geral	200,8			
Mínimo Geral	194,7			
Máximo Geral	204,9			
DP	2,54	3,59	3,40	
DPR	1,26	1,80	1,69	

FRIABILIDADE (mg)		Fc = 3,5kN	Fc = 5,5kN	Fc = 16kN
NUCLEOS	Peso Inicial (g)	4.019,4	4.001,4	4.023,0
	Peso Final (g)	3.884,9	3.970,7	4.013,0
	Perda (g)	134,5	30,7	10,0
	Friabilidade (%)	3,35	0,77	0,25

Comprimidos com bordas desgastadas.

FLUXO	Ângulo de repouso	8mm Veloc. 1	10mm Veloc. 1	11,3mm Veloc. 1
		T1	43,1°	53,2"/100g
T2	42,8°	50,1"/100g	24,3"/100g	14,9"/100g
T3	42,0°	54,3"/100g	23,3"/100g	15,6"/100g
Média	42,6°	52,5"/100g	23,8"/100g	15,0"/100g



Densidade	Valor
Densidade Aparente	0,56g/L
Densidade Batida	0,67g/L
Índice de Compressibilidade	1,20/Fluxo Justo
Índice de Hausner	16,67/Fluxo Justo

DUREZA (kp)	Núcleos	Fc = 3,5kN	Fc = 5,5kN	Fc = 16kN
		2,45	3,36	5,81
2,14	2,55	5,71		
1,94	2,85	4,99		
2,24	3,57	5,71		
2,24	3,77	5,40		
2,24	3,67	5,50		
2,45	3,57	4,99		
2,45	3,06	5,81		
2,45	3,87	5,71		
2,55	3,47	6,22		
Média	2,32	3,37	5,59	
Mínimo	1,94	2,55	4,99	
Máximo	2,55	3,87	6,22	
DP	0,187	0,425	0,380	
DPR	8,097	12,609	6,807	



ESPESSURA (mm)	Núcleos	Fc = 3,5kN	Fc = 5,5kN	Fc = 16kN
		3,84	3,53	3,33
3,79	3,44	3,26		
3,85	3,53	3,23		
3,81	3,50	3,28		
3,80	3,50	3,21		
3,74	3,48	3,17		
3,80	3,55	3,13		
3,80	3,53	3,20		
3,75	3,53	3,19		
3,77	3,53	3,33		
Média	3,80	3,51	3,23	
Mínimo	3,74	3,44	3,13	
Máximo	3,85	3,55	3,33	
DP	0,035	0,033	0,067	
DPR	0,923	0,928	2,057	

FORÇA TÊNซิล (Mpa)	Núcleos	Fc = 3,5kN	Fc = 5,5kN	Fc = 16kN
		0,54	0,80	1,47
0,48	0,62	1,47		
0,42	0,68	1,30		
0,49	0,86	1,46		
0,50	0,91	1,42		
0,50	0,89	1,46		
0,54	0,85	1,34		
0,54	0,73	1,53		
0,55	0,92	1,51		
0,57	0,83	1,57		
Média	0,51	0,81	1,45	
Mínimo	0,42	0,62	1,30	
Máximo	0,57	0,92	1,57	
DP	0,043	0,100	0,082	
DPR	8,433	12,385	5,649	

DESINTEGRAÇÃO	Fc = 3,5kN	Fc = 5,5kN	Fc = 16kN
	10" - 12"	14" - 24"	57" - 1'10"

		Laboratório de Tecnologia Farmacêutica Coordenação de Desenvolvimento Tecnológico			
Produto:	Placebo Projeto Lubrificantes			Data:	15/03/2012
Lote(s):	Formulação 13				
NUCLEOS		Especificações			
Peso médio:	200,0 mg				
PM mínimo (-5,0%):	190,0 mg				
PM máximo (+5,0%):	210,0 mg				
Peso Individual:	200,0 mg				
PI mínimo (-5,0%):	190,0 mg				
PI máximo (+5,0%):	210,0 mg				
PI mínimo (-7,5%):	185,0 mg				
PI máximo (+7,5%):	215,0 mg				
PESO MÉDIO (mg)	Núcleos	Fc = 3,5kN	Fc = 5,5kN	Fc = 16kN	
		201,5	198,6	201,4	
		201,5	195,6	200,6	
		202,6	203,9	205,1	
		201,7	203,2	199,6	
		200,9	200,5	203,9	
		200,8	199,0	204,5	
		201,1	203,9	203,5	
		201,7	203,3	203,4	
		202,3	203,0	203,9	
		201,9	203,2	202,3	
		199,7	192,9	203,0	
		201,5	202,6	200,8	
		201,5	203,5	199,3	
		202,6	199,6	201,3	
		194,9	201,4	199,6	
		195,3	200,2	206,0	
		198,0	205,5	205,2	
		200,2	197,6	201,2	
201,6	204,0	205,5			
198,8	202,8	202,7			
Média	200,5	201,2	202,6		
Mínimo	194,9	192,9	199,3		
Máximo	202,6	205,5	206,0		
Média Geral	201,5				
Mínimo Geral	195,7				
Máximo Geral	204,7				
DP	2,19	3,21	2,09		
DPR	1,09	1,59	1,03		
FRIABILIDADE (mg)		Fc = 3,5kN	Fc = 5,5kN	Fc = 16kN	
NUCLEOS	Peso Inicial (g)	4.011,5	4.022,8	4.054,4	
	Peso Final (g)	3.746,8	3.964,4	4.044,2	
	Perda (g)	264,7	58,4	10,2	
	Friabilidade (%)	6,60	1,45	0,25	
<div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="width: 20px; height: 10px; background-color: red; border: 1px solid black;"></div> Comprimidos quebrados e com bordas desgastadas após a friabilidade. <div style="width: 20px; height: 10px; background-color: yellow; border: 1px solid black;"></div> Comprimidos com bordas desgastadas. </div>					
FLUXO	Ângulo de repouso	8mm Veloc. 1	10mm Veloc. 1	11,3mm Veloc. 1	
T1	40,3°	51,1"/100g	22,2"/100g	16,4"/100g	
T2	40,7°	46,6"/100g	21,3"/100g	15,1"/100g	
T3	41,3°	43,1"/100g	20,2"/100g	13,5"/100g	
Média	40,8°	46,9"/100g	21,2"/100g	15,0"/100g	
Densidade	Densidade Aparente	0,59g/L			
	Densidade Batida	0,72g/L			
	Índice de Compressibilidade	1,21/Fluxo Justo			
	Índice de Hausner	17,65/Fluxo Justo			
DUREZA (kp)	Núcleos	Fc = 3,5kN	Fc = 5,5kN	Fc = 16kN	
		2,04	2,45	5,81	
		2,04	2,24	5,40	
		1,83	2,24	5,40	
		1,94	2,65	5,61	
		2,04	2,24	5,61	
		1,94	2,45	4,99	
		2,04	2,65	5,20	
		2,04	2,55	5,81	
		2,14	2,55	5,71	
1,83	2,65	5,20			
Média	1,99	2,47	5,47		
Mínimo	1,83	2,24	4,99		
Máximo	2,14	2,65	5,81		
DP	0,101	0,173	0,282		
DPR	5,062	7,013	5,145		
ESPESSURA (mm)	Núcleos	Fc = 3,5kN	Fc = 5,5kN	Fc = 16kN	
		3,65	3,47	3,21	
		3,65	3,46	3,13	
		3,63	3,40	3,21	
		3,65	3,45	3,11	
		3,65	3,43	3,19	
		3,67	3,45	3,11	
		3,67	3,42	3,10	
		3,64	3,44	3,13	
		3,63	3,40	3,11	
3,66	3,46	3,06			
Média	3,65	3,44	3,14		
Mínimo	3,63	3,40	3,06		
Máximo	3,67	3,47	3,21		
DP	0,014	0,025	0,051		
DPR	0,387	0,723	1,613		
FORÇA TÊNIL (Mpa)	Núcleos	Fc = 3,5kN	Fc = 5,5kN	Fc = 16kN	
		0,47	0,59	1,52	
		0,47	0,54	1,45	
		0,42	0,55	1,42	
		0,45	0,65	1,52	
		0,47	0,55	1,48	
		0,44	0,60	1,35	
		0,47	0,65	1,41	
		0,47	0,62	1,56	
		0,50	0,63	1,54	
0,42	0,64	1,43			
Média	0,46	0,60	1,47		
Mínimo	0,42	0,54	1,35		
Máximo	0,50	0,65	1,56		
DP	0,024	0,042	0,068		
DPR	5,144	6,970	4,649		
DESINTEGRAÇÃO	Fc = 3,5kN	Fc = 5,5kN	Fc = 16kN		
	11" - 18"	15" - 25"	50" - 1'05"		

Apêndice D: Resultados brutos das análises realizadas nos materiais produzidos na segunda fase dos estudos

 farmanguinhos <small>Ministério de Saúde - Fundação Oswaldo Cruz</small>		Laboratório de Tecnologia Farmacêutica Coordenação de Desenvolvimento Tecnológico		 FIOCRUZ																										
Produto: Placebo Projeto Lubrificantes Lote(s): Formulação 1		Data: 11/01/2013		Segunda Fase																										
<table border="1"> <thead> <tr> <th>NUCLEOS</th> <th>Especificações</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>Peso médio:</td><td>200,0 mg</td></tr> <tr><td>PM mínimo (-5,0%):</td><td>190,0 mg</td></tr> <tr><td>PM máximo (+5,0%):</td><td>210,0 mg</td></tr> <tr><td>Peso Individual:</td><td>200,0 mg</td></tr> <tr><td>PI mínimo (-5,0%):</td><td>190,0 mg</td></tr> <tr><td>PI máximo (+5,0%):</td><td>210,0 mg</td></tr> <tr><td>PI mínimo (-7,5%):</td><td>185,0 mg</td></tr> <tr><td>PI máximo (+7,5%):</td><td>215,0 mg</td></tr> </tbody> </table>		NUCLEOS	Especificações	Peso médio:	200,0 mg	PM mínimo (-5,0%):	190,0 mg	PM máximo (+5,0%):	210,0 mg	Peso Individual:	200,0 mg	PI mínimo (-5,0%):	190,0 mg	PI máximo (+5,0%):	210,0 mg	PI mínimo (-7,5%):	185,0 mg	PI máximo (+7,5%):	215,0 mg											
NUCLEOS	Especificações																													
Peso médio:	200,0 mg																													
PM mínimo (-5,0%):	190,0 mg																													
PM máximo (+5,0%):	210,0 mg																													
Peso Individual:	200,0 mg																													
PI mínimo (-5,0%):	190,0 mg																													
PI máximo (+5,0%):	210,0 mg																													
PI mínimo (-7,5%):	185,0 mg																													
PI máximo (+7,5%):	215,0 mg																													
PESO MÉDIO (mg)	Núcleos	Início	Melo	Final																										
		197,3	200,8	200,3																										
		201,4	197,6	201,2																										
		201,4	198,2	199,5																										
		201,7	202,9	201,6																										
		201,5	202,5	197,6																										
		202,2	200,9	205,1																										
		200,1	200,3	199,9																										
		202,1	202,5	201,7																										
		201,2	203,0	202,3																										
		199,8	203,0	200,8																										
		203,0	197,8	200,2																										
		199,7	194,9	200,6																										
		202,5	198,3	200,4																										
		202,3	198,4	201,1																										
		199,0	197,4	201,8																										
		201,5	200,2	199,9																										
		200,7	197,5	203,3																										
		200,2	203,6	202,8																										
		203,1	199,9	200,8																										
		201,3	198,9	198,4																										
		Média	201,1	199,9	201,0																									
		Mínimo	197,3	194,9	197,6																									
		Máximo	203,1	203,6	205,1																									
		Média Geral	200,7																											
		Mínimo Geral	196,6																											
		Máximo Geral	203,9																											
		DP	1,43	2,44	1,67																									
	DPR	0,71	1,22	0,83																										
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>FRIABILIDADE (mg)</th> <th>Início</th> <th>Melo</th> <th>Final</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>NUCLEOS</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Peso Inicial (mg)</td> <td>4.012,7</td> <td>4.016,7</td> <td>4.021,0</td> </tr> <tr> <td>Peso Final (mg)</td> <td>3.997,3</td> <td>4.003,2</td> <td>4.012,6</td> </tr> <tr> <td>Perda (g)</td> <td>15,4</td> <td>13,5</td> <td>8,4</td> </tr> <tr> <td>Friabilidade (%)</td> <td>0,38</td> <td>0,34</td> <td>0,21</td> </tr> </tbody> </table>		FRIABILIDADE (mg)	Início	Melo	Final	NUCLEOS				Peso Inicial (mg)	4.012,7	4.016,7	4.021,0	Peso Final (mg)	3.997,3	4.003,2	4.012,6	Perda (g)	15,4	13,5	8,4	Friabilidade (%)	0,38	0,34	0,21				
	FRIABILIDADE (mg)	Início	Melo	Final																										
	NUCLEOS																													
	Peso Inicial (mg)	4.012,7	4.016,7	4.021,0																										
Peso Final (mg)	3.997,3	4.003,2	4.012,6																											
Perda (g)	15,4	13,5	8,4																											
Friabilidade (%)	0,38	0,34	0,21																											
FLUXO	Ângulo de repouso	8mm Veloc. 1	10mm Veloc. 1	11,3mm Veloc. 1																										
	T1	39,7°	50,5"/100g	28,4"/100g	19,8"/100g																									
	T2	40,6°	48,5"/100g	26,4"/100g	18,4"/100g																									
	T3	40,3°	50,0"/100g	24,8"/100g	21,0"/100g																									
	Média	40,2°	49,7"/100g	26,5"/100g	19,7"/100g																									
	DP	0,46	1,04	1,80	1,30																									
	DPR	1,14	2,10	6,80	6,59																									
Densidade	Densidade Aparente	0,42g/L																												
	Densidade Batida	0,55g/L																												
	Índice de Compressibilidade	1,33/Fluxo Aceitável																												
	Índice de Hausner	25,00/Fluxo Aceitável																												
DUREZA (kp)	Núcleos	Início	Melo	Final																										
		5,51	6,73	7,35																										
		6,33	6,12	7,14																										
		6,43	5,61	7,24																										
		6,33	6,22	7,45																										
		6,43	5,92	6,84																										
		6,73	6,12	7,24																										
		6,02	6,43	7,65																										
		6,22	6,63	7,55																										
		6,33	6,22	7,04																										
		6,12	5,92	7,55																										
	Média	6,24	6,19	7,31																										
	Mínimo	5,51	5,61	6,84																										
Máximo	6,73	6,73	7,65																											
DP	0,322	0,340	0,255																											
DPR	5,156	5,494	3,496																											
ESPESSURA (mm)	Núcleos	Início	Melo	Final																										
		3,50	3,48	3,44																										
		3,48	4,43	3,40																										
		3,50	3,42	3,33																										
		3,45	3,54	3,33																										
		3,54	3,47	3,39																										
		3,47	4,40	3,33																										
		3,45	3,52	3,39																										
		3,45	3,45	3,34																										
		3,52	3,44	3,38																										
		3,53	3,41	3,40																										
	Média	3,49	3,66	3,37																										
	Mínimo	3,45	3,41	3,33																										
Máximo	3,54	4,43	3,44																											
DP	0,034	0,402	0,038																											
DPR	0,979	10,999	1,136																											
FORÇA TÊNSEL (Mpa)	Núcleos	Início	Melo	Final																										
		1,32	1,63	1,80																										
		1,53	1,16	1,77																										
		1,55	1,38	1,83																										
		1,54	1,48	1,88																										
		1,53	1,43	1,70																										
		1,63	1,17	1,83																										
		1,47	1,54	1,90																										
		1,52	1,62	1,90																										
		1,51	1,52	1,75																										
		1,46	1,46	1,87																										
	Média	1,51	1,44	1,82																										
	Mínimo	1,32	1,16	1,70																										
Máximo	1,63	1,63	1,90																											
DP	0,079	0,163	0,069																											
DPR	5,273	11,296	3,766																											
DESINTEGRAÇÃO	Início	Melo	Final																											
	1'12" - 1'30"	45" - 1'30"	1' - 1'45"																											



Laboratório de Tecnologia Farmacêutica
Coordenação de Desenvolvimento Tecnológico



FIOCRUZ

Produto: Placebo Projeto Lubrificantes
Lote(s): Formulação 2

Segunda Fase

Data: 11/01/2013

NUCLEOS	Especificações
Peso médio:	200,0 mg
PM mínimo (-5,0%):	190,0 mg
PM máximo (+5,0%):	210,0 mg
Peso Individual:	200,0 mg
PI mínimo (-5,0%):	190,0 mg
PI máximo (+5,0%):	210,0 mg
PI mínimo (-7,5%):	185,0 mg
PI máximo (+7,5%):	215,0 mg

PESO MÉDIO (mg)	Núcleos	Inicio	Melo	Final
		194,9	201,3	198,2
196,5	197,8	195,6		
200,6	197,8	200,2		
198,7	205,3	200,1		
198,7	202,9	202,2		
201,5	206,1	200,6		
201,2	203,0	201,0		
203,6	203,3	200,0		
203,6	195,9	199,1		
198,6	197,8	201,5		
205,4	205,0	203,6		
199,1	198,5	199,2		
202,9	201,4	198,0		
198,6	202,7	202,4		
206,0	204,2	203,1		
198,6	208,9	198,8		
201,9	199,6	195,2		
195,2	204,6	202,9		
200,9	203,7	196,8		
201,0	200,8	197,7		
Média	200,4	202,0	199,8	
Mínimo	194,9	195,9	195,2	
Máximo	206,0	208,9	203,6	
Média Geral	200,7			
Mínimo Geral	195,3			
Máximo Geral	206,2			
DP	3,06	3,35	2,43	
DPR	1,53	1,66	1,22	

FRIABILIDADE (mg)	Inicio	Melo	Final
NUCLEOS			
Peso Inicial (mg)	4.007,4	4.041,7	3.998,8
Peso Final (mg)	4.006,0	4.041,2	3.996,3
Perda (g)	1,4	0,5	2,5
Friabilidade (%)	0,03	0,01	0,06

FLUXO	Ângulo de repouso	8mm Veloc. 1	10mm Veloc. 1	11,3mm Veloc. 1
T1	43,4°	47,6"/100g	19,6"/100g	18,7"/100g
T2	43,3°	44,5"/100g	19,2"/100g	17,7"/100g
T3	45,4°	48,6"/100g	19,0"/100g	16,7"/100g
Média	44,0°	46,9"/100g	19,3"/100g	17,7"/100g
DP	1,18	2,14	0,31	1,00
DPR	2,69	4,56	1,59	5,65

Densidade		
Densidade Aparente		0,42g/L
Densidade Batida		0,55,
Índice de Compressibilidade		1,33/Fluxo Aceitável
Índice de Hausner		25/Fluxo Aceitável

DUREZA (kp)	Núcleos	Inicio	Melo	Final
		12,13	12,95	13,66
12,33	12,44	12,84		
11,93	12,54	13,05		
11,82	11,01	12,54		
11,82	12,13	12,64		
11,62	12,13	12,54		
11,21	11,21	13,25		
12,23	12,54	13,97		
12,54	11,62	12,74		
11,62	11,62	13,15		
Média	11,93	12,02	13,04	
Mínimo	11,21	11,01	12,54	
Máximo	12,54	12,95	13,97	
DP	0,394	0,633	0,483	
DPR	3,303	5,264	3,701	

ESPESSURA (mm)	Núcleos	Inicio	Melo	Final
		3,50	3,35	3,40
3,41	3,48	3,33		
3,38	3,34	3,33		
3,35	3,30	3,30		
3,36	3,38	3,35		
3,35	3,41	3,37		
3,33	3,33	3,38		
3,38	3,35	3,43		
3,40	3,30	3,32		
3,35	3,33	3,33		
Média	3,38	3,36	3,35	
Mínimo	3,33	3,30	3,30	
Máximo	3,50	3,48	3,43	
DP	0,049	0,055	0,040	
DPR	1,439	1,626	1,203	

FORÇA TÊNSIL (Mpa)	Núcleos	Inicio	Melo	Final
		2,92	3,25	3,38
3,04	3,01	3,24		
2,97	3,16	3,30		
2,97	2,81	3,20		
2,96	3,02	3,17		
2,92	2,99	3,13		
2,83	2,83	3,30		
3,04	3,15	3,43		
3,10	2,96	3,23		
2,92	2,94	3,32		
Média	2,97	3,01	3,27	
Mínimo	2,83	2,81	3,13	
Máximo	3,10	3,25	3,43	
DP	0,079	0,142	0,093	
DPR	2,651	4,711	2,833	

DESINTEGRAÇÃO	Inicio	Melo	Final
	11' - 15'10"	7'30" - 15'	11'40" - 18'



Laboratório de Tecnologia Farmacêutica
Coordenação de Desenvolvimento Tecnológico



FIOCRUZ

Produto: Placebo Projeto Lubrificantes
Lote(s): Formulação 3

Segunda Fase

Data: 11/01/2013

NUCLEOS	Especificações
Peso médio:	200,0 mg
PM mínimo (-5,0%):	190,0 mg
PM máximo (+5,0%):	210,0 mg
Peso Individual:	200,0 mg
PI mínimo (-5,0%):	190,0 mg
PI máximo (+5,0%):	210,0 mg
PI mínimo (-7,5%):	185,0 mg
PI máximo (+7,5%):	215,0 mg

PESO MÉDIO (mg)	Núcleos	Início	Meio	Final
		199,0	205,0	200,7
		203,4	205,7	194,0
		196,0	206,7	205,0
		204,9	198,2	201,5
		202,1	202,3	204,7
		203,4	202,7	202,8
		201,4	203,8	199,9
		202,9	201,8	199,5
		203,3	202,8	203,1
		202,8	204,4	199,4
		201,9	195,4	198,3
		203,6	207,2	204,4
		203,9	203,3	197,0
		199,1	204,9	204,1
		202,1	204,7	204,6
		205,1	201,5	200,1
		202,4	203,8	203,2
		203,2	198,8	205,4
		200,7	201,7	203,1
		204,7	202,4	197,1
		Média	202,3	202,9
		Mínimo	196,0	195,4
		Máximo	205,1	207,2
		Média Geral	202,2	
		Mínimo Geral	195,1	
		Máximo Geral	205,9	
		DP	2,22	2,87
		DPR	1,10	1,42

FRIABILIDADE (mg)		Início	Meio	Final
NUCLEOS	Peso Inicial (mg)	4.044,8	4.047,1	4.008,4
	Peso Final (mg)	4.035,2	4.047,1	4.007,6
	Perda (g)	9,6	0	0,8
	Friabilidade (%)	0,24	0,00	0,02

FLUXO	Ângulo de repouso	8mm Veloc. 1	10mm Veloc. 1	11,3mm Veloc. 1
T1	42,1°	54,8"/100g	29,9"/100g	20,0"/100g
T2	44,1°	54,1"/100g	29,7"/100g	20,5"/100g
T3	42,9°	55,5"/100g	29,9"/100g	18,9"/100g
Média	43,0°	54,8"/100g	29,8"/100g	19,8"/100g
DP	1,01	0,70	0,12	0,82
DPR	2,34	1,28	0,39	4,13

Densidade	
Densidade Aparente	0,42g/L
Densidade Batida	0,53g/L
Índice de Compressibilidade	1,26/Fluxo Aceitável
Índice de Hausner	21/Fluxo Aceitável

DUREZA (kp)	Núcleos	Início	Meio	Final
		7,14	6,84	7,35
		7,24	6,63	8,06
		6,94	7,55	7,35
		7,04	7,45	7,76
		7,24	6,33	7,65
		7,14	7,14	8,16
		6,73	5,92	7,45
		7,35	6,73	7,96
		7,45	6,84	7,96
		7,24	6,53	8,06
		Média	7,15	6,80
		Mínimo	6,73	5,92
		Máximo	7,45	8,16
		DP	0,207	0,496
		DPR	2,889	7,294

ESPESSURA (mm)	Núcleos	Início	Meio	Final
		3,45	3,40	3,47
		3,44	3,40	3,48
		3,38	3,50	3,48
		3,52	3,54	3,48
		3,56	3,48	3,39
		3,47	3,55	3,45
		3,45	3,36	3,40
		3,52	3,46	3,43
		3,50	3,50	3,43
		3,46	3,47	3,39
		Média	3,48	3,47
		Mínimo	3,38	3,36
		Máximo	3,56	3,55
		DP	0,051	0,062
		DPR	1,475	1,800

FORÇA TÊNSEL (Mpa)	Núcleos	Início	Meio	Final
		1,74	1,69	1,78
		1,77	1,64	1,95
		1,73	1,81	1,78
		1,68	1,77	1,87
		1,71	1,53	1,90
		1,73	1,69	1,99
		1,64	1,48	1,84
		1,76	1,64	1,95
		1,79	1,64	1,95
		1,76	1,58	2,00
		Média	1,73	1,65
		Mínimo	1,64	1,48
		Máximo	1,79	2,00
		DP	0,044	0,102
		DPR	2,542	6,158

DESINTEGRAÇÃO	Início	Meio	Final
	1'15" - 2'25"	1'30" - 2'25"	1'20" - 2'25"



Laboratório de Tecnologia Farmacêutica
Coordenação de Desenvolvimento Tecnológico



FIOCRUZ

Produto: Placebo Projeto Lubrificantes
Lote(s): Formulação 4

Segunda Fase

Data: 11/01/2013

NUCLEOS	Especificações
Peso médio:	200,0 mg
PM mínimo (-5,0%):	190,0 mg
PM máximo (+5,0%):	210,0 mg
Peso Individual:	200,0 mg
PI mínimo (-5,0%):	190,0 mg
PI máximo (+5,0%):	210,0 mg
PI mínimo (-7,5%):	185,0 mg
PI máximo (+7,5%):	215,0 mg

PESO MÉDIO (mg)	Núcleos	Início	Meio	Final
		197,9	196,9	198,6
		192,7	200,8	196,9
		196,0	203,6	207,3
		195,9	190,3	199,6
		199,5	202,3	192,1
		205,6	198,8	196,1
		199,9	204,6	203,4
		201,5	202,0	196,3
		195,8	204,4	198,8
		199,2	198,8	197,3
		205,1	200,5	202,0
		201,8	199,4	198,2
		195,0	207,9	200,0
		198,0	199,3	196,6
		198,4	196,9	201,5
		198,0	203,6	195,4
		200,4	204,0	206,3
		202,6	200,3	202,1
		198,8	197,8	206,9
		198,4	199,0	202,2
	Média	199,0	200,6	199,9
	Mínimo	192,7	190,3	192,1
	Máximo	205,6	207,9	207,3
	Média Geral	199,8		
	Mínimo Geral	191,7		
	Máximo Geral	206,9		
	DP	3,24	3,78	4,07
	DPR	1,63	1,89	2,04

FRIABILIDADE (mg)		Início	Meio	Final
NUCLEOS	Peso Inicial (mg)	3.982,3	4.012,1	3.998,9
	Peso Final (mg)	3.982,3	4.011,0	3.997,5
	Perda (g)	0,0	1,1	1,4
	Friabilidade (%)	0,00	0,03	0,04

FLUXO	Ângulo de repouso	8mm Veloc. 1	10mm Veloc. 1	11,3mm Veloc. 1
T1	43,5°	70,6"/100g	30,2"/100g	22,0"/100g
T2	45,6°	78,1"/100g	30,7"/100g	23,9"/100g
T3	45,8°	75,0"/100g	29,6"/100g	21,9"/100g
Média	45,0°	74,6"/100g	30,2"/100g	22,6"/100g
DP	1,27	3,77	0,55	1,13
DPR	2,83	5,05	1,83	4,99

Densidade	Valor
Densidade Aparente	0,37g/L
Densidade Batida	0,50g/L
Índice de Compressibilidade	1,35/Fluxo Pobre
Índice de Hausner	25,9/Fluxo Pobre

DUREZA (kp)	Núcleos	Início	Meio	Final
		21,41	19,88	21,61
		20,59	22,83	22,32
		21,41	20,90	23,65
		19,98	20,90	23,04
		22,22	21,10	21,61
		19,37	20,08	22,83
		21,00	21,81	22,53
		21,51	20,90	22,63
		20,69	20,80	22,22
		21,61	19,37	22,83
	Média	20,98	20,86	22,53
	Mínimo	19,37	19,37	21,61
	Máximo	22,22	22,83	23,65
	DP	0,844	0,980	0,627
	DPR	4,024	4,697	2,783

ESPESSURA (mm)	Núcleos	Início	Meio	Final
		3,33	3,25	3,23
		3,31	3,45	3,32
		3,36	3,30	3,35
		3,31	3,30	3,40
		3,41	3,36	3,29
		3,24	3,28	3,33
		3,33	3,38	3,39
		3,37	3,29	3,35
		3,30	3,33	3,30
		3,39	3,25	3,30
	Média	3,34	3,32	3,33
	Mínimo	3,24	3,25	3,23
	Máximo	3,41	3,45	3,40
	DP	0,049	0,063	0,050
	DPR	1,484	1,887	1,508

FORÇA TÊNซิล (Mpa)	Núcleos	Início	Meio	Final
		5,41	5,15	5,63
		5,23	5,57	5,66
		5,36	5,33	5,94
		5,08	5,33	5,70
		5,48	5,28	5,53
		5,03	5,15	5,77
		5,31	5,43	5,59
		5,37	5,34	5,68
		5,27	5,25	5,66
		5,36	5,01	5,82
	Média	5,29	5,28	5,70
	Mínimo	5,03	5,01	5,53
	Máximo	5,48	5,57	5,94
	DP	0,143	0,156	0,119
	DPR	2,703	2,953	2,084

DESINTEGRAÇÃO	Início	Meio	Final
	3' - 12'30"	5'40" - 14'50"	7'16" - 13'55"



Laboratório de Tecnologia Farmacêutica
Coordenação de Desenvolvimento Tecnológico



FIOCRUZ

Produto: Placebo Projeto Lubrificantes
Lote(s): Formulação 5

Segunda Fase

Data: 11/01/2013

NUCLEOS	Especificações
Peso médio:	200,0 mg
PM mínimo (-5,0%):	190,0 mg
PM máximo (+5,0%):	210,0 mg
Peso Individual:	200,0 mg
PI mínimo (-5,0%):	190,0 mg
PI máximo (+5,0%):	210,0 mg
PI mínimo (-7,5%):	185,0 mg
PI máximo (+7,5%):	215,0 mg

PESO MÉDIO (mg)	Núcleos	Início	Melo	Final
		203,4	206,6	203,9
		199,6	200,6	205,1
		185,8	192,2	197,6
		187,5	204,6	203,9
		195,2	199,0	202,5
		199,1	202,2	187,3
		193,1	210,2	206,5
		200,4	200,4	204,6
		198,4	202,7	197,2
		199,5	198,8	203,6
		196,9	208,2	204,4
		199,3	197,5	204,4
		197,4	207,5	200,6
		191,2	199,0	204,5
		195,3	207,0	189,8
		198,6	203,4	196,9
		192,7	207,1	202,8
		192,7	206,9	200,9
		193,3	205,4	209,7
		194,0	205,3	203,9
	Média	195,7	203,2	201,5
	Mínimo	185,8	192,2	187,3
	Máximo	203,4	210,2	209,7
	Média Geral	200,1		
	Mínimo Geral	188,4		
	Máximo Geral	207,8		
	DP	4,44	4,49	5,43
	DPR	2,27	2,21	2,69

FRIABILIDADE (mg)		Início	Melo	Final
NUCLEOS	Peso Inicial (g)	3.917,2	4.073,7	3.993,5
	Peso Final (g)	3.917,2	4.073,7	3.993,5
	Perda (g)	0,0	0,0	0,0
	Friabilidade (%)	0,00	0,00	0,00

FLUXO	Ângulo de repouso	8mm Veloc. 1	10mm Veloc. 1	11,3mm Veloc. 1
T1	41,7°	59,6"/100g	30,1"/100g	25,1"/100g
T2	41,3°	53,0"/100g	27,5"/100g	22,2"/100g
T3	41,3°	56,9"/100g	32,7"/100g	21,9"/100g
Média	41,4°	56,5"/100g	30,1"/100g	23,1"/100g
DP	0,23	3,32	2,60	1,77
DPR	0,56	5,87	8,64	7,66

Densidade		
Densidade Aparente	0,40g/L	
Densidade Batida	0,53g/L	
Índice de Compressibilidade	1,32/Flixo Aceitável	
Índice de Hausner	24/Fluxo Aceitável	

DUREZA (kp)	Núcleos	Início	Melo	Final
		33,27	39,90	36,43
		34,69	38,78	38,37
		33,88	34,08	31,84
		33,57	39,69	38,27
		38,27	35,92	38,16
		33,57	35,41	35,82
		35,82	39,80	39,08
		36,12	37,14	37,04
		38,57	36,12	39,49
		35,31	38,27	34,59
	Média	35,31	37,51	36,91
	Mínimo	33,27	34,08	31,84
	Máximo	38,57	39,90	39,49
	DP	1,913	2,072	2,344
	DPR	5,419	5,523	6,352

ESPESSURA (mm)	Núcleos	Início	Melo	Final
		3,16	3,34	3,33
		3,11	3,33	3,37
		3,16	3,21	3,18
		3,15	3,35	3,31
		3,28	3,25	3,30
		3,14	3,30	3,28
		3,20	3,33	3,34
		3,21	3,22	3,28
		3,28	3,21	3,25
		3,21	3,30	3,03
	Média	3,19	3,28	3,27
	Mínimo	3,11	3,21	3,03
	Máximo	3,28	3,35	3,37
	DP	0,057	0,056	0,098
	DPR	1,792	1,712	3,013

FORÇA TÊNSEL (Mpa)	Núcleos	Início	Melo	Final
		8,86	10,05	9,20
		9,38	9,80	9,58
		9,02	8,93	8,42
		8,97	9,97	9,73
		9,81	9,30	9,73
		8,99	9,03	9,19
		9,42	10,05	9,84
		9,47	9,70	9,50
		9,89	9,47	10,22
		9,25	9,75	9,60
	Média	9,31	9,60	9,50
	Mínimo	8,86	8,93	8,42
	Máximo	9,89	10,05	10,22
	DP	0,357	0,408	0,484
	DPR	3,837	4,251	5,093

DESINTEGRAÇÃO	Início	Melo	Final
	6'25" - 10'	2'55" - 10'20"	1'10" - 1'35"


 Produto: Placebo Projeto Lubrificantes
 Lote(s): Formulação 6

Segunda Fase

Data: 11/01/2013

NUCLEOS	Especificações
Peso médio:	200,0 mg
PM mínimo (-5,0%):	190,0 mg
PM máximo (+5,0%):	210,0 mg
Peso Individual:	200,0 mg
PI mínimo (-5,0%):	190,0 mg
PI máximo (+5,0%):	210,0 mg
PI mínimo (-7,5%):	185,0 mg
PI máximo (+7,5%):	215,0 mg

PESO MÉDIO (mg)	Núcleos	Início	Melo	Final
		193,2	203,1	205,8
206,5	201,8	203,1		
205,8	205,5	202,0		
194,5	206,5	203,9		
204,2	205,8	203,1		
206,0	201,3	205,5		
203,9	196,3	204,0		
205,4	194,2	203,6		
204,6	203,5	205,5		
206,8	204,3	203,8		
201,1	207,5	204,4		
200,0	195,1	204,8		
206,1	207,8	203,9		
205,4	204,3	205,3		
203,1	203,9	204,7		
203,2	201,9	203,4		
206,6	208,0	204,5		
204,6	206,5	205,1		
204,5	206,9	202,7		
205,0	205,0	205,5		
Média	203,5	203,5	204,2	
Mínimo	193,2	194,2	202,0	
Máximo	206,8	208,0	205,8	
Média Geral	203,7			
Mínimo Geral	196,5			
Máximo Geral	206,9			
DP	3,75	4,08	1,06	
DPR	1,84	2,01	0,52	

FRIABILIDADE (mg)	Início	Melo	Final
NUCLEOS			
Peso Inicial (g)	4.082,9	4.073,9	4.087,2
Peso Final (g)	4.082,9	4.073,9	4.087,2
Perda (g)	0,0	0,0	0,0
Friabilidade (%)	0,00	0,00	0,00

FLUXO	Ângulo de repouso	8mm Veloc. 1	10mm Veloc. 1	11,3mm Veloc. 1
T1	44,4°	47,3"/100g	28,9"/100g	21,3"/100g
T2	42,1°	53,2"/100g	26,9"/100g	24,2"/100g
T3	41,2°	51,9"/100g	22,9"/100g	18,2"/100g
Média	42,6°	50,8"/100g	26,2"/100g	21,2"/100g
DP	1,65	3,10	3,06	3,00
DPR	3,88	6,10	11,65	14,13

Densidade	
Densidade Aparente	0,42g/L
Densidade Batida	0,55g/L
Índice de Compressibilidade	1,33/Fluxo Aceitável
Índice de Hausner	25/Fluxo Aceitável

DUREZA (kp)	Núcleos	Início	Melo	Final
		15,41	16,22	20,00
16,63	15,82	20,31		
17,04	16,33	21,02		
15,00	16,22	20,31		
16,22	15,92	20,10		
16,43	13,67	20,20		
13,78	15,71	20,71		
16,33	16,63	19,80		
16,43	15,71	20,31		
16,63	16,84	20,51		
Média	15,99	15,91	20,33	
Mínimo	13,78	13,67	19,80	
Máximo	17,04	16,84	21,02	
DP	0,984	0,872	0,353	
DPR	6,151	5,480	1,736	

ESPESSURA (mm)	Núcleos	Início	Melo	Final
		3,36	3,52	3,34
3,38	3,43	3,36		
3,55	3,41	3,34		
3,40	3,48	3,43		
3,50	3,40	3,40		
3,38	3,26	3,43		
3,34	3,42	3,40		
3,44	4,42	3,33		
3,41	3,45	3,33		
4,43	3,48	3,35		
Média	3,52	3,53	3,37	
Mínimo	3,34	3,26	3,33	
Máximo	4,43	4,42	3,43	
DP	0,327	0,321	0,040	
DPR	9,279	9,113	1,190	

FORÇA TÊNIL (Mpa)	Núcleos	Início	Melo	Final
		3,86	3,88	5,04
4,14	3,88	5,08		
4,04	4,03	5,29		
3,71	3,92	4,98		
3,90	3,94	4,97		
4,09	3,53	4,96		
3,47	3,87	5,13		
3,99	3,17	5,00		
4,05	3,83	5,13		
3,16	4,07	5,15		
Média	3,84	3,81	5,07	
Mínimo	3,16	3,17	4,96	
Máximo	4,14	4,07	5,29	
DP	0,313	0,269	0,105	
DPR	8,149	7,060	2,076	

DESINTEGRAÇÃO	Início	Melo	Final
	2'30" - 3'30"	1'25" - 3'5"	2'40" - 4'5"



Laboratório de Tecnologia Farmacêutica
Coordenação de Desenvolvimento Tecnológico



FIOCRUZ

Produto: Placebo Projeto Lubrificantes
Lote(s): Formulação 7

Segunda Fase

Data: 11/01/2013

NÚCLEOS	Especificações
Peso médio:	200,0 mg
PM mínimo (-5,0%):	190,0 mg
PM máximo (+5,0%):	210,0 mg
Peso Individual:	200,0 mg
PI mínimo (-5,0%):	190,0 mg
PI máximo (+5,0%):	210,0 mg
PI mínimo (-7,5%):	185,0 mg
PI máximo (+7,5%):	215,0 mg

PESO MÉDIO (mg)	Núcleos	Início	Meio	Final
		200,3	203,7	201,3
202,7	204,8	204,8		
199,8	203,7	202,3		
203,7	204,2	204,1		
202,5	200,7	203,8		
200,1	203,2	204,5		
202,4	203,9	203,6		
200,2	202,7	204,2		
201,3	205,0	204,1		
205,5	203,6	201,5		
202,9	202,6	200,6		
201,6	201,5	202,9		
203,0	199,8	203,3		
204,3	201,6	204,7		
202,0	201,5	203,9		
203,6	204,9	201,4		
205,1	200,9	203,6		
202,1	201,8	202,0		
200,5	204,5	201,2		
199,6	204,8	201,1		
Média	202,2	203,0	202,9	
Mínimo	199,6	199,8	200,6	
Máximo	205,5	205,0	204,8	
Média Geral	202,7			
Mínimo Geral	200,0			
Máximo Geral	205,1			
DP	1,75	1,59	1,38	
DPR	0,86	0,78	0,68	

FRIABILIDADE (mg)		Início	Meio	Final
NÚCLEOS	Peso Inicial (g)	4.086,8	4.055,2	4.058,3
	Peso Final (g)	4.086,8	4.055,2	4.057,2
	Perda (g)	0,0	0,0	1,1
	Friabilidade (%)	0,00	0,00	0,03

FLUXO	Ângulo de repouso	8mm Veloc. 1	10mm Veloc. 1	11,3mm Veloc. 1
T1	44,6°	69,4"/100g	29,2"/100g	18,0"/100g
T2	43,4°	63,0"/100g	27,7"/100g	16,6"/100g
T3	43,5°	61,7"/100g	30,0"/100g	19,5"/100g
Média	43,8°	64,7"/100g	29,0"/100g	18,0"/100g
DP	0,67	4,12	1,17	1,45
DPR	1,52	6,37	4,03	8,04

Densidade		
Densidade Aparente		0,40g/L
Densidade Batida		0,50g/L
Índice de Compressibilidade		1,25/Fluxo Justo
Índice de Hausner		20/Fluxo Justo

DUREZA (kp)	Núcleos	Início	Meio	Final
		16,12	14,29	18,78
16,53	14,29	18,37		
16,02	14,29	18,47		
15,00	14,49	18,06		
15,10	14,49	18,67		
15,41	14,49	17,86		
16,02	14,69	18,27		
14,90	14,08	18,27		
16,12	14,59	18,67		
16,22	13,88	17,96		
Média	15,74	14,36	18,34	
Mínimo	14,90	13,88	17,86	
Máximo	16,53	14,69	18,78	
DP	0,585	0,246	0,316	
DPR	3,717	1,710	1,721	

ESPESSURA (mm)	Núcleos	Início	Meio	Final
		3,48	3,37	3,45
3,35	3,38	3,38		
3,48	3,41	3,40		
3,46	3,40	3,41		
3,45	3,41	3,35		
3,36	3,47	3,34		
3,37	3,38	3,36		
3,38	3,40	3,36		
3,38	3,43	3,38		
3,40	3,33	3,40		
Média	3,41	3,40	3,38	
Mínimo	3,35	3,33	3,34	
Máximo	3,48	3,47	3,45	
DP	0,051	0,037	0,033	
DPR	1,498	1,099	0,976	

FORÇA TÊNIL (Mpa)	Núcleos	Início	Meio	Final
		3,90	3,57	4,58
4,15	3,56	4,57		
3,87	3,52	4,57		
3,65	3,59	4,46		
3,68	3,57	4,69		
3,86	3,51	4,50		
4,00	3,66	4,57		
3,71	3,48	4,57		
4,01	3,58	4,65		
4,01	3,51	4,44		
Média	3,88	3,55	4,56	
Mínimo	3,65	3,48	4,44	
Máximo	4,15	3,66	4,69	
DP	0,166	0,050	0,077	
DPR	4,264	1,409	1,693	

DESINTEGRAÇÃO	Início	Meio	Final
	2'30" - 2'50"	2'30" - 4'	2'40" - 3'40"

Produto: Placebo Projeto Lubrificantes
Lote(s): Formulação 8

Segunda Fase

Data: 11/01/2013

NUCLEOS	Especificações
Peso médio:	200,0 mg
PM mínimo (-5,0%):	190,0 mg
PM máximo (+5,0%):	210,0 mg
Peso Individual:	200,0 mg
PI mínimo (-5,0%):	190,0 mg
PI máximo (+5,0%):	210,0 mg
PI mínimo (-7,5%):	185,0 mg
PI máximo (+7,5%):	215,0 mg

PESO MÉDIO (mg)	Núcleos	Início	Melo	Final
		197,2	204,7	205,6
206,3	205,5	203,9		
202,4	203,7	201,7		
193,6	205,0	204,1		
200,1	197,3	207,7		
195,6	204,2	206,9		
206,7	195,7	207,7		
199,9	194,3	199,6		
204,6	195,7	206,9		
203,5	205,9	202,4		
205,3	206,1	206,9		
204,6	206,4	203,5		
204,3	203,8	199,9		
206,1	204,7	206,4		
206,4	203,6	202,9		
204,6	197,7	198,7		
204,3	195,8	198,7		
195,1	205,5	205,9		
194,0	205,2	203,0		
204,1	206,9	205,1		
Média	201,9	202,4	203,9	
Mínimo	193,6	194,3	198,7	
Máximo	206,7	206,9	207,7	
Média Geral	202,7			
Mínimo Geral	195,5			
Máximo Geral	207,1			
DP	4,47	4,36	2,97	
DPR	2,21	2,16	1,46	

FRIABILIDADE (mg)		Início	Melo	Final
NUCLEOS	Peso Inicial (g)	4.045,3	4.055,5	4.075,4
	Peso Final (g)	4.023,5	4.028,1	4.055,6
	Perda (g)	21,8	27,4	19,8
	Friabilidade (%)	0,54	0,68	0,49

FLUXO	Ângulo de repouso	8mm Veloc. 1	10mm Veloc. 1	11,3mm Veloc. 1
T1	40,9°	51,9"/100g	26,9"/100g	18,7"/100g
T2	42,2°	43,3"/100g	26,5"/100g	19,8"/100g
T3	41,4°	46,9"/100g	25,6"/100g	18,9"/100g
Média	41,5°	47,4"/100g	26,3"/100g	19,1"/100g
DP	0,66	4,32	0,67	0,59
DPR	1,58	9,12	2,53	3,06

Densidade		
Densidade Aparente	0,44g/L	
Densidade Batida	0,55g/L	
Índice de Compressibilidade	1,28/Fluxo Aceitável	
Índice de Hausner	21,8/Fluxo Aceitável	

DUREZA (kp)	Núcleos	Início	Melo	Final
		4,80	3,78	4,90
5,00	3,98	5,00		
4,39	4,29	4,90		
4,90	3,37	4,59		
5,00	4,39	4,80		
5,20	4,39	4,80		
4,80	4,39	5,10		
5,10	4,49	4,90		
4,49	4,39	4,69		
5,00	4,18	4,39		
Média	4,87	4,16	4,81	
Mínimo	4,39	3,37	4,39	
Máximo	5,20	4,49	5,10	
DP	0,259	0,356	0,207	
DPR	5,327	8,553	4,299	

ESPESSURA (mm)	Núcleos	Início	Melo	Final
		3,53	3,47	3,51
3,58	3,53	3,60		
3,42	3,63	3,53		
3,58	3,45	3,48		
3,58	3,60	3,64		
3,55	3,59	3,46		
3,50	3,58	3,57		
3,53	3,62	3,53		
3,49	3,60	3,53		
3,58	3,60	3,38		
Média	3,53	3,57	3,52	
Mínimo	3,42	3,45	3,38	
Máximo	3,58	3,63	3,64	
DP	0,053	0,063	0,073	
DPR	1,487	1,754	2,082	

FORÇA TÊNซิล (Mpa)	Núcleos	Início	Melo	Final
		1,14	0,92	1,17
1,17	0,95	1,17		
1,08	0,99	1,17		
1,15	0,82	1,11		
1,17	1,03	1,11		
1,23	1,03	1,17		
1,15	1,03	1,20		
1,22	1,04	1,17		
1,08	1,03	1,12		
1,17	0,98	1,09		
Média	1,16	0,98	1,15	
Mínimo	1,08	0,82	1,09	
Máximo	1,23	1,04	1,20	
DP	0,050	0,070	0,037	
DPR	4,279	7,101	3,195	

DESINTEGRAÇÃO	Início	Melo	Final
	1'15" - 2'	1'20" - 2'	1'15" - 1'45"


 Produto: Placebo Projeto Lubrificantes
 Lote(s): Formulação 9

Segunda Fase

Data: 11/01/2013

NUCLEOS	Especificações
Peso médio:	200,0 mg
PM mínimo (-5,0%):	190,0 mg
PM máximo (+5,0%):	210,0 mg
Peso Individual:	200,0 mg
PI mínimo (-5,0%):	190,0 mg
PI máximo (+5,0%):	210,0 mg
PI mínimo (-7,5%):	185,0 mg
PI máximo (+7,5%):	215,0 mg

PESO MÉDIO (mg)	Núcleos	Início	Melo	Final
		197,1	207,8	203,0
202,2	204,9	195,2		
204,4	206,5	201,9		
201,1	202,1	200,7		
205,8	195,2	200,7		
202,7	206,5	202,3		
205,3	200,0	204,1		
199,6	203,1	204,9		
205,1	201,2	203,0		
201,6	208,5	205,0		
203,5	203,9	202,7		
203,4	202,2	205,0		
208,6	199,8	206,2		
205,8	204,4	202,8		
198,4	202,0	202,2		
202,0	201,0	203,3		
205,2	203,0	201,0		
203,3	202,6	200,0		
201,6	201,4	204,9		
203,9	198,2	204,9		
Média	203,0	202,7	202,7	
Mínimo	197,1	195,2	195,2	
Máximo	208,6	208,5	206,2	
Média Geral	202,8			
Mínimo Geral	195,8			
Máximo Geral	207,8			
DP	2,73	3,23	2,46	
DPR	1,34	1,59	1,22	

FRIABILIDADE (mg)	Início	Melo	Final
NUCLEOS			
Peso Inicial (mg)	4.062,8	4.055,5	4.056,0
Peso Final (mg)	4.025,8	4.024,2	4.047,7
Perda (g)	37,0	31,3	8,3
Friabilidade (%)	0,91	0,77	0,20

FLUXO	Ângulo de repouso	8mm Veloc. 1	10mm Veloc. 1	11,3mm Veloc. 1
T1	45,0°	62,9"/100g	20,3"/100g	14,3"/100g
T2	46,0°	71,8"/100g	22,0"/100g	22,4"/100g
T3	45,9°	64,8"/100g	20,9"/100g	21,9"/100g
Média	45,6°	66,5"/100g	21,1"/100g	19,5"/100g
DP	0,55	4,69	0,86	4,54
DPR	1,21	7,05	4,09	23,24

Densidade		
Densidade Aparente		0,44g/L
Densidade Batida		0,59g/L
Índice de Compressibilidade		1,35/Fluxo Pobre
Índice de Hausner		26,1/Fluxo Pobre

DUREZA (kp)	Núcleos	Início	Melo	Final
		6,01	4,69	7,14
5,20	4,49	7,14		
5,61	5,10	7,03		
4,08	5,30	5,81		
4,59	4,08	5,81		
4,89	3,87	7,14		
4,79	5,91	6,73		
4,79	4,89	7,14		
5,61	5,71	7,03		
4,79	5,71	6,73		
Média	5,04	4,98	6,77	
Mínimo	4,08	3,87	5,81	
Máximo	6,01	5,91	7,14	
DP	0,573	0,701	0,530	
DPR	11,369	14,089	7,830	

ESPESSURA (mm)	Núcleos	Início	Melo	Final
		3,79	3,73	3,75
3,77	3,82	3,79		
3,80	3,80	3,75		
3,75	3,79	3,75		
3,91	3,77	3,74		
3,79	3,72	3,74		
3,73	3,77	3,76		
3,74	3,75	3,76		
3,74	3,75	3,77		
3,80	3,76	3,73		
Média	3,78	3,77	3,75	
Mínimo	3,73	3,72	3,73	
Máximo	3,91	3,82	3,79	
DP	0,052	0,031	0,017	
DPR	1,381	0,823	0,456	

FORÇA TÊNSEL (Mpa)	Núcleos	Início	Melo	Final
		1,33	1,06	1,60
1,16	0,99	1,58		
1,24	1,13	1,58		
0,92	1,18	1,30		
0,99	0,91	1,31		
1,09	0,88	1,61		
1,08	1,32	1,51		
1,08	1,10	1,60		
1,26	1,28	1,57		
1,06	1,28	1,52		
Média	1,12	1,11	1,52	
Mínimo	0,92	0,88	1,30	
Máximo	1,33	1,32	1,61	
DP	0,129	0,156	0,117	
DPR	11,523	14,013	7,687	

DESINTEGRAÇÃO	Início	Melo	Final
	57" - 3'5"	1'9" - 3'55"	2' - 3'51"



Laboratório de Tecnologia Farmacêutica
Coordenação de Desenvolvimento Tecnológico



FIOCRUZ

Produto: Placebo Projeto Lubrificantes
Lote(s): Formulação 10

Segunda Fase

Data: 11/01/2013

NUCLEOS	Especificações
Peso médio:	200,0 mg
PM mínimo (-5,0%):	190,0 mg
PM máximo (+5,0%):	210,0 mg
Peso Individual:	200,0 mg
PI mínimo (-5,0%):	190,0 mg
PI máximo (+5,0%):	210,0 mg
PI mínimo (-7,5%):	185,0 mg
PI máximo (+7,5%):	215,0 mg

PESO MÉDIO (mg)	Núcleos	Início	Melo	Final
		203,0	206,6	209,3
198,9	204,7	202,7		
204,9	201,5	206,5		
198,4	197,0	208,8		
205,9	198,3	202,0		
204,1	204,2	205,7		
197,6	200,3	198,6		
208,5	200,6	197,5		
201,5	205,9	201,2		
205,4	204,1	196,8		
202,7	206,5	207,2		
205,2	207,8	203,3		
205,9	206,3	205,3		
205,9	208,5	206,4		
201,9	207,0	205,2		
201,4	207,3	206,3		
207,3	206,2	209,4		
196,1	209,2	207,3		
202,5	207,2	207,4		
199,4	206,9	204,8		
Média	202,8	204,8	204,6	
Mínimo	196,1	197,0	196,8	
Máximo	208,5	209,2	209,4	
Média Geral	204,1			
Mínimo Geral	196,6			
Máximo Geral	209,0			
DP	3,42	3,46	3,75	
DPR	1,69	1,69	1,83	

FRIABILIDADE (mg)		Início	Melo	Final
NUCLEOS	Peso Inicial (mg)	4.056,9	4.088,7	4.090,4
	Peso Final (mg)	4.038,3	4.071,3	4.074,9
	Perda (g)	18,6	17,4	15,5
	Friabilidade (%)	0,46	0,43	0,38

FLUXO	Ângulo de repouso	8mm Veloc. 1	10mm Veloc. 1	11,3mm Veloc. 1
T1	43,1°	60,6"/100g	32,6"/100g	24,6"/100g
T2	42,4°	69,7"/100g	35,7"/100g	24,2"/100g
T3	42,3°	65,7"/100g	30,2"/100g	22,3"/100g
Média	42,6°	65,3"/100g	32,8"/100g	23,7"/100g
DP	0,44	4,56	2,76	1,23
DPR	1,02	6,98	8,40	5,18

Densidade	
Densidade Aparente	0,42g/L
Densidade Batida	0,55g/L
Índice de Compressibilidade	1,33/Fluxo Aceitável
Índice de Hausner	25/Fluxo Aceitável

DUREZA (kp)	Núcleos	Início	Melo	Final
		5,20	5,30	6,12
5,40	4,49	5,30		
4,08	5,40	5,61		
5,10	5,20	5,91		
4,49	4,49	6,01		
4,89	5,10	5,81		
4,99	5,30	5,81		
5,10	4,18	5,50		
5,30	5,20	5,10		
4,79	4,69	5,10		
Média	4,93	4,94	5,63	
Mínimo	4,08	4,18	5,10	
Máximo	5,40	5,40	6,12	
DP	0,399	0,432	0,368	
DPR	8,077	8,746	6,531	

ESPESSURA (mm)	Núcleos	Início	Melo	Final
		3,61	3,70	3,65
3,60	3,51	3,51		
3,43	3,63	3,58		
3,58	3,67	3,62		
3,48	3,48	3,65		
3,53	3,65	3,58		
3,56	3,58	3,62		
3,55	3,47	3,60		
3,56	3,58	3,53		
3,53	3,58	3,44		
Média	3,54	3,59	3,58	
Mínimo	3,43	3,47	3,44	
Máximo	3,61	3,70	3,65	
DP	0,055	0,079	0,067	
DPR	1,540	2,213	1,872	

FORÇA TÊNSEL (Mpa)	Núcleos	Início	Melo	Final
		1,21	1,21	1,41
1,26	1,08	1,27		
1,00	1,25	1,32		
1,20	1,19	1,37		
1,09	1,09	1,39		
1,17	1,18	1,37		
1,18	1,25	1,35		
1,21	1,01	1,29		
1,25	1,22	1,22		
1,14	1,10	1,25		
Média	1,17	1,16	1,32	
Mínimo	1,00	1,01	1,22	
Máximo	1,26	1,25	1,41	
DP	0,079	0,082	0,065	
DPR	6,740	7,066	4,924	

DESINTEGRAÇÃO	Início	Melo	Final
	57" - 2'10"	41" - 2'10"	1'43" - 2'20"



Laboratório de Tecnologia Farmacêutica
Coordenação de Desenvolvimento Tecnológico



FIOCRUZ

Produto: Placebo Projeto Lubrificantes
Lote(s): Formulação 11

Segunda Fase

Data: 11/01/2013

NUCLEOS	Especificações
Peso médio:	200,0 mg
PM mínimo (-5,0%):	190,0 mg
PM máximo (+5,0%):	210,0 mg
Peso Individual:	200,0 mg
PI mínimo (-5,0%):	190,0 mg
PI máximo (+5,0%):	210,0 mg
PI mínimo (-7,5%):	185,0 mg
PI máximo (+7,5%):	215,0 mg

PESO MÉDIO (mg)	Núcleos	Início	Melo	Final
		204,8	190,2	203,5
208,3	200,4	203,0		
204,6	204,9	203,4		
202,9	202,0	206,9		
204,4	204,2	203,8		
204,2	201,0	199,9		
204,5	200,6	195,3		
208,5	203,5	203,1		
204,4	209,0	204,1		
199,3	208,9	200,4		
206,9	205,8	204,4		
197,0	197,7	205,8		
206,8	201,0	202,0		
199,9	204,8	202,9		
202,7	198,5	203,5		
200,8	197,5	205,1		
204,8	202,1	204,4		
203,6	208,0	200,5		
204,0	204,6	206,0		
204,6	204,2	198,4		
Média	203,9	202,4	202,8	
Mínimo	197,0	190,2	195,3	
Máximo	208,5	209,0	206,9	
Média Geral	203,0			
Mínimo Geral	194,2			
Máximo Geral	208,1			
DP	2,89	4,44	2,78	
DPR	1,42	2,19	1,37	

FRIABILIDADE (mg)		Início	Melo	Final
NUCLEOS	Peso Inicial (mg)	4.080,5	4.051,5	4.057,6
	Peso Final (mg)	4.080,5	4.050,1	4.056,3
	Perda (g)	0,0	1,4	1,3
	Friabilidade (%)	0,00	0,03	0,03

FLUXO	Ângulo de repouso	8mm Veloc. 1	10mm Veloc. 1	11,3mm Veloc. 1
T1	44,2°	67,4"/100g	31,7"/100g	25,3"/100g
T2	43,7°	62,5"/100g	34,3"/100g	26,3"/100g
T3	44,5°	72,7"/100g	38,0"/100g	26,2"/100g
Média	44,1°	67,5"/100g	34,7"/100g	25,9"/100g
DP	0,40	5,10	3,17	0,55
DPR	0,92	7,55	9,13	2,12

Densidade	Densidade Aparente	0,40g/L
	Densidade Batida	0,55g/L
	Índice de Compressibilidade	1,39/Fluxo Pobre
	Índice de Hausner	28/Fluxo Pobre

DUREZA (kp)	Núcleos	Início	Melo	Final
		17,64	17,23	16,92
16,21	16,92	16,41		
17,33	16,21	18,25		
16,92	15,39	18,35		
17,02	16,31	16,92		
17,74	16,21	17,43		
14,98	17,02	17,02		
17,33	11,93	16,41		
16,62	17,43	16,62		
17,33	16,00	17,64		
Média	16,91	16,07	17,20	
Mínimo	14,98	11,93	16,41	
Máximo	17,74	17,43	18,35	
DP	0,821	1,582	0,703	
DPR	4,853	9,847	4,087	

ESPESSURA (mm)	Núcleos	Início	Melo	Final
		3,45	3,43	3,39
3,35	3,49	3,38		
3,43	3,38	3,43		
3,50	3,37	3,44		
3,43	3,47	3,38		
3,50	3,45	3,43		
3,33	3,44	3,47		
3,42	3,21	3,40		
3,41	3,50	3,38		
3,34	3,38	3,41		
Média	3,42	3,41	3,41	
Mínimo	3,33	3,21	3,38	
Máximo	3,50	3,50	3,47	
DP	0,061	0,085	0,031	
DPR	1,779	2,478	0,900	

FORÇA TÊNSEL (Mpa)	Núcleos	Início	Melo	Final
		4,30	4,23	4,20
4,07	4,08	4,08		
4,25	4,03	4,48		
4,07	3,84	4,49		
4,17	3,95	4,21		
4,26	3,95	4,27		
3,78	4,16	4,13		
4,26	3,13	4,06		
4,10	4,19	4,14		
4,36	3,98	4,35		
Média	4,16	3,95	4,24	
Mínimo	3,78	3,13	4,06	
Máximo	4,36	4,23	4,49	
DP	0,168	0,315	0,154	
DPR	4,026	7,964	3,631	

DESINTEGRAÇÃO	Início	Melo	Final
	5'40" - 8'12"	4'37" - 7'5"	4'43" - 7'17"



Laboratório de Tecnologia Farmacêutica
Coordenação de Desenvolvimento Tecnológico



FIOCRUZ

Produto: Placebo Projeto Lubrificantes
Lote(s): Formulação 12

Data: 11/01/2013

Segunda Fase

NÚCLEOS	Especificações
Peso médio:	200,0 mg
PM mínimo (-5,0%):	190,0 mg
PM máximo (+5,0%):	210,0 mg
Peso Individual:	200,0 mg
PI mínimo (-5,0%):	190,0 mg
PI máximo (+5,0%):	210,0 mg
PI mínimo (-7,5%):	185,0 mg
PI máximo (+7,5%):	215,0 mg

PESO MÉDIO (mg)	Núcleos	Início	Melo	Final
		198,0	207,0	196,9
199,8	198,9	201,1		
195,7	204,5	203,5		
199,7	199,3	201,6		
198,3	200,6	202,6		
200,1	189,3	204,9		
194,5	196,6	202,8		
201,0	206,4	197,4		
199,6	201,7	203,1		
198,5	207,3	198,0		
202,2	202,4	192,9		
202,7	200,9	193,8		
200,3	202,3	203,0		
200,4	195,0	202,6		
201,4	199,1	201,4		
191,9	197,6	202,9		
200,0	194,5	205,1		
203,3	189,2	195,3		
200,0	197,8	195,1		
186,2	199,6	201,2		
Média	198,7	199,5	200,3	
Mínimo	186,2	189,2	192,9	
Máximo	203,3	207,3	205,1	
Média Geral	199,5			
Mínimo Geral	189,4			
Máximo Geral	205,2			
DP	4,01	5,05	3,78	
DPR	2,02	2,53	1,89	

FRIABILIDADE (mg)		Início	Melo	Final
NÚCLEOS	Peso Inicial (mg)	3.976,9	3.993,3	4.007,8
	Peso Final (mg)	3.976,8	3.993,2	4.007,2
	Perda (g)	0,1	0,1	0,6
	Friabilidade (%)	0,00	0,00	0,01

FLUXO	Ângulo de repouso	8mm Veloc. 1	10mm Veloc. 1	11,3mm Veloc. 1
T1	43,4°	65,0"/100g	50,9"/100g	26,1"/100g
T2	43,0°	75,6"/100g	51,0"/100g	34,5"/100g
T3	42,0°	73,4"/100g	47,8"/100g	36,3"/100g
Média	42,8°	71,3"/100g	49,9"/100g	32,3"/100g
DP	0,72	5,59	1,82	5,44
DPR	1,68	7,84	3,65	16,86

Densidade		
Densidade Aparente	0,40g/L	
Densidade Batida	0,53g/L	
Índice de Compressibilidade	1,32/Fluxo Aceitável	
Índice de Hausner	24/Fluxo Aceitável	

DUREZA (kp)	Núcleos	Início	Melo	Final
		28,95	30,78	25,99
29,66	27,73	29,46		
30,17	29,56	30,89		
32,21	29,05	28,75		
31,60	30,38	31,91		
31,19	30,58	29,56		
30,07	24,77	29,66		
28,75	29,15	28,85		
28,24	29,66	31,70		
30,17	30,07	28,13		
Média	30,10	29,17	29,49	
Mínimo	28,24	24,77	25,99	
Máximo	32,21	30,78	31,91	
DP	1,278	1,786	1,757	
DPR	4,246	6,121	5,959	

ESPESSURA (mm)	Núcleos	Início	Melo	Final
		3,33	3,37	3,19
3,29	3,23	3,25		
3,30	3,28	3,31		
3,39	3,33	3,24		
3,29	3,33	3,35		
3,41	3,35	3,30		
3,31	3,16	3,31		
3,23	3,26	3,30		
3,21	3,27	3,34		
3,27	3,26	3,21		
Média	3,30	3,28	3,28	
Mínimo	3,21	3,16	3,19	
Máximo	3,41	3,37	3,35	
DP	0,063	0,063	0,054	
DPR	1,894	1,916	1,657	

FORÇA TÊNSEL (Mpa)	Núcleos	Início	Melo	Final
		7,31	7,68	6,85
7,58	7,22	7,63		
7,69	7,58	7,85		
7,99	7,34	7,46		
8,08	7,67	8,01		
7,69	7,68	7,54		
7,64	6,59	7,54		
7,49	7,52	7,35		
7,40	7,63	7,98		
7,76	7,76	7,37		
Média	7,66	7,47	7,56	
Mínimo	7,31	6,59	6,85	
Máximo	8,08	7,76	8,01	
DP	0,241	0,350	0,343	
DPR	3,144	4,684	4,541	

DESINTEGRAÇÃO	Início	Melo	Final
	6°57" - 8"	2°53" - 8'47"	2°50" - 8'30"

Produto: Placebo Projeto Lubrificantes
 Lote(s): Formulação 13

Segunda Fase

Data: 15/03/2012

NUCLEOS	Especificações
Peso médio:	200,0 mg
PM mínimo (-5,0%):	190,0 mg
PM máximo (+5,0%):	210,0 mg
Peso Individual:	200,0 mg
PI mínimo (-5,0%):	190,0 mg
PI máximo (+5,0%):	210,0 mg
PI mínimo (-7,5%):	185,0 mg
PI máximo (+7,5%):	215,0 mg

PESO MÉDIO (mg)	Núcleos	Início	Melo	Final
		193,0	191,3	199,6
201,0	203,0	200,2		
200,9	204,4	203,4		
200,7	189,7	201,3		
201,6	195,3	204,4		
202,4	197,2	202,0		
202,5	204,4	202,8		
205,0	198,7	196,2		
201,1	204,1	192,6		
199,4	203,2	192,8		
200,9	204,6	205,6		
194,0	199,7	194,5		
200,4	201,9	195,8		
204,8	194,0	198,6		
203,8	189,2	201,0		
205,9	203,4	204,2		
201,7	204,1	195,8		
189,2	208,4	201,3		
201,6	196,4	204,5		
197,9	203,2	203,5		
Média	200,4	199,8	200,0	
Mínimo	189,2	189,2	192,6	
Máximo	205,9	208,4	205,6	
Média Geral	200,1			
Mínimo Geral	190,3			
Máximo Geral	206,6			
DP	4,14	5,56	4,09	
DPR	2,06	2,78	2,04	

FRIABILIDADE (mg)		Início	Melo	Final
NUCLEOS	Peso Inicial (g)	4.035,0	4.014,4	4.040,7
	Peso Final (g)	4.035,0	4.014,4	4.040,7
	Perda (g)	0,0	0,0	0,0
	Friabilidade (%)	0,00	0,00	0,00

FLUXO	Ângulo de repouso	8mm Veloc. 1	10mm Veloc. 1	11,3mm Veloc. 1
T1	42,0°	54,4"/100g	51,7"/100g	27,2"/100g
T2	41,3°	44,6"/100g	40,3"/100g	27,2"/100g
T3	45,0°	57,5"/100g	34,0"/100g	23,7"/100g
Média	42,8°	52,2"/100g	42,0"/100g	26,0"/100g
DP	1,97	6,73	8,97	2,02
DPR	4,60	12,91	21,36	7,76

Densidade		
Densidade Aparente		0,42g/L
Densidade Batida		0,53g/L
Índice de Compressibilidade		1,26/Fluxo Aceitável
Índice de Hausner		21/Fluxo Aceitável

DUREZA (kp)	Núcleos	Início	Melo	Final
		12,96	12,45	14,59
13,78	10,31	14,39		
12,86	11,63	13,88		
13,57	12,76	14,39		
13,27	12,76	14,59		
11,73	12,35	12,55		
12,04	11,73	12,55		
13,78	12,96	13,67		
13,06	12,04	14,59		
13,47	12,24	13,47		
Média	13,05	12,12	13,87	
Mínimo	11,73	10,31	12,55	
Máximo	13,78	12,96	14,59	
DP	0,694	0,772	0,801	
DPR	5,321	6,371	5,778	

ESPESSURA (mm)	Núcleos	Início	Melo	Final
		3,50	3,44	3,43
3,43	3,26	3,46		
3,43	3,36	3,50		
3,52	3,48	3,40		
3,44	3,47	3,47		
3,40	3,42	3,33		
3,40	3,39	3,28		
3,43	3,48	3,38		
3,40	3,43	3,41		
3,42	3,48	3,35		
Média	3,44	3,42	3,40	
Mínimo	3,40	3,26	3,28	
Máximo	3,52	3,48	3,50	
DP	0,041	0,070	0,068	
DPR	1,204	2,041	2,001	

FORÇA TÊNSIL (Mpa)	Núcleos	Início	Melo	Final
		3,11	3,04	3,58
3,38	2,66	3,50		
3,15	2,91	3,34		
3,24	3,08	3,56		
3,24	3,09	3,54		
2,90	3,04	3,17		
2,98	2,91	3,22		
3,38	3,13	3,40		
3,23	2,95	3,60		
3,31	2,96	3,38		
Média	3,19	2,98	3,43	
Mínimo	2,90	2,66	3,17	
Máximo	3,38	3,13	3,60	
DP	0,159	0,136	0,152	
DPR	4,974	4,573	4,431	

DESINTEGRAÇÃO	Início	Melo	Final
	2'55" - 3'30"	1'40" - 3'25"	2'40" - 4'5"



Laboratório de Tecnologia Farmacêutica
Coordenação de Desenvolvimento Tecnológico



FIOCRUZ

Produto: Placebo Projeto Lubrificantes
Lote(s): Formulação 14

Data: 11/01/2013

Segunda Fase

NÚCLEOS	Especificações
Peso médio:	200,0 mg
PM mínimo (-5,0%):	190,0 mg
PM máximo (+5,0%):	210,0 mg
Peso Individual:	200,0 mg
PI mínimo (-5,0%):	190,0 mg
PI máximo (+5,0%):	210,0 mg
PI mínimo (-7,5%):	185,0 mg
PI máximo (+7,5%):	215,0 mg

PESO MÉDIO (mg)	Núcleos	Início	Melo	Final
		207,3	208,3	204,2
201,9	204,6	202,5		
208,3	199,3	207,7		
203,7	204,9	205,6		
198,2	205,8	204,4		
209,2	183,9	207,3		
212,2	196,3	205,4		
196,9	205,3	205,9		
212,1	206,6	201,6		
209,3	210,9	204,9		
208,2	200,0	194,6		
202,6	200,8	208,3		
205,4	205,6	206,6		
207,8	207,3	204,2		
208,6	203,9	205,9		
204,1	207,2	206,5		
200,7	198,9	206,4		
204,8	206,2	206,6		
198,1	203,3	206,9		
204,7	205,6	203,7		
Média	205,2	203,2	205,0	
Mínimo	196,9	183,9	194,6	
Máximo	212,2	210,9	208,3	
Média Geral	204,5			
Mínimo Geral	191,8			
Máximo Geral	210,5			
DP	4,48	5,79	2,97	
DPR	2,18	2,85	1,45	

NÚCLEOS	FRIABILIDADE (mg)	Início	Melo	Final
	Peso Inicial (mg)	4.106,4	4.082,2	4.092,7
Peso Final (mg)	4.106,4	4.082,2	4.092,7	
Perda (g)	0,0	0,0	0,0	
Friabilidade (%)	0,00	0,00	0,00	

FLUXO	Ângulo de repouso	8mm Veloc.	10mm Veloc. 1	11,3mm Veloc. 1
		1	1	1
T1	45,7°	59,2"/100g	34,7"/100g	20,4"/100g
T2	42,0°	63,3"/100g	29,4"/100g	24,0"/100g
T3	43,1°	56,8"/100g	24,4"/100g	16,3"/100g
Média	43,6°	59,8"/100g	29,5"/100g	20,2"/100g
DP	1,90	3,29	5,15	3,85
DPR	4,36	5,50	17,46	19,04

Densidade	Densidade Aparente	0,40g/L
	Densidade Batida	0,53g/L
	Índice de Compressibilidade	1,32/Fluxo Aceitável
	Índice de Hausner	24/Fluxo Aceitável

DUREZA (kp)	Núcleos	Início	Melo	Final
		15,71	13,06	16,73
14,90	12,86	16,63		
14,29	12,24	16,43		
12,86	11,73	15,41		
13,06	13,57	16,63		
14,69	12,65	16,73		
13,57	13,98	16,94		
14,49	13,88	15,92		
14,39	11,12	15,31		
14,08	12,96	16,53		
Média	14,20	12,81	16,33	
Mínimo	12,86	11,12	15,31	
Máximo	15,71	13,98	16,94	
DP	0,860	0,914	0,577	
DPR	6,056	7,139	3,536	

ESPESSURA (mm)	Núcleos	Início	Melo	Final
		3,52	3,43	3,19
3,55	3,50	3,25		
3,53	3,46	3,31		
3,33	3,41	3,24		
3,42	3,47	3,35		
3,40	3,48	3,30		
3,40	3,44	3,31		
3,55	3,37	3,30		
3,47	3,41	3,34		
3,44	3,45	3,21		
Média	3,46	3,44	3,28	
Mínimo	3,33	3,37	3,19	
Máximo	3,55	3,50	3,35	
DP	0,075	0,039	0,054	
DPR	2,173	1,119	1,657	

FORÇA TÊNSEL (Mpa)	Núcleos	Início	Melo	Final
		3,76	3,20	4,41
3,53	3,09	4,31		
3,40	2,98	4,18		
3,25	2,89	4,00		
3,21	3,29	4,18		
3,64	3,06	4,27		
3,36	3,42	4,31		
3,43	3,46	4,06		
3,49	2,74	3,86		
3,44	3,16	4,33		
Média	3,45	3,13	4,19	
Mínimo	3,21	2,74	3,86	
Máximo	3,76	3,46	4,41	
DP	0,165	0,226	0,173	
DPR	4,768	7,233	4,121	

DESINTEGRAÇÃO	Início	Melo	Final
	3' - 4'	3'20" - 4'	2'50" - 8'30"

Apêndice E: Resultados dos valores teóricos e práticos dos experimentos selecionados pelo D-Optimal e pelo KS, na região definida como aquela a ser estudada

Figura 64: Resultados práticos e teóricos de dureza obtidos nos experimentos selecionados pelo algoritmo D-Optimal na região do digrama ternário escolhida para ser estudada.

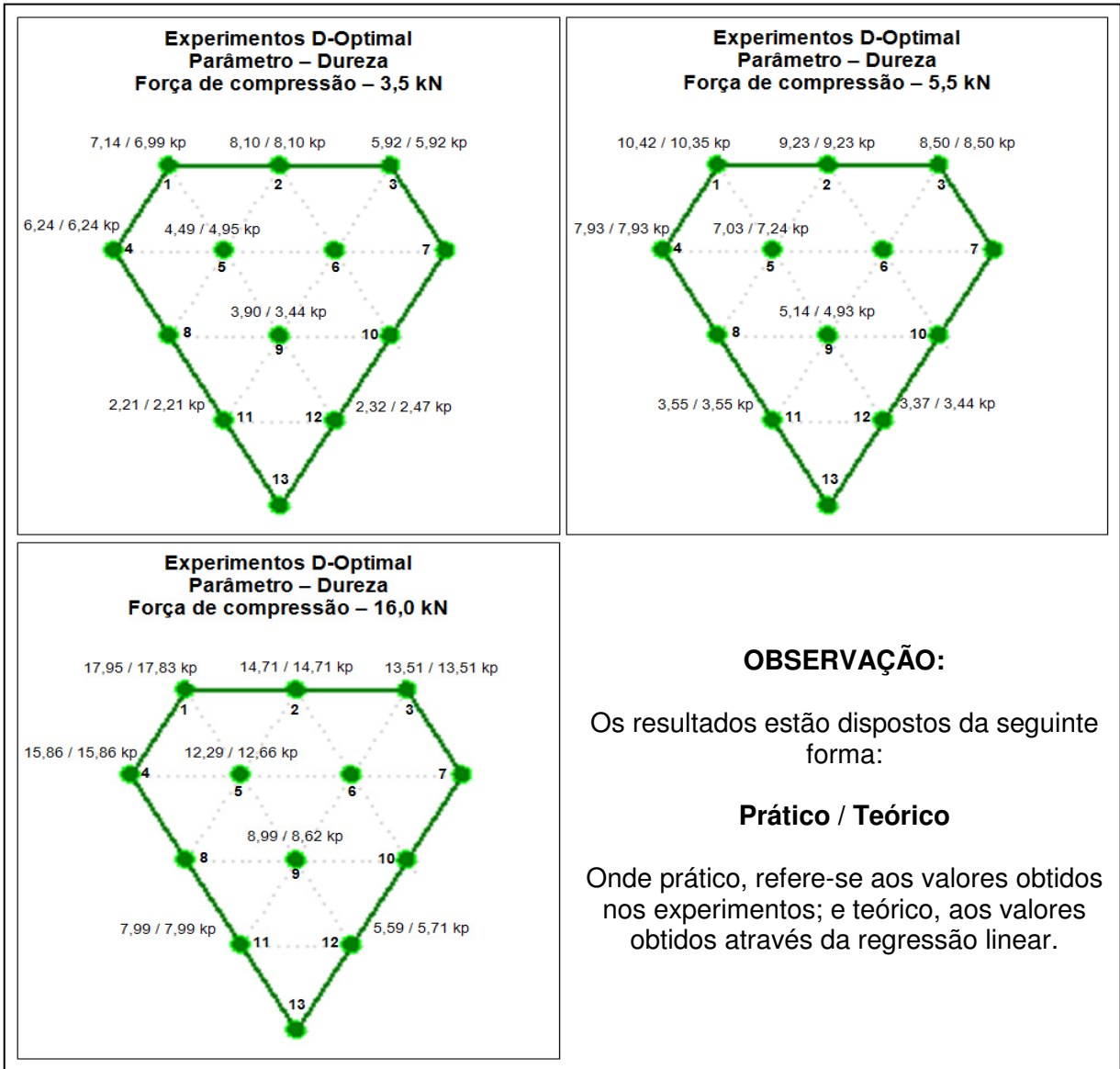


Tabela 20: Diferença entre os resultados de dureza dos experimentos práticos e teóricos selecionados pelo algoritmo D-Optimal

Força de Compressão						
Experimentos	3,5 kN		5,5 kN		16,0 kN	
	X	X ²	X	X ²	X	X ²
1	0,15	0,023	0,07	0,005	0,12	0,014
2	Zero	Zero	Zero	Zero	Zero	Zero
3	Zero	Zero	Zero	Zero	Zero	Zero
4	Zero	Zero	Zero	Zero	Zero	Zero
5	-0,46	0,212	-0,21	0,044	-0,37	0,137
9	0,46	0,212	0,21	0,044	0,37	0,137
11	Zero	Zero	Zero	Zero	Zero	Zero
12	-0,15	0,023	-0,07	0,005	-0,12	0,014
Soma		0,470		0,098		0,302

Figura 65: Resultados práticos e teóricos de força de extração obtidos nos experimentos selecionados pelo algoritmo D-Optimal na região do digrama ternário escolhida para ser estudada.

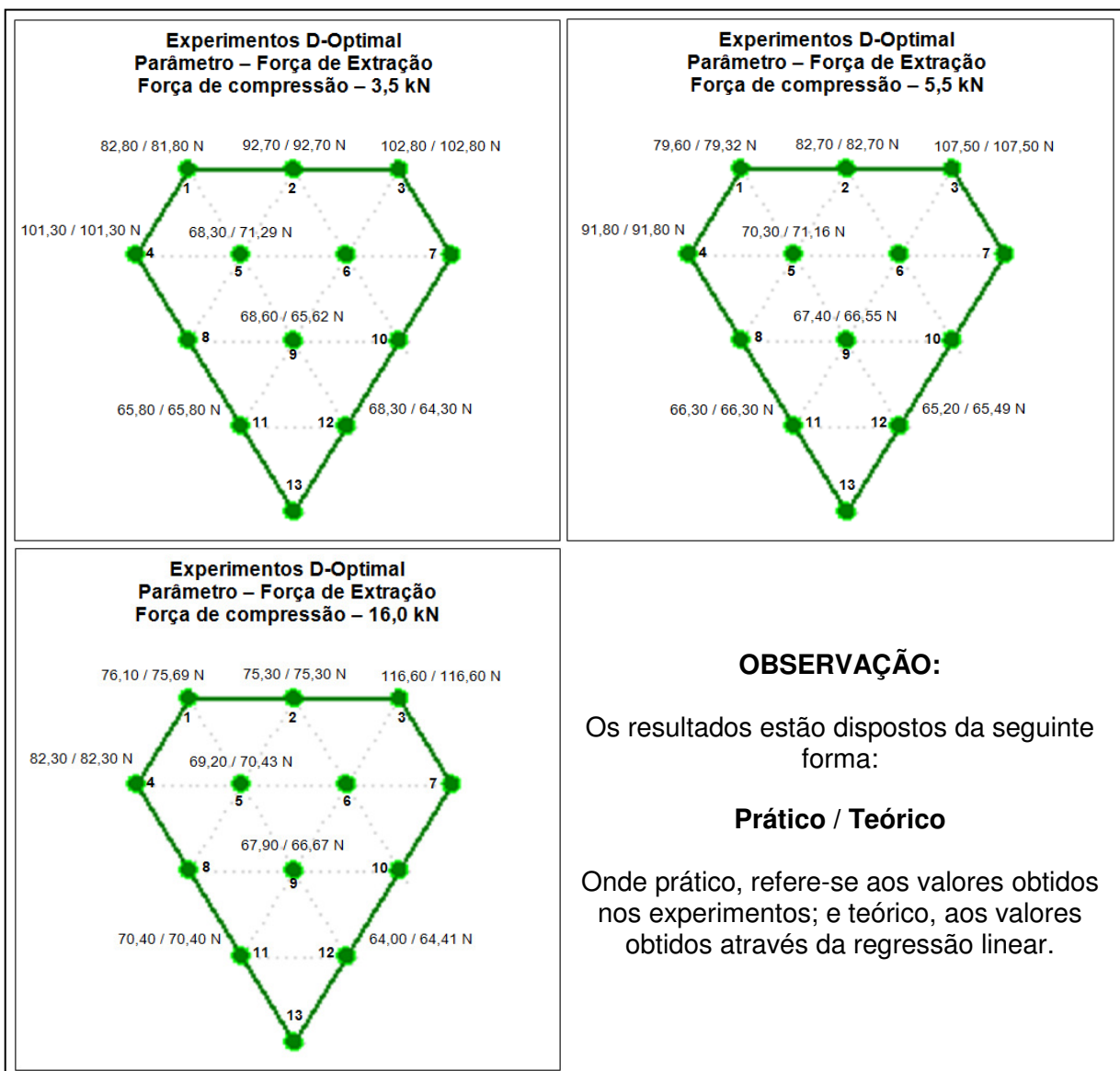


Tabela 21: Diferença entre os resultados de força de extração dos experimentos práticos e teóricos selecionados pelo algoritmo D-Optimal

Força de Compressão						
Experimentos	3,5 kN		5,5 kN		16,0 kN	
	X	X ²	X	X ²	X	X ²
1	1,00	1,000	0,28	0,078	0,41	0,168
2	Zero	Zero	Zero	Zero	Zero	Zero
3	Zero	Zero	Zero	Zero	Zero	Zero
4	Zero	Zero	Zero	Zero	Zero	Zero
5	-2,99	8,940	-0,86	0,740	-1,23	1,513
9	2,98	8,880	0,85	0,723	1,23	1,513
11	Zero	Zero	Zero	Zero	Zero	Zero
12	-1,00	1,000	-0,29	0,084	-0,41	0,168
Soma		19,820		1,625		3,362

Figura 66: Resultados práticos e teóricos do trabalho efetivo realizado pela compressão principal obtidos nos experimentos selecionados pelo algoritmo D-Optimal na região do digrama ternário escolhida para ser estudada.

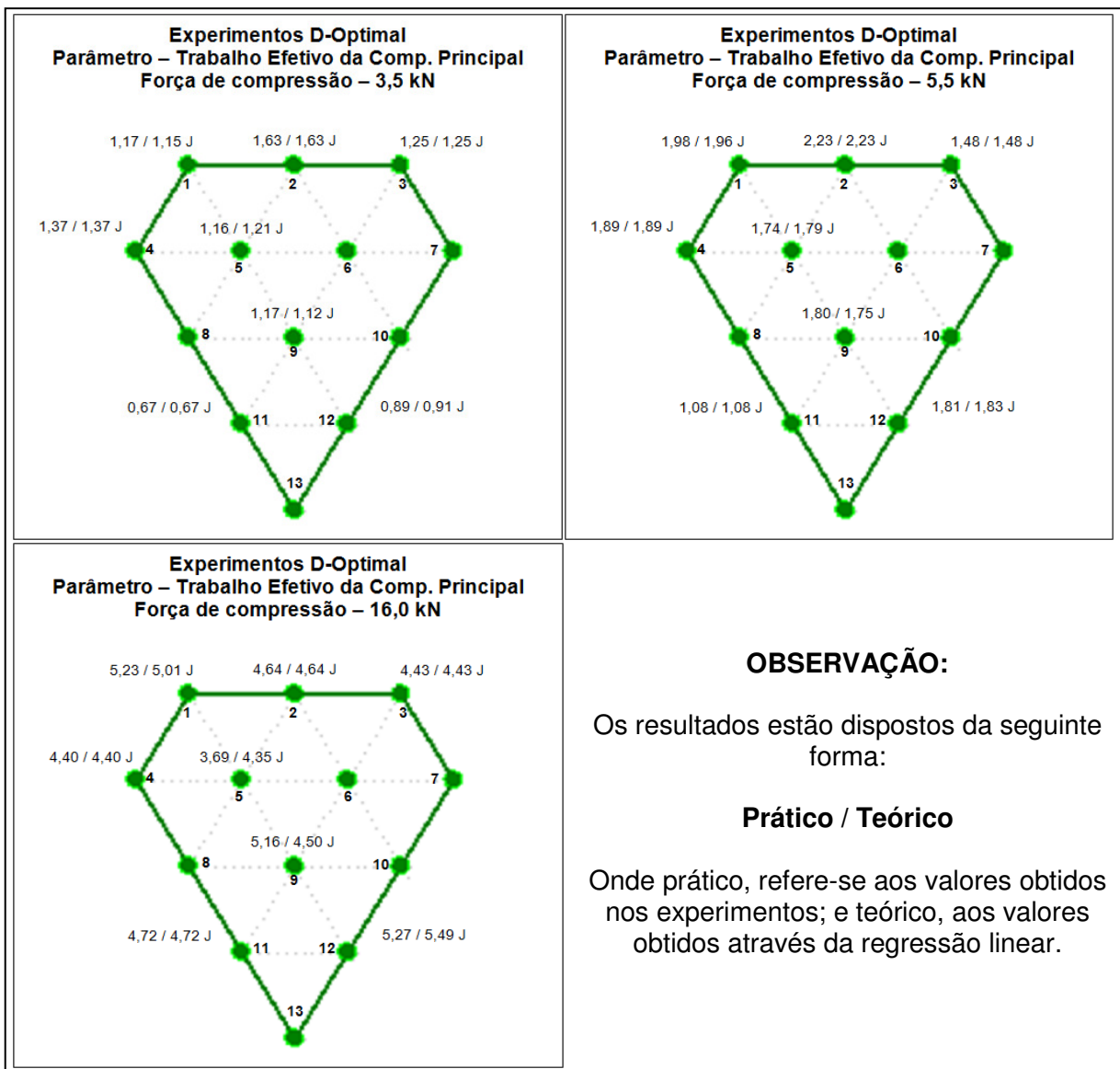


Tabela 22: Diferença entre os resultados do trabalho efetivo da compressão principal dos experimentos práticos e teóricos selecionados pelo algoritmo D-Optimal

Experimentos	Força de Compressão					
	3,5 kN		5,5 kN		16,0 kN	
	X	X ²	X	X ²	X	X ²
1	0,02	0,000	0,02	0,000	0,22	0,048
2	Zero	Zero	Zero	Zero	Zero	Zero
3	Zero	Zero	Zero	Zero	Zero	Zero
4	Zero	Zero	Zero	Zero	Zero	Zero
5	-0,05	0,003	-0,05	0,003	-0,66	0,436
9	0,05	0,003	0,05	0,003	0,66	0,436
11	Zero	Zero	Zero	Zero	Zero	Zero
12	-0,02	0,000	-0,02	0,000	-0,22	0,048
Soma		0,006		0,006		0,968

Figura 67: Resultados práticos e teóricos da perda de trabalho realizado pela compressão principal obtidos nos experimentos selecionados pelo algoritmo D-Optimal na região do digrama ternário escolhida para ser estudada.

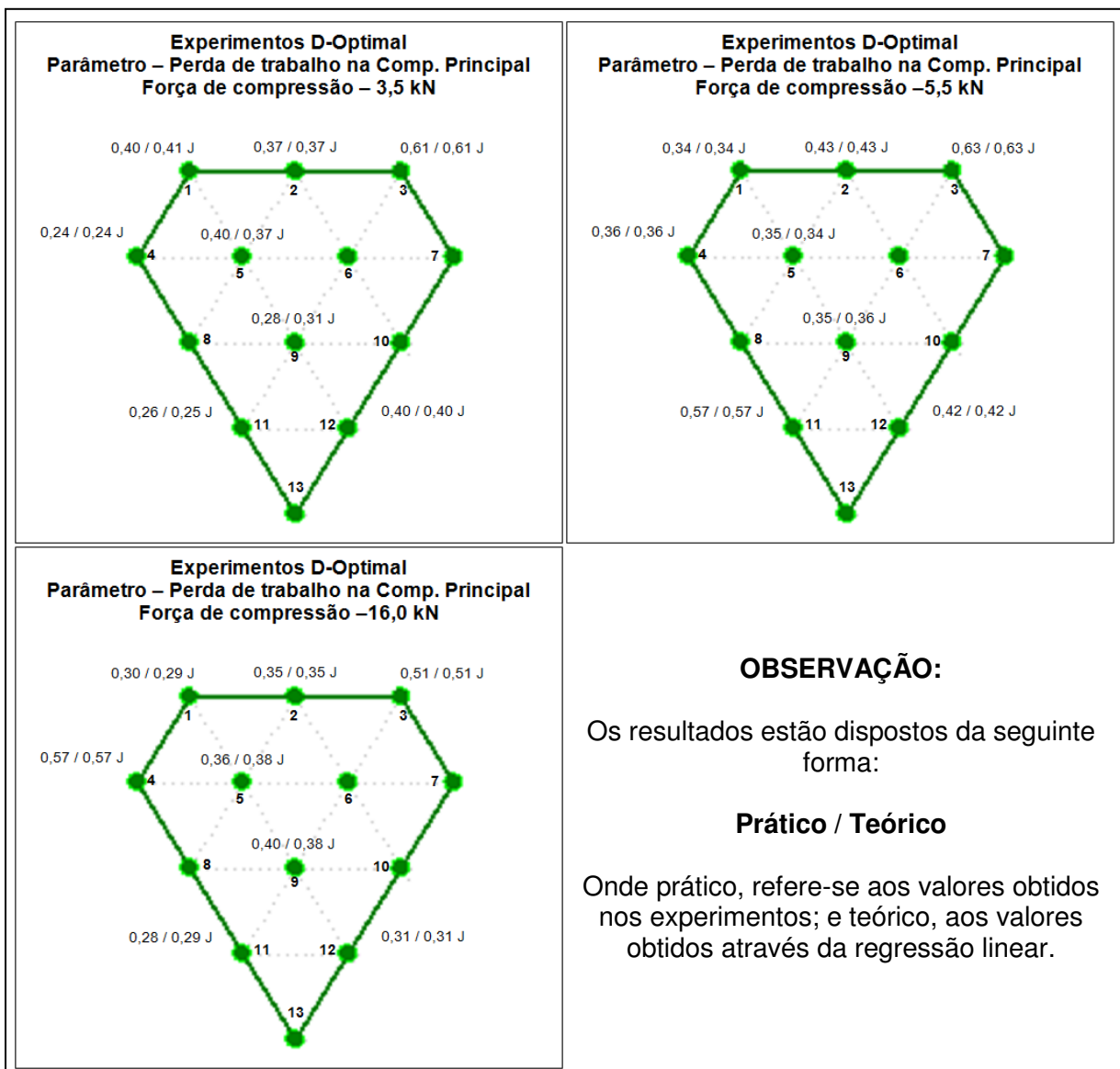


Tabela 23: Diferença entre os resultados de perda de trabalho na compressão principal dos experimentos práticos e teóricos selecionados pelo algoritmo D-Optimal

Experimentos	Força de Compressão					
	3,5 kN		5,5 kN		16,0 kN	
	X	X ²	X	X ²	X	X ²
1	-0,01	0,000	0,00	0,000	0,01	0,000
2	Zero	Zero	Zero	Zero	Zero	Zero
3	Zero	Zero	Zero	Zero	Zero	Zero
4	Zero	Zero	Zero	Zero	Zero	Zero
5	0,03	0,001	0,01	0,000	-0,02	0,000
9	-0,03	0,001	-0,01	0,000	0,02	0,000
11	Zero	Zero	Zero	Zero	Zero	Zero
12	0,01	0,000	0,00	0,000	-0,01	0,000
Soma		0,002		0,000		0,000

Figura 68: Resultados práticos e teóricos de dureza obtidas nos experimentos selecionados pelo algoritmo KS na região do digrama ternário escolhida para ser estudada.

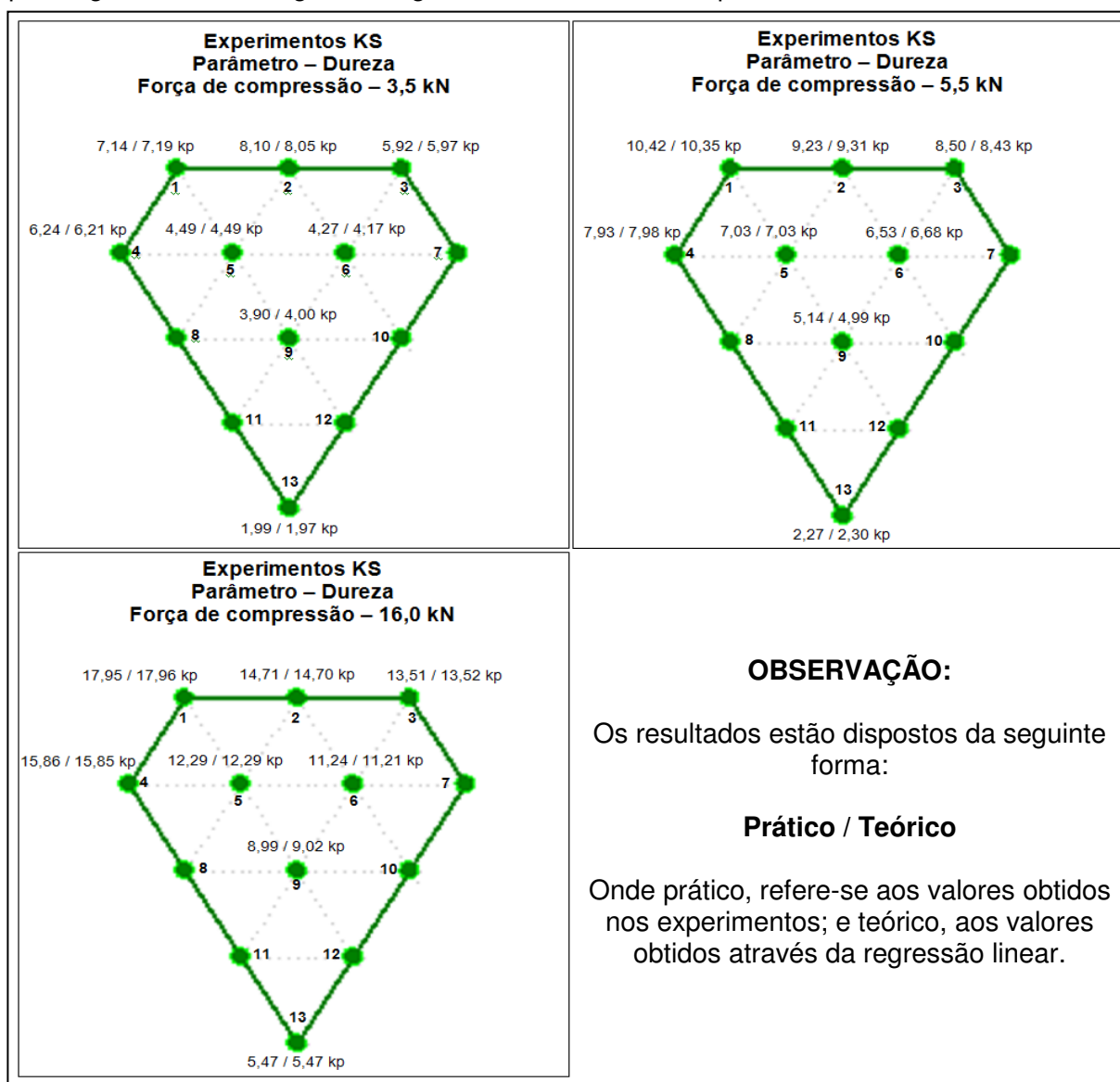


Tabela 24: Diferença entre os resultados de dureza dos experimentos práticos e teóricos selecionados pelo algoritmo KS

Força de Compressão						
Experimentos	3,5 kN		5,5 kN		16,0 kN	
	X	X ²	X	X ²	X	X ²
1	-0,05	0,003	0,08	0,006	-0,01	0,000
2	0,05	0,003	-0,08	0,006	0,01	0,000
3	-0,05	0,003	0,07	0,005	-0,01	0,000
5	0,03	0,001	-0,05	0,003	0,01	0,000
6	Zero	Zero	Zero	Zero	Zero	Zero
7	0,10	0,010	-0,15	0,023	0,03	0,001
9	-0,10	0,010	0,15	0,023	-0,03	0,001
13	0,02	0,000	-0,03	0,001	0,00	0,000
Soma		0,030		0,067		0,002

Figura 69: Resultados práticos e teóricos da força de extração obtidos nos experimentos selecionados pelo algoritmo KS na região do digrama ternário escolhida para ser estudada.

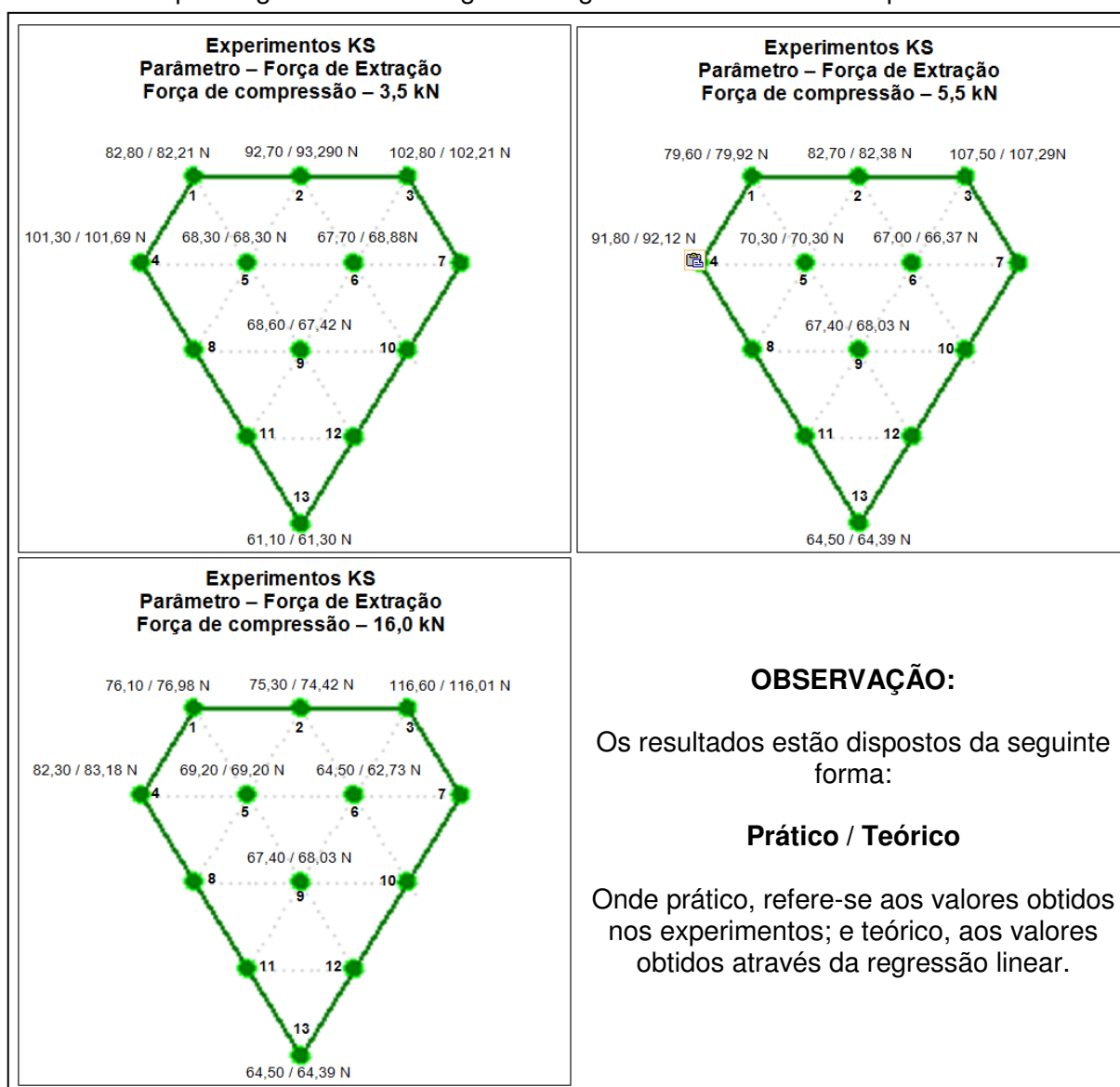


Tabela 25: Diferença entre os resultados de força de extração dos experimentos práticos e teóricos selecionados pelo algoritmo KS

Força de Compressão						
Experimentos	3,5 kN		5,5 kN		16,0 kN	
	X	X ²	X	X ²	X	X ²
1	0,59	0,348	-0,32	0,102	-0,88	0,774
2	-0,59	0,348	0,32	0,102	0,88	0,774
3	0,59	0,348	0,21	0,044	0,59	0,348
5	-0,39	0,152	-0,32	0,102	-0,88	0,774
6	Zero	Zero	Zero	Zero	Zero	Zero
7	-1,18	1,392	0,63	0,397	1,77	3,133
9	1,18	1,392	-0,63	0,397	-1,77	3,133
13	-0,20	0,040	0,11	0,012	0,29	0,084
Soma		4,020		1,156		9,020

Figura 70: Resultados práticos e teóricos do trabalho efetivo realizado pela compressão principal obtidos nos experimentos selecionados pelo algoritmo KS na região do digrama ternário escolhida para ser estudada.

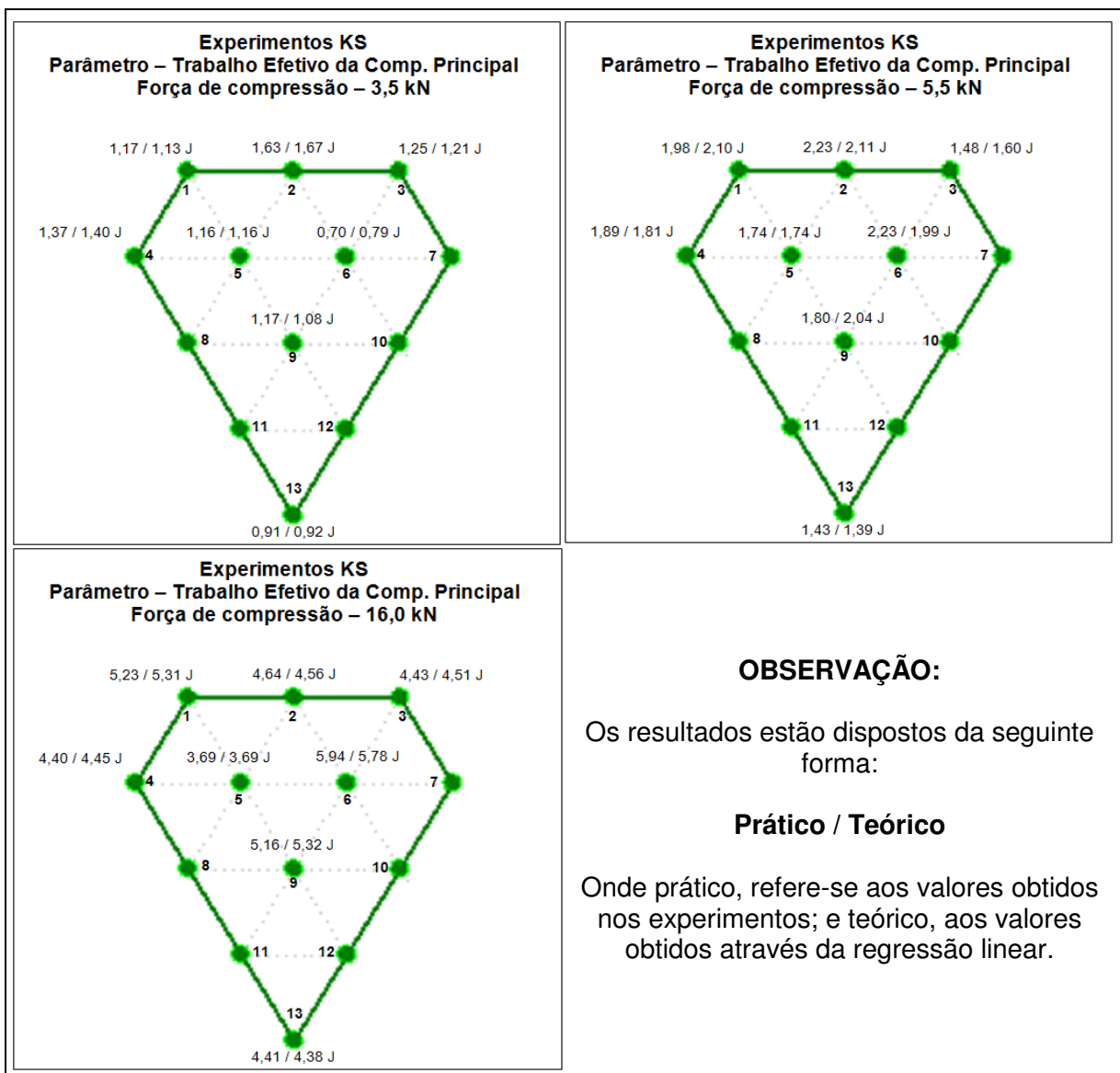


Tabela 26: Diferença entre os resultados do trabalho efetivo da compressão principal dos experimentos práticos e teóricos selecionados pelo algoritmo KS.

Experimentos	Força de Compressão					
	3,5 kN		5,5 kN		16,0 kN	
	X	X ²	X	X ²	X	X ²
1	0,04	0,002	-0,12	0,014	-0,08	0,007
2	-0,04	0,002	0,12	0,014	0,08	0,007
3	0,04	0,002	-0,12	0,014	-0,08	0,007
5	-0,09	0,008	0,24	0,056	0,16	0,027
6	Zero	Zero	Zero	Zero	Zero	Zero
7	-0,03	0,001	0,08	0,006	0,05	0,003
9	0,09	0,008	-0,24	0,056	-0,16	0,027
13	-0,01	0,000	0,04	0,002	0,03	0,001
Soma		0,023		0,162		0,079

Figura 71: Resultados práticos e teóricos de perda de trabalho realizado pela compressão principal obtidos nos experimentos selecionados pelo algoritmo KS na região do digrama ternário escolhida para ser estudada.

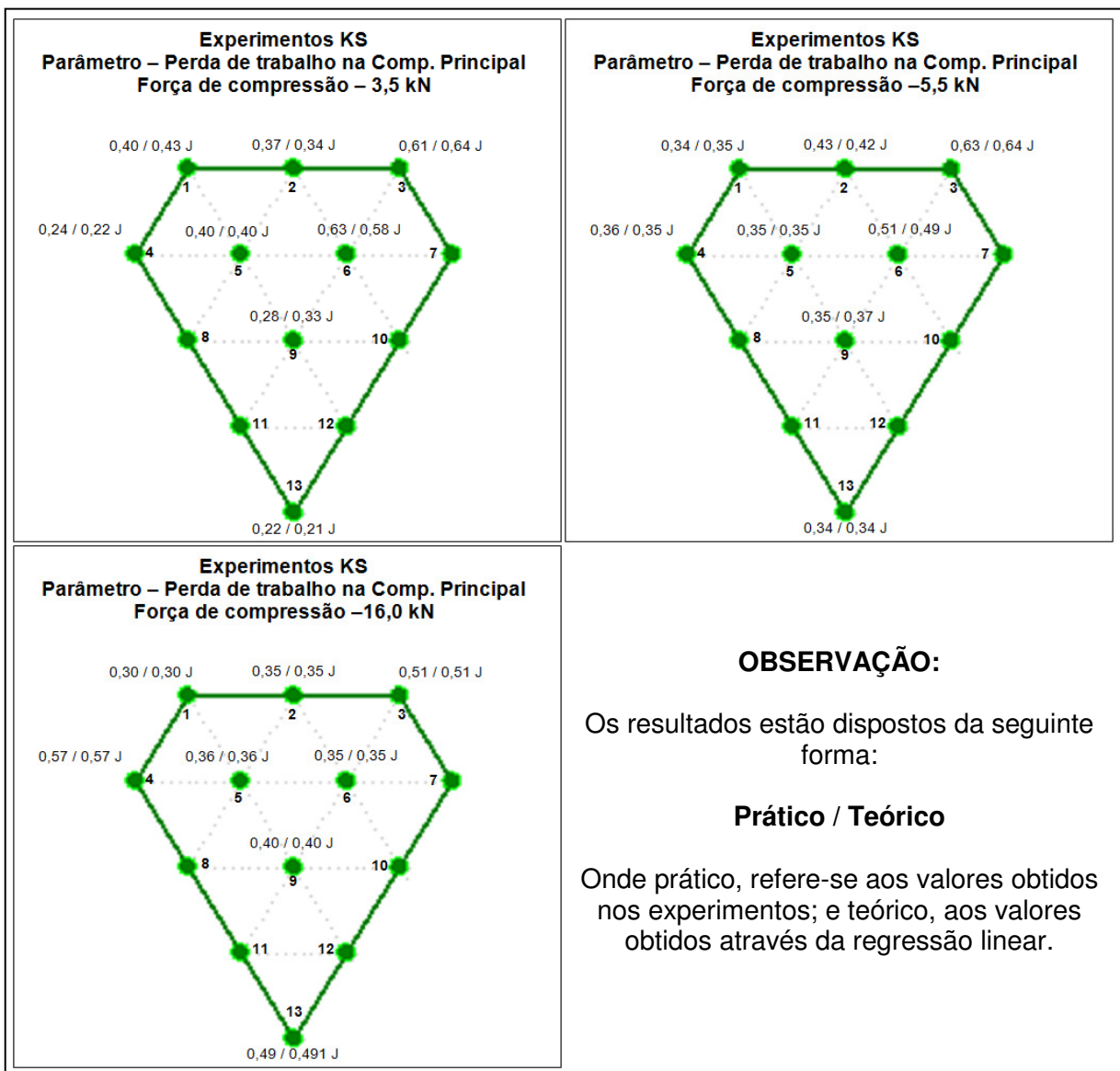


Tabela 27: Diferença entre os resultados da perda de trabalho na compressão principal dos experimentos práticos e teóricos selecionados pelo algoritmo KS.

Experimentos	Força de Compressão					
	3,5 kN		5,5 kN		16,0 kN	
	X	X ²	X	X ²	X	X ²
1	-0,03	0,001	-0,01	0,000	Zero	Zero
2	0,03	0,001	0,01	0,000	Zero	Zero
3	-0,03	0,001	-0,01	0,000	Zero	Zero
5	0,02	0,000	0,01	0,000	Zero	Zero
6	Zero	Zero	Zero	Zero	Zero	Zero
7	0,05	0,003	0,02	0,000	Zero	Zero
9	-0,05	0,003	-0,02	0,000	Zero	Zero
13	0,01	0,000	0,00	0,000	Zero	Zero
Soma		0,009		0,000		0,000

Figura 72: Gráfico da diferença entre os valores de dureza dos experimentos selecionados pelo algoritmo D-Optimal.

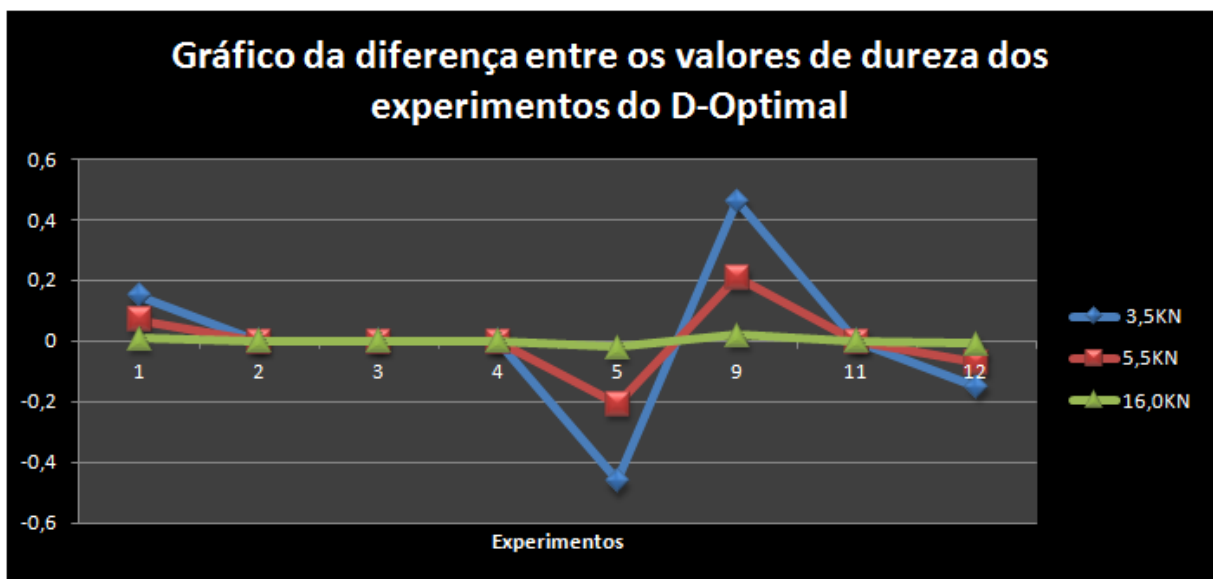


Figura 73: Gráfico da diferença entre os valores de dureza dos experimentos selecionados pelo algoritmo KS.

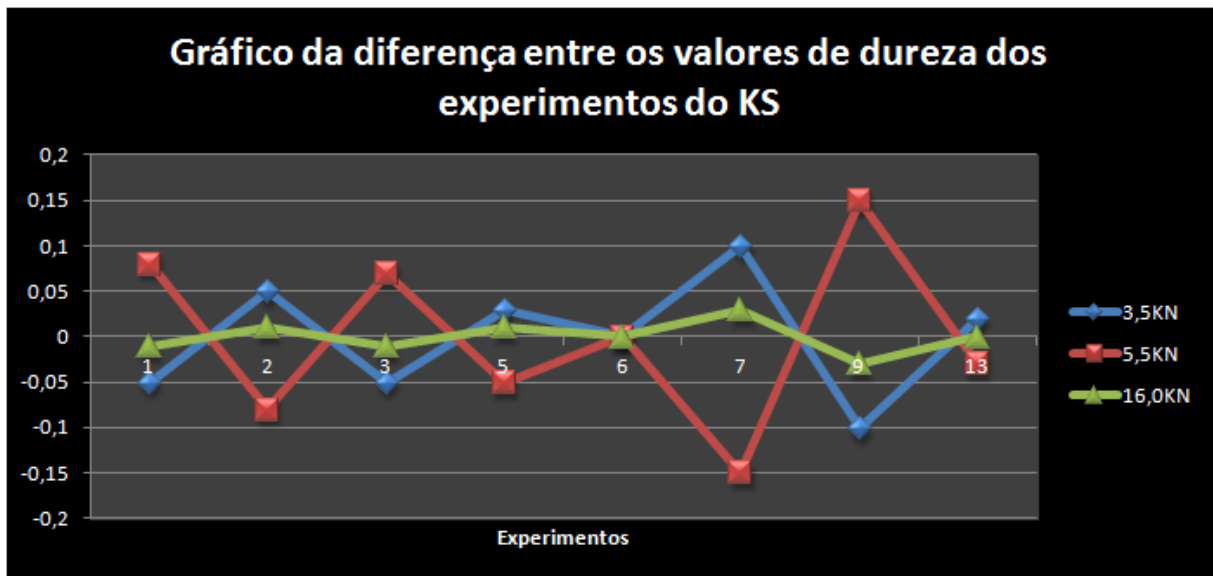


Figura 74: Gráfico da diferença entre os valores de força de extração dos experimentos selecionados pelo algoritmo D-Optimal.

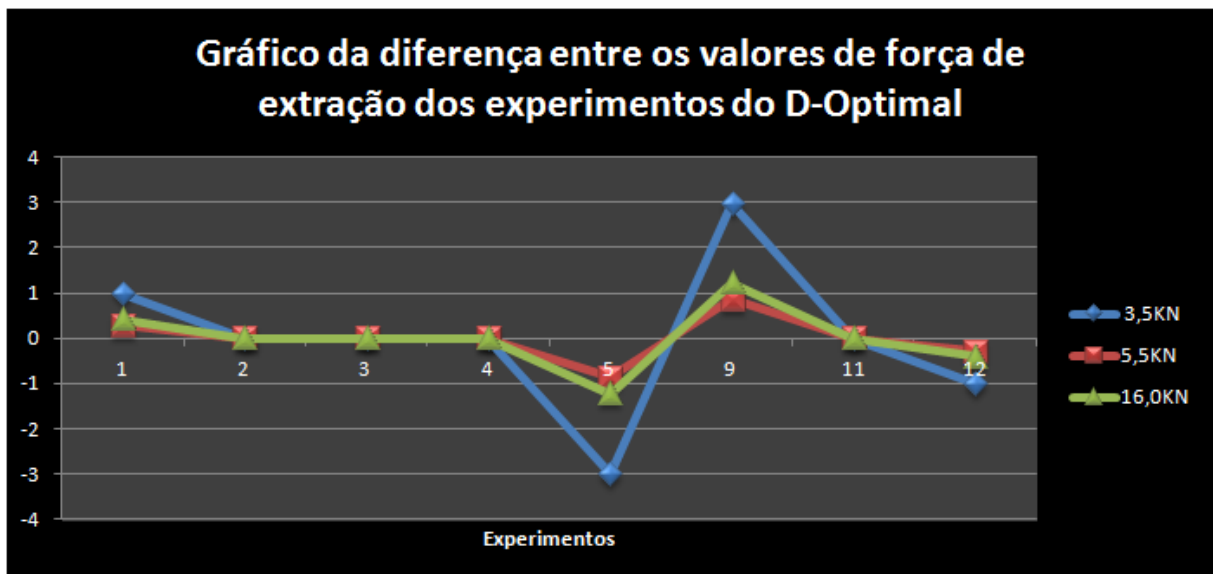


Figura 75: Gráfico da diferença entre os valores de força de extração dos experimentos selecionados pelo algoritmo KS.

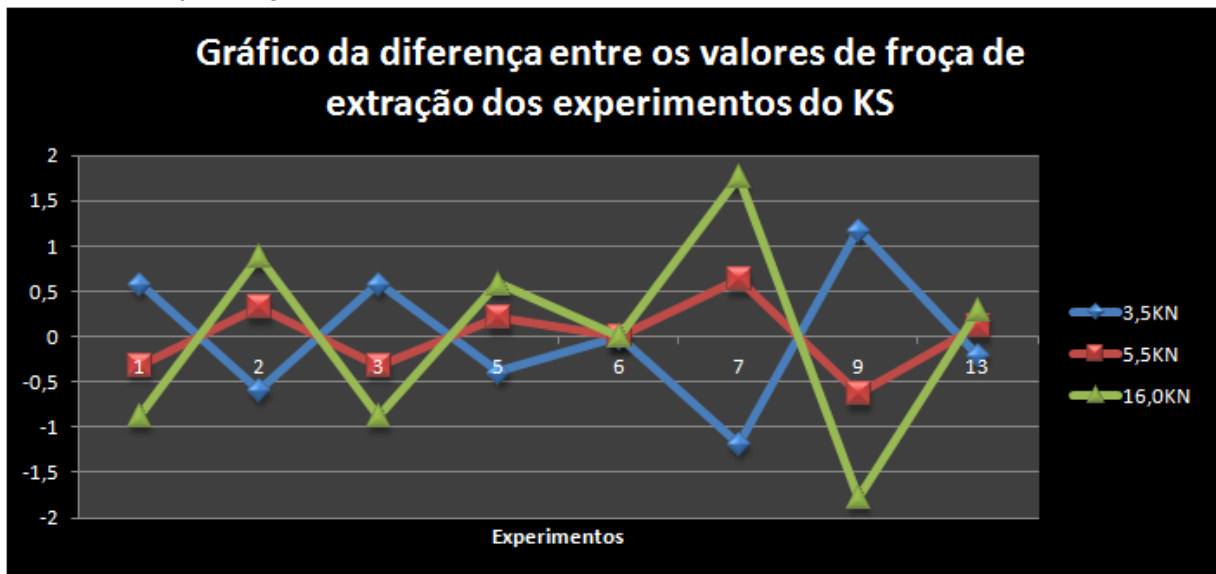


Figura 76: Gráfico da diferença entre os valores de trabalho efetivo dos experimentos selecionados pelo algoritmo D-Optimal.

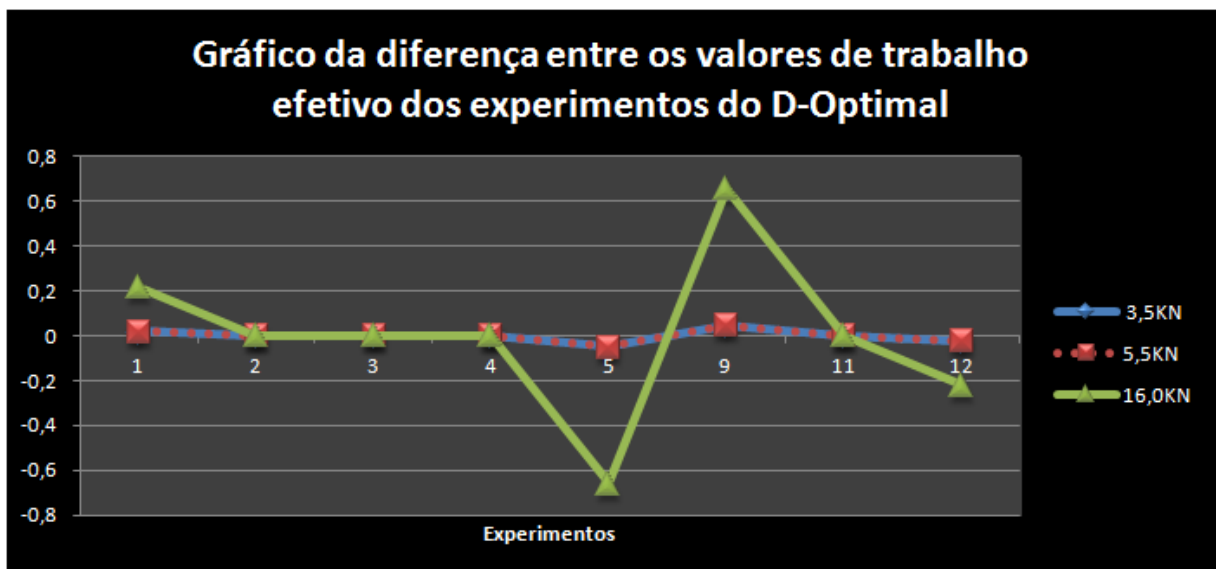


Figura 77: Gráfico da diferença entre os valores de trabalho efetivo dos experimentos selecionados pelo algoritmo KS.

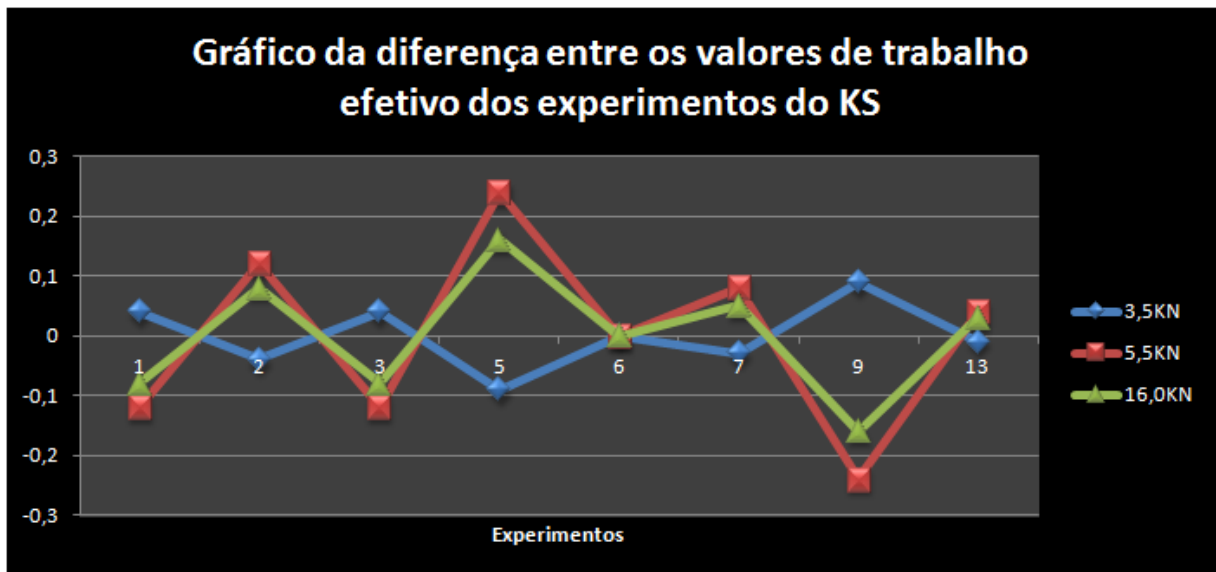


Figura 78: Gráfico da diferença entre os valores de perda de trabalho dos experimentos selecionados pelo algoritmo KS.

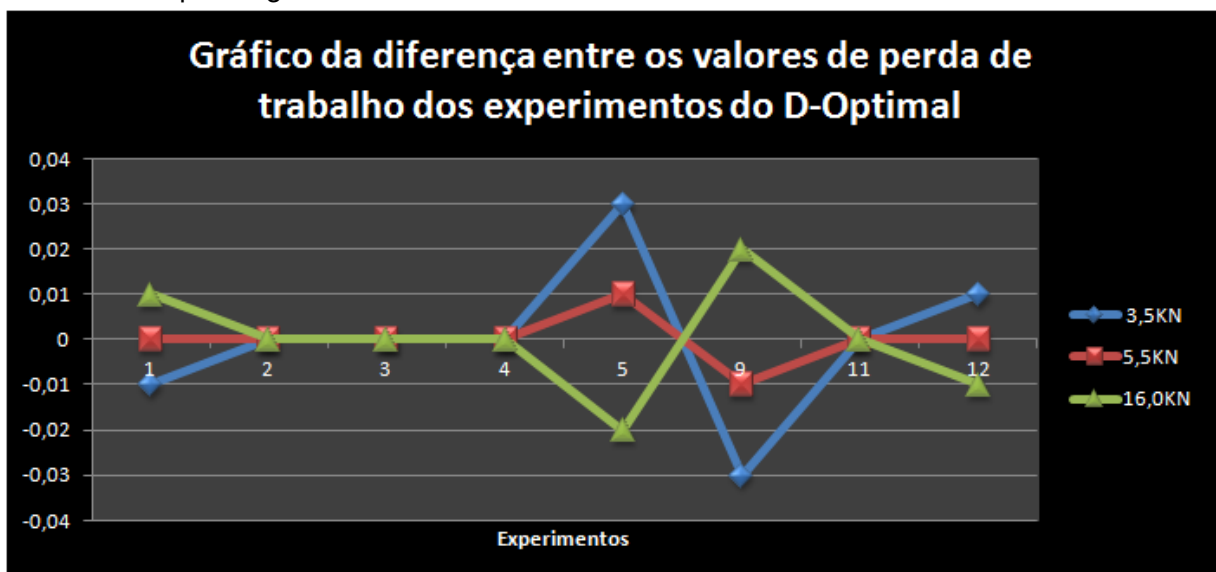


Figura 79: Gráfico da diferença entre os valores de perda de trabalho dos experimentos selecionados pelo algoritmo KS.

