



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM
Tecnologia de Processos Químicos e
BIOQUÍMICOS



ESCOLA DE QUÍMICA - UFRJ

ABEL ALVES ROSA JÚNIOR

Orientadora

Prof. Erika Christina Ashton N. Chrisman - D.Sc.

**Avaliação do comportamento de excipientes em compactador de rolos e em
compressora instrumentada**

RIO DE JANEIRO – 2016

Abel Alves Rosa Júnior

**Avaliação do comportamento de excipientes em compactador de rolos e em
compressora instrumentada**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Tecnologia de Processos Químicos e Bioquímicos, da Escola de Química da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Tecnologia de Processos Químicos e Bioquímicos.

Orientadora

Prof. Érika Christina A. N. Chrisman _ Dsc.

Abel Alves Rosa Júnior

Avaliação do comportamento de excipientes em compactador de rolos e em compressora instrumentada

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Tecnologia de Processos Químicos e Bioquímicos, da Escola de Química da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Tecnologia de Processos Químicos e Bioquímicos.

Aprovada em ____ de _____ de 2016.

Banca Examinadora:

Profª Drª. Érika Christina A. N. Chrisman – (UFRJ)

Prof. Drª Veronica Maria de Araujo Calado – (UFRJ)

Prof. Drª Samanta Cardozo Mourão – (UFF)

Prof. Drª Beatriz Ferreira de Carvalho Patricio (UFRJ)

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho aos meus pais, que sempre me incentivaram a perseguir meus sonhos e me apoiaram mesmo quando as forças pareciam faltar.

AGRADECIMENTO

Agradeço a Deus por permitir que eu continue aprendendo e por estar sempre ao meu lado.

À minha orientadora Érika, pessoa dedicada ao trabalho e com grande amor pela profissão, agradeço pelos ensinamentos, dedicação, confiança e paciência.

Aos colegas Thiago, Douglas, Lucas, Ana Carolina (Carol), Maira, Alexandre, Evanil, André, Ana Lúcia, Andréa, Ana Lúcia, Aldinei e Mariana, colaboradores e estagiários do Laboratório de Tecnologia Farmacêutica (LTF) de Farmanguinhos, sem os quais este trabalho não seria possível. Especial agradecimento à Juliana Johansson pela amizade, paciência, ajuda, empatia e profissionalismo.

Aos colegas do departamento de Controle de Qualidade de Farmanguinhos, pelo apoio e presteza;

Ao amigo e professor Helvécio Rocha pelas dicas, ajudas, ensinamentos, colaboração, boa vontade e paciência;

À minha noiva Renata Simões pela paciência e compreensão nas horas de ausência e ansiedade;

Aos meus pais, pelo apoio, carinho e incentivos, por sempre me mostrar que está tudo “no caminho”;

A minha irmã Dalila pelo apoio e amizade;

Aos meus colegas e profissionais do Serviço de Projetos Industriais de Farmanguinhos, pelo apoio e ajuda.

RESUMO

Comprimidos são uma das formas farmacêuticas de maior uso ainda nos dias atuais. Sua produção envolve o uso, além de princípios ativos, de outras substâncias sem ação farmacológica porém com funções farmacotécnicas variadas. Dentre os excipientes farmacêuticos disponíveis no mercado, o amido de milho ocupa lugar de destaque com sua grande utilização na formulação de comprimidos, dadas suas propriedades físico-químicas e sua disponibilidade. Um dos fatores a ser considerado na escolha do excipiente ideal para uma formulação farmacêutica, além de sua função farmacotécnica, é seu comportamento frente ao processo produtivo. O processo de granulação a seco ou compactação por rolos é utilizado para processar formulações a fim de torna-las mais adequadas ao processo de produção. O presente trabalho utilizou o planejamento experimental para avaliar as influências de duas variáveis do equipamento compactador de rolos (velocidade do rolo e força do rolo) nas características do granulado e comprimidos obtidos, em três formulações contendo três tipos de amidos diferentes (amido de milho, amido de milho parcialmente pre-gelatinizado e amido de milho totalmente pre-gelatinizado). Foram encontradas influências importantes como diminuição da dureza dos comprimidos, melhoria do fluxo dos grânulos, modificação do perfil granulométrico e impactos importantes na plasticidade, elasticidade e fricção dos materiais.

ABSTRACT

Tablets are one of the pharmaceutical forms of greater use even today. Its production involves the use, in addition to active substances, other substances without pharmacological activities with different pharmacothechnical functions. Among the pharmaceutical excipients on the market, corn starch occupies a prominent place with its wide use in tablet formulation, given its physicochemical properties and availability. One of the factors to consider in choosing the ideal excipient for a pharmaceutical formulation, in addition to its pharmacological function, its behavior in the production process. The dry granulation or roller compaction process is used to process the formulations in order to make them more suitable to the production process. The present work used experimental design for assessing the influence of two parameters roller compactor machine (roll speed and roll force) the characteristics of the granulate and the tablets obtained in three formulations containing three different types of starch (corn starch, partially pregelatinized corn starch and fully pregelatinized corn starch). Important influences were found to decrease tablet hardness, improved flow, modification of the granulometric profile and important effects on the plasticity, elasticity and friction materials.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Exemplos de compressoras rotativas.....	26
Figura 2-Matrizes e punções, alguns exemplos de formatos possíveis	27
Figura 3 - Etapas do processo de compressão em compressora rotativa, os punções marcados com a letra U indicam os punções superiores e com a letra L os punções inferiores. Os rolos inferior e superior estão marcados com as siglas LR e UR, respectivamente. A camada de material a ser comprimido está representada pela letra F. Nesta representação linear o processo ocorre da esquerda para a direita onde o material entra na matriz (alimentação)	28
Figura 4 - Gráfico da curva força-tempo de uma máquina excêntrica instrumentada.	29
Figura 5 - Representação do comportamento dos materiais plásticos, elásticos e destrutivos (quebradiços) e sua conformação após a aplicação da força de compressão.....	30
Figura 6 - Curva força-tempo para materiais elásticos (curva1) e plásticos (curva 2)	31
Figura 7 - Curva força x deslocamento	32
Figura 8 - Desenho de um compactador de rolos	37
Figura 9 - Desenho esquemático do processo de granulação por compactação por rolos. (1) zona de alimentação, (2) zona de compactação, (3) zona de extrusão. D é o diâmetro do rolo e α é o ângulo que determina a zona NIP.	38
Figura 10 - Possíveis configurações para o sistema de alimentação. No exemplo (A) a alimentação é vertical, em (B) a alimentação é em ângulo e em (C) a alimentação é horizontal.....	40
Figura 11 - Modelo geral de processo ou sistema.....	42
Figura 12 - Exemplo de experimento com 2 fatores e 2 níveis. Neste exemplo o fator A (eixo horizontal) e o fator B (eixo vertical) têm seus valores máximos e mínimos representados (<i>High</i> e <i>Low</i>). A resposta de interesse é demonstrada com valores diferentes em cada situação.....	43
Figura 13 - Exemplo de experimento sem interação (esquerda) e com interação entre os fatores (direita)	44
Figura 14 - Fluxograma de trabalho	47
Figura 15 - Fluxograma de processos dos experimentos.....	48
Figura 16 - Compressora rotativa Fette 102i.	49
Figura 17 - Exemplo da tela do equipamento mostrando a lista de parâmetros de controle.	50
Figura 18 - Exemplo de gráfico de 100 forças individuais	53
Figura 19 - Exemplo de gráfico de forças de compressão principal, pré-compressão e força de ejeção.....	53
Figura 20 - Exemplo do gráfico obtido com o software GALENICO e a indicação dos 3 tipos de gráficos 1- Sentido-Força, 2- Ângulo-Força e 3 – Sentido-ângulo	54
Figura 21 - Detalhe do gráfico Sentido-Força.....	55

Figura 22 - Detalhes dos gráficos de ângulo-Força e Sentido-Ângulo	56
Figura 23 - Exemplo de conjuntos de tamises (A) e Montagem dos tamises em equipamento para tamisação (B)	60
Figura 24 - A - Desenho esquemático do aparato preconizado para densidade batida e B - Equipamento ERWEKA TAPPED DENSITY TESTER Modelo SVM222, utilizado para ensaio de densidade batida	62
Figura 25 - Equipamento Granulate Flow Tester GT, modelo GT-B.	65
Figura 26 - Desenho esquemático do equipamento recomendado para teste de friabilidade ou friabilômetro (Fonte: FB, 5ª Ed).....	66
Figura 27 - Durômetro ERWEKA (A) utilizado para os ensaios de dureza, peso individual e médio e espessura dos comprimidos. No detalhe (B) exemplo da ruptura de um comprimido.	67
Figura 28 - Distribuição granulométrica comparativa entre os lotes de amido 1 compactado (lote 3 C) e não compactado (lote 3 NC)	69
Figura 29 - Distribuição granulométrica comparativa entre os lotes de amido 1 compactado (lotes 1 C) e não compactado (lote 1 NC).....	70
Figura 30 - Distribuição granulométrica comparativa entre os lotes de amido 2 compactado (lote 5 C) e não compactado (lote 5 NC)	71
Figura 31 - Distribuição granulométrica comparativa entre os lotes de amido 2 compactado (lote 8 C) e não compactado (lote 8 NC)	72
Figura 32 - Distribuição granulométrica comparativa entre os lotes de amido 3 compactado (lote 9 C) e não compactado (lote 9 NC)	73
Figura 33 - Distribuição granulométrica comparativa entre os lotes de amido 3 compactado (lote 12 C) e não compactado (lote 12 NC)	74
Figura 34 - Exemplo de gráfico gerado pelo equipamento Granutester modelo GTB. No exemplo o lote correspondente ao ensaio planejado nº 11 A – Compactado e B- Não-Compactado. No detalhe apontado pela seta, o comportamento em pulso observado no material.....	76
Figura 35 - Gráfico de probabilidade normal dos resíduos para o modelo não transformado	81
Figura 36 - Gráfico BOX-COX do modelo não-transformado	81
Figura 37 - O gráfico de probabilidade normal de resíduos após a transformação inversa.....	82
Figura 38 - Gráfico Box-Cox após transformação inversa ($\lambda = -1$)	83
Figura 39 - Gráfico de influência do tipo de excipiente versus resposta de fluxo por orifício.....	84
Figura 40 - Gráfico de um fator comparativo entre o tipo de excipiente versus resposta de fluxo por orifício com os parâmetros B e C em seus menores valores ..	85
Figura 41 - Gráfico de um fator comparativo entre o tipo de excipiente versus resposta de fluxo por orifício com os parâmetros B e C em seus maiores valores ...	86
Figura 42: Gráfico de um fator comparativo entre o tipo de excipiente versus resposta de fluxo por orifício com os parâmetros B em seu maior valor e o parâmetro C em seu menor valor	87

Figura 43 - Gráfico de um fator comparativo entre o tipo de excipiente versus resposta de fluxo por orifício com os parâmetros B em seu menor valor e o parâmetro C em seu maior valor	88
Figura 44 - Gráfico de Interação entre o parâmetro A (tipo de excipiente) e o parâmetro B (velocidade do rolo) com o parâmetro C (pressão do rolo) fixo em seu menor valor (1200 psi)	89
Figura 45 - Interações tipo de excipiente x velocidade do rolo, onde o fator C (pressão do rolo) é mantido constante em seu menor valor (1800 psi).....	90
Figura 46 - Gráfico de interações A e C demonstrando as influências da interação dos parâmetros A e C na resposta com o parâmetro B (velocidade do rolo) fixado em 4 rpm	91
Figura 47 - Gráfico de probabilidade normal dos resíduos do modelo proposto para a resposta “dureza de comprimidos” sem transformação da resposta.....	92
Figura 48 - Gráfico Box-Cox do modelo sugerido para a resposta “dureza de comprimidos”	93
Figura 49 - Gráfico de probabilidade normal dos resíduos após transformação $\lambda = 0,5$	94
Figura 50 - Gráfico Box-Cox após transformação $\lambda = 0,5$. Modelo mais adequado a explicar os resultados.....	94
Figura 51 - Gráfico de interação entre os parâmetros A (tipo de excipiente) e B (velocidade do rolo) com o parâmetro C fixado em 1200 psi.	96
Figura 52 - Gráfico de interação de ambos de ambos os valores do parâmetro B (velocidade do rolo) e o parâmetro C fixado em 1800 psi.	97
Figura 53 - Gráfico de interação de entre os fatores A e C, com o fator B em seu maior valor (8 rpm).	98
Figura 54- Gráfico de interação de entre os fatores A e C, com o fator B em seu menor valor (4 rpm).....	99
Figura 55 - Gráfico de interação demonstrando as influências do fator A (tipo de excipiente) x B (velocidade do rolo), com o fator pressão do rolo (C) mantido em seu menor valor (1200).	101
Figura 56 - Gráfico de interação demonstrando as influências do fator A (tipo de excipiente) x C (pressão do rolo), o fator velocidade do rolo (B) aqui é mantido em seu menor valor (4).	102
Figura 57- Gráfico de interação demonstrando as influências do fator A (tipo de excipiente) x C (pressão do rolo), o fator velocidade do rolo (B) aqui é mantido em seu maior valor (8).	103
Figura 58 - Gráfico de interação demonstrando as influências do fator A (tipo de excipiente) x B (velocidade do rolo), o fator pressão do rolo (C) aqui é mantido em seu menor valor estudado (1200).....	105
Figura 59 - Gráfico de interação demonstrando as influências do fator A (tipo de excipiente) x B (velocidade do rolo), o fator pressão do rolo (C) aqui é mantido em seu maior valor estudado (1800).....	106

Figura 60 - Resultados de plasticidade dos lotes de comprimidos produzidos com amido de milho, sendo AMIDO CD o lote produzido por compressão direta (não compactado).....	107
Figura 61 - Resultados de elasticidade dos lotes produzidos com amido de milho, sendo AMIDO CD o lote produzido por compressão direta (não compactado)	108
Figura 62 - Resultados de fricção dos lotes produzidos com amido de milho, sendo AMIDO CD o lote produzido por compressão direta (não compactado).....	108
Figura 63 - Interação entre os fatores B (velocidade do rolo) e A (tipo de excipiente), o fator pressão do rolo é mantido constante em seu menor valor estudado (1200 psi)	110
Figura 64 - Interação entre os fatores B (velocidade do rolo) e A (tipo de excipiente), o fator pressão do rolo é mantido constante em seu maior valor estudado (1800 psi)	111
Figura 65 - Interação entre os fatores A (tipo de excipiente) e b (velocidade do rolo), o fator C (pressão do rolo) é mantido constante em seu maior valor estudado (1800).....	113
Figura 66 - Interação entre os fatores A (tipo de excipiente) e C (pressão do rolo), o fator B (velocidade do rolo) é mantido constante em seu menor valor estudado (4).	115
Figura 67 - Interação entre os fatores A (tipo de excipiente) e C (pressão do rolo), o fator B (velocidade do rolo) é mantido constante em seu maior valor estudado (8).	116

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Planejamento experimental.....	57
Tabela 2 - Classificação da fluidez de pós de acordo com o índice de compressibilidade e a razão de Hausner	64
Tabela 3 - Resultados dos ensaios de fluxo por orifício e seus respectivos desvios padrão	75
Tabela 4 - Dados de Densidades aparente e batida, Razão de Hausner e Índice de Compressibilidade para os lotes da série B (Compactados).....	77
Tabela 5 - Dados de Densidades aparente e batida, Razão de Hausner e Índice de Compressibilidade para os lotes da série A (Não-compactados).....	77
Tabela 6 - Resultados dos ensaios de friabilidade	79
Tabela 7 - Resultados dos ensaios de dureza	79
Tabela 8 - Tabela de ANOVA para a resposta fluxo por orifício, após transformação	83
Tabela 9 - Tabela de ANOVA para a resposta dureza, após transformação ($\lambda = 0,5$).....	95
Tabela 10 - Tabela de ANOVA para a resposta densidade aparente, após transformação	100
Tabela 11 - Tabela de ANOVA para a resposta densidade batida, após transformação	104
Tabela 12 - Análise ANOVA para o modelo proposto para a resposta PLASTICIDADE	109
Tabela 13 - Tabela de ANOVA para a resposta ELASTICIDADE	112
Tabela 14 - TABELA ANOVA para a resposta FRICÇÃO	114

LISTA DE ABREVIATURAS

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

FFSO – forma farmacêutica sólida oral

FMEA – *Failure Mode and Effect Analysis*

CEP – Controle Estatístico de Processo

D O E – *Design of Experiments*

RELEXP - Relatório de Experiência

USP – *United States Pharmacopeia*

IC – Índice de Compressibilidade

RH – Razão de Hausner.

LISTA DE EQUAÇÕES

Equação 1 - Plasticidade.....	32
Equação 2 - Recuperação elástica.....	33
Equação 3 - Equação de Heckel	40
Equação 4 - Gradiente de pressão na região SLIP	Erro! Indicador não definido.
Equação 5 - Parâmetro A.....	Erro! Indicador não definido.
Equação 6 - Percentual retido no tamis	61
Equação 7 - Densidade aparente.....	61
Equação 8 - Densidade batida	62
Equação 9 - Índice de compressibilidade	63
Equação 10 - Razão de Hausner	64

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	17
2. JUSTIFICATIVA.....	19
3. OBJETIVOS.....	21
3.1. Objetivo geral	21
3.2. Objetivos específicos.....	21
4. REVISÃO DE LITERATURA.....	22
4.1. Excipientes Farmacêuticos.....	22
4.2. Formas Farmacêuticas Sólidas Orais.....	24
4.3. Processo de Compressão	25
4.3.1. Propriedades mecânicas dos materiais e o processo de compressão.....	29
4.4. Granulação.....	33
4.4.1. Granulação a Seco.....	34
4.4.2. Compactador de rolos	36
4.4.3. Teoria da compactação por rolos	38
4.5. Planejamento Experimental.....	41
4.5.1. Análise fatorial e o método de superfície de resposta.....	43
5. MATERIAL E MÉTODOS	45
5.1. Equipamentos.....	45
5.2. Insumos.....	46
5.3. Metodologia.....	46
5.3.1. Compressora Fette 102i.....	49
5.3.2. Gráficos da compressora Fette 102i	52
5.4. Planejamento Experimental.....	57
5.5. Ensaio de controle em processo.....	59
5.5.1. Granulometria	59
5.5.2. Densidade aparente e densidade batida.....	61
5.5.3. Fluxo de pós e grânulos	63
5.5.4. Índice de compressibilidade e razão de Hausner.....	63
5.5.5. Fluxo por orifício.....	64
5.5.6. Testes de resistência mecânica de comprimidos.....	66
5.5.6.1. Friabilidade de Comprimidos	66
5.5.6.2. Dureza de comprimidos	66

6. Resultados e discussão	68
6.1. Resultados dos ensaios de fluxo por orifício	74
6.2. Resultados dos ensaios de granulometria.....	68
6.3. Resultados dos ensaios de friabilidade e dureza	78
6.4. Análises dos resultados frente ao planejamento experimental.....	80
6.4.1. Análise de adequação do modelo	58
6.4.2. Fluxo por orifício.....	80
6.4.2.1. Análise das influências dos fatores avaliados e suas interações na resposta fluxo por orifício	84
6.4.3. Dureza.....	91
6.4.5. Resultados de densidade batida	103
6.5. Resultados dos parâmetros de plasticidade, elasticidade e fricção.....	106
6.5.3. Elasticidade	112
6.5.4. Fricção	113
I. CONCLUSÕES.....	117
II. REFERENCIAS	119

1. INTRODUÇÃO

Os medicamentos são utilizados com finalidade profilática, paliativa, curativa ou diagnóstica (ANVISA, 2010), podendo conter uma ou mais substâncias ativas, que devem ser administradas ao paciente por meio de uma das possíveis vias de administração e, veiculados em uma das possíveis formas farmacêuticas. A escolha da forma farmacêutica ideal para cada medicamento será dependente de diversos aspectos, tais como tipo de doença, local de ação do medicamento, condição e idade do paciente, dentre outros (ANSEL, 2000).

Das diversas formas farmacêuticas existentes e possíveis, as formas farmacêuticas sólidas de uso oral (FFSO) são incontestavelmente as mais utilizadas (ANSEL, 2000). Comprimidos e cápsulas apresentam-se em forma farmacêutica unitária permitindo a administração de dose exata do medicamento, o que nem sempre é conseguido nas formulações líquidas e em aerossóis, uma vez que elas permitem erros de dosagem ao realizar as medições de volumes. (BANKER, 2001). A forma farmacêutica comprimido representa de 70 a 80% dos novos desenvolvimentos de todas as preparações farmacêuticas (PATEL *et al*, 2006). Dentre as razões para os comprimidos serem muito utilizados pode-se citar o fato destes serem mais leves e compactos, apresentarem menor custo comparativamente a outras formas farmacêuticas orais, mínima variação de conteúdo, apresentarem fácil deglutição e apresentarem propriedades químicas, mecânicas e microbiológicas que permitem uma maior estabilidade comparativamente a qualquer outra forma oral (BANKER, 2001). Outra vantagem dos comprimidos é a facilidade de adição de identificação sem a necessidade de uma outra etapa no processo, adicionando uma marcação no punção com um monograma.

Quando comparado à forma farmacêutica cápsula, o comprimido apresenta vantagem de ser inviolável, a cápsula por sua vez pode ter seu conteúdo alterado mesmo após deixar as instalações do fabricante, possibilitando fraudes o que é dificultado no caso dos comprimidos, uma vez que quaisquer alterações serão facilmente identificáveis. O custo mais elevado das cápsulas gelatinosas também é um fator de desvantagem desta forma farmacêutica (BANKER,2001).

Raramente os princípios ativos são administrados isoladamente sendo que geralmente fazem parte de uma formulação combinada com um ou mais agentes não ativos porém com funções auxiliares, de forma a possibilitar a obtenção de formas farmacêuticas estáveis e eficazes (ANSEL, 2000). A estes agentes dá-se o nome de excipientes farmacêuticos ou simplesmente excipientes (ANVISA, 2002), podendo exercer as funções de lubrificante, solvente, veículo, diluente, aglutinante, adsorvente, conservante, dentre tantos outros.

As propriedades da dosagem final são altamente dependentes dos excipientes escolhidos, de sua concentração e da interação com o princípio ativo (ROWE et al, 2009) e sua escolha deve levar em consideração diversos aspectos relevantes do processo de produção, conveniência para o paciente e aceitabilidade para facilitar a adesão ao tratamento.

Dentre os excipientes farmacêuticos disponíveis no mercado, o amido de milho ocupa lugar de destaque com sua grande utilização na formulação de comprimidos, dadas suas propriedades físico-químicas e sua disponibilidade. Dentre suas características funcionais estão a desintegrante, a de agente ligante e diluente (ROWE et al, 2009).

Um dos fatores a serem considerados na escolha do excipiente ideal para uma formulação farmacêutica, além de sua função farmacotécnica, é seu comportamento frente ao processo produtivo (NORDSTRÖM et al; 2012), uma vez que na esmagadora maioria das vezes, uma ou mais operações unitárias se fazem necessárias para adequar a forma farmacêutica escolhida aos parâmetros finais adequados àquele medicamento.

Este tipo de estudo nem sempre é realizado ao iniciar-se o desenvolvimento de uma formulação farmacêutica, uma vez que frequentemente opta-se por realizar uma abordagem baseada na experiência empírica de cada desenvolvedor farmacotécnico ou centro de desenvolvimento farmacêutico.

No desenvolvimento de comprimidos, a avaliação do tipo de deformação característico dos excipientes é de grande importância, uma vez que podem ser do tipo elástica, onde o material recupera seu volume inicial após o término da aplicação da força, plástica onde a recuperação do volume não ocorre, ou

destrutiva, gerando ruptura estrutural (SOARES; PETROVICK, 1999). Compreender o tipo de deformação de cada material traz informação valiosa para o desenvolvedor farmacotécnico que, de posse desta informação, irá aperfeiçoar o projeto do comprimido de forma a evitar problemas ocasionados por matérias de comportamento elástico.

Estudar comparativamente diferentes excipientes possíveis para uma mesma formulação torna-se uma ferramenta poderosa para determinar qual excipiente irá gerar a formulação final com as melhores características. Neste tipo de estudo exploratório pode-se avaliar qual conjunto de excipientes irá gerar uma mistura com melhores características de fluxo, plasticidade e estabilidade.

Neste trabalho, pretende-se compreender o comportamento e influências de 3 tipos de amido de milho (amido de milho, amido de milho parcialmente pré-gelatinizado e amido de milho totalmente pré-gelatinizado) na formulação de um comprimido, submetidos à compactação por rolos (granulação a seco) em diferentes condições paramétricas do compactador de rolos, utilizando a técnica de planejamento experimental para estudar e melhor compreender os efeitos na formulação dos parâmetros estudados.

2. JUSTIFICATIVA

A melhoria das formulações farmacêuticas é assunto de constante discussão nas indústrias farmacêuticas e centros de pesquisa ao redor do mundo. A formulação de uma forma farmacêutica adequada e com características finais que facilitem seu uso e otimizem sua adequabilidade ao tratamento é essencial para o sucesso deste. Excipientes farmacêuticos como o amido de milho são amplamente utilizados na indústria farmacêutica na formulação de formas farmacêuticas sólidas orais e podem apresentar comportamentos diferentes dependendo do percentual de sua participação na formulação e também dos processos a que são submetidos.

A granulação a seco ou compactação por rolos é um processo de grande uso na indústria farmacêutica, contudo, as práticas industriais de compactação são largamente baseadas na técnica da tentativa e erro (ROMAN et al, 2003). Entender

como este processo altera as formulações pode auxiliar na melhor compreensão da formulação e, conseqüentemente, aumentar as chances de sucesso da mesma.

A literatura sobre o assunto reporta estudos sobre compactação por rolos e a utilização de *design* experimental para melhor compreender seus efeitos em determinadas formulações, contudo é escassa quando tratamos de avaliar os diferentes tipos de amido em condições variadas de compactação. Desta maneira, este estudo visa contribuir para aumentar o entendimento sobre como estes excipientes são afetados pelo processo de compactação por rolos, através da avaliação de parâmetros de controle de qualidade da formulação e também utilizando as informações de compressão através da compressora instrumentada Fette 102i que, diferentemente das compressoras normalmente utilizadas em larga escala, é capaz de fornecer dados diferenciados de plasticidade do material utilizado sendo, portanto, uma ferramenta importante na avaliação da formulação em desenvolvimento (DOELKER, 2004).

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo geral

Estudar as influências de parâmetros do compactador de rolos na característica dos comprimidos produzidos com diferentes tipos de excipientes, vistas a aumentar o conhecimento sobre este processo de granulação a seco.

3.2. Objetivos específicos

- Construir um planejamento experimental considerando os fatores e respostas a serem analisados;
- Executar experimentos conforme planejamento, verificando os resultados de saída (resposta);
- Caracterizar os granulados obtidos por técnicas de caracterização de escoamento de pós e, também, sua distribuição granulométrica;
- Executar a compressão dos lotes compactados e não compactados, avaliando seus perfis de deformação;
- Obter modelos matemáticos que relacionem a influência dos parâmetros estudados sobre as respostas medidas;

4. REVISÃO DE LITERATURA

4.1. Excipientes Farmacêuticos

Formas farmacêuticas contêm ambos componentes ativos e excipientes, estes últimos adicionados para ajudar na formulação e manufatura da forma de dosagem para administração aos pacientes (ROWE et al, 2009). As formulações farmacêuticas em quase sua totalidade necessitam da utilização de alguma substância que não tem função ativa (BANKER, 2001). Estas substâncias denominadas excipientes farmacêuticos ou apenas excipientes têm as mais variadas funções e são utilizados para solucionar dificuldades na produção do medicamento ou para facilitar sua produção.

Dentre as funções dos excipientes podemos citar a de solubilizar, suspender, aumentar a viscosidade, diluir, lubrificar, estabilizar, promover fluxo, aglutinar, desintegrar, emulsificar, colorir, flavorizar, conservar, modificar a liberação de fármacos, incrementar a dissolução, molhar, formar filmes, incrementar a compactação, favorecer a compressão e corrigir as características sensoriais do fármaco, proporcionando a obtenção de diversas preparações ou formas farmacêuticas (ALLEN et al, 2007).

Para que um excipiente seja eletivo a uma formulação farmacêutica, além de possuir as características farmacotécnicas desejadas deve também possuir outras características como não ser tóxico, ser fisiologicamente inerte, não apresentar contaminações microbiológicas, deve apresentar custo baixo e ser estável físico-quimicamente, não interagindo com outros componentes da fórmula (BANKER, 2001). Na literatura encontramos trabalhos que associam a presença de excipientes nas formulações de medicamentos a reações adversas aos medicamentos (SILVA et al, 2008), o que demonstra que nem sempre é fácil a tarefa de encontrar um excipiente com atividade farmacotécnica ideal e completamente inerte fisiologicamente

4.1.1. Amido como excipiente farmacêutico

Os amidos fazem parte de uma classe popular de excipientes no desenvolvimento de formas farmacêuticas, desempenhando vários papéis como de diluente, desintegrante e ligante (Dave *et al*, 2015). Sua versatilidade somada ao baixo custo o torna o biopolímero mais utilizado em tecnologias de entrega de medicamentos (BUILDERS, 2016).

O amido é um polímero semicristalino de alfa-D-glucose, amilose e amilopectina. Em geral, a amilose é uma cadeia longa e linear polimérica com um grau de polimerização entre 600 e 6000 unidades de glicose. Estas unidades são primariamente interconectadas com ligações do tipo 1,4 glicosídicas. Atualmente é bem estabelecido que a amilose é ligeiramente ramificada por ligações 1,6 glicosídicas. De forma contrária a amilopectina é um polímero ramificado com ligações glicosídicas do tipo 1,4, servindo como espinha dorsal e as ligações do tipo 1,6 servem como pontos de ramificação (Calvert, 1997). Fontes comuns de amido como milho, trigo e batata são conhecidas por conter aproximadamente 20% a 30% de amilose e 70 a 80 % de amilopectina (O'Sullivan, Perez, 1999). Várias propriedades dos amidos são fortemente dependentes nas taxas de amilose e amilopectina. Os amidos podem ser utilizados na sua forma nativa ou não-modificada para aplicações farmacêuticas ou podem ser modificados por uma grande variedade de métodos como, por exemplo, pré-gelatinização, oxidação e hidrólise. Estes métodos são utilizados almejando a indução de modificações desejáveis na estrutura do amido, de forma a modifica-las e controla-las (Dave *et al*, 2015).

O uso do amido como excipiente farmacêutico em formulações e sistemas de entrega de fármacos se deve ao fato de suas propriedades químicas e físico-químicas. Ambos amidos nativos e modificados são utilizados como excipientes, sendo os amidos modificados podendo ser mais eficientes tendo suas características modificadas e melhoradas como por exemplo melhoria de fluxo, compressão direta, desintegração, formação de géis estáveis em água quente e fria (BUILDERS, 2016).

As diferenças de conteúdo de amilose e amilopectina existentes entre as diferentes fontes de amido altera as características esperadas do material, fazendo com que as estas fontes não sejam intercambiáveis entre si, para propósitos

farmacêuticos (Pifferi *et al*, 1999). O amido de milho tem sido utilizado ao longo dos anos como fonte confiável de amido para fins farmacêuticos sendo adotado por diversos compêndios farmacêuticos oficiais.

4.1.2. Amidos de milho parcialmente pre-gelatinizado e totalmente pre-gelatinizado

Dentre as formas derivadas do amido de milho de grande importância como excipientes, as formas parcialmente e totalmente pre-gelatinizadas do amido de milho têm papel importante. (ABDALLAH, 2016). O processo de pre-gelatinização consistem em um tratamento químico e/ou físico do amido com água e sucessiva secagem, almejando a total ou parcial quebra dos grãos de amido. Quando aquecido em ambiente aquoso a ordem molecular dentro da partícula de amido é alterada sendo que os grão homogêneos e esféricos são transformadas em partículas irregulares no produto gelatinizado (PIFFERI *et al*, 1999). O amido parcialmente pre-gelatinizado apresenta aproximadamente 80% de amido nativo, sendo que o amido totalmente pre-gelatinizado não apresenta amido nativo em sua composição (ABDALLAH, 2016). Neste trabalho optou-se por comparar 3 tipos de amidos (nativo, parcialmente e totalmente pre-gelatinizados) dado seu vasto uso na indústria farmacêutica especialmente no desenvolvimento de formulações sólidas orais.

4.2. Formas Farmacêuticas Sólidas Orais

Como exposto na introdução, os medicamentos são utilizados como forma de tratar ou curar doenças, de forma profilática ou ainda com fins diagnósticos (ANVISA, 2010). Para atingir tais finalidades é de suma importância que a forma farmacêutica seja adequada à finalidade. Dentre as diversas formas farmacêuticas possíveis, podemos destacar as formas farmacêuticas líquidas (soluções, suspensões, emulsões), semissólidas (géis, pomadas, cremes) e sólidas (comprimidos, cápsulas, pastilhas, drágeas, óvulos, supositórios) (BANKER, 2001).

As formas farmacêuticas sólidas de uso oral são sem dúvida as mais amplamente utilizadas devido às diversas vantagens que este tipo de forma farmacêutica proporciona (ANSEL, 2000). Dentre estas vantagens destacam-se a segurança que a via oral proporciona pois os ácidos estomacais atuam como barreira contra a entrada de contaminações microbianas no organismo do paciente,

a segurança na administração da dosagem correta, facilidade de dispensação e administração. Adicionalmente a isto, as formas farmacêuticas sólidas orais também permitem uma gama de possibilidades, uma vez que favorecem a criação de formas de liberação modificada, concebidas para modularem a liberação do fármaco, retardando ou prolongando a sua dissolução (PEZZINI; FERRAZ, 2007).

Dentre as formas farmacêuticas sólidas para administração por via oral, o comprimido ocupa lugar de destaque. A possibilidade da dosagem com alta precisão, eficiência na manufatura e adesão ao tratamento por parte do paciente contribuíram para fazer do comprimido uma forma farmacêutica popular (PATEL *et al*, 2007).

4.3. Processo de Compressão

O conceito de medicamento foi se alterando ao longo dos séculos, contudo, a ideia de utilização de substâncias com fins curativos ou ainda preventivos é um conceito que acompanha a própria história da humanidade. O uso de substâncias na forma sólida para ingestão é conhecido desde a antiguidade. 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. O processo de compressão para obtenção de um comprimido pode ser realizado comprimindo-se o material na forma de pó, adicionado a adjuvantes ou ainda na forma de grânulos (SOARES; PETROVICK, 1999).

Atualmente, a produção de comprimidos é um processo complexo envolvendo diversas variáveis e vários princípios de engenharia (PATEL *et al*, 2006). A escolha pela compressão direta, ou seja, a simples mistura do ativo a seus adjuvantes e, posterior, compressão é sempre a desejada visto que é um processo bem mais simples, contudo nem sempre possível, uma vez que existem diversas dificuldades associadas à compressão do pó diretamente.

O processo de granulação de materiais destinados à compressão melhora a homogeneidade do material, a fluidez, a compressibilidade e facilita a dissolução

(SOARES; PETROVICK, 1999). Além disto, comprimidos obtidos pelo processo de compressão direta tendem a ter dureza mais elevada, o que leva a longos tempos de desintegração, o que é indesejável. A granulação pode ser definida como um processo onde partículas menores são unidas para formar uma partícula maior, onde a partícula original ainda pode ser identificada (MILLER, 2005).

Considerados estas questões e uma vez selecionados os excipientes e processos de tratamento que antecedem a compressão, o material é levado ao equipamento conhecido como compressora (Figura 1).



Figura 1 – Exemplos de compressoras rotativas

(Fonte: <http://www.cemachlimited.com/r-n-d-tablet-press.html>)

Apesar das diversas configurações possíveis oferecidas pelo mercado, as compressoras invariavelmente apresentarão um conjunto de matrizes e pares de punções (Figura 2), sendo cada par constituído de um punção inferior e um punção superior.



Figura 2- Matrizes e punções, alguns exemplos de formatos possíveis

(Fonte: agiletechworld. Disponível em <http://www.agiletechworld.com/image/product/large-dia.jpg>. Acesso em 12/06/2016)

O conjunto de fenômenos que ocorrem na manufatura de um comprimido foi descrito por Marchall (1986) como compactação e dividido em duas fases denominadas compressão e consolidação. Soares e Petrovick (1999) por sua vez, já descrevem o processo de compressão em 6 principais etapas, listadas abaixo e melhor ilustradas na Figura 3.

- **Alimentação:** a matriz é preenchida com o material a ser comprimido. Nesta fase o simples fluxo do material executa o trabalho de preenchimento.
- **Compactação:** o punção superior desce e acomoda o material compactando-o sem, contudo, executar a compressão efetivamente.
- **Compressão:** nesta etapa acontece a compressão propriamente dita e o punção superior comprime o material.
- **Ejeção:** aqui o punção superior retorna à posição inicial e o punção inferior sobe para possibilitar a retirada do comprimido que acaba de se formar.

- **Expulsão:** comprimido é expulso da matriz
- **Pré-alimentação:** punção inferior retorna à sua posição inicial e a alimentação para o próximo ciclo se reinicia.

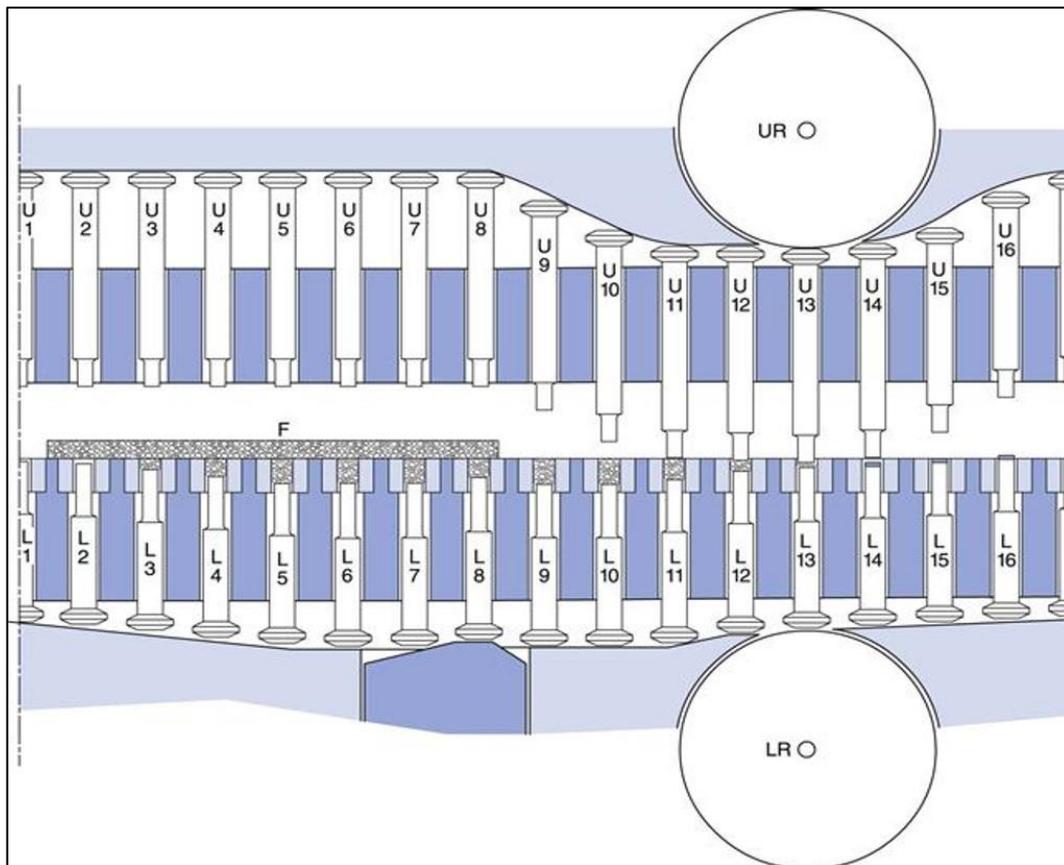


Figura 3 - Etapas do processo de compressão em compressora rotativa, os punções marcados com a letra U indicam os punções superiores e com a letra L os punções inferiores. Os rolos inferior e superior estão marcados com as siglas LR e UR, respectivamente. A camada de material a ser comprimido está representada pela letra F. Nesta representação linear o processo ocorre da esquerda para a direita onde o material entra na matriz (alimentação)

A avaliação do processo de compressão é essencial para a execução de um bom desenvolvimento o que, conseqüentemente, irá se traduzir em um medicamento de qualidade e um processo mais robusto e confiável. Para que tal avaliação seja possível, a instrumentação dos equipamentos de compressão se faz necessária. Um equipamento instrumentado é equipado com diferentes sensores que permitem obter dados do processo em andamento, como por exemplo força de compressão, e são dotadas de softwares capazes de interpretar estes dados de forma a torná-los úteis no desenvolvimento ou na resolução de algum problema.

Com este tipo de equipamento, diferentes tipos de dados podem ser obtidos como, por exemplo, força de compressão e deslocamentos dos punções (dados observáveis) e curva força-tempo (Figura 4), incluindo área sob a curva, relação área/altura e inclinação máxima e mínima (SOARES; PETROVICK, 1999).

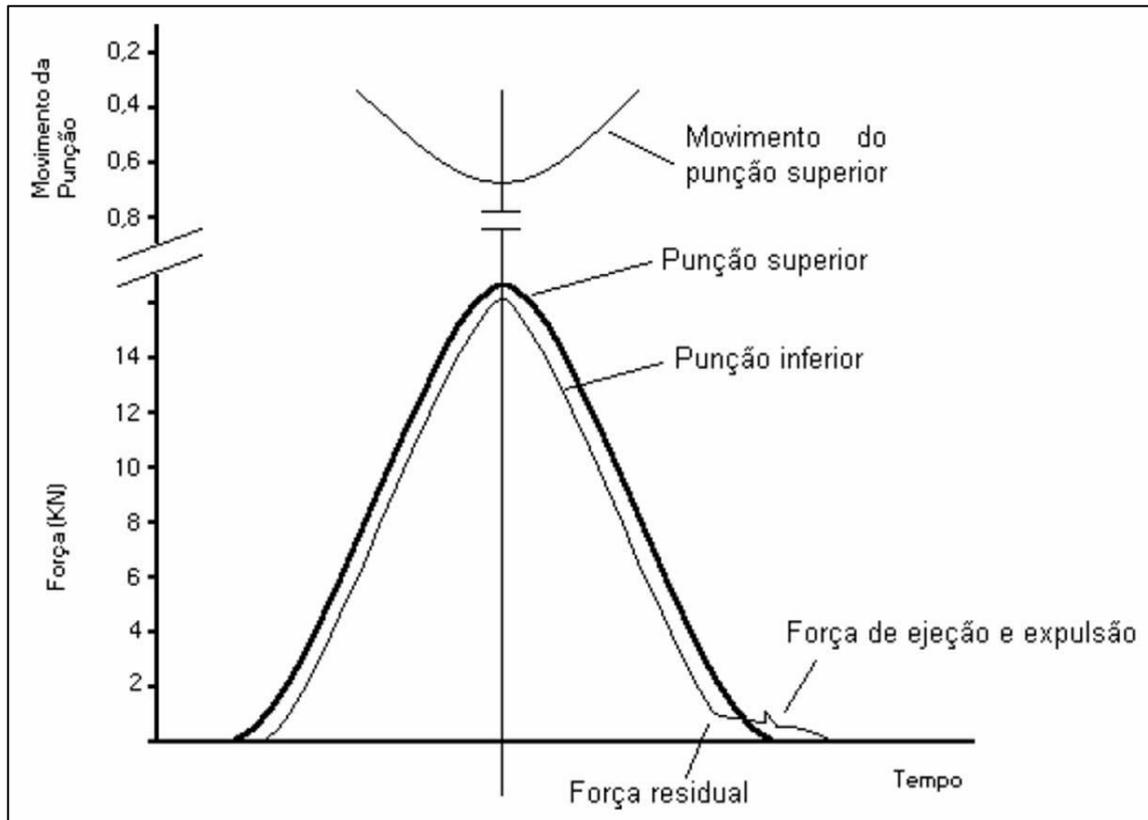


Figura 4 - Gráfico da curva força-tempo de uma máquina excêntrica instrumentada

(Fonte: SOARES, PETROVICK, 1999).

4.3.1. Propriedades mecânicas dos materiais e o processo de compressão

Os mecanismos envolvidos na compressão são estudados a muito tempo. Hiestand e colaboradores (1977) descreveram os mecanismos de deformação envolvidos na formação dos comprimidos em um processo de compressão. Neste trabalho foi descrita a deformação por fratura ou plástica como sendo o mecanismo de compressão principal.

A Figura 5 ilustra as formas de deformação consideradas atualmente: elástica, plástica e destrutiva relacionadas com a intensidade da força aplicada e a duração da ação da mesma, assim como as propriedades físicas do material.

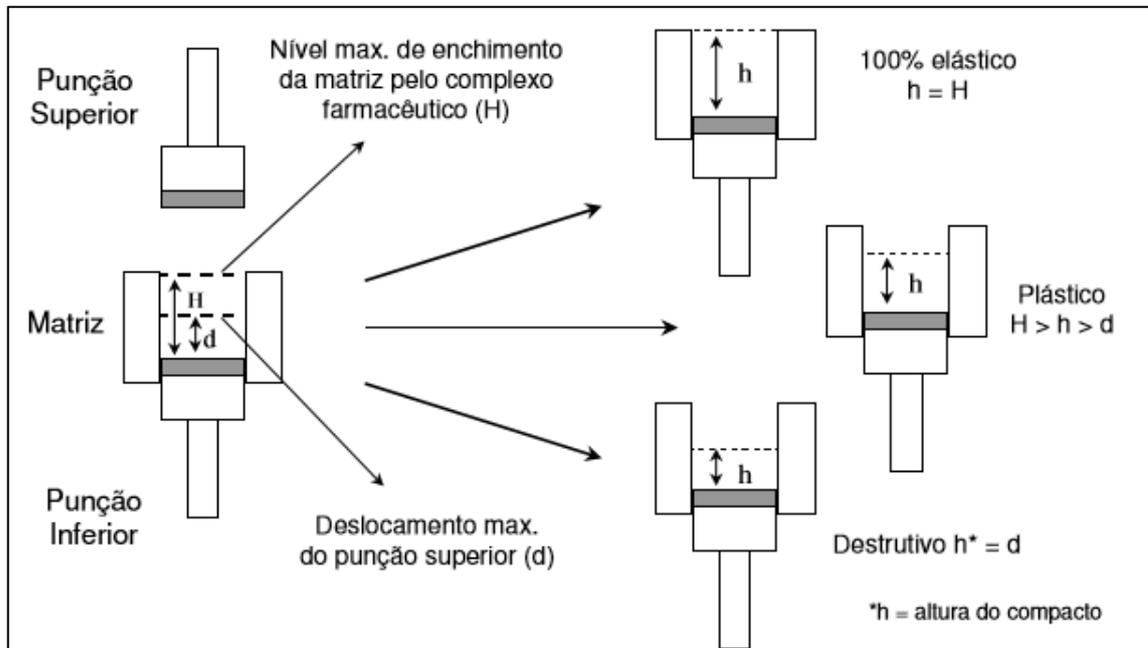


Figura 5 - Representação do comportamento dos materiais plásticos, elásticos e destrutivos (quebradiços) e sua conformação após a aplicação da força de compressão

Fonte: (SOARES; PETROVICK, 1999).

Na deformação elástica o material recupera o volume inicial após o término da aplicação de força. Já na deformação plástica, há a manutenção do volume e a recuperação do volume inicial não ocorre. Já nos caso da deformação do tipo destrutiva, estas são ocasionadas por rupturas do material ocorrendo no caso onde a força aplicada excede a capacidade de deformação plástica ou elástica do material, gerando ruptura estrutural (SOARES; PETROVICK, 1999). As deformações do tipo plástica ou destrutiva são desejadas uma vez que materiais com este comportamento irão gerar comprimidos com maior estabilidade estrutural.

Detectar a recuperação elástica de um material sendo compactado/comprimido tem relevância para o desenvolvedor do medicamento uma vez que define seu comportamento de deformação. Problemas comuns no desenvolvimento de comprimidos, como descabeçamento, laminação e variação de peso, são consequência da recuperação elástica. Ferramentas que proporcionem entender melhor tais comportamentos são uma forte aliada do desenvolvedor de medicamentos, uma vez que auxiliarão na determinação de proporções eficientes de excipientes/adjuvantes evitando problemas como os citados acima.

O gráfico força-tempo (Figura 6) possibilita estabelecer o comportamento viscoelástico das formulações. O comportamento elástico é caracterizado por uma curva força-tempo simétrica enquanto que o comportamento plástico se caracteriza por uma curva assimétrica (SOARES; PETROVICK, 1999).

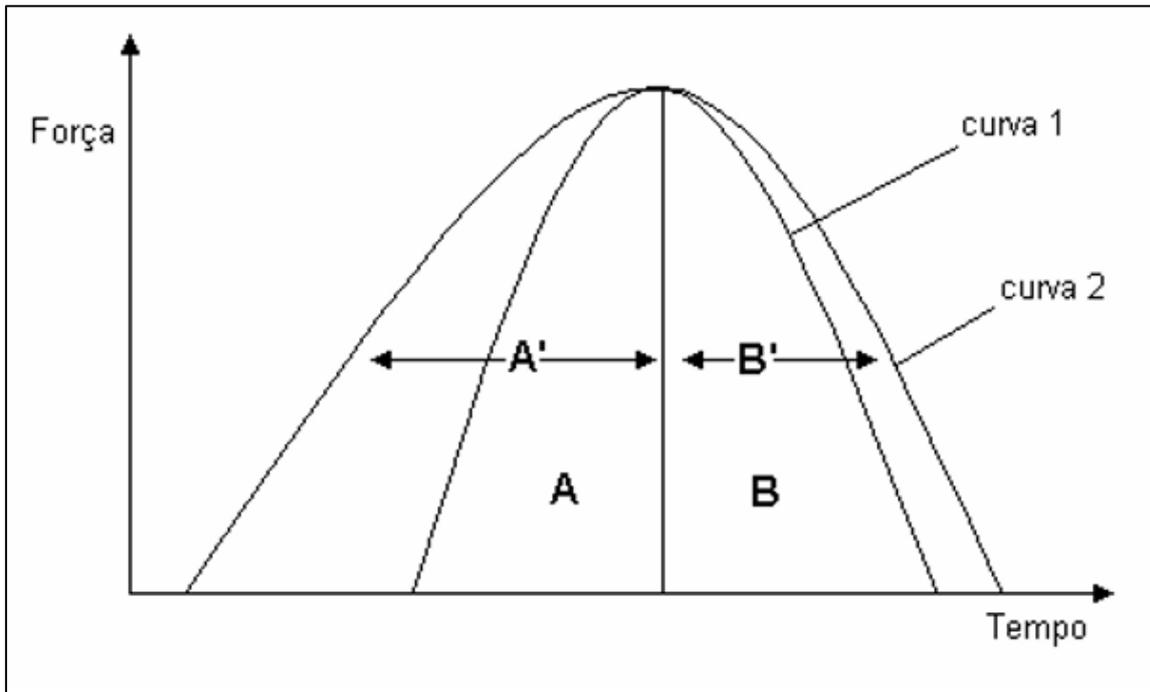


Figura 6 - Curva força-tempo para materiais elásticos (curva1) e plásticos (curva 2)

(Fonte:SOARES; PETROVICK, 1999).

A literatura também relata a possibilidade de se prever a plasticidade de compostos com os dados obtidos das compressoras instrumentadas, por meio de uma curva força-deslocamento onde a área total sob a curva (figura 7) corresponde a energia gasta no trabalho de compressão.

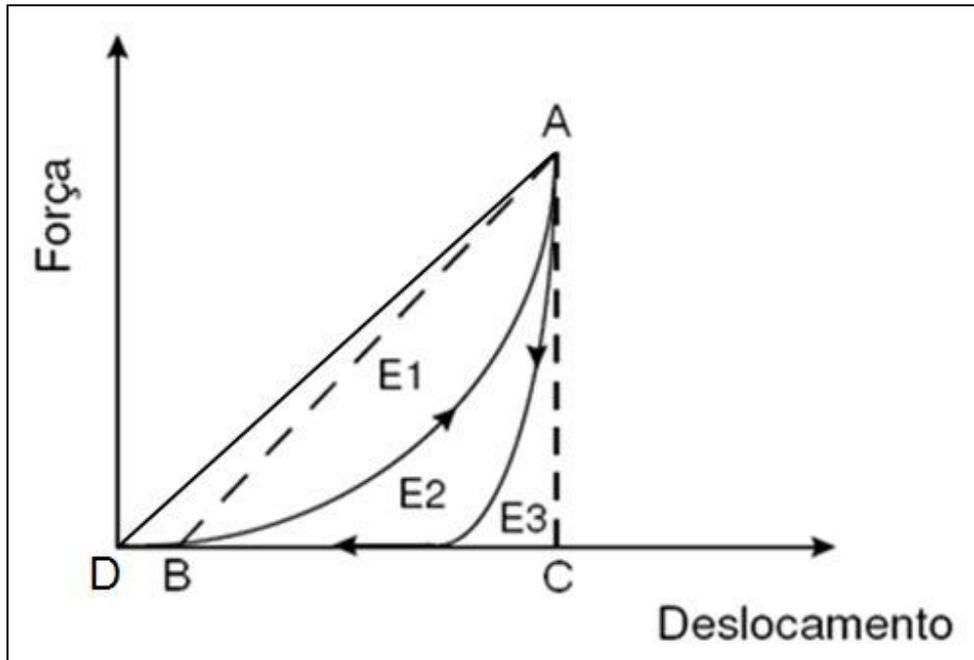


Figura 7 - Curva força x deslocamento

(Adaptado de: SOARES; PETROVICK, 1999).

Neste caso, a área total do gráfico (ABC – figura 7) corresponde à energia gasta, sendo E1 a energia gasta para o empacotamento e rearranjo simples das partículas, E2 a energia gasta para formação do comprimido e E3 a energia decorrente da recuperação elástica (SOARES; PETROVICK, 1999). Stamm e Mathis (1976) propuseram a seguinte fórmula (equação 1) para cálculo da plasticidade, onde um valor de plasticidade perto de 100 se refere à deformação plástica durante a compressão.

$$PI (\%) = E2 / (E2 + E3) \times 100$$

Equação 1 - Plasticidade

De forma similar pode-se calcular a recuperação elástica (ER) pela fórmula (equação 2) proposta por Armstrong and Haines-Nutt (1974), onde t1 é a espessura mínima da camada de pós no punção e t2 é a espessura do comprimido após a recuperação.

$$ER (\%) = [(t_2 - t_1) / t_1] \times 100$$

Equação 2 - Recuperação elástica

A compreensão plena destes comportamentos e como eles são impactados pelo processo produtivo acrescidos da escolha dos excipientes, são ferramentas de extrema importância para prevenir erros e problemas na formulação em desenvolvimento.

4.4. Granulação

A correta produção de formas farmacêuticas sólidas passa pelo conhecimento das características dos pós que compõem a mesma (SANTL *et al*, 2011). Tais características irão ditar o comportamento da formulação em um processo de compressão ou mesmo de encapsulamento, visando gerar comprimidos uniformes e dentro das características desejadas.

Dentre as operações unitárias envolvidas no desenvolvimento de uma fórmula farmacêutica em escala industrial, a granulação é um dos mais largamente utilizados e um dos mais importantes na fabricação de formas farmacêuticas sólidas. Este processo de aglomeração contínuo tem papel importante na indústria farmacêutica dada suas diversas vantagens. Dentre as razões para se utilizar a granulação como uma das etapas de uma formulação estão a prevenção da segregação dos pós que constituem uma mistura e o melhoramento das características de fluidez e de compactação (RANA, 2011).

De acordo com Miller (2005), o processo de granulação como utilizado na indústria farmacêutica tem suas raízes em tempos remotos, a exemplo da prática de enrolar pós medicinais em mel ou açúcar para que pudessem ser administrados. O termo granulado deriva da palavra latina “granulatum” que significa “em formato de grão”. Os atributos desejados do grânulo são controlados pela combinação de formulação e processo.

A granulação é basicamente qualquer processo que visa reunir pequenas partículas em aglomerados maiores e permanentes, nas quais a partícula original pode ser identificada (MILLER, 2005).

Outra definição na indústria farmacêutica refere-se ao ato ou processo no qual partículas em pó primárias são agregadas para formar entidades multiparticuladas maiores chamadas grânulos (RANA, 2011). O material granulado pode ser obtido pelo aumento de partículas primárias ou pela redução de tamanho de material seco compactado.

Com a evolução das técnicas de fabricação de comprimidos e cápsulas, a necessidade de melhoria dos processos de granulação também se fez necessária, dado o aumento de velocidade dos novos equipamentos, demandando cada vez materiais granulados de melhor qualidade e previsibilidade.

4.4.1. Granulação a Seco

Os processos de granulação utilizados na indústria farmacêutica se dividem basicamente em dois grandes tipos de processos, os processos secos onde nenhum tipo de líquido é utilizado para formação dos grânulos, e os processos chamados úmidos onde algum tipo de líquido é utilizado durante o processo de granulação para viabilizar a formação dos grânulos (MILLER, 2005).

A granulação a seco foi criada por volta do século 19 para a indústria de briquetes de carvão (SHENYUA, 2012) sendo posteriormente adaptada para diversas outras finalidades. Tal processo tem por finalidade gerar grânulos maiores e de tamanhos padronizados, a partir de grânulos menores ou pós finos, de forma que possam ser manuseados e escoados de forma adequada e previsível (WU *et al*, 2010).

Apesar da compressão direta dos pós que constituem uma formulação ser possível, o crescente aumento da velocidade dos equipamentos de compressão, chamados de compressoras, e as variações inerentes de formulações de

comprimidos de baixa dosagem, levaram cada vez mais à necessidade de incluir a etapa de granulação nas formulações sólidas orais (MILLER, 2005).

Ambos os tipos de granulação oferecem benefícios específicos e suas utilizações devem ser avaliadas caso a caso, a depender da aplicabilidade, da facilidade de utilização e da formulação envolvida. Dentre os benefícios podemos citar o aumento da uniformidade da formulação, a densificação do material, as melhorias das taxas de fluxo do material em máquina, a redução da formação de pó e a melhoria da aparência da formulação.

Bacher e colaboradores (2007) relatam em seu estudo comparativo entre granulação seca e úmida que a granulação a seco/ compactação por rolos produz grânulos irregulares com maior densidade do que a tradicional granulação úmida e todos os grânulos apresentam propriedades de fluxo que permitem compressão em compressora rotativa.

Quando comparada com a granulação úmida, a granulação a seco oferece alguns benefícios como, por exemplo, a ausência do processo de secagem e a possibilidade de sua utilização em matérias primas sensíveis ao calor e à umidade (AUSTIN,2013). Kleinebudde (2004) enumera algumas das vantagens do processo de granulação a seco por compactação de rolos como a ausência de água ou outros solventes orgânicos, a facilidade de automação do processo e, também ao fato de ser facilmente elevado à escala industrial.

Pouco tem sido escrito sobre a granulação a seco na indústria farmacêutica, considerando que seu uso foi iniciado nos anos 40 e com crescimento mais acentuado nos anos 50 e 60 (MILLER, 2005).

O crescente número de novos ingredientes farmacêuticos ativos que vêm surgindo ao longo dos últimos anos e a impossibilidade de estes ingredientes ativos passarem por processos de secagem por instabilidade térmica trouxe a necessidade de desenvolver processos produtivos que não incluam a etapa de aquecimento.

A formação do grânulo pelo processo de granulação a seco depende de altas pressões, tipicamente entre 30 e 70 bar, o que favorece a agregação do material particulado por meio de forças de ligação desenvolvidas pelo contato direto entre as superfícies das partículas que irão gerar o grânulo (MILLER, 2005).

Dentre as diferentes maneiras de gerar grânulos a partir de uma formulação farmacêutica, a granulação a seco por compactação por rolos é uma das técnicas mais utilizadas e de escolha no caso de princípios ativos sensíveis, ou ainda em formulações, onde algum dos componentes envolvidos tem um baixo ponto de ebulição e não suportariam um processo de secagem (BINDHUMADHAVAN, 2005).

O aumento constante de escala na indústria farmacêutica mundial, bem como a necessidade do aumento das taxas de produtividade e das boas práticas de manufatura faz com que os processos de fabricação tenham que ser cada vez mais confiáveis, controláveis e com menor quantidade de etapas. Tais necessidades podem ser alcançadas pelo aumento do controle sobre o processo de granulação a seco por compactação por rolos (MILLER, 2005).

4.4.2. Compactador de rolos

O princípio funcional da granulação a seco por compactação por rolos consiste em fazer passar o pó que se deseja compactar por entre dois rolos de compactação, utilizando a gravidade ou um parafuso de alimentação (Figura 8). A fricção entre o pó que se deseja granular e os rolos de compactação transporta o pó para o centro da região entre os dois rolos de compactação.

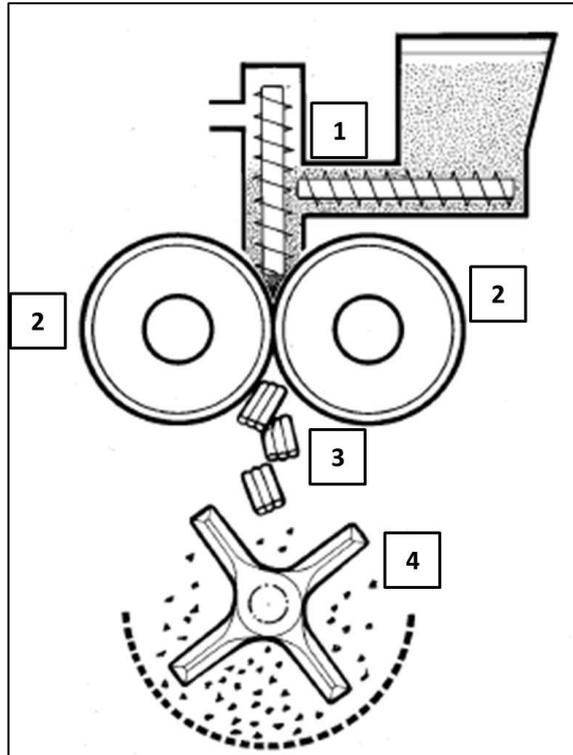


Figura 8 - Desenho de um compactador de rolos

1 – sistema de alimentação por rosca sem-fim 2- rolos 3- material pós compactação 4- material granulado (Fonte: adaptado de FITZPATRICK COMPANY, disponível em http://www.fitzmill.com/assets/files/documents/Fitzpatrick_Roll_Compaction.pdf, acesso em 19/06/2016)

O material compactado é transformado em lâminas ou fitas (*ribbons*), que por sua vez serão transformadas em pequenas porções deste mesmo material (grânulos) por moinhos, que podem ser de diversos tipos, dependendo do tipo de grânulo que se deseja obter. O espaço entre os rolos é dividido em 3 diferentes regiões sendo (Figura 9) 1 a zona de alimentação ou região “SLIP”, 2 a zona de compactação e 3 a zona de extrusão. A transição entre a zona de alimentação e a zona de compactação é chamada de zona NIP (α) (KLEINEBUDDÉ, 2004; BINDHUMADHAVAN, 2005).

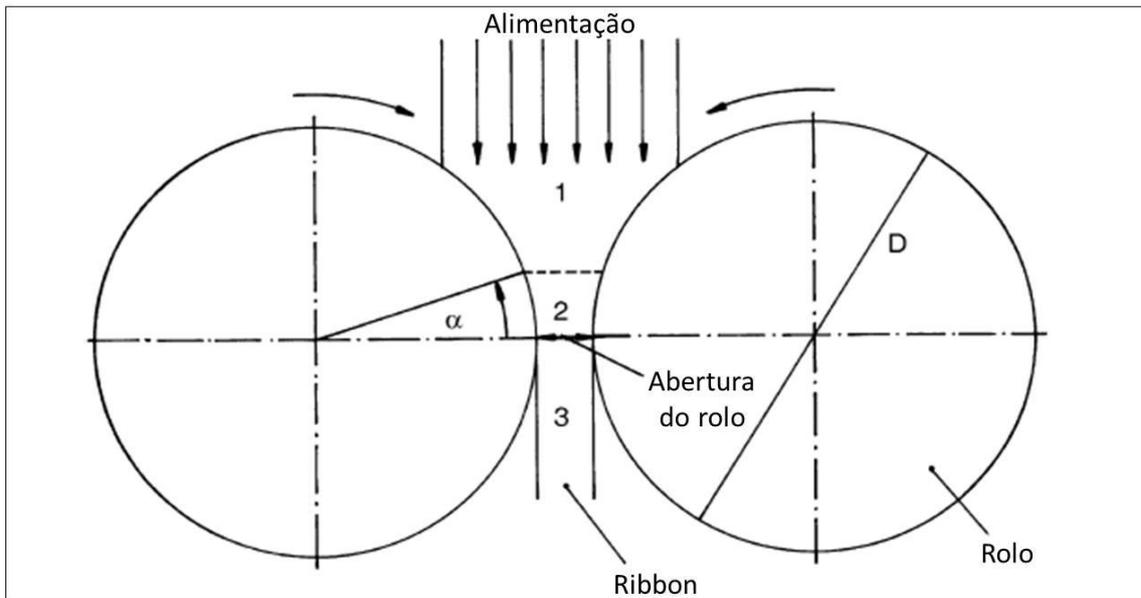


Figura 9 - Desenho esquemático do processo de granulação por compactação por rolos. (1) zona de alimentação, (2) zona de compactação, (3) zona de extrusão. D é o diâmetro do rolo e α é o ângulo que determina a zona NIP.

Fonte: adaptado de Kleinebudde (2004)

Para um processo bem sucedido os seguintes parâmetros são descritos:

- suprimento adequado de material na zona NIP;
- o pó que entra na zona de NIP deve ser completamente transportado para a parte mais estreita do espaço entre os cilindros;
- a pressão de compactação deve ser distribuída o mais uniformemente possível pela massa no espaço da zona NIP;
- a desaeração deve ser adequada e eficientemente distribuída antes da zona NIP.

4.4.3. Teoria da compactação por rolos

A simplicidade conceitual e o baixo custo operacional fazem a compactação por rolos ser um método de aglomeração por pressão muito popular (ROMAN *et al*, 2003). A teoria da compactação por rolos descreve que as forças de ligação em um agregado seco (grânulo) são de extrema importância para a característica final do granulado, como fluidez, integridade, friabilidade, densidade, compressibilidade e

tamanho (MILLER, 2005). A formação da ligação entre o particulado é essencial para a formação do grânulo e geralmente acontece na seguinte ordem:

1. rearranjo do particulado;
2. deformação da partícula;
3. fragmentação da partícula;
4. ligação da partícula.

O material é empurrado para entre os rolos e contra a superfície dos rolos onde ocorre a densificação do material por rearranjo. Inicialmente o ar abandona os espaços vazios e as partículas começam a ficar mais unidas, o que aumenta a densidade do pó.

A deformação das partículas aumenta com o aumento das forças de compressão. Esta deformação aumenta os pontos de contato entre as partículas, onde ocorre a ligação, e é classificada como deformação plástica (Miller, 2005). A fragmentação das partículas ocorre logo após, em elevadas forças de compressão, o que proporciona diversos novos sítios de ligação (com área superficial aumentada). A ligação entre as partículas ocorre quando a deformação plástica e a fragmentação ocorrem. A explicação para tal fato se dá por ligações de van der Waals (MILLER, 2005).

Os desenhos dos equipamentos agregaram várias melhorias ao longo do passar dos anos. Dentre estas melhorias pode-se citar a desaeração por vácuo, que melhora a densidade do material e, conseqüentemente, sua transferência no equipamento (MILLER, 1994). As roscas tipo sem fim em ângulos horizontais e verticais (Figura 10) auxiliam na alimentação constante através dos rolos, principalmente no caso de pós com baixa fluidez.

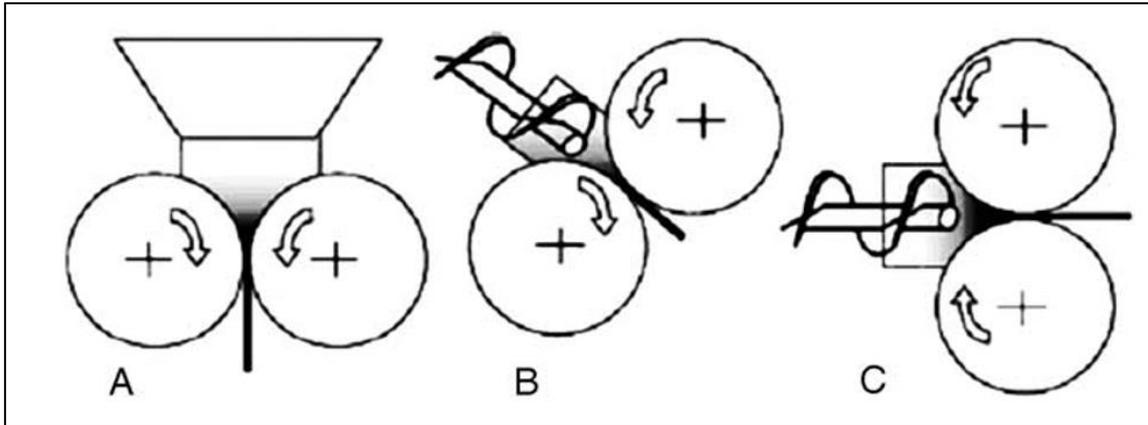


Figura 10 - Possíveis configurações para o sistema de alimentação. No exemplo (A) a alimentação é vertical, em (B) a alimentação é em ângulo e em (C) a alimentação é horizontal.

Fonte: adaptado de Kleinebudde (2004)

A literatura descrevem tentativas de correlacionar os parâmetros de processo de compactação e o resultado obtido (KLEINEBUDDE, 2003; QIU *et al*, 2009; RAMBALI *et al*, 2001). Desenhar um modelo para a compactação por rolos tem sido desafiador por diversos motivos como o comportamento complexo dos pó, condições de fricção adversas na interface rolo/pó além das dificuldades experimentais em mensurar esta fricção, e a geometria do equipamento na zona de alimentação (CUNNINGHAM, 2003). Heckel descreveu a compactação dos pó de forma análoga à uma reação química de primeira ordem sendo os pó os reagentes e a densificação do material o produto e desenvolveu uma relação matemática (equação 3) que explicava o comportamento de compactação de um dado pó.

$$\ln(1/1 - D) = KP + \ln(1/1 - D_0)$$

Equação 3 - Equação de Heckel

Onde D é a densidade relativa do pó, D₀ é a perda relativa de densidade à pressão 0, P é a pressão aplicada, 1- D é a fração do poro (espaço entre os grãos do material), e K é a constante de proporcionalidade.

O primeiro modelo complexo que permitiu prever o comportamento do material durante a compactação por rolos foi descrito por J. R Johanson em meados de 1960, fornecendo um método para calcular o ângulo de NIP (α) e a pressão

distribuída nos rolos. Seus cálculos determinaram a distribuição da pressão acima e na zona NIP (ROMAN *et al*, 2003). Ele ainda postulou que ângulo do NIP não depende da magnitude da força do rolo ou do diâmetro do mesmo, mas sim da natureza do material a ser compactado (MILLER, 2005).

4.5. Planejamento Experimental

O uso de ferramentas estatísticas e matemáticas na indústria farmacêutica vêm aumentando com o passar dos anos. Ferramentas muito empregadas nas indústrias como FMEA (Análise de Modo e Efeito de Falhas – *Failure Mode and Effect Analysis*) e CEP (Controle Estatístico de Processo) vêm auxiliando os profissionais que atuam nesta área a otimizar seus processos e diminuir custos.

Por vezes, experimentos são necessários para analisar um determinado processo e retirar dele informações acerca dos parâmetros ótimos de operação. De forma geral, estes experimentos são utilizados para estudar a performance de um processo ou sistema que invariavelmente apresentam fatores de entrada e fatores de saída, sob influencia de fatores controláveis e não-controláveis (Figura 11). A análise de um processo complexo requer a identificação de atributos de saída, a qualidade que caracteriza o produto do processo em questão e os fatores que podem estar relacionados a estes atributos (MONTGOMERY, 2013).

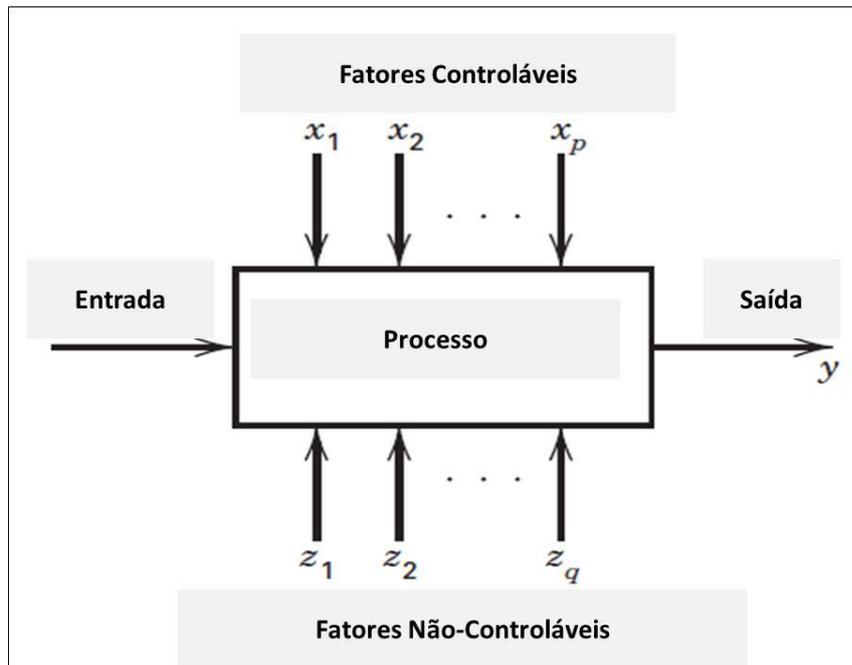


Figura 11 - Modelo geral de processo ou sistema

Fonte: adaptado de Montgomery (2013)

Contudo, a tradicional estratégia de alteração de um fator por vez (análise univariável) não é uma estratégia eficiente, tampouco viável economicamente e, considerando os crescentes custos dos experimentos, uma estratégia racional de experimentação se faz necessária (KINCL *et al*, 2005).

O planejamento de experimentos (D.O.E, da sigla em inglês de *Desing of Experiments*) é uma ferramenta que vem sendo muito utilizada para otimizar a experimentação e melhoria de processos. É uma ferramenta multivariável no mundo da ciência para a melhoria de processos e produtos. Para Montgomery (2013), a aplicação das técnicas de planejamento de experimentos no início do desenvolvimento de produtos pode levar às seguintes vantagens:

- Melhores rendimentos de processo
- Redução de variabilidade e maior conformidade com os parâmetros do produto almejados
- Redução no tempo de desenvolvimento
- Redução de custos totais

O planejamento experimental visa determinar quais variáveis (X) tem maior influência na resposta (Y), determinar o melhor valor de X que influencia em Y, de modo que Y esteja mais próximo do desejado ou que apresente pequena variabilidade ou minimize os efeitos não-controláveis.

4.5.1. Análise fatorial

Diversos experimentos envolvem o estudo de dois ou mais fatores. A análise fatorial é amplamente usada em experimentos envolvendo vários fatores onde é necessário estudar o efeito conjunto dos fatores na resposta de interesse. Uma análise fatorial é quando em cada corrida ou replicata de um experimento, todas as possíveis combinações de níveis são testadas (MONTGOMERY, 2013). O efeito de um fator é a mudança na resposta produzida pela alteração dos níveis do fator. No exemplo abaixo (Figura 12) ambos os fatores (A e B) do experimento têm 2 níveis (maior e menor ou + e -).

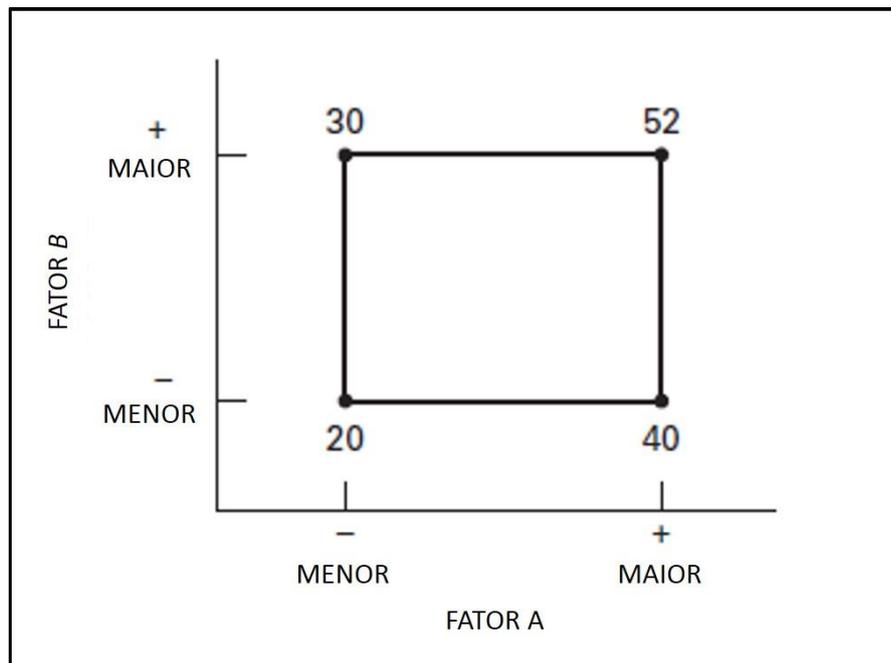


Figura 12 - Exemplo de experimento com 2 fatores e 2 níveis. Neste exemplo o fator A (eixo horizontal) e o fator B (eixo vertical) têm seus valores máximos e mínimos representados (*High* e *Low*). A resposta de interesse é demonstrada com valores diferentes em cada situação

(Fonte: Montgomery, 2013)

Em alguns experimentos, a diferença na resposta entre os níveis de um fator não é a mesma em todos os níveis do outro fator a esse fenômeno dá-se o nome de interação (figura 13), onde o efeito de um fator em estudo depende do nível escolhido do outro fator (MONTGOMERY, 2013).

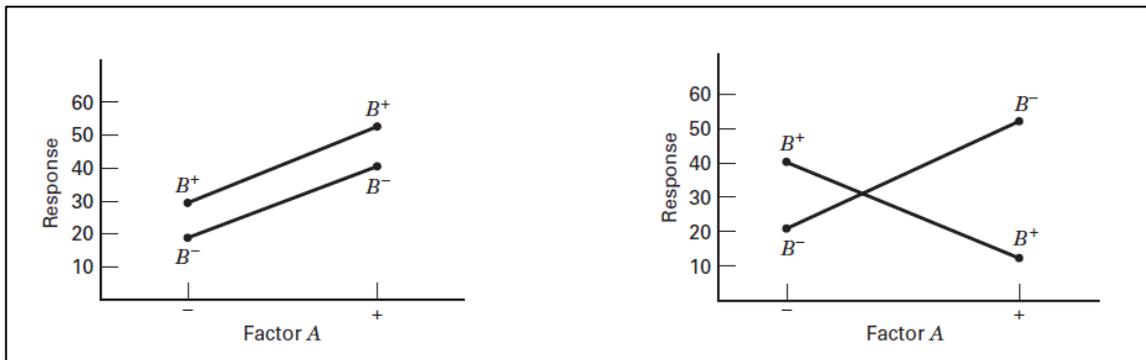


Figura 13 - Exemplo de experimento sem interação (esquerda) e com interação entre os fatores (direita)

(Fonte: Montgomery, 2013)

A análise fatorial é considerada de maior eficiência para a análise de sistemas onde existe a influência de variáveis de processo individuais (ACHARYAA, 2014). A análise fatorial traz diversas vantagens ao estudo uma vez que diminui o número de experimentos necessários e considera as interações presentes, evitando conclusões equivocadas, além de permitir que os efeitos da alteração de um fator sejam estimados a diversos níveis de um outro fator, permitindo conclusões válidas para uma diversa gama de experimentos (MONTGOMERY, 2013). Neste trabalho a análise fatorial foi utilizada como ferramenta para estudar as influências dos fatores analisados nas respostas de interesse.

5. MATERIAL E MÉTODOS

5.1. 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 – 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.
- Medidor de densidade Erweka – Modelo SVM 22.
- Compactador de rolos Vector Freund – modelo TF Mini
- Moinho Cônico Quadro Comil
- Granulometro Produtest-MOD Granutester
- Erweka tapped density tester MODELOSVM222

5.2. Insumos

- Celulose Microcristalina tipo 102 Lote: 145002919, Fabricante: Blanver Farmoquímica Ltda
- Amido de milho Lote: 21434, Fabricante: Cargil
- Amido de milho totalmente pré-gelatinizado Lote: 777962, Fabricante: Ingredion Incorporated
- Amido de milho parcialmente pré-gelatinizado Lote: IN523619, Fabricante: Colorcon do Brasil
- Dioxido de silício colidal Lote: 3818564 Fabricante: Cabot GmbH
- Estearato de magnésio: Lote: 808571, Fabricante: Valdequímica Produtos Químicos Ltda

5.3. Metodologia

O presente estudo seguiu um fluxo de trabalho conforme apresentado na figura 15 que consistiu inicialmente na escolha dos excipientes. Para tanto, considerou-se a relevância destes excipientes para o desenvolvimento de medicamentos sólidos orais. Em seguida, experimentos prévios foram executados no equipamento compactador de rolos a fim de determinar quais parâmetros de avaliação seriam considerados. Uma vez determinados os parâmetros, uma formulação placebo foi escolhida para servir de base para os experimentos. A formulação escolhida para desenvolver o estudo foi uma mistura 1:1 de celulose microcristalina 102 e o excipiente a ser estudado, sendo considerados 3 tipos diferentes, conforme segue abaixo:

- amido de milho;
- amido de milho parcialmente pré-gelatinizado;
- amido de milho totalmente pré-gelatinizado.

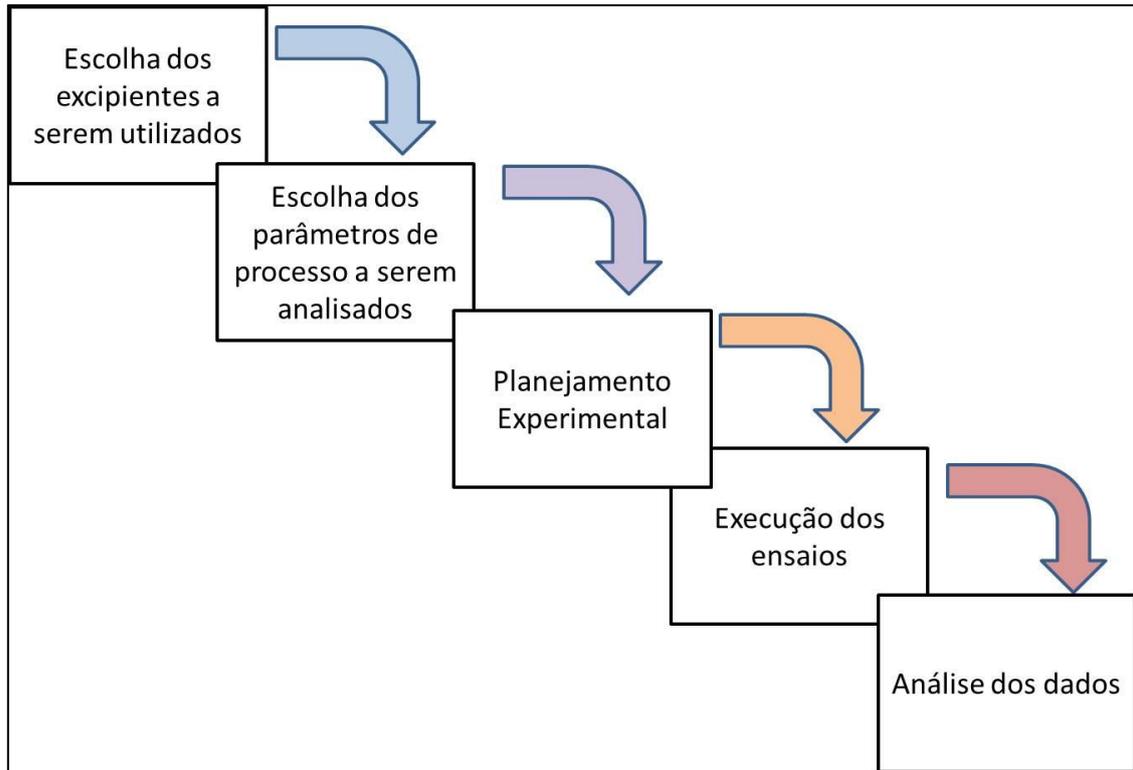


Figura 14 - Fluxograma de trabalho

Em cada uma das formulações existiram sempre 4 excipientes, sendo 3 deles mantidos fixos em todos os experimentos: o estearato de magnésio (lubrificante) na concentração de 0,25%, o dióxido de silício coloidal (promotor de fluxo) na concentração de 0,5% e celulose microcristalina 102 na concentração de 49,5%, e um deles, o amido de milho, avaliado em 3 diferentes formas. A combinação acima foi escolhida por se tratar de um conjunto de excipientes de vasto uso na indústria farmacêutica e no desenvolvimento de comprimidos. Deve-se ressaltar que o dióxido de silício coloidal foi adicionado aos lotes imediatamente antes do processo de compressão, misturado em misturador em “V” por 10 minutos.

Todos os experimentos foram realizados no Laboratório de Tecnologia Farmacêutica (LTF) de Farmanguinhos/Fiocruz. Documentos padrão de execução de experimentos (RELEXP, Relatório de Experiência) foram desenvolvidos a fim de registro dos experimentos. Cada um dos experimentos teve um número próprio atribuído. Os experimentos seguiram os processos descritos abaixo (Figura 16).

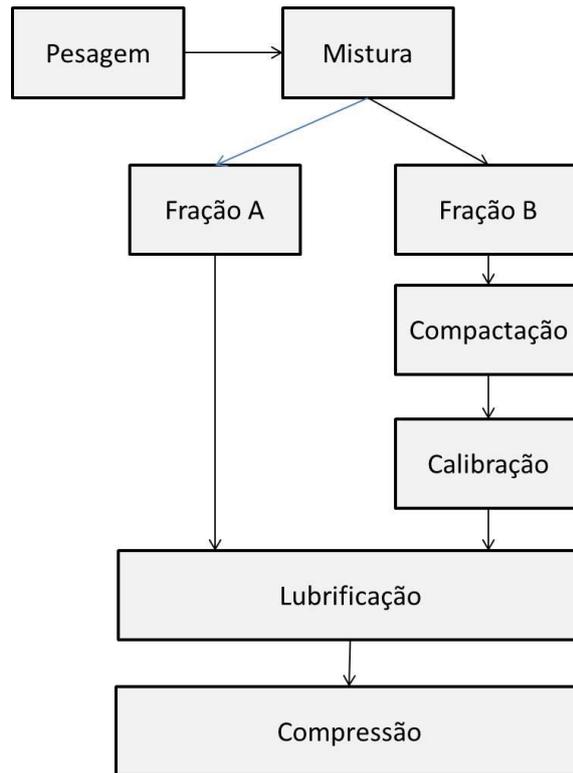


Figura 15 - Fluxograma de processos dos experimentos

Mistura: Após a pesagem dos insumos, os mesmos foram encaminhados para o processo de mistura em misturador em “V” por 15 minutos a 16 rpm. Nesta fase todos os insumos exceto o estearato de magnésio são adicionados ao equipamento.

Fracionamento: Após o processo de mistura o lote é dividido em duas frações, sendo nomeadas fração A e fração B. A fração A foi levada à lubrificação e, posteriormente, comprimida. O objetivo deste procedimento é possibilitar comparar os lotes compactados aos lotes não compactados, gerando dados adicionais à pesquisa. A fração B foi enviada para o processo de compactação/granulação a seco no compactador de rolos.

Compactação/Granulação a seco: O material foi compactado em compactador de rolos modelo laboratorial marca Freund-Vector

Calibração: Etapa normalmente realizada após a granulação. A calibração do material compactado foi realizada no moinho Quadro Comil com malha de 1,038mm de abertura.

Lubrificação: Mistura por 10 minutos com o estearato de magnésio previamente pesado.

Compressão: ambas as frações A e B foram levadas 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 175 mg. As forças de compressão alvo para todos os lotes foram de 15 KN.

5.3.1. Compressora Fette 102i

A compressora Fette 102i (figura 17) é um equipamento desenvolvido para fins de desenvolvimento galênico para ser utilizado por indústrias farmacêuticas e demais laboratórios afins e guarda grande semelhança entre os equipamentos utilizados na produção em escala industrial.



Figura 16 - Compressora rotativa Fette 102i.

Seu princípio de funcionamento é similar ao de todas as compressoras rotativas. Contudo, este equipamento possui diversos sensores que permitem um monitoramento específico frente a determinados parâmetros que são de grande relevância para o entendimento do processo de deformação dos pós. Adicionalmente, permite um controle refinado sobre diversos parâmetros do processo de compressão, evitando-se extrapolações inaceitáveis. Abaixo são listados os parâmetros controlados pelo equipamento.

A figura 18 exemplifica a tela de controle do equipamento onde é possível determinar os valores desejáveis destes parâmetros e permite, em modo de ajuste, confirmar a relação destes parâmetros com valores alvo de dureza e peso do comprimido, antes de colocar o equipamento em modo de produção, onde os parâmetros pré-determinados serão mantidos pelo equipamento.



Parâmetro	Teórico	Real	Parâmetro	Teórico	Real
1 Comprim./hora (x1000)	5,0	5,0	18 Alt. Cil. Comp. Princ. (mm)	1,68	1,68
2 Velocidade Rotor (rpm)		14	19 Alt. Cil. Pré-compr. (mm)	3,00	3,00
3 Velocidade F-O-M (rpm)	15	15	20 Penetr. Compr. Princ. (mm)	2,00	2,00
4 Força Máx. Punção (kN)	24,5	0,0	21 Penetr. Pré-compr. (mm)	2,00	2,00
5 Força C. Princ. VM (kN)	15,6	15,3	22 Peso Médio (mg)	175,0	0,0
6 Prof. Enchimento (mm)	5,48	5,46	23		
7 Força C. Princ. VM Máx(%)	12,0		24		
8 S-rel.Força C.Princ. (%)	10,0	3,3	25		
9 S-rel.Máx Força C.Pr (%)	12,0		26		
10 Valor Indiv.Lim. Sup.(%)	25,0	0,0	27		
11 Valor Indiv.Lim. Inf.(%)	25,0	0,0	28		
12 Valor Indiv.Lim. Máx.(%)	30,0	0,0	29		
13 Força Pré-compr.VM (kN)	1,1	1,1	30		
14 Produção Aceita (x1000)	0,00	0,05	31		
15 Produção Rejeitada (un)		292	32 Circuito Controle (0/1/2/3)	1	1
16			33 Ativar Rejeição (1/2/3/4)	0	0
17			34 Desempoeirador (rpm)	60	0

Parâmetro 18 Nível de Operação 9

F1 Ajuda F2 Menu F3 Parâmetros F4 Relatórios F5 Gráficos F6 Ajustes F7 Imprimir

Figura 17 - Exemplo da tela do equipamento mostrando a lista de parâmetros de controle.

Neste estudo os parâmetros utilizados nos lotes compressão direta e nos lotes fabricados por compactação/granulação a seco, foram os mesmos.

- Parâmetro 1 = Comprimidos/hora: velocidade desejada do equipamento medida em comprimidos/hora.

- Parâmetro 2 = Velocidade do rotor: velocidade do rotor em rotações por minuto (RPM).
- Parâmetro 3 = Velocidade do F-O-M: velocidade do sistema de distribuição de pó chamado de fillomatic ou F-O-M.
- Parâmetro 4 = Força máxima do punção: Força máxima a qual o punção deve ser submetida, um valor especificado pelo fabricante e caso excedido pode levar a danificar o ferramental.
- Parâmetro 5 = Valor médio da força de compressão principal: força de compressão principal desejada.
- Parâmetro 6 = Profundidade de enchimento: determina a quantidade do material que será comprimida. Parâmetro essencial para 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 avaliá-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 de 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.

5.3.2. Gráficos da compressora Fette 102i

Durante o processo de compressão, diversos gráficos são gerados pelo equipamento e seus conjuntos de sensores. Tais informações são essenciais para que se possa fazer uma análise completa e mais abrangente do lote em questão. Dentre os dados possivelmente obtidos, o gráfico de 100 forças individuais (figura 19) permite visualizar as forças de compressão principal, pré-compressão e ejeção do conjunto de 6 punções e desta forma avaliar se existe alguma discrepância. De forma similar, o gráfico exemplificado na figura 20 mostra estas mesmas forças plotadas em um único gráfico e diferenciadas por cada um dos 6 punções. Quando

não existir uma discrepância grande entre os valores considera-se que o processo está sob controle ao passo que grandes diferenças entre os punções pode significar má lubrificação em algum dos punções ou mesmo sinalizar um fluxo ruim do material (pó ou grânulo) utilizado.

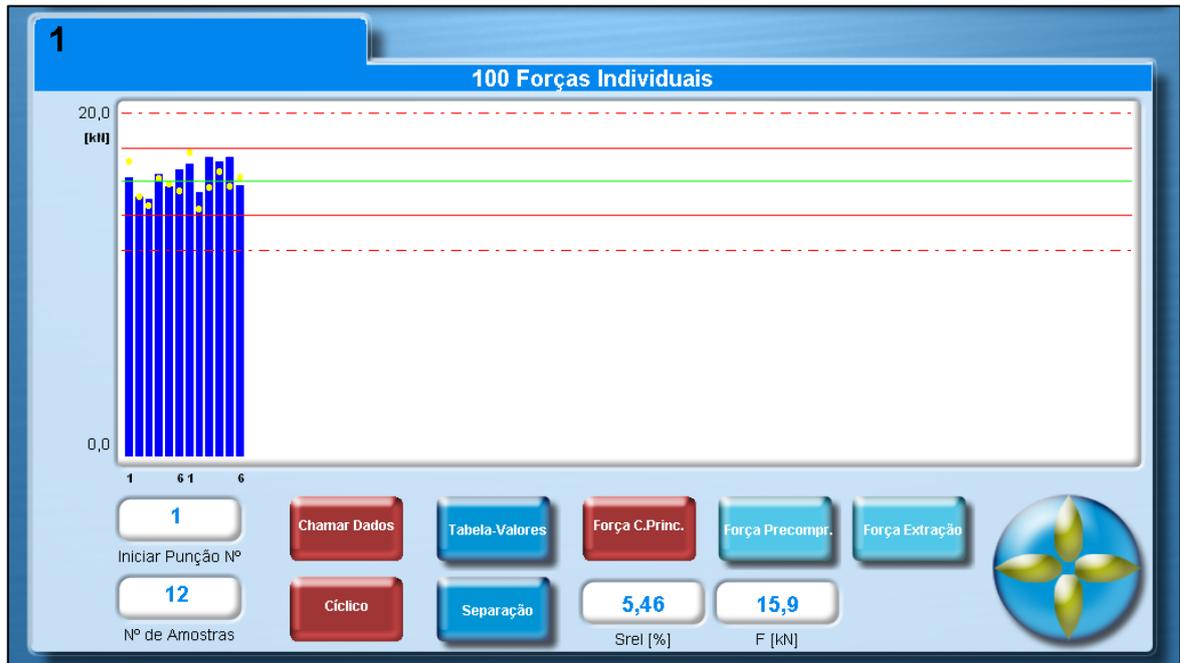


Figura 18 - Exemplo de gráfico de 100 forças individuais

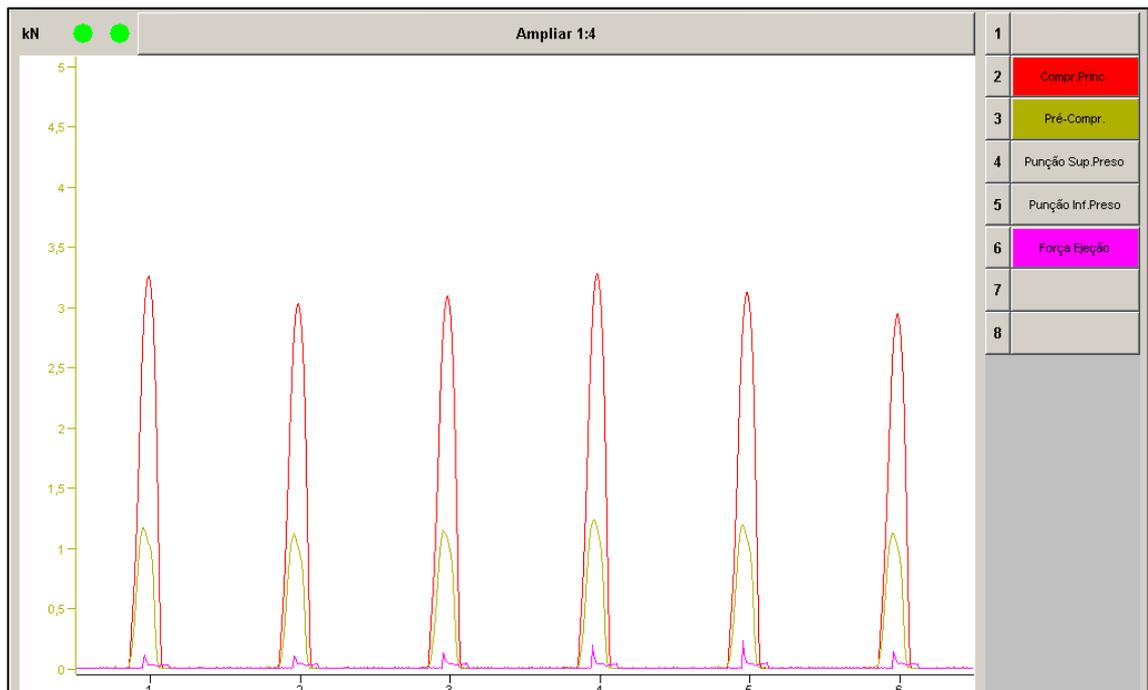


Figura 19 - Exemplo de gráfico de forças de compressão principal, pré-compressão e força de ejeção.

Adicionalmente, o sistema da compressora Fette também dispõe do *software Galenic* que mostra o trabalho total exercido pelos punções em todo o ciclo de compressão, o que nos permite avaliar, dentre outras questões, o trabalho total exercido para a compressão. Um exemplo do tipo de gráfico possível de ser plotado está demonstrado na figura 21. Com ele é possível avaliar o trabalho total exercido para o punção, perda de trabalho, avaliar o caminho do punção desde o início da compressão até a extração do comprimido, entre outros dados. Este gráfico mostra basicamente 3 representações sendo elas o gráfico de sentido-força, gráfico ângulo-força e gráfico sentido-ângulo.

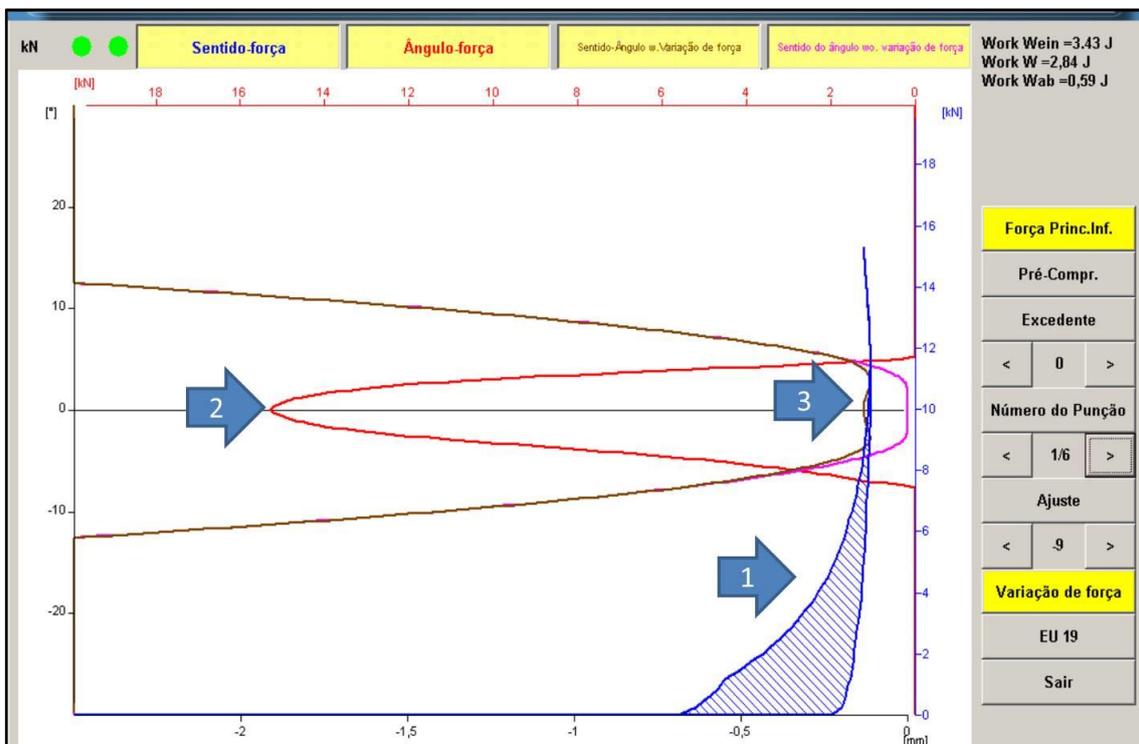


Figura 20 - Exemplo do gráfico obtido com o software GALENICO e a indicação dos 3 tipos de gráficos 1- Sentido-Força, 2- Ângulo-Força e 3 – Sentido-ângulo

A Figura 21 mostra em detalhe o gráfico sentido-força que mostra os trabalhos existentes durante a compressão. Nele podemos ver o aumento gradativo de força que se inicia em A e vai até o ponto B, sendo este o ponto da força máxima de compressão. Seguindo a lógica sequencial, logo em seguida, entra em declínio indo até o ponto D, o que mostra o punção saindo da matriz, a parte achurada do gráfico (E2) representa o trabalho efetivo realizado e que irá permanecer no comprimido. O triângulo formado pelos pontos ABD é o trabalho total. A área E1

corresponde ao trabalho utilizado para o simples empacotamento das partículas e para superar o atrito com a parede da matriz.

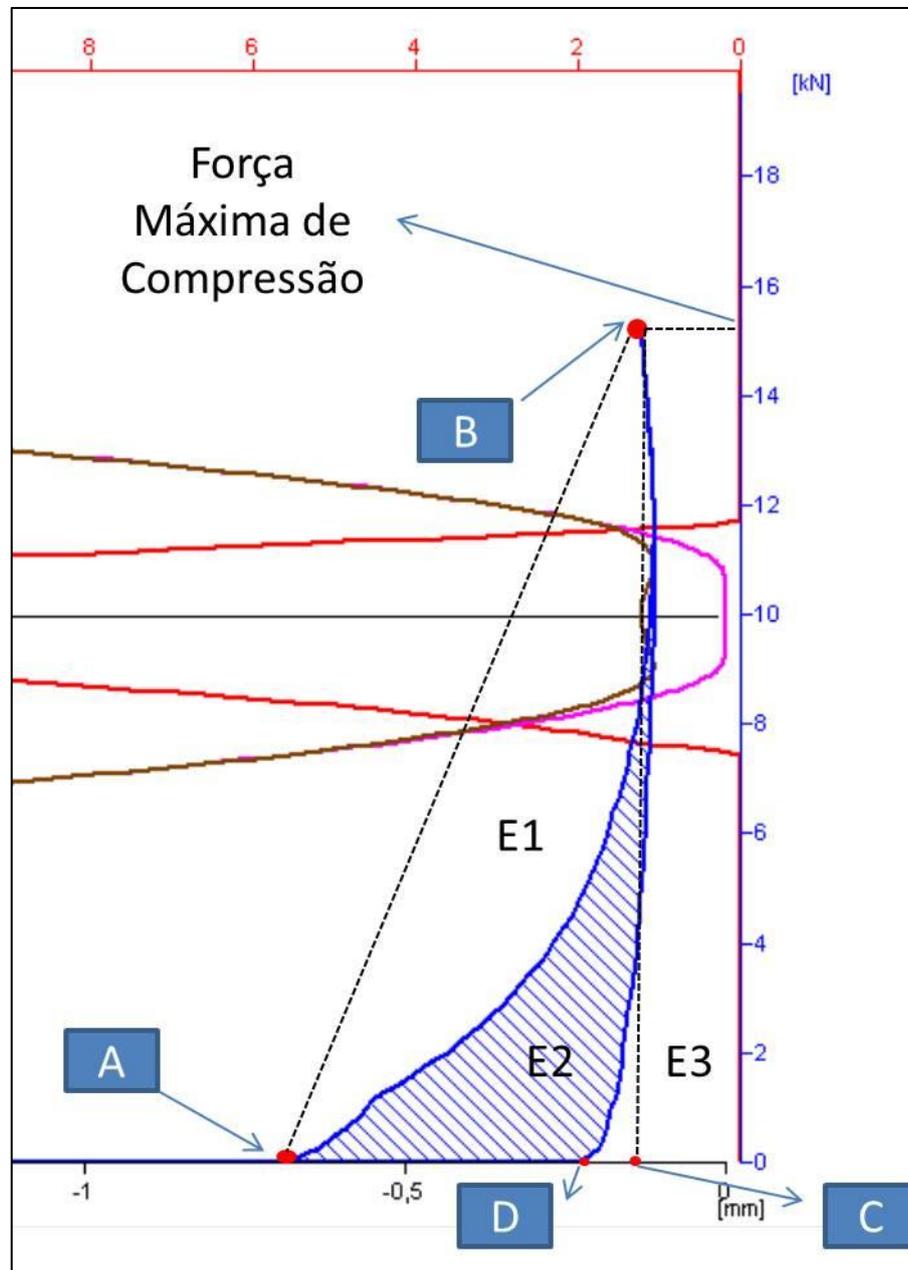


Figura 21 - Detalhe do gráfico Sentido-Força

O triângulo formado pelos pontos ADC (área E3) corresponde ao retorno elástico, ou seja, o trabalho de retorno do material após o ápice da compressão e é o trabalho resultante da expansão do material.

O gráfico ângulo-Força (Figura 22) se relaciona com o ângulo em que o punção está em contato com o rolo de compressão, sendo que o ângulo 0° (escala à esquerda) é alcançado quando o punção atinge exatamente o centro do rolo de compressão.

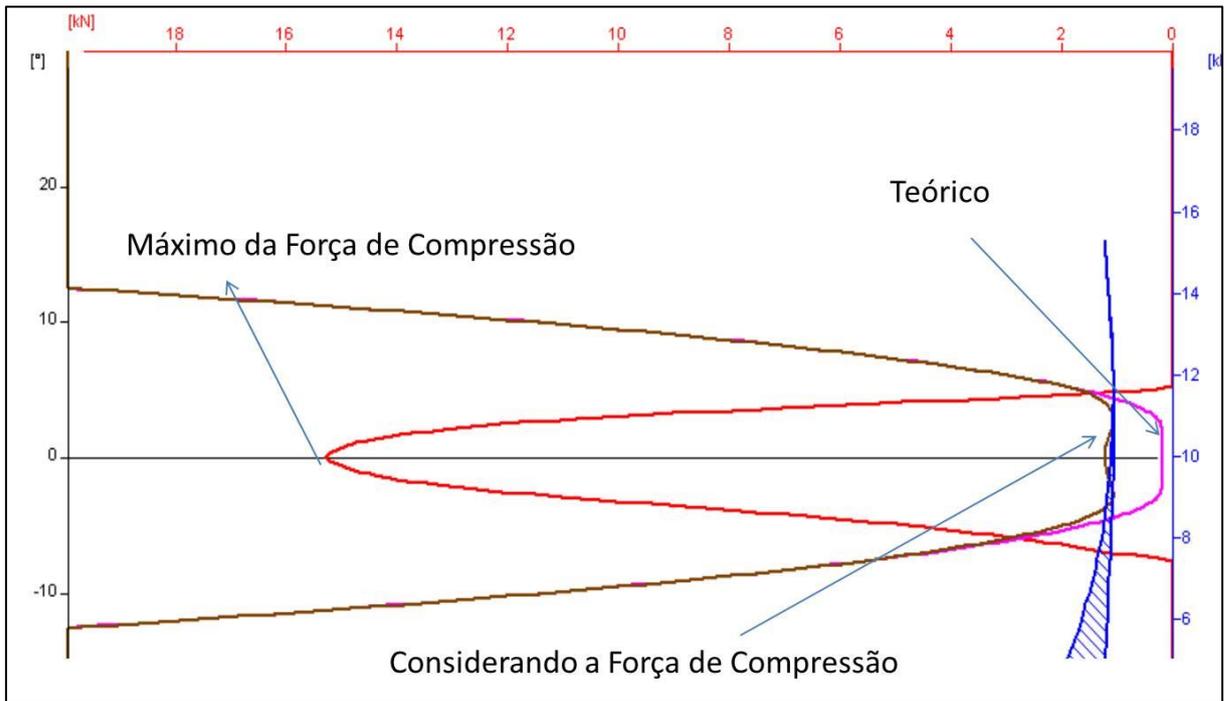


Figura 22 - Detalhes dos gráficos de ângulo-Força e Sentido-Ângulo

Já os gráficos de Sentido-Ângulo por sua vez mostram o deslocamento do punção, considerando ou não a força aplicada. O gráfico teórico mostra o caminho do punção como se a compressão não houvesse ocorrido, já o gráfico que considera a força de compressão mostra uma diferença entre o gráfico teórico, tal diferença é uma outra forma de avaliar o retorno elástico do material comprimido. Ambos começam no canto inferior esquerdo do gráfico, momento em que o punção encosta no rolo de compressão.

Durante a execução dos ensaios na compressora Fette 102i os gráficos apresentados foram analisados a fim de identificar possíveis anomalias no processo de compressão. Os dados gerados pelos sensores do equipamento foram salvos para análise que aqui será apresentada na discussão dos resultados.

5.4. Planejamento Experimental

Os experimentos foram propostos e planejados utilizando o *software* Design Expert Versão 9.0.0 da Stat-Ease. O estudo considerou os seguintes fatores no processo de granulação a seco: a alteração do tipo de amido com uma das variáveis da formulação e a velocidade do rolo e a pressão de compressão do rolo como sendo as outras duas variáveis de processo. Os experimentos planejados estão descritos na tabela 1 utilizando a metodologia de análise fatorial e método de superfície de resposta.

Tabela 1 - Planejamento experimental

EXPERIMENTO	TIPO DE EXCIPIENTE	VELOCIDADE DO ROLO (RPM)	PRESSÃO DO ROLO (PSI)
1	Amido de milho	8	1800
2	Amido de milho	4	1200
3	Amido de milho	4	1800
4	Amido de milho	8	1200
5	Amido de milho parcialmente pré-gelatinizado	8	1800
6	Amido de milho parcialmente pré-gelatinizado	8	1200
7	Amido de milho parcialmente pré-gelatinizado	4	1200
8	Amido de milho parcialmente pré-gelatinizado	4	1800
9	Amido de milho totalmente pré_gelatinizado	8	1800
10	Amido de milho totalmente pré_gelatinizado	4	1200
11	Amido de milho totalmente pré_gelatinizado	8	1200
12	Amido de milho totalmente pré_gelatinizado	4	1800

Os dados apresentados nesta tabela estão em ordem aleatória. As faixas de estudo dos parâmetros quantitativos (velocidade do rolo e pressão do rolo) foram definidas considerando experiência dos farmacotécnicos do laboratório e as capacidades máximas do equipamento. A faixa de pressão do rolo nominal neste equipamento é de 0 a 3000 psi, contudo optou-se por utilizar a faixa de trabalho de 1200 a 1800 psi, evitando assim extremos não usuais e potencialmente danosos à

integridade do equipamento. Da mesma forma para a faixa de velocidade do rolo que vai de 0 a 9 rpm (nominal) e a faixa de trabalho escolhida para este estudo foi de 4 a 8 rpm.

5.4.1. Análise de adequação do modelo

Para cada uma das respostas estudadas foi feita uma análise crítica estatística dos resultados e da avaliação do modelo gerado. Esta análise foi conduzida pela avaliação dos dados fornecidos pela análise de variância (ANOVA) dos resultados com base nas seguintes premissas:

- **p-value:** valor de probabilidade do modelo que, para um intervalo de confiança de 95% deve estar abaixo de 0,05 significando que os parâmetros têm um impacto na resposta. Interações com valor de p-value acima deste valor foram retiradas do modelo.
- **Valor de F:** teste estatístico de valor de Fischer, calculado pela aplicação de mínimos quadrados na tabela ANOVA gerada, que deve ser maior ou igual ao valor tabelado relacionado aos graus de liberdade em avaliação e ao intervalo de confiança desejado. Pode também ser avaliado em associação ao p-value;
- **R-squared:** coeficiente de determinação, desejável acima de 0,90;
- **Gráfico de probabilidade normal dos resíduos:** Indica se os resíduos seguem uma distribuição normal. Neste caso, como os resíduos estão em escala logarítmica, devem seguir uma tendência linear.
- **Gráfico de Box-Cox:** Este gráfico auxilia a determinação da necessidade ou não de se conduzir uma transformação da forma de entrada das respostas para a geração de um modelo mais ajustado. O valor mais baixo no gráfico representa o valor de λ (lambda) que irá gerar um valor mínimo de soma dos quadrados dos resíduos, o que representa um modelo transformado mais adequado.

5.5. Ensaio de controle em processo

Abaixo estão listados os ensaios de controle em processo realizados para avaliar tanto o material em *bulk*, ou seja, o material granulado e em pó antes de ser submetido ao processo de compressão, e os comprimidos gerados. O ensaio de peso médio, muito comum nas avaliações de processos de compressão, não foi executado uma vez que, após estabelecidos os ajustes iniciais na compressora, esta se autorregula de forma a mantê-los durante o processo.

5.5.1. Granulometria

O perfil granulométrico do material a ser comprimido impacta diretamente em seu comportamento durante o processo de compressão e elucidar este perfil auxilia no entendimento de tal comportamento. A modificação do perfil granulométrico de um determinado material faz parte da estratégia de melhoria das propriedades de compressão e fluxo de materiais (SOARES; PETROVICK, 1999). A granulometria do pó é expressa em referência à abertura nominal da malha do tamis utilizado. A Farmacopeia Brasileira classifica os pós da seguinte maneira (FB 5, 2010):

- Pó grosso - aquele cujas partículas passam em sua totalidade pelo tamis com abertura nominal de malha de 1,70 mm e, no máximo, 40% pelo tamis com abertura nominal de malha de 355 mm.
- Pó moderadamente grosso - aquele cujas partículas passam em sua totalidade pelo tamis com abertura nominal de malha de 710 mm e, no máximo, 40% pelo tamis com abertura nominal de malha de 250 um.
- Pó semifino - aquele cujas partículas passam em sua totalidade pelo tamis de abertura nominal de malha de 355 mm e, no máximo, 40% pelo tamis com abertura nominal de malha de 180 mm.
- Pó fino - aquele cujas partículas passam em sua totalidade pelo tamis com abertura nominal de malha de 180 mm.
- Pó finíssimo - aquele cujas partículas passam em sua totalidade pelo tamis com abertura nominal de malha de 125 mm.

Para o presente ensaio granulométrico utilizou-se o método 5.2.11 (página 92) da Farmacopeia Brasileira 5ª Edição, no qual estão indicados diferentes tamises com aberturas de malha variadas, sendo escolhidas considerando a característica do pó que se deseja avaliar.

Forma separados pelo menos 4 tamises e os mesmos são montados sobre um dispositivo mecânico que reproduz movimentos horizontais e verticais, simulando ação manual, porém com maior uniformidade. As malhas escolhidas para a caracterização dos pós foram as malhas 42 (0,335 mm), 100 (0.149 mm), 200 (0.074 mm) e 270 (0.053 mm) mesh, respectivamente. O conjunto de tamises deve ser montado sendo que os de abertura maior ficam por cima dos de abertura menor, conforme exemplo abaixo (Figura 23).

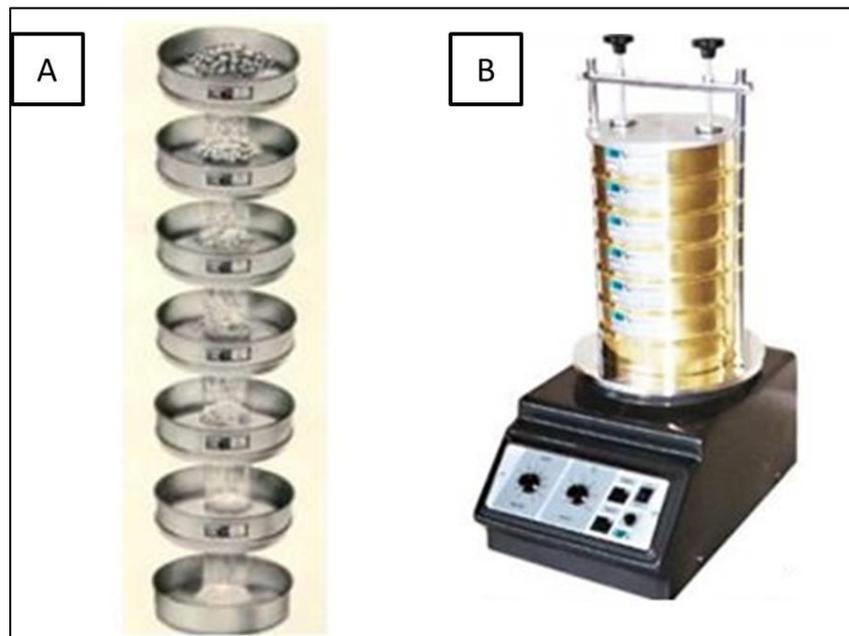


Figura 23 - Exemplo de conjuntos de tamises (A) e Montagem dos tamises em equipamento para tamisação (B)

Fonte: <http://www.fluidizacao.com.br/pt/Micro/agitador+peneiras.jpg>

Para a realização do ensaio são pesados exatamente cerca de 25 gramas. Os tamises são pesados e seus valores, registrados. A amostra é transferida para o tamis superior e todo o conjunto é fechado. O equipamento é acionado por 15 minutos com vibração adequada que deve ser definida pelo analista. Após a finalização do tempo estipulado os tamises contendo cada um uma porção do

material são novamente pesados e a diferença entre o peso inicial do tamis e o peso após o término do ensaio corresponde à massa de material (pó) retida no tamis (P1). A razão dos pesos da amostra retidos pelo tamise (P1) e a somatória de todos os pesos retidos mais o peso que passa por todos os tamises e é coletado no coletor que fica abaixo de todos os tamises (P2) é a porcentagem de amostra que ficou retida no tamis em questão. Este cálculo é exemplificado na equação 6.

$$\% \text{ retida no tamis} = (p^1/p^2) \times 100$$

Equação 4 - Percentual retido no tamis

5.5.2. Densidade aparente e densidade batida

A determinação de densidade de um pó faz-se importante para analisar a relação entre a interação inter-partículas e o fluxo deste pó, uma vez que o fluxo dos pós é de grande interesse para o processo produtivo. Para tanto os ensaios de densidade aparente e batida são utilizados. O ensaio de densidade aparente é realizado transferindo exatamente cerca de 25 gramas de amostra (sem ter sido submetida à compactação) para uma proveta graduada seguida da leitura do volume do pó. A densidade é calculada dividindo-se a massa previamente pesada pelo volume alcançado na proveta (equação 7), onde m é a massa inicial e v é o volume do material dentro da proveta.

$$d \text{ aparente} = m/v$$

Equação 5 - densidade aparente

Por sua vez a densidade batida ou compactada guarda similaridade com a densidade aparente, contudo diferenciando-se pelo fato de sofrer uma ação mecânica que, como o nome pode sugerir, irá compactar o pó. Conforme preconizado pela USP (*United States Pharmacopeia*) 36 (método 616) a proveta contendo a amostra é elevada à altura de 3mm ($\pm 0,2\text{mm}$) e é permitido que caia em

seu próprio peso a uma frequência de 250 batidas por minuto. Inicialmente devem ser realizadas 3 sequências de batidas: 10 (V10), 500 (V500) e 1250 (V1250) batidas, sendo realizada a leitura dos volumes ao final de cada sequência. Se o resultado da diferença entre os dois volumes (V500-V1250) for maior que 2%, devem ser realizadas mais 1250 batidas e lido novamente o volume (V2500). Caso a diferença das leituras seja menor que 2% considera-se o valor de V1250 como resultado final. A densidade batida é dada pela equação 8. O equipamento utilizado para a execução dos ensaios de densidade batida está exemplificado na figura 25.

$$d_{\text{batida}} = m / V_{\text{final}}$$

Equação 6 - densidade batida

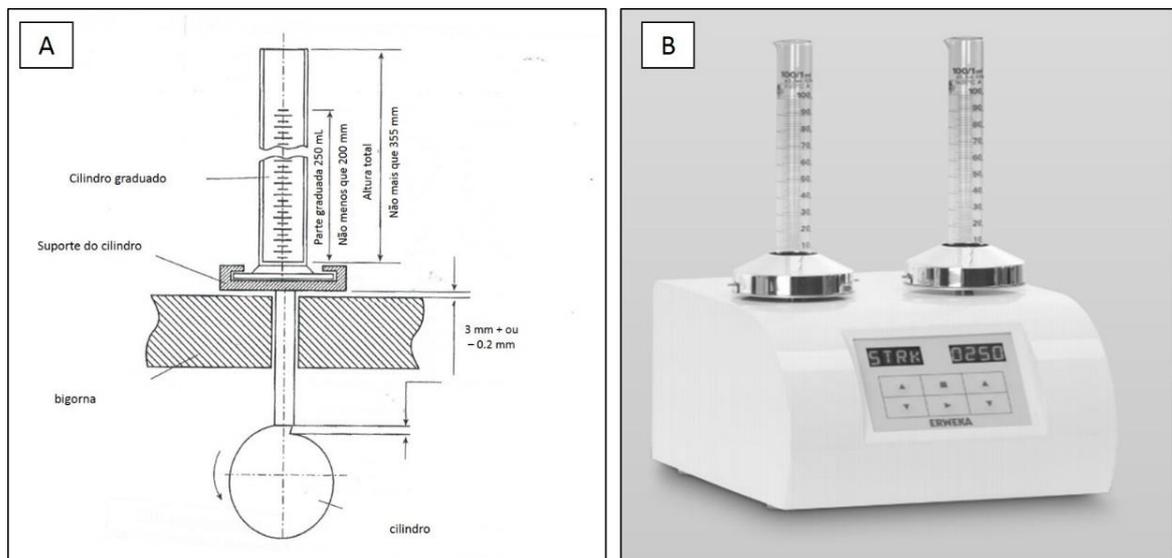


Figura 24 - A - Desenho esquemático do aparato preconizado para densidade batida e B - Equipamento ERWEKA TAPPED DENSITY TESTER Modelo SVM222, utilizado para ensaio de densidade batida

5.5.3. Fluxo de pós e grânulos

Considerando que o a capacidade de fluxo de um pó é influenciada por grande variedade de fatores, determinar seu comportamento ao fluir pode não ser uma tarefa trivial. A USP 39- NF (*National Formulary*) 34 em seu método geral <1174> relata 5 métodos comumente utilizados para caracterizar fluxo de pós:

- ângulo de repouso;
- índice de compressibilidade (ou de Carr);
- razão de Hausner;
- fluxo (ou escoamento) por orifício;
- célula de cisalhamento.

No presente trabalho, serão contemplados: índice de compressibilidade, razão de Hausner e fluxo por orifício.

5.5.4. Índice de compressibilidade e razão de Hausner

O índice de compressibilidade e a razão de Hausner são descritos como métodos simples, rápidos e populares para predizer as características de fluxo de pós. Ambos são calculados utilizando-se as densidades aparente e batida, sendo considerados portanto métodos indiretos para de caracterizar o fluxo. O procedimento descrito pela A USP 39 - NF34 considera o uso dos valores de densidade batida e densidade aparente (equações 8 e 9), onde ρ_t é o valor de densidade batida e ρ_b é o valor de densidade aparente. Na tabela 2 estão listadas as classificações dos fluxos, considerando o índice de compressibilidade e a razão de Hausner.

$$IC = 100 \times [(\rho_t - \rho_b)/\rho_t]$$

$$RH = (\rho_t/\rho_b)$$

Equação 8 - Razão de Hausner

Tabela 2 - Classificação da fluidez de pós de acordo com o índice de compressibilidade e a razão de Hausner

Fluxo	Índice de Compressibilidade	Razão de Hausner
Excelente	≤10	1,00 - 1,11
Bom	11 – 15	1,12 - 1,18
Razoável	16 - 20	1,19 - 1,25
Aceitável	21 - 25	1,26 - 1,34
Pobre	26 – 31	1,35 - 1,45
Muito Pobre	32 – 37	1,46 - 1,59
Péssimo	>38	>1,60

Fonte: método geral 1174, USP 39 NF 32

5.5.5. Fluxo por orifício

O ensaio de fluxo por orifício é relatado como de particular importância uma vez que comportamentos do tipo em pulso ou “slip-stick” (SCHULZE, 2003) são possíveis mesmo para materiais de fluxo livre (USP 39 / NF 34), sendo que um material pode sofrer alterações no fluxo à medida que o recipiente que o contém é esvaziado. Este tipo de comportamento (em pulso ou “slip-stick”) durante o fluxo do material é caracterizado pelo aumento ou diminuição abrupta da velocidade do fluxo do material, gerando momento de grande fluxo seguidos por momentos de baixo fluxo. A eliminação deste comportamento caracteriza uma vantagem da granulação a seco, uma vez que este padrão de comportamento é indesejável e está relacionado com a falta de homogeneidade de fluxo do material, conforme relatado por Kleinebudde (2007).

Este ensaio é capaz de identificar tal comportamento. A taxa de fluxo por orifício é geralmente medida como a massa pelo tempo de fluxo por um recipiente em específico (como funil ou cilindro). A USP 39 – NF 34 ressalta que o método mais comum para determinar taxa de fluxo por orifício pode ser classificado por ordem de 3 variáveis experimentais: o tipo de recipiente utilizada para conter o material, o tamanho e formato do orifício e o método de mensurar a taxa de fluxo. Neste estudo utilizou-se o método de fluxo por orifício executado no equipamento Granulate Flow Tester GT, modelo GT-B, da Erweka (Figura 25). Neste ensaio o recipiente de escolha foi o cone truncado e o diâmetro do orifício escolhido foi de 10 mm. Este diâmetro foi escolhido após ensaios preliminares que determinaram uma taxa de fluxo aceitável para o pó não compactado, sendo que em orifícios menores que o escolhido o fluxo era inexistente ou extremamente lento. Este equipamento é dotado de balança para mensurar a massa que passou pelo orifício, tendo a acurácia de 0,1 g. O tempo de escoamento é então calculado e extrapolado para segundos /100 gramas do material.



Figura 25 - Equipamento Granulate Flow Tester GT, modelo GT-B.

5.5.6. Testes de resistência mecânica de comprimidos

5.5.6.1. Friabilidade de Comprimidos

O teste de friabilidade permite determinar a resistência dos comprimidos à abrasão quando submetidos à ação mecânica de aparelhagem específica (Figura 26) e é medida frente ao percentual de pó perdido após 100 rotações no equipamento (Farmacopeia Brasileira, 5ª Edição). Caso a perda seja maior que 1,5% o lote é considerado reprovado.

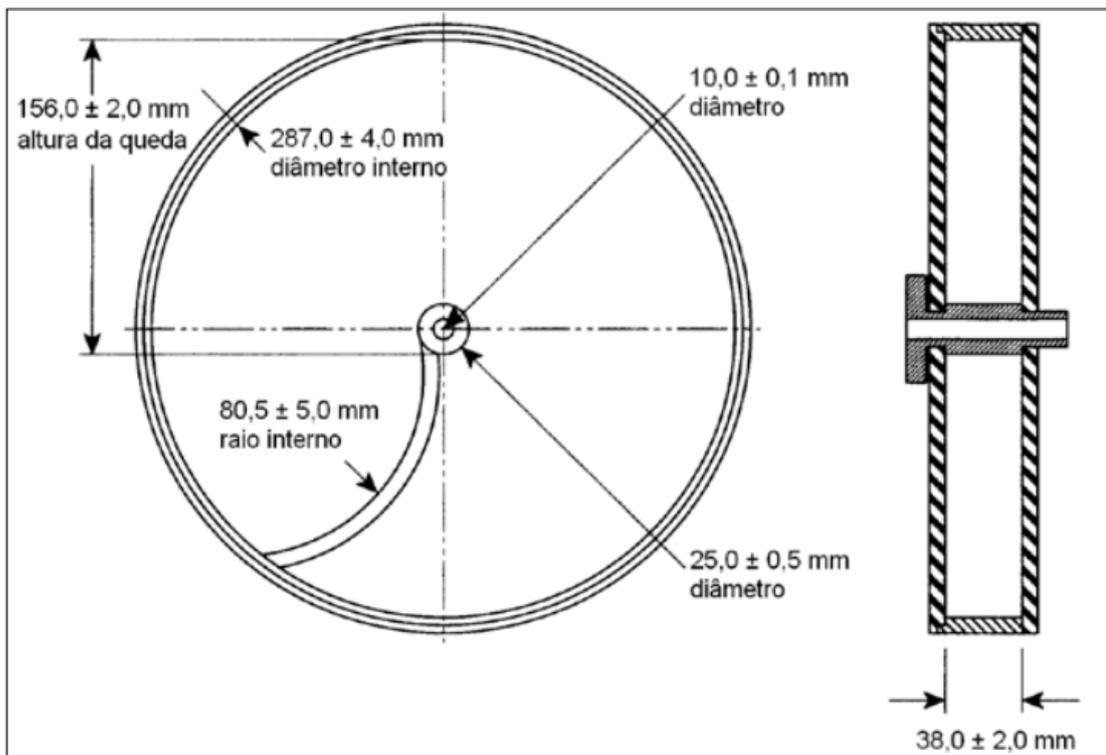


Figura 26 - Desenho esquemático do equipamento recomendado para teste de friabilidade ou friabilômetro (Fonte: FB, 5ª Ed)

5.5.6.2. Dureza₁ de comprimidos

¹ A expressão “dureza” não é o termo mais adequado à luz da ciência de materiais. Aqui a mesma foi mantida por ainda ser utilizada pela Farmacopeia Brasileira 5ª edição e ainda ser extremamente comum no jargão da indústria farmacêutica.

Dentre os ensaios de resistência mecânica de comprimidos, o ensaio de dureza tem grande importância na avaliação da qualidade do comprimido obtido demonstrando sua resistência a quedas e demais pressões a que o comprimido é submetido após sua produção. O teste de dureza permite determinar a resistência do comprimido ao esmagamento ou à ruptura sob pressão radial. A dureza de um comprimido é proporcional à força de compressão e inversamente proporcional à sua porosidade (ANVISA, 2010). Os testes foram realizados com 10 comprimidos, como preconizado pela Farmacopeia Brasileira 5ª edição, e o resultado é apresentado como a média dos valores obtidos e seu respectivo desvio padrão. A figura 28 exemplifica o equipamento utilizado no ensaio.



Figura 27 - Durômetro ERWEKA (A) utilizado para os ensaios de dureza, peso individual e médio e espessura dos comprimidos. No detalhe (B) exemplo da ruptura de um comprimido.

Fonte: <http://www.erweka.com/hardness-testers/item/tablet-hardness-tester-tbh-425-series.html>

6. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Atendendo ao fluxo de trabalho pré-estabelecido, procedeu-se à produção dos lotes e suas respectivas avaliações. Decidiu-se apresentar primeiramente os resultados das análises dos pós e grânulos, seguidos dos resultados dos comprimidos gerados por estes lotes e, sequencialmente, a análise realizada do modelo proposto pelo planejamento experimental. Para melhor identificação excipientes foram classificados da seguinte maneira: Amido nativo (amido 1), amido parcialmente pré-gelatinizado (amido 2) e amido totalmente pré-gelatinizado (amido 3).

6.1. Resultados dos ensaios de granulometria

Os ensaios de granulometria foram executados em todos os lotes produzidos conforme planejado. As amostras dos lotes que não passaram por compactação (fração A) foram colhidas logo após o processo de mistura. As amostras dos lotes que passaram por processo de compactação (fração B) foram colhidas logo após a calibração dos grânulos. Os resultados estão apresentados nas figuras 30 a 35, construídas com base nos dados das tabelas A1 e A2 apresentadas no apêndice B.

Nota-se pela análise do perfil granulométrico dos lotes antes e após passar pelo processo de compactação que o mesmo alterou o perfil granulométrico uma vez que o processo de granulação a seco aumenta o tamanho das partículas da mistura, conforme esperado (BACHER, 2007).

Os lotes não compactados produzidos com amido de milho (lotes 1, 2, 3 e 4) apresentam a características de partículas menores que 270 mesh ou 53 μm onde mais de 50% do material analisado passa pelo tamis de 53 μm e é recolhido no coletor, como ilustrado nas figuras (figuras 30 e 31). Aqui optou-se por manter a análise fixada nos tamises já utilizados para o material não compactado para melhor comparativo da alteração do perfil granulométrico.

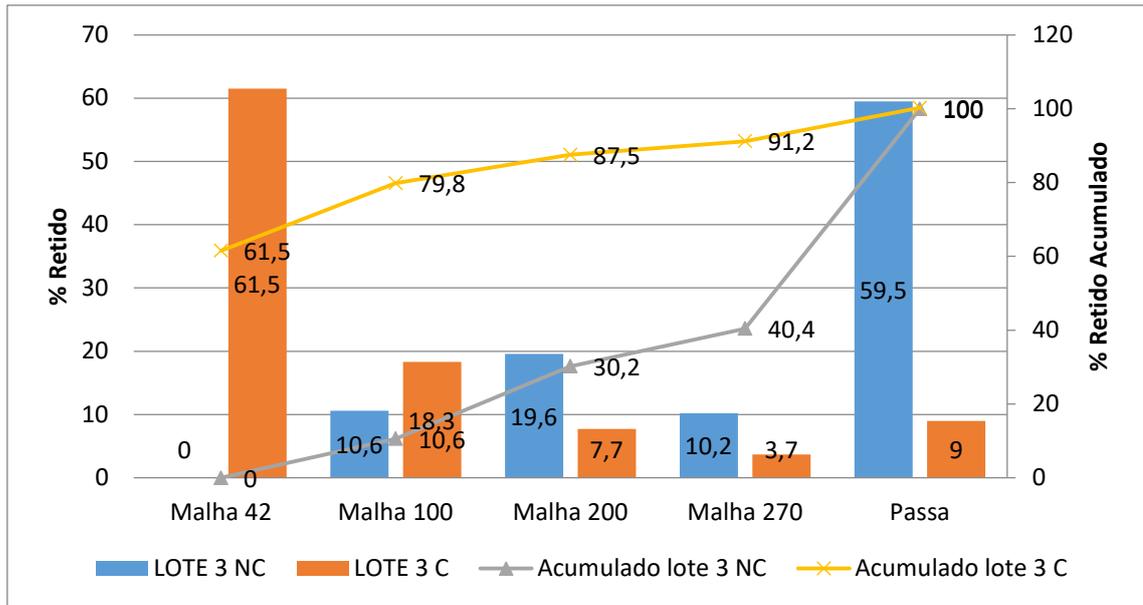


Figura 28 - Distribuição granulométrica comparativa entre os lotes de amido 1 compactado (lote 3 C) e não compactado (lote 3 NC)

Após o processo de compactação/granulação a seco, os lotes produzidos com amido de milho promovem para os lotes 2, 3 e 4 uma retenção maior no tamis 42, comprovando o aumento do tamanho da partícula conforme pode ser ilustrado na figura 30, diferente do lote 1 que apresentou uma distribuição granulométrica mais homogênea entre os tamises (Figura 31).

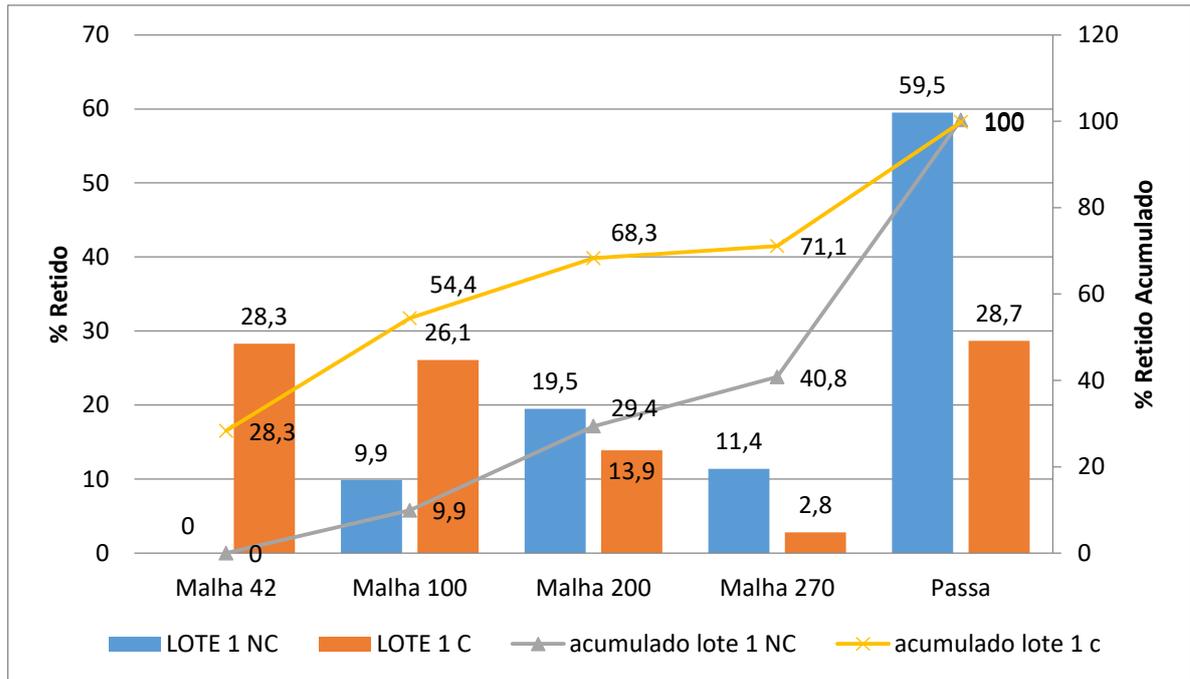


Figura 29 - Distribuição granulométrica comparativa entre os lotes de amido 1 compactado (lotes 1 C) e não compactado (lote 1 NC)

Aqui destaca-se que, entre os lotes produzidos com amido de milho, a porção de amostra retida na malha 42 para o caso do lote 1 foi bem inferior à mesma porção dos outros lotes produzidos com o mesmo excipiente (lotes 3,4 e 5). Este dado é condizente com os dados de fluxo por orifício, onde observou-se que, para este mesmo lote (lote 1) o valor de fluxo foi mais elevado, quando comparado aos outros lotes, conforme já apontado.

Os lotes produzidos com amido de milho parcialmente pré-gelatinizado (lotes 5, 6,7e 8), que não foram submetidos ao processo de granulação a seco apresentam distribuição granulométrica mais heterogênea quando comparados aos lotes 1,2,3 e 4, produzidos com amido de milho.

Para os lotes 5, 6 e 7 os resultados são similares com retenção de mais de 50% da amostra no tamis 42, o que demonstra o aumento da granulometria, ilustrado pela figura 32.

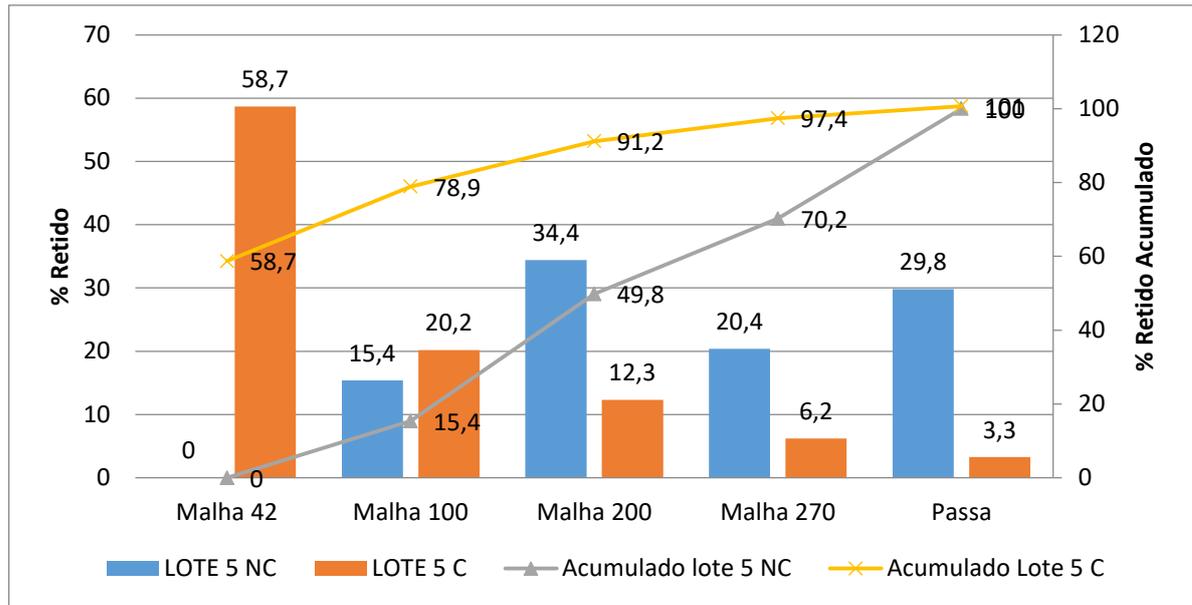


Figura 30 - Distribuição granulométrica comparativa entre os lotes de amido 2 compactado (lote 5 C) e não compactado (lote 5 NC)

Para o lote 8 (figura 33) observamos que ocorre um aumento da proporção da amostra que fica retida na malha 42 para 71,5%. Este dado sugere que a condição a que este material foi submetido (amido de milho parcialmente pré-gelatinizado, velocidade do rolo 4 rpm, pressão do rolo 1800 psi), gera menor quebra de grânulos durante o processo de compactação e calibração, mantendo assim uma maior quantidade do material com maior granulometria.

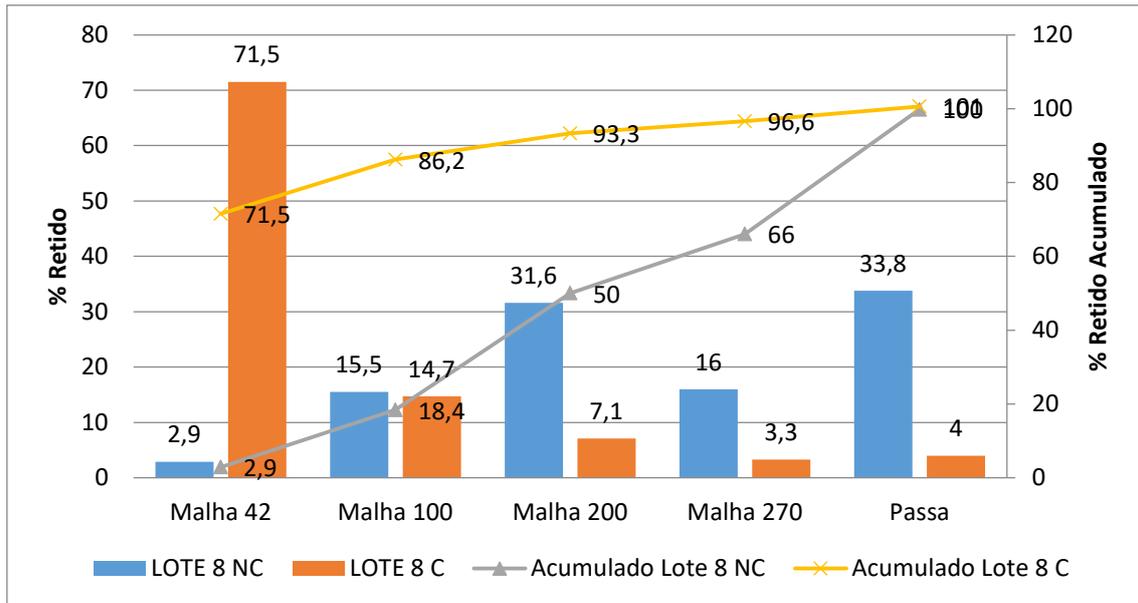


Figura 31 - Distribuição granulométrica comparativa entre os lotes de amido 2 compactado (lote 8 C) e não compactado (lote 8 NC)

Estas condições do processo de compactação são de maior estresse para o material, uma vez que a menor velocidade dos rolos permite um maior tempo de permanência deste na zona de compactação (ver figura 9), bem como a maior pressão dos rolos (1800 psi). De acordo com Perez-Gandarillas e colaboradores (2016), as forças responsáveis pela ligação dos materiais na formação de grânulos, no processo de granulação a seco, são em sua maioria ligações de Van der Waals; condições mais severas de compactação podem gerar grânulos mais estáveis uma vez que favorecem estas ligações.

Os lotes 9, 10 e 11 compactados apresentaram resultados similares em relação ao perfil granulométrico com mais de 55,6% de amostra retida na malha 42, como ilustrado na figura 34.

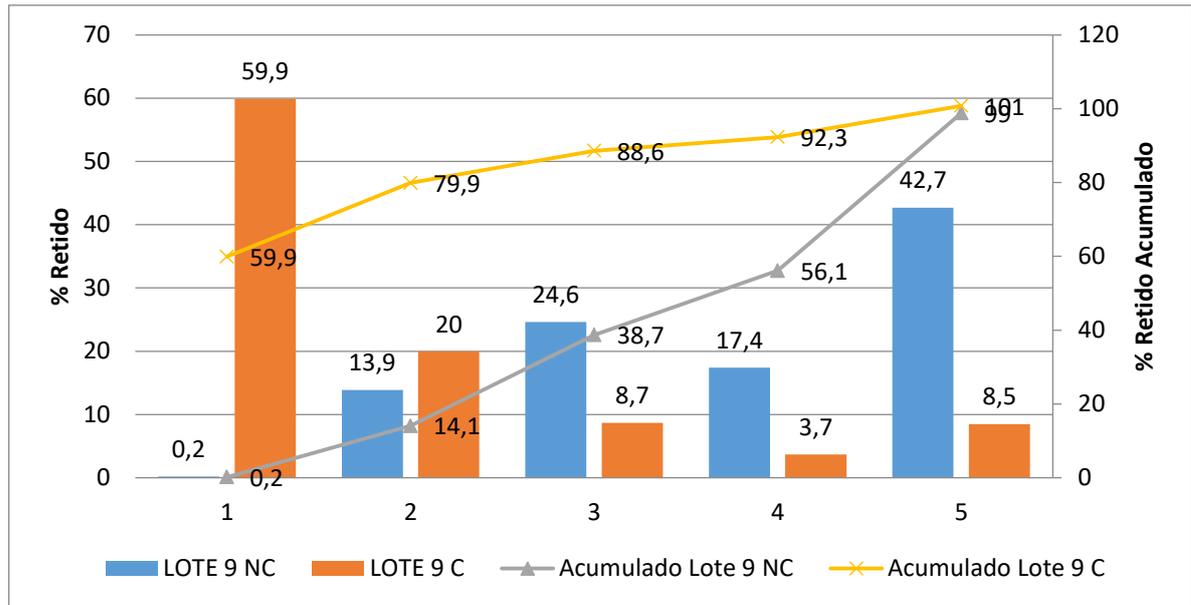


Figura 32 - Distribuição granulométrica comparativa entre os lotes de amido 3 compactado (lote 9 C) e não compactado (lote 9 NC)

O lote 12 particularmente apresentou quantidade maior de amostra retida na malha 42.

No caso particular do lote 12 (figura 35) foi observado maior quantidade de amostra retida na malha 42 (82,7%), quantidade esta mais expressiva quando comparada aos outros lotes produzidos com amido de milho totalmente pré-gelatinizado e submetidos a compactação. De forma similar ao ocorrido para o lote 8, produzido com amido de milho parcialmente pré-gelatinizado, aqui novamente destaca-se que as condições mais severas a que o material foi submetido e que influenciam na formação de ligações mais estáveis entre as partículas (MILLER, 2005)

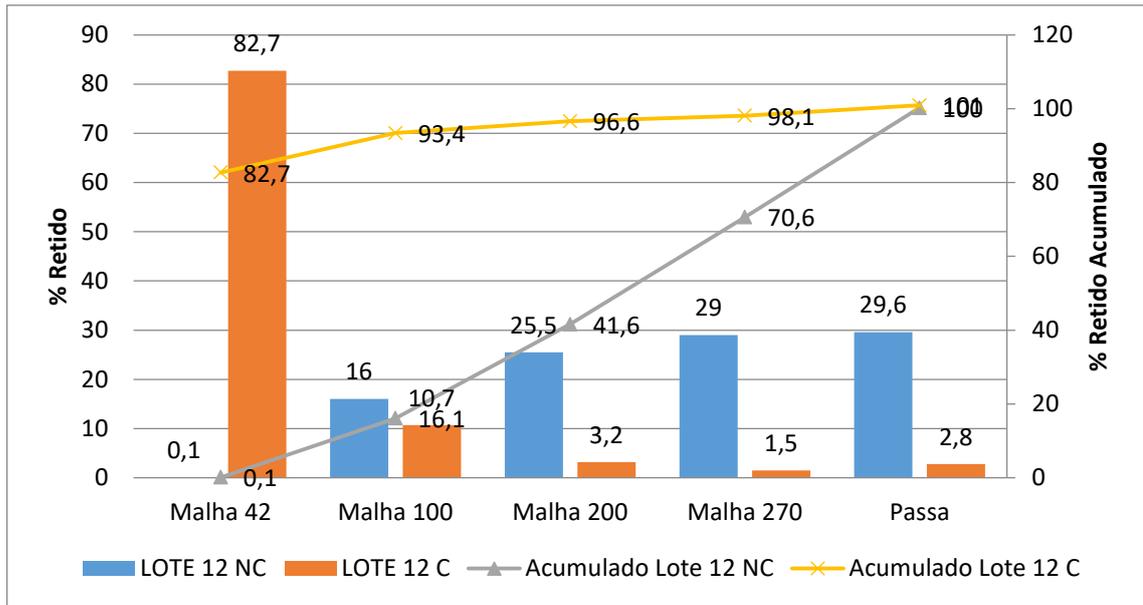


Figura 33 - Distribuição granulométrica comparativa entre os lotes de amido 3 compactado (lote 12 C) e não compactado (lote 12 NC)

6.2. Resultados dos ensaios de fluxo por orifício

Após a fase de mistura e, posterior, divisão dos lotes em 2 sub-partes, a parte destinada à compressão direta foi submetida à amostragem de aproximadamente 100 gramas de material para realização das análises propostas. A amostragem dos lotes submetidos ao processo de granulação a seco / compactação foi realizada logo após a calibração dos mesmos. Os ensaios de fluxo por orifício foram realizados em triplicata e os resultados encontram-se na Tabela 3.

Tabela 3 - Resultados dos ensaios de fluxo por orifício e seus respectivos desvios padrão

	LOTES COMPACTADOS	LOTES NÃO COMPACTADOS
LOTES	Média e desvio padrão (segundos/ 100 g)	Média e desvio padrão (segundos/ 100 g)
1	27,6 ± 2,7	37,3±11,9
2	8,3 ± 0,2	50,1 ± 8,6
3	10,4 ± 0,8	48,1 ± 11,4
4	13,7 ± 1,1	48,4 ± 10,7
5	8,5 ± 0,1	37,8 ± 1,2
6	8,5 ± 0,2	30,6 ± 7,4
7	9,5 ± 0,2	40,8 ± 5,2
8	8,2 ± 0,0	39,3 ± 2,5
9	9,5 ± 0,1	30,3 ± 9,4
10	9,2 ± 0,1	36,1 ± 3,3
11	9,5 ± 0,1	28,6 ± 8,1
12	9,1± 0,1	37,3 ± 5,0

Os resultados demonstram que o processo de granulação a seco gerou material com maior fluxo, conforme esperado. Em todos os casos houve reduções significativas do tempo de fluxo, conforme esperado (KLEINEBUDDE, 2007) com exceção do lote 1 que apesar de ter apresentado um valor de fluxo menor, a alteração ainda é significativa para a classificação do mesmo com melhor fluxo. Esse impacto é observado no reflexo da melhoria de fluxo nos índices de IC e RH, apresentados logo em seguida. Esta alteração impacta positivamente no processo produtivo (PETROVICK,1999), uma vez que materiais baixo fluxo tendem a gerar problemas no preenchimento das matrizes, na fase de compressão.

Na **Erro! Fonte de referência não encontrada.** são apresentados 2 exemplos de gráficos gerados pelo equipamento, demonstrando o escoamento da massa (g) em função do tempo (s).

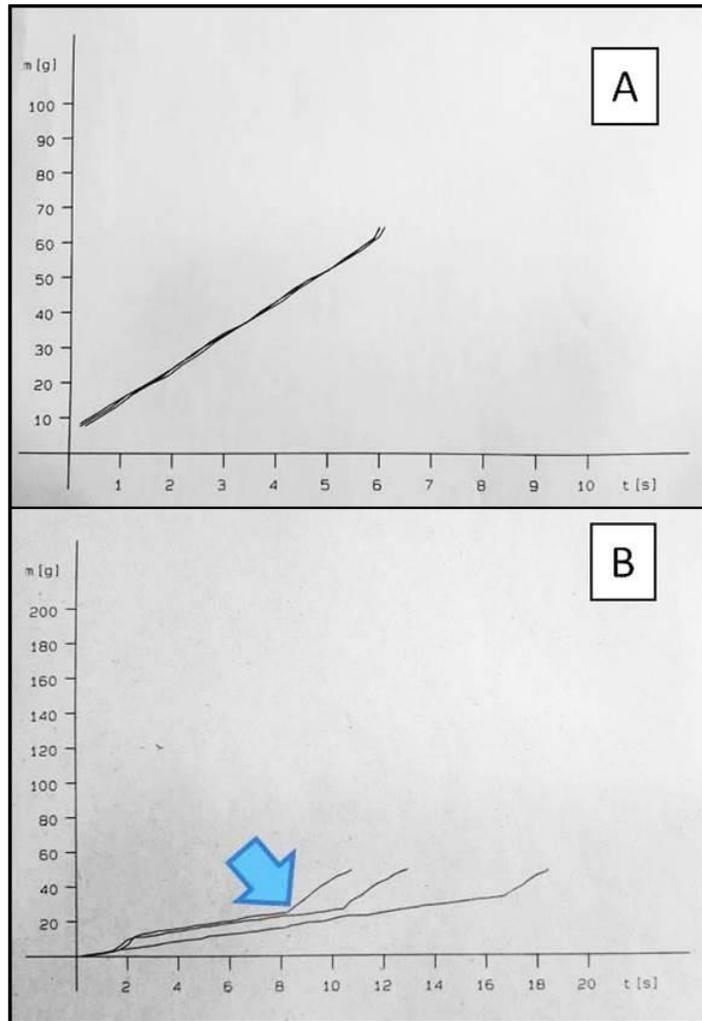


Figura 34 - Exemplo de gráfico gerado pelo equipamento Granutester modelo GTB. No exemplo o lote correspondente ao ensaio planejado nº 11 A – Compactado e B- Não-Compactado. No detalhe apontado pela seta, o comportamento em pulso observado no material.

Neste exemplo é possível notar claramente que o material que não passou pelo processo de compactação flui de forma menos homogênea e constante. Por sua vez o material que passou pelo processo de compactação (figura 29– A) flui de forma homogênea durante toda a execução do ensaio e com maior velocidade também. Os gráficos resultantes dos ensaios dos lotes que compõem este estudo estão apresentados no apêndice A deste trabalho.

A melhoria das propriedades de fluxo dos materiais submetidos à granulação a seco é baseada no aumento do tamanho de partículas e minimização da área superficial das mesmas (Kleinebudde, 2004; Sonnergaard, 2007).

Para melhor avaliação das alterações das características de fluxo dos materiais, foram calculados os valores de índice de compressibilidade (IC) e Razão

de Hausner (RH) para todos os lotes e os resultados foram plotados nas tabelas 4 e 5, onde é possível ver o reflexo da melhoria de fluxo na queda dos valores destes índices.

Tabela 4 - Dados de Densidades aparente e batida, Razão de Hausner e Índice de Compressibilidade para os lotes da série B (Compactados)

EXPERIMENTO	Densidade aparente (g/mL)	Densidade batida (g/mL)	RH	IC	Classificação (de acordo com RH e IC)
1	0,63	0,73	1,16	13,79	Bom
2	0,77	0,80	1,04	3,75	Excelente
3	0,75	0,84	1,12	10,71	Bom
4	0,67	0,77	1,16	13,64	Bom
5	0,70	0,73	1,04	4,11	Excelente
6	0,68	0,77	1,13	11,69	Bom
7	0,71	0,78	1,11	9,62	Excelente
8	0,73	0,79	1,08	7,64	Excelente
9	0,66	0,73	1,11	9,59	Excelente
10	0,68	0,76	1,13	11,18	Bom
11	0,66	0,72	1,09	8,33	Excelente
12	0,68	0,72	1,07	6,25	Excelente

Tabela 5 - Dados de Densidades aparente e batida, Razão de Hausner e Índice de Compressibilidade para os lotes da série A (Não-compactados)

EXPERIMENTO	Densidade aparente (g/mL)	Densidade batida (g/mL)	RH	IC	Classificação
1	0,52	0,63	1,21	17,46	Razoável
2	0,50	0,62	1,24	19,35	Razoável
3	0,52	0,62	1,19	16,13	Razoável
4	0,52	0,62	1,19	16,13	Razoável
5	0,54	0,66	1,22	18,18	Razoável
6	0,54	0,66	1,22	18,18	Razoável
7	0,53	0,66	1,25	19,70	Razoável
8	0,53	0,62	1,18	15,32	Bom
9	0,52	0,65	1,25	20,00	Razoável
10	0,50	0,63	1,26	20,63	Tolerável
11	0,41	0,48	1,17	14,58	Bom
12	0,53	0,62	1,17	14,52	Bom

Em todos os lotes houve melhoria da classificação do material. Os lotes produzidos com amido de milho apresentaram queda média de 7,2% no valor de razão de Hausner (lote 1 [4,1%], lote 2 [16,1%], lote 3 [5,9%] e lote 4 [2,5%]). Os

lotes produzidos com amido de milho parcialmente pré-gelatinizado apresentaram melhoria no valor de razão de Hausner em média de 10,5% (lote 5 [14,8%], lote 6 [7,4%], lote 7 [11,2%] e lote 8 [8,5%]). Os lotes produzidos com amido de milho totalmente pré-gelatinizado, por sua vez, apresentaram melhoria média do parâmetro razão de Hausner de 9,2% (lote 9 [11,2%], lote 10 [10,3%], lote 11 [6,8%] e lote 12 [8,5%]). A melhoria evidenciada dos índices IC e HR para os diferentes amidos é condizente com as características intrínsecas destes materiais um vez que o processo de gelatinização já melhora características de fluxo (ABDALLAH, 2016)

Os lotes produzidos com amido de milho parcialmente pré-gelatinizados (lotes 5, 6, 7, e 8) aparentam maior alteração de fluxo após o processo de granulação a seco sendo o aumento médio de 76,4% desta característica. Os lotes produzidos com amido de milho nativo por sua vez, apresentaram um aumento de fluxo médio de 69,7% e os lotes produzidos com amido de milho totalmente pré-gelatinizado melhoraram o fluxo, em média, em 71,4%. Melhorias estas esperadas e já ressaltadas e citadas anteriormente.

Em uma primeira análise os dados sugerem maior susceptibilidade do amido de milho parcialmente pré-gelatinizado a alterações de fluxo pelo processo de compactação/ granulação a seco, fato este que pode estar relacionado com o fato de o material parcialmente pré-gelatinizado contém quantidades de amido nativo ou seja, não pré-gelatinizado, sugerindo que o material possa melhorar ainda mais suas características de fluxo por aumento das partículas (ABDALLAH,2016) (esta tendência é melhor discutida na avaliação do modelo matemático proposto para explicar este comportamento).

Importante ressaltar que o processo de granulação a seco minimizou ou eliminou o comportamento de fluxo em pulsos ou “slip-stick”, corroborando com os dados de SCHULZE (2003).

6.3. Resultados dos ensaios de friabilidade e dureza

De acordo com a Farmacopéia Brasileira 5ª edição, resultados de friabilidade inferiores a 1,5% são considerados aceitáveis. Em primeira análise, conforme tabela 6, nenhuma das amostras apresentou resultado superior a 1,5%.

Tabela 6 - Resultados dos ensaios de friabilidade

	NÃO COMPACTADOS	COMPACTADOS
EXP	Média e Desvio Padrão	Média e Desvio Padrão
1	0,00 ± 0,05	0,00 ± 0,04
2	0,58 ± 0,08	Reprovado
3	0,00 ± 0,03	0,01 ± 0,04
4	0,02 ± 0,03	0,00 ± 0,05
5	0,00 ± 0,03	0,10 ± 0,14
6	0,00 ± 0,03	0,21 ± 0,26
7	0,00 ± 0,02	0,28 ± 0,33
8	0,00 ± 0,01	Reprovado
9	0,00 ± 0,05	0,01 ± 0,04
10	0,00 ± 0,01	0,87 ± 0,28
11	0,00 ± 0,03	0,47 ± 0,17
12	0,00 ± 0,03	Reprovado

Dos lotes produzidos com material compactado (granulação seca) os lotes 3,4,5,6,7,9,10 e 11 apresentaram valores de friabilidade positivos, sem contudo, exceder o máximo preconizado de 1,5%. Os lotes 2, 8 e 12 apresentaram comprimidos despedaçados ao final do ensaio, não sendo possível a mensuração de seu valor de friabilidade. Este fenômeno deve-se em parte ao fato das durezas alcançadas por estes lotes serem relativamente baixas (36,9; 16,7; e 20,90 N, respectivamente), o que não fornece força tênsil suficiente para que as amostras suportem o ensaio.

A tabela 7 apresenta os resultados dos ensaios de dureza para todos os lotes compactados e não compactados.

Tabela 7 - Resultados dos ensaios de dureza

	NÃO COMPACTADOS	COMPACTADOS
EXP	Média e Desvio Padrão	Média e Desvio Padrão
1	217,10 ± 4,78	150,70 ± 5,81
2	220,30 ± 3,61	36,90 ± 9,25
3	222,80 ± 4,47	99,30 ± 3,83
4	208,40 ± 5,00	132,30 ± 8,30

5	168,10 ± 8,99	42,90 ± 11,55
6	197,90 ± 9,15	35,70 ± 11,96
7	176,30 ± 9,18	37,50 ± 17,61
8	144,10 ± 9,53	16,70 ± 10,95
9	166,10 ± 5,54	41,50 ± 11,93
10	172,20 ± 2,78	28,20 ± 8,49
11	169,10 ± 4,60	31,60 ± 7,34
12	171,50 ± 6,71	20,90 ± 2,95

Todos os lotes submetidos à compactação apresentam valores de dureza inferiores quando comparados aos lotes não submetidos ao processo de compactação. Esta diminuição da dureza está associada ao limitado potencial de ligação entre as partículas, que é parcialmente consumido no processo de compactação/granulação a seco (FALZONE, 1992; KLEINEBUDDE, 2004).

Parte da força tênsil do material é consumida pelo processo de compactação, o que se reflete em uma dureza menor dos comprimidos gerados a partir destes grânulos. Estes dados corroboram com os postulados por Farber e colaboradores (2008), que afirmam que há perda de força tênsil através do processo de granulação a seco e os comprimidos gerados a partir de grânulos advindos deste processo sempre terão força tênsil inferior.

6.4. Análises dos resultados frente ao planejamento experimental

6.4.1. Fluxo por orifício

A análise de variância do modelo para a resposta fluxo (ou escoamento) por orifício mostrou um modelo válido para o intervalo de confiança de 95%, contudo a análise dos gráficos de probabilidade normal de resíduos e o gráfico de BOX-COX mostrou a necessidade de transformação da resposta para obtenção de um modelo melhor ajustado (Figuras 36 e 37).

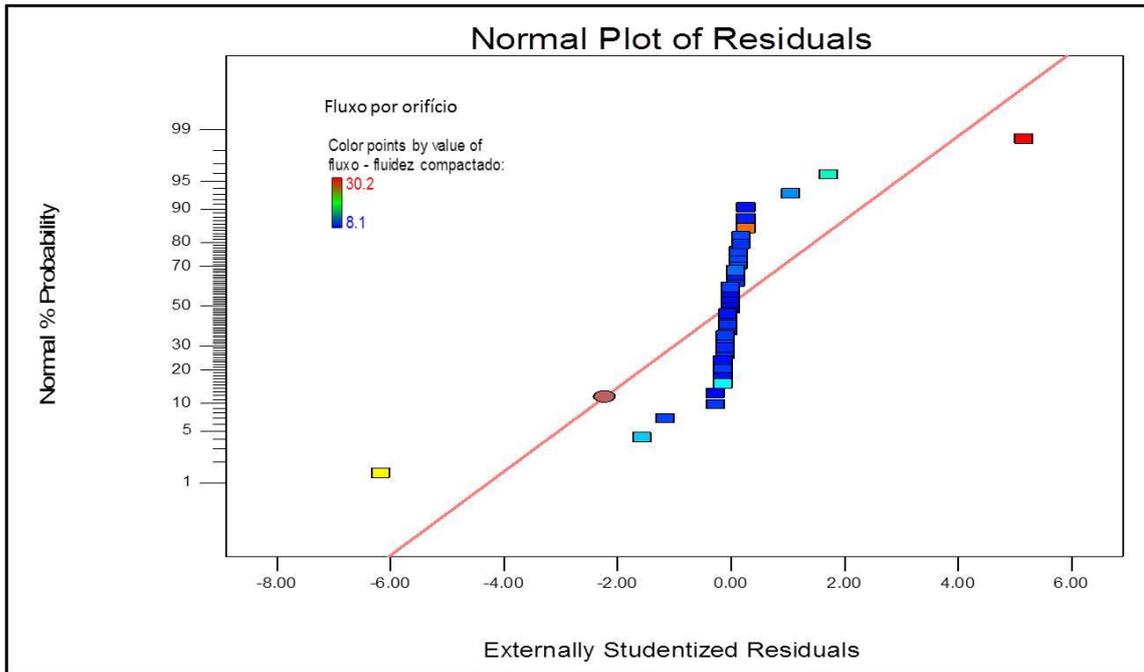


Figura 35 - Gráfico de probabilidade normal dos resíduos para o modelo não transformado

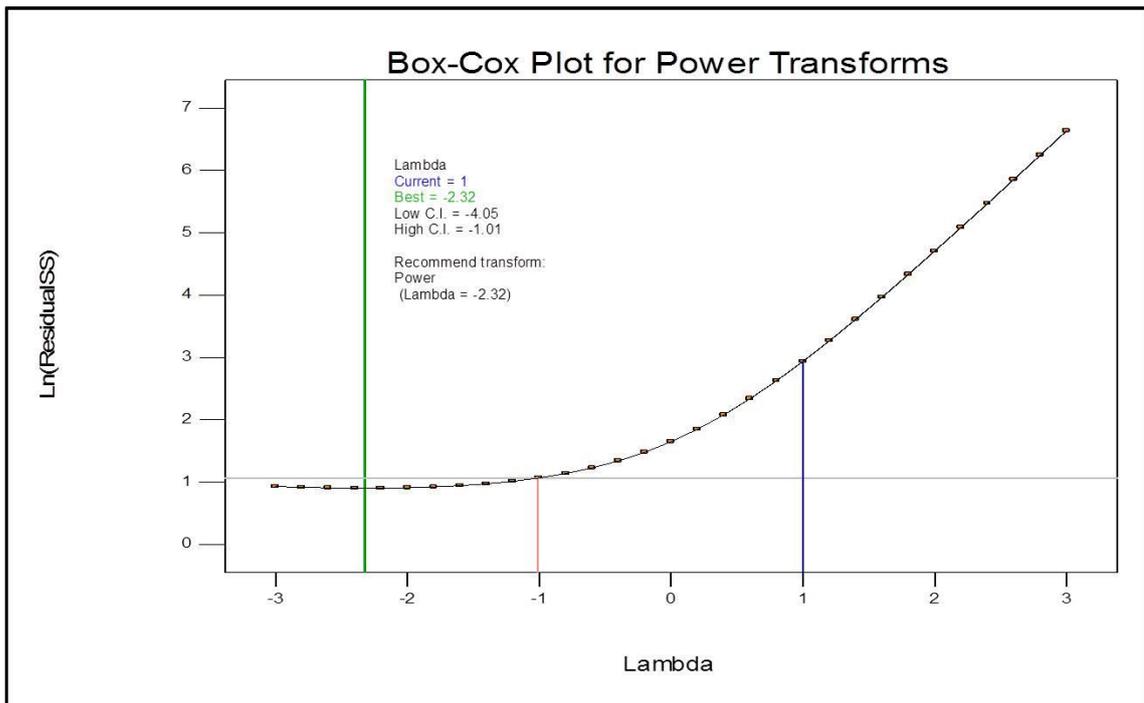


Figura 36 - Gráfico BOX-COX do modelo não-transformado

Procedeu-se a transformação do modelo para o tipo INVERSA, onde o valor de lambda é igual a -1. Essa transformação resulta em usar como resposta de cada experimento não como obtida, mas sim o valor de seu inverso ($1/Y_i$). Após esta

transformação pode-se obter um modelo, com valores de p-value menores que 0,0001 para todos os parâmetros de resposta e suas interações, melhor ajustado, como visto pelo gráfico de probabilidade normal de resíduos após a transformação, com maior linearidade dos dados (38) e o gráfico de Box-Cox (39) com o resíduo abaixo da curva de corte referente ao intervalo de confiança estudado.

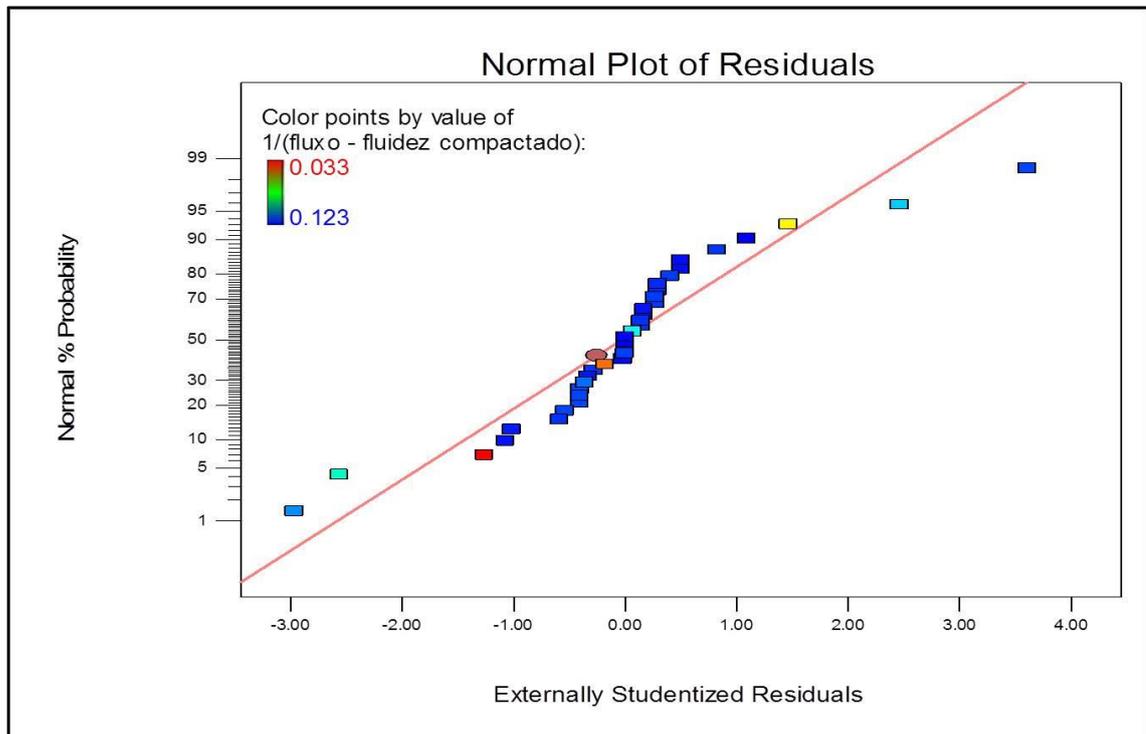


Figura 37 - O gráfico de probabilidade normal de resíduos após a transformação inversa

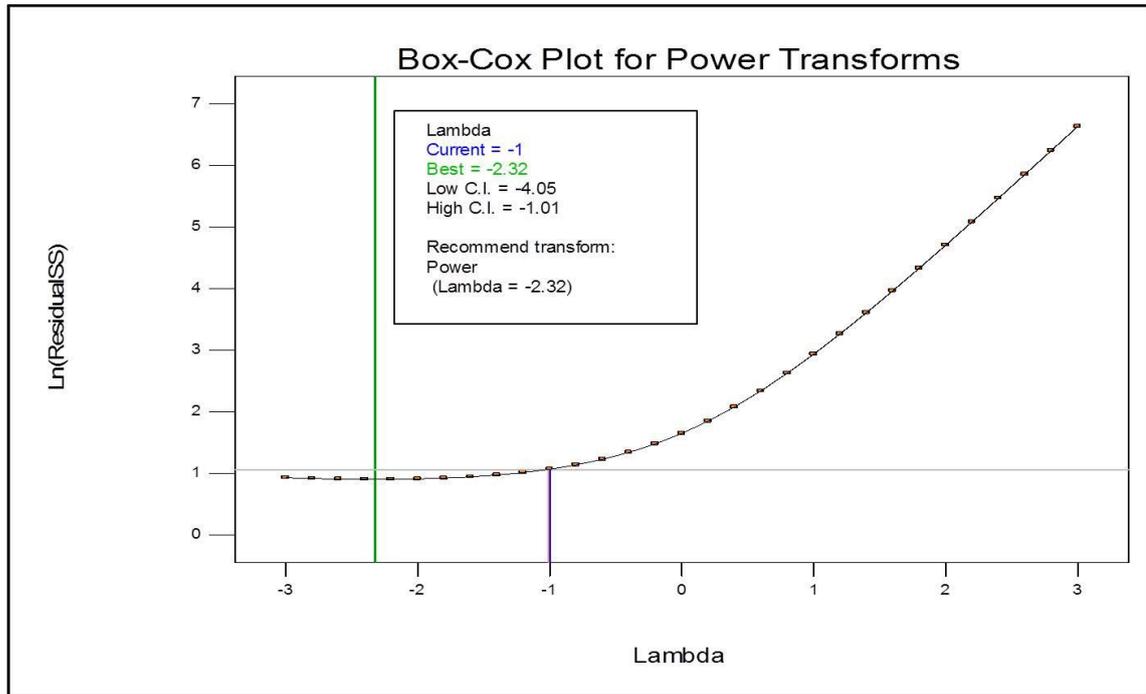


Figura 38 - Gráfico Box-Cox após transformação inversa (lambda = -1)

A tabela 8 apresenta os dados da análise de variância do modelo após transformação inversa. Pode-se perceber que o modelo e todos os seus termos são estatisticamente significativos. Os termos que apresentam maior valor de média quadrática são os com maior influência sobre esta resposta na faixa de estudo avaliada. Podem-se observar interações significativas entre os fatores estudados. Os valores de *p-value* menores que 0,05 confirmam a significância estatística do modelo.

Tabela 8 - Tabela de ANOVA para a resposta fluxo por orifício, após transformação

Parâmetro ou interação de parâmetros	Soma de Quadrados	GL	Média Quadrática	Valor de F	P - value
Model	0.020	11	1.775E-003	163.16	< 0.0001
A – Tipo de excipiente	2.863E-003	1	2.863E-003	263.20	< 0.0001
B- Velocidade	4.701E-004	1	4.701E-004	43.21	< 0.0001
C-Pressão	7.509E-003	2	3.754E-003	345.13	< 0.0001
BC	2.575E-004	1	2.575E-004	23.67	< 0.0001
AB	5.804E-003	2	2.902E-003	266.78	< 0.0001
AC	2.534E-003	2	1.267E-003	116.47	< 0.0001
ABC	8.585E-005	2	4.292E-005	3.95	0.0330

PureError	2.611E-004	24	1.088E-005
Std. Dev.	3.298E-003	R-Squared	0.9868
		Adj R-Squared	0.9808

*GL= graus de liberdade

Os valores de *r-squared* e *adjust r-squared* ajustado mostram alta significância do modelo e uma boa aproximação dos valores reais experimentais da curva de regressão linear. Desta forma o modelo proposta se mostrou válido a explicar o comportamento dos dados.

6.4.1.1. Análise das influências dos fatores avaliados e suas interações na resposta fluxo por orifício

Satisfeitos os critérios de aceitação do modelo proposto, foi possível realizar a análise das influências dos parâmetros avaliados frente à resposta, neste caso o fluxo por orifício. A figura 40 mostra a influência dos diferentes tipos de excipientes sobre a resposta, mantidos fixos os fatores B (velocidade do rolo) e C (pressão do rolo) em seus valores médios.

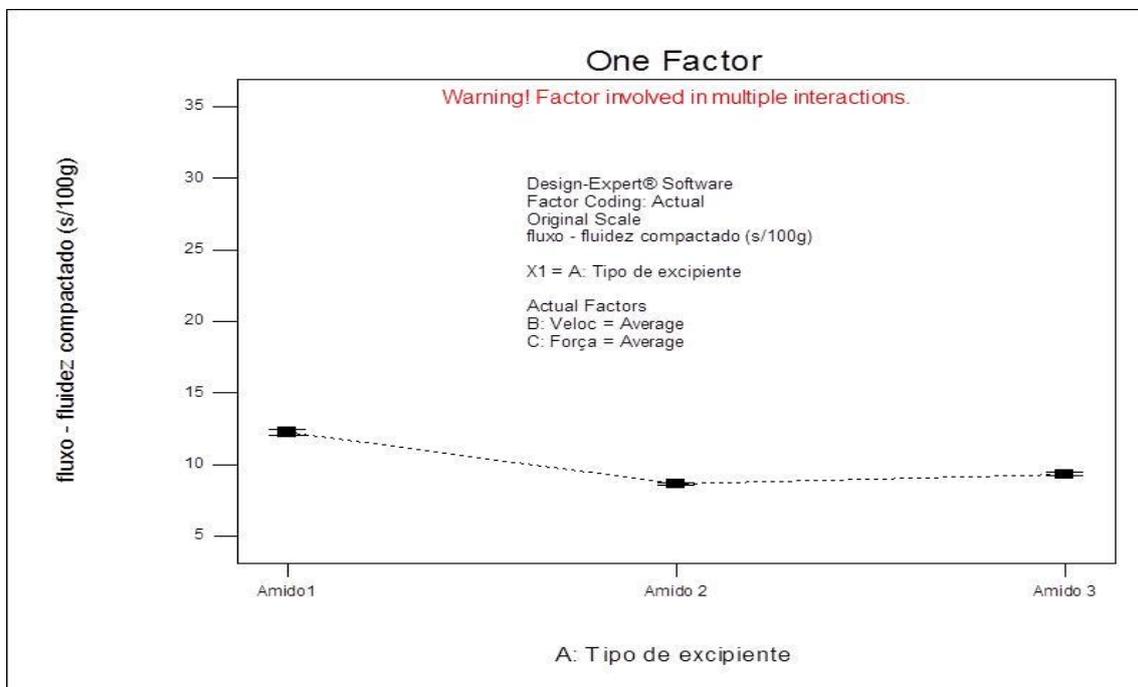


Figura 39 - Gráfico de influência do tipo de excipiente versus resposta de fluxo por orifício

Neste caso pode-se notar que os lotes produzidos com o amido 1 (amido de milho) têm maior valor de fluxo quando comparados aos lotes produzidos com os

amidos 2 e 3 (amido de milho parcialmente pré-gelatinizado e amido de milho totalmente pré-gelatinizado, respectivamente), fato este esperado uma vez que os materiais que sofrem o processo de gelatinização tendem a um menor valor de fluxo que resulta em maior fluidez (ABDALLAH ,2016).

As figuras 41 e 42, por sua vez, mostram o mesmo gráfico, contudo com os valores B e C em seus menores e maiores valores, respectivamente. Na figura 41 onde são usados os parâmetros em seu menor valor não se percebe influência significativa em relação aos diferentes excipientes.

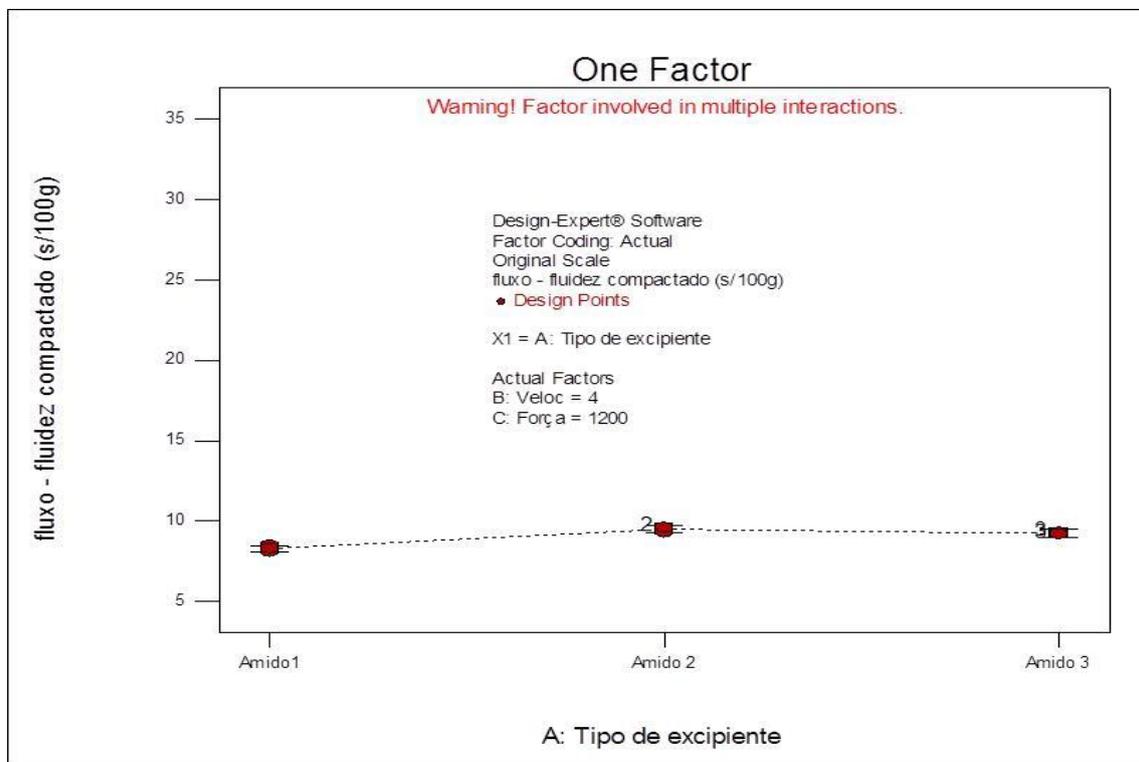


Figura 40 - Gráfico de um fator comparativo entre o tipo de excipiente versus resposta de fluxo por orifício com os parâmetros B e C em seus menores valores

Já na Figura 42 pode-se perceber que o valor do fluxo do material produzido com amido de milho (amido 1) é bem superior, quando os valores de velocidade e pressão do rolo estão em seu maior valor (8 rpm e 1800 psi, respectivamente), sendo este o excipiente onde se observou a maior variação de fluxo. Nesta situação o fluxo do amido 1 apresenta seu pior valor.

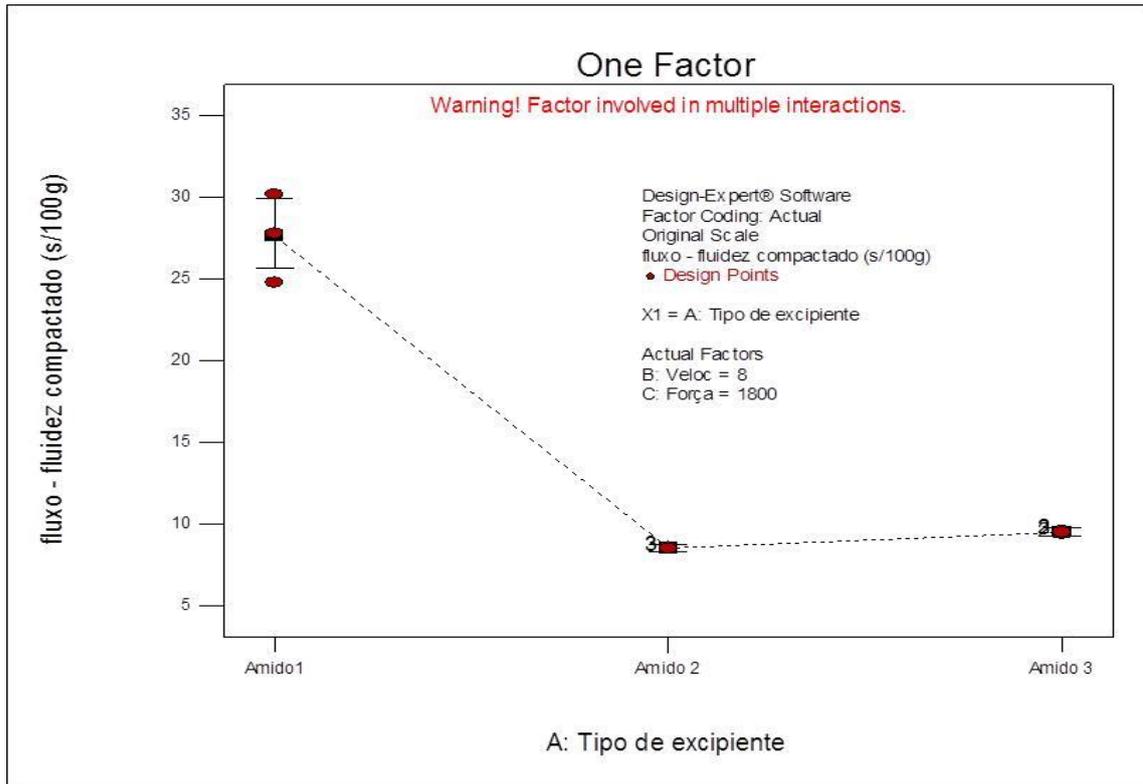


Figura 41 - Gráfico de um fator comparativo entre o tipo de excipiente versus resposta de fluxo por orifício com os parâmetros B e C em seus maiores valores

Já na análise do gráfico (figura 43) onde o valor de B (velocidade do rolo) encontra-se em seu maior valor (8 rpm) e o parâmetro C (pressão do rolo) encontra-se em seu menor valor (1200 psi), é possível notar que o valor da resposta (fluxo) é maior para o material produzido com amido de milho (amido 1) sendo que o material com o menor valor de fluxo neste caso é o amido 2.

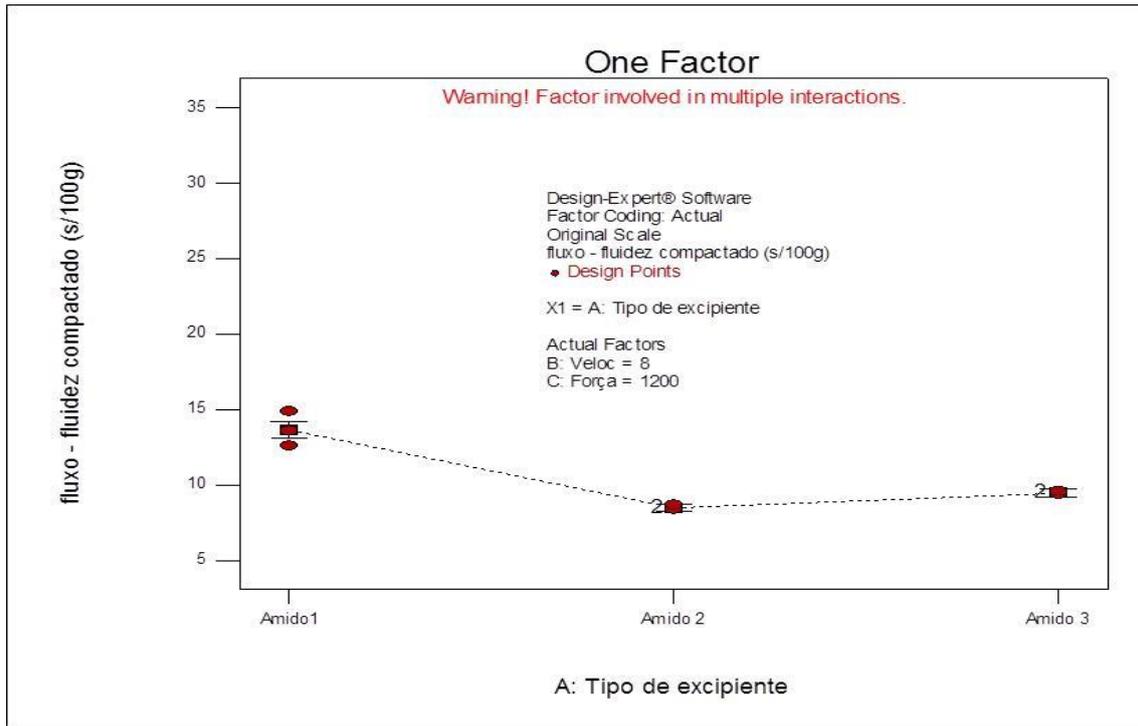


Figura 42: Gráfico de um fator comparativo entre o tipo de excipiente versus resposta de fluxo por orifício com os parâmetros B em seu maior valor e o parâmetro C em seu menor valor

Situação similar pode ser observada na figura 44 que mostra os valores do parâmetro B em 4 rpm e o parâmetro C em 1800 psi. Nesta condição menos estressante para o material, as diferenças nos valores de fluxo entre os 3 excipientes não é tão significativa, mostrando que nestas condições o uso de um excipiente submetido a gelatinização não é tão vantajosa, para esta resposta.

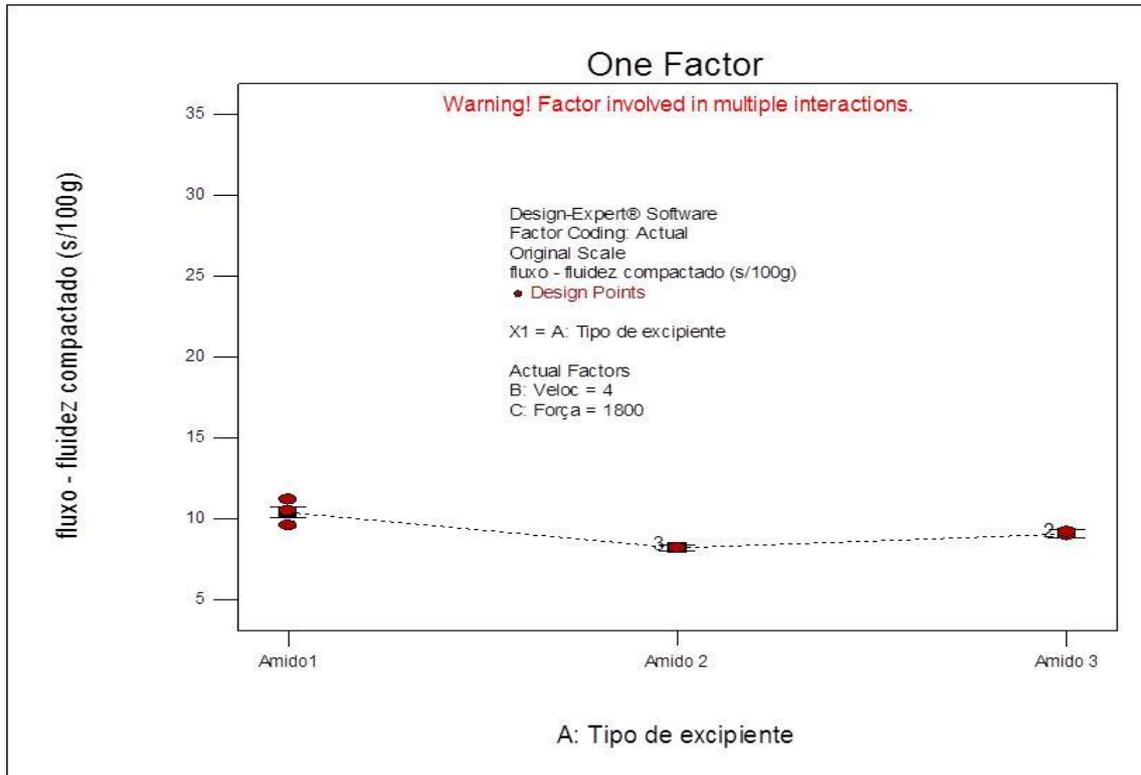


Figura 43 - Gráfico de um fator comparativo entre o tipo de excipiente versus resposta de fluxo por orifício com os parâmetros B em seu menor valor e o parâmetro C em seu maior valor

Após a análise dos fatores isoladamente, procedeu-se a análise das interações entre os fatores e seus impactos na resposta.

Na figura 45 pode-se observar que o gráfico da interação tipo de excipiente (x1) e velocidade do rolo (x2), com o fator C (pressão do rolo) mantido constante em 1200 psi.

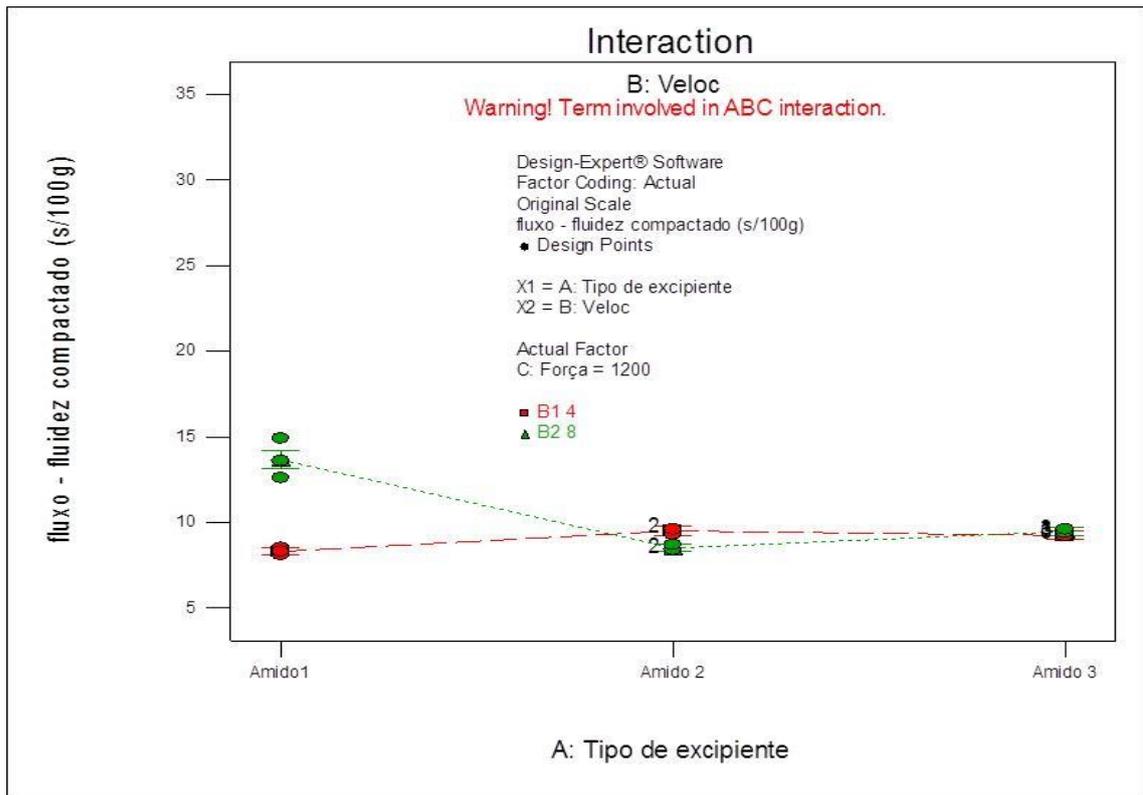


Figura 44 - Gráfico de Interação entre o parâmetro A (tipo de excipiente) e o parâmetro B (velocidade do rolo) com o parâmetro C (pressão do rolo) fixo em seu menor valor (1200 psi)

Neste gráfico pode-se perceber a influência que a velocidade do rolo exerce sobre o fluxo com o excipiente amido 1 (amido de milho), melhorando as características de fluxo dos grânulos produzidos com este amido quando a velocidade do rolo é menor (4 rpm).

Já no material produzido com amido 2 (amido de milho parcialmente pré-gelatinizado) a alteração foi relativamente pequena aumentando levemente o fluxo do material nesta mesma velocidade do rolo. Já para o amido 3 (amido de milho totalmente pré-gelatinizado) a alteração do valor da velocidade do rolo não altera o resultado de fluidez deste excipiente.

A figura 46 representa o mesmo gráfico, porém com o parâmetro C (pressão do rolo) em seu maior valor de avaliação (1800 psi). Neste caso percebe-se a alteração de fluxo bem superior a observada anteriormente para o amido de milho (amido 1), sendo que neste caso a condição mais estressante para o material, com menor velocidade do rolo (4 rpm), melhora o fluxo do material. Para os demais excipientes não são observadas variações do fluxo nessas condições.

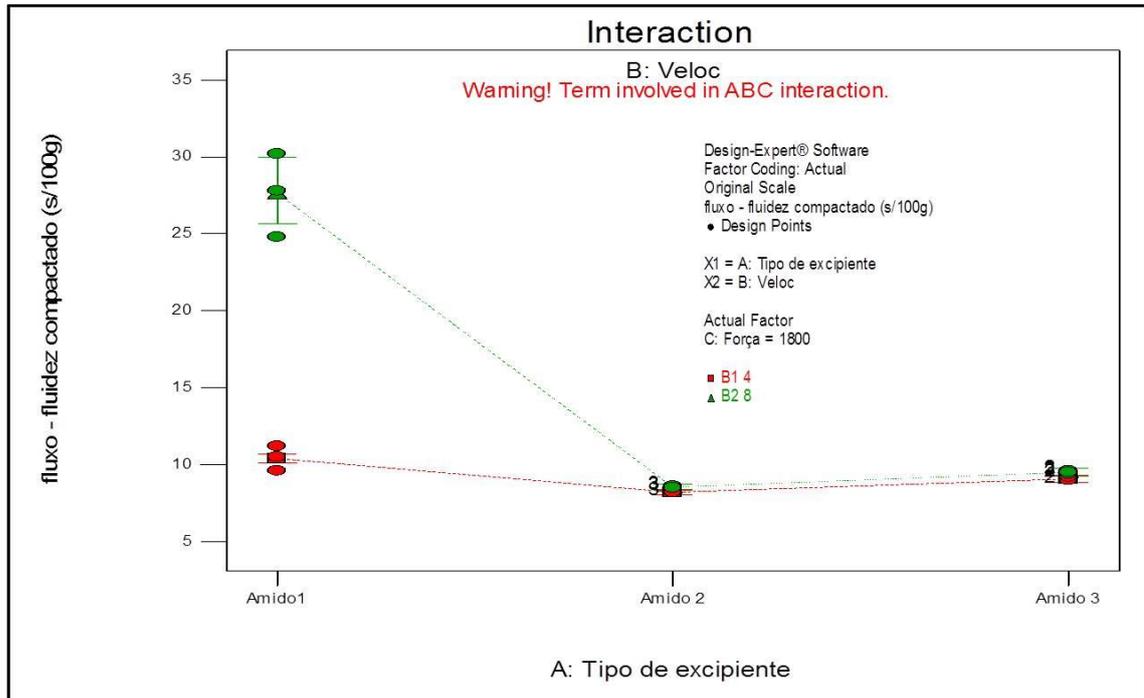


Figura 45 - Interações tipo de excipiente x velocidade do rolo, onde o fator C (pressão do rolo) é mantido constante em seu menor valor (1800 psi)

O aumento da fluidez é relacionado ao aumento do tamanho médio de partículas, observado aqui em todos os lotes submetidos ao processo de compactação, o que corrobora com os dados de Kleinebudde (2007).

A melhoria nas características de fluxo parece estar relacionada com as pressões exercidas no material durante a compactação, o que vai ao encontro do afirmado por Grulke e colaboradores (2004). E o aumento do fluxo observado em condições mais severas para o material como a menor velocidade do rolo pode estar relacionado à maior pressão à qual o material é submetido, gerando “*ribbons*” mais duros e, portanto, com maior capacidade de suportar o processo de calibração, gerando menor quantidade de quebras e proporção de grânulos maiores. Este fato não ocorre para os amidos 2 e 3, ambos com algum grau de gelatinização que, conforme dito anteriormente aumenta as quantidades de amilose e amilopectina livre nos materiais, além de aumentar o tamanho das partículas, o que já deixa o material com fluxo melhorado quando comparado ao material nativo, sendo o potencial de melhoria do material já consumido.

Resultados similares ao gráfico da figura 46 foram obtidos quando se manteve a velocidade máxima em 8 rpm e se avaliou a interação do tipo de excipiente com a alteração da pressão.

Em velocidade fixa de 4 rpm é possível visualizar o impacto da influência da interação do tipo de excipiente versus pressão do rolo (parâmetros A e C) na resposta ilustrada na figura 47. Pode-se observar que não são relevantes as alterações de mudança de pressão sob esta velocidade para nenhum dos incipientes e que pontualmente a pressão intervem de maneira inversa nos excipientes 1 e 2.

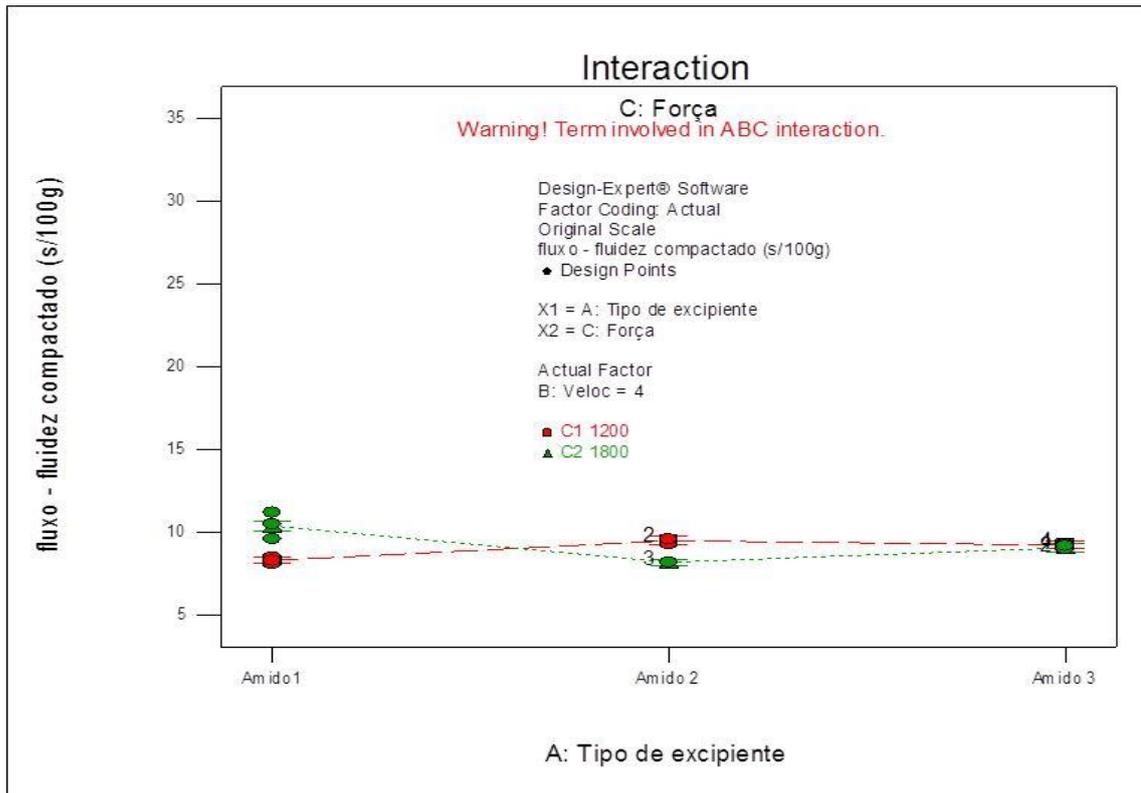


Figura 46 - Gráfico de interações A e C demonstrando as influências da interação dos parâmetros A e C na resposta com o parâmetro B (velocidade do rolo) fixado em 4 rpm

Neste caso, com a velocidade em 4 rpm se conduz a maior pressão submetida (PEREZ-GANDARILLAS *et al*, 2016) às amostras resultando coerentemente em resultados de melhor fluidez do material independente do tipo de excipiente empregado.

6.4.2. DUREZA

Para a resposta dureza de comprimidos foi possível um modelo válido que explica o comportamento dos materiais avaliados frente ao parâmetro de resposta “dureza de comprimidos”. O modelo proposto pelo *software* apresentou um valor de

prob > F de 0,0001, o que demonstra alta significância do modelo e um valor de R-squared de 0.9908, contudo os gráficos de probabilidade normal dos resíduos e Box-Cox sugerem transformação do modelo (Figura 48) e (Figura 49).

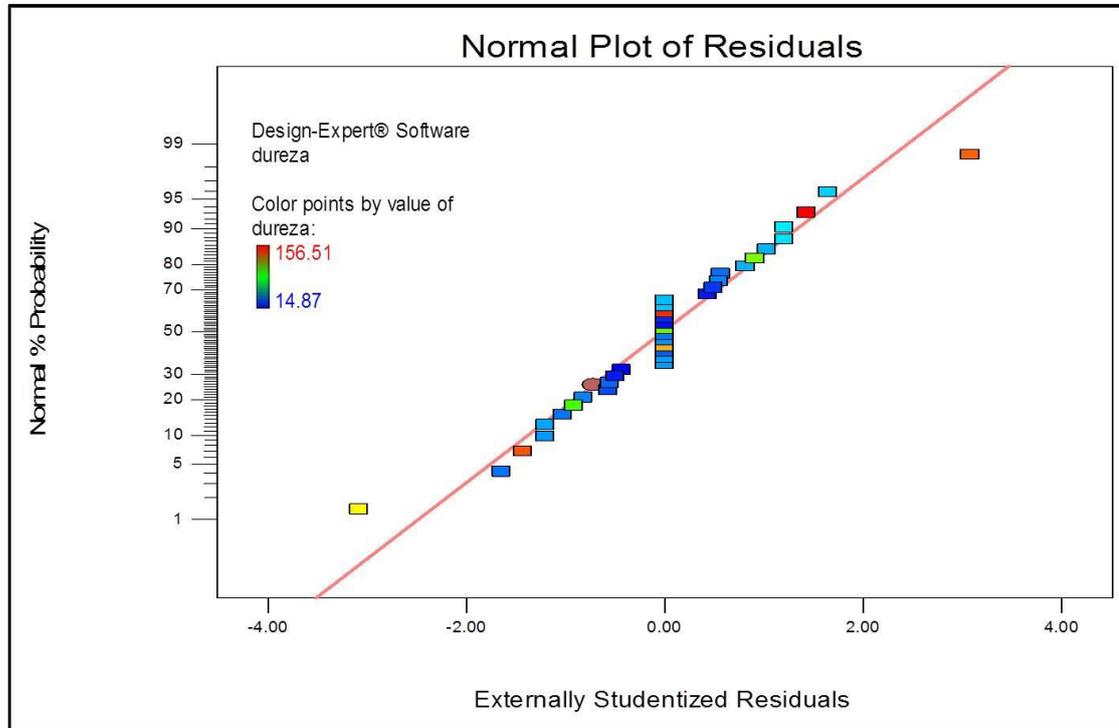


Figura 47 - Gráfico de probabilidade normal dos resíduos do modelo proposto para a resposta "dureza de comprimidos" sem transformação da resposta

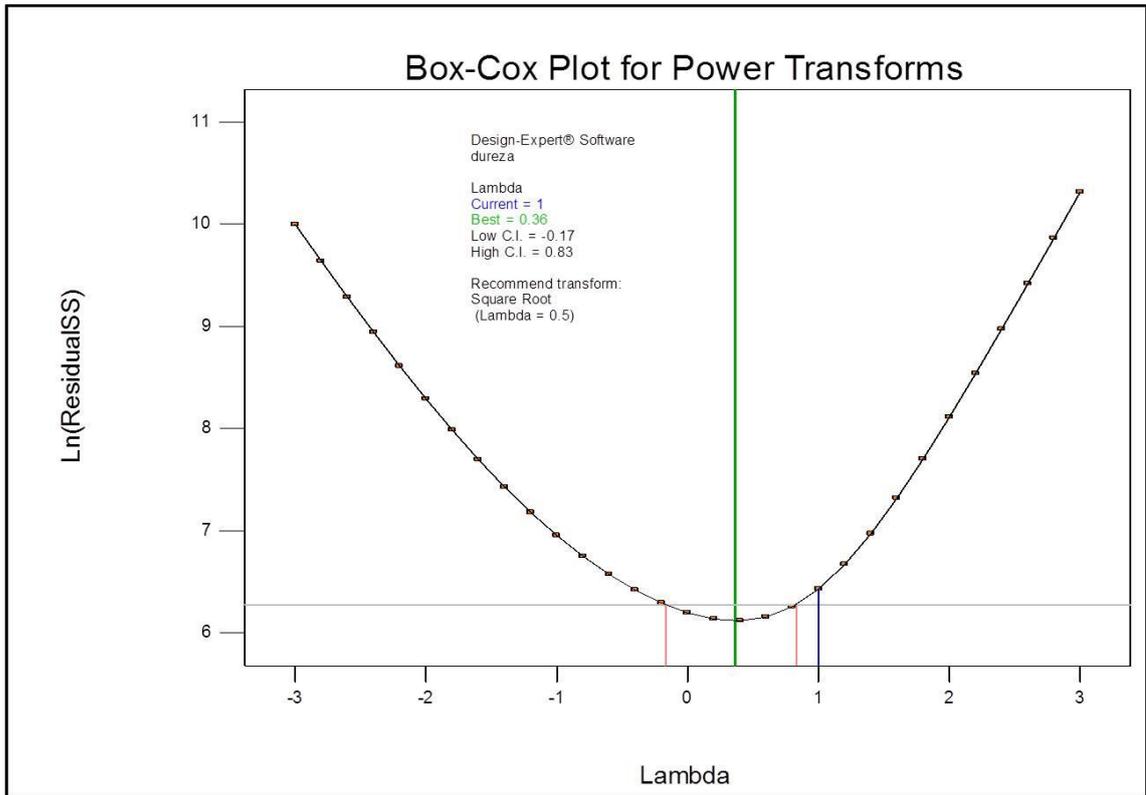


Figura 48 - Gráfico Box-Cox do modelo sugerido para a resposta “dureza de comprimidos”

O valor do resíduo com a resposta sem transformação atinge a curva acima do valor de intervalo de confiança de 95%. Desta forma foi executada a transformação do modelo sendo lambda = 0,5, que permite uma melhor adequação como pode ser vista nos gráficos representados pelas Figura 50 e 51.

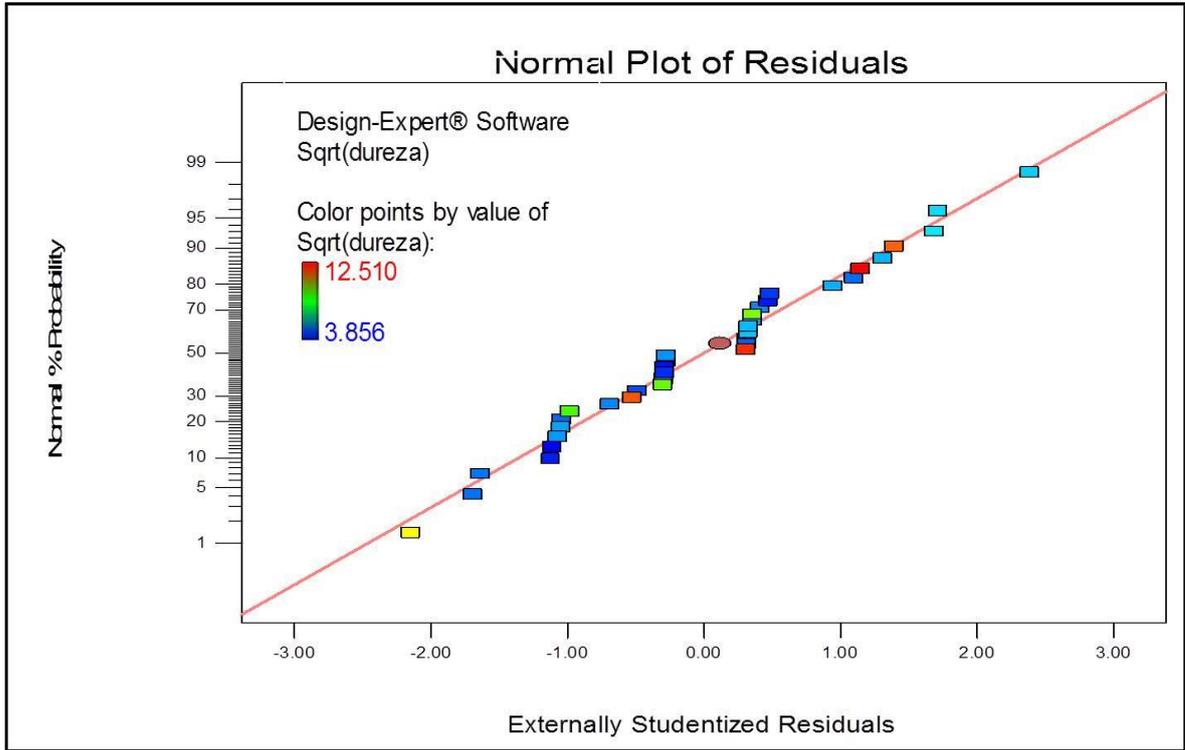


Figura 49 - Gráfico de probabilidade normal dos resíduos após transformação $\lambda = 0,5$

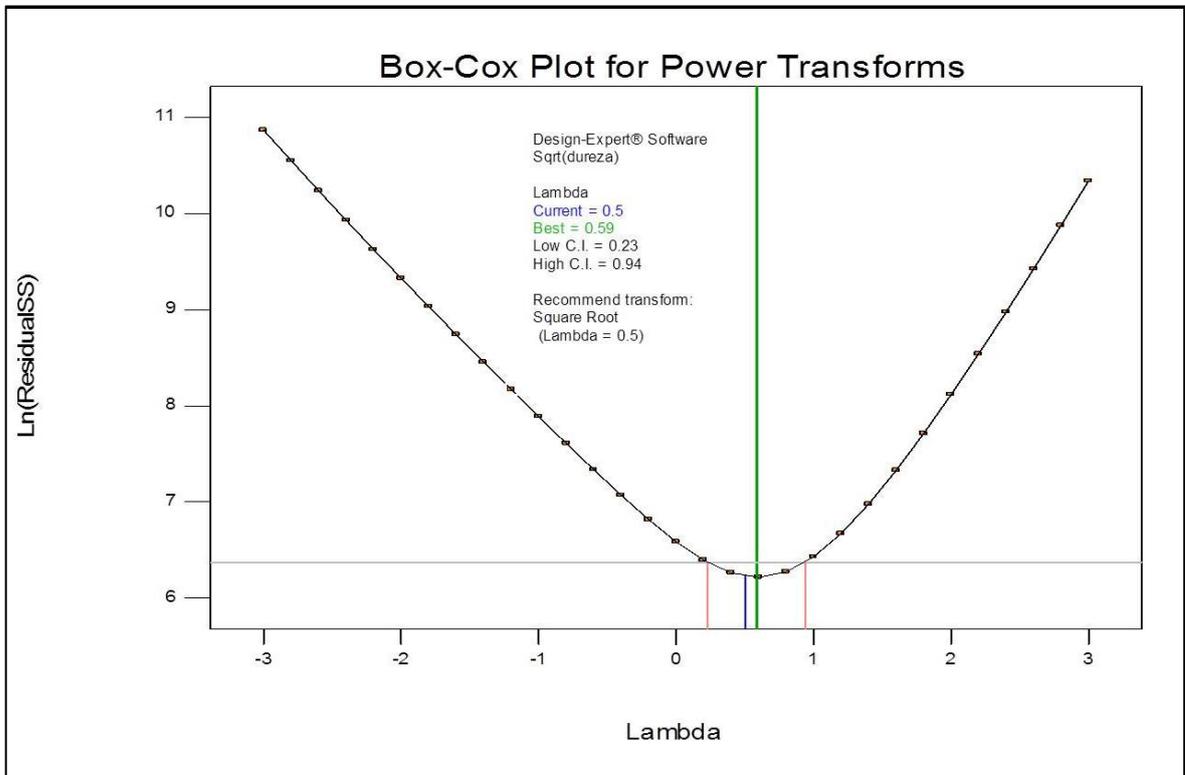


Figura 50 - Gráfico Box-Cox após transformação $\lambda = 0,5$. Modelo mais adequado a explicar os resultados

Na tabela 9 são apresentados os valores de ANOVA para o modelo com transformação da resposta raiz quadrada excluída a interação AB não significativa estatisticamente. Pode-se observar que o modelo desta forma é estatisticamente significativo para o intervalo de confiança de 95% e a retirada desta interação não gera *lack of fit* significativo, ou seja, não aumenta a probabilidade de inadequação do modelo.

Tabela 9 - Tabela de ANOVA para a resposta dureza, após transformação (lambda = 0,5)

Parâmetro ou interação de parâmetros	Soma de Quadrados	GL	Média Quadrática	Valor de F	P - value
Model	237.49	10	23.75	205.67	< 0.0001
A – Tipo de excipiente	37.42	1	37.42	324.06	< 0.0001
B- Velocidade	2.72	1	2.72	23.55	< 0.0001
C-Pressão	153.17	2	76.58	663.22	< 0.0001
AB	15.06	2	7.53	65.21	< 0.0001
AC	15.24	2	7.62	65.98	< 0.0001
ABC	13.89	2	6.94	60.14	< 0.0001
Residual	2.89	25	0.12		
Lack of Fit	0.27	1	0.27	2.48	0.1283
PureError	2.62	24	0.11		
Std. Dev.	0.34		R-Squared	0.9880	
			Adj R-Squared	0.9832	

O valor da média quadrática mostra que o fator C (tipo de excipiente) impactou mais na resposta, conforme esperado, seguido da velocidade do rolo. A alteração da pressão para esta resposta tem pouquíssima influência conforme observado pelo valor da soma de quadrados deste parâmetro, com as interações incluídas no modelo apresentando influência maior que este parâmetro individual.

Os valores de *R-squared* confirmam a adequação do modelo aos dados experimentais e a possibilidade de uso do mesmo para descrever a área de estudo.

Após a análise dos fatores isoladamente, procedeu-se a análise das interações entre os fatores e seus impactos na resposta.

A Figura 52 mostra a interação entre os parâmetros A (tipo de excipiente) e B (velocidade do rolo) com o parâmetro C fixado em 1200 psi, para o qual observa-se que quando a velocidade do rolo está em seu maior valor (8 rpm) e mantida a pressão em seu menor valor, a dureza dos comprimidos é impactada de forma bem expressiva para o amido 1 (amido de milho), aumentando consideravelmente o seu valor, porém não causando alteração para os amidos 2 e 3, sendo que a alteração da dureza nestes dois casos é mínima.

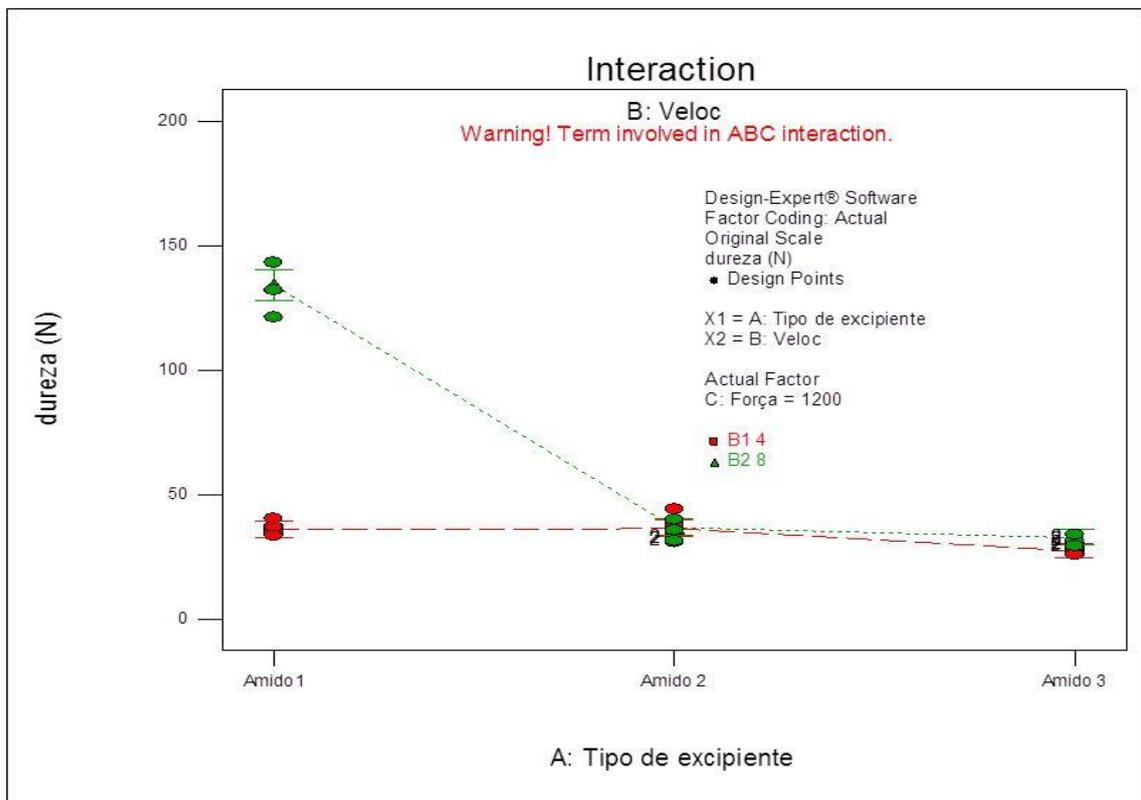


Figura 51 - Gráfico de interação entre os parâmetros A (tipo de excipiente) e B (velocidade do rolo) com o parâmetro C fixado em 1200 psi.

Já a figura 53 mostra um paralelismo entre as curvas confirmando a falta de interação entre o parâmetro B (velocidade do rolo) e o parâmetro A (tipo de excipiente) mantido o parâmetro C (pressão do rolo) em 1800 psi. Neste caso é possível observar que a dureza é sempre superior quando se utiliza velocidade máxima do rolo (8 rpm) independentemente do excipiente, e que para o excipiente amido 1 a dureza é sempre superior quando comparada aos outros excipientes.

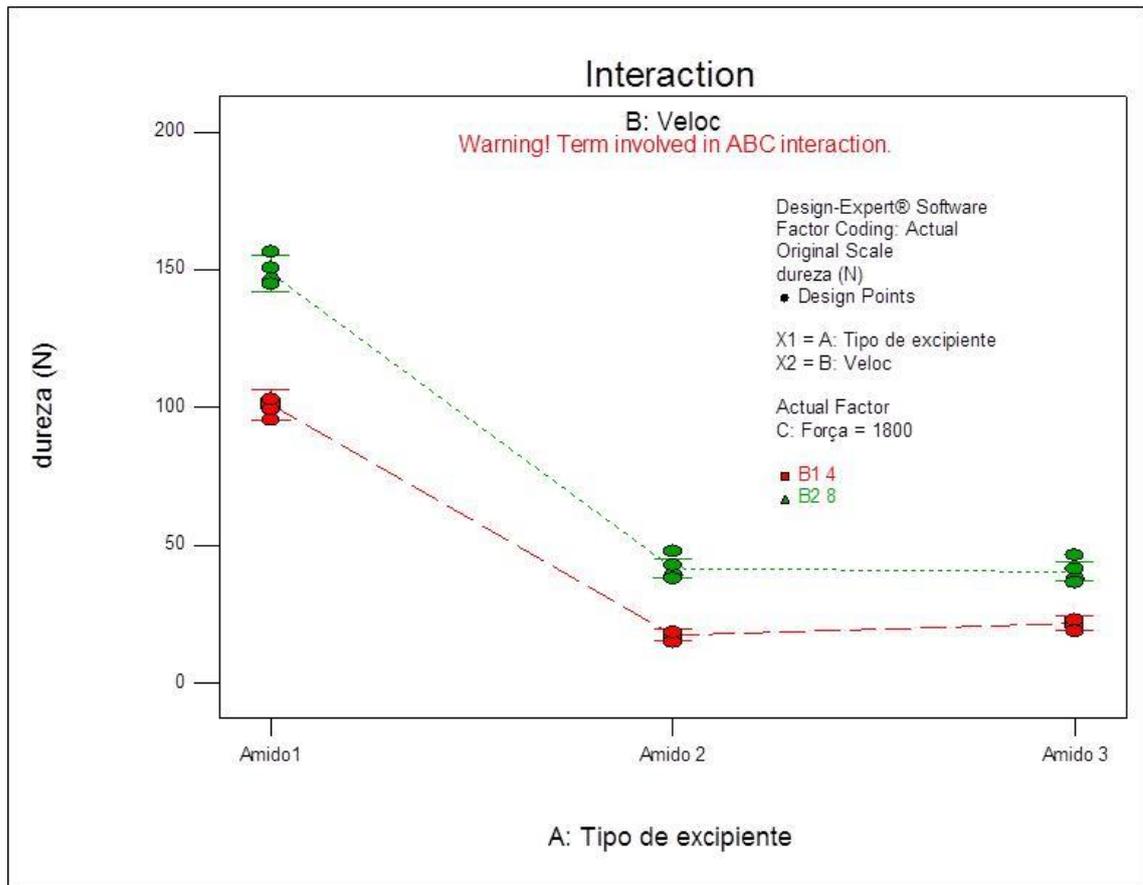


Figura 52 - Gráfico de interação de ambos de ambos os valores do parâmetro B (velocidade do rolo) e o parâmetro C fixado em 1800 psi.

O gráfico da Figura 54 apresenta o mesmo paralelismo do anterior confirmando a falta de interação entre o parâmetro C (pressão do rolo) e o tipo de excipiente mantido o parâmetro B (velocidade do rolo) em 8 rpm. Neste caso, o aumento da pressão aumenta levemente a dureza na mesma ordem de grandeza para os diferentes excipientes.

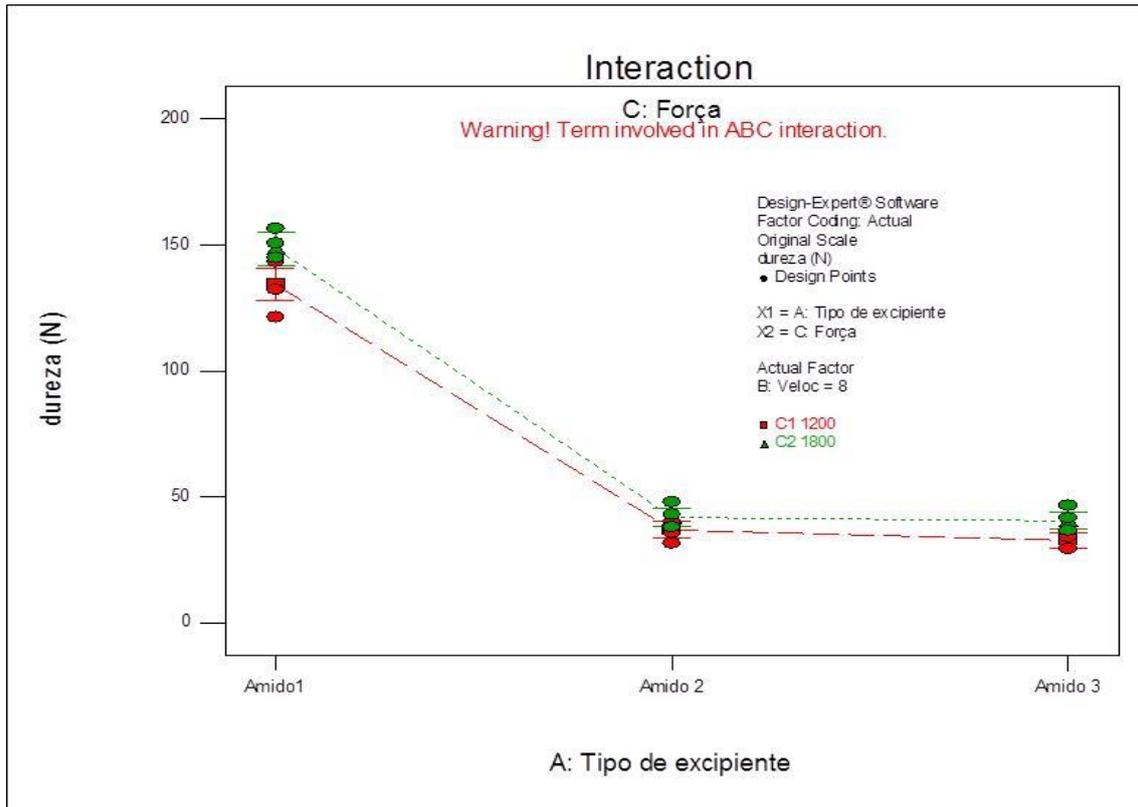


Figura 53 - Gráfico de interação de entre os fatores A e C, com o fator B em seu maior valor (8 rpm).

O gráfico da figura 55 mostra a interação existente entre o parâmetro C (pressão do rolo) e o tipo de excipiente, mantido o parâmetro B (velocidade do rolo) para seu valor mínimo de 4 rpm.

O aumento da pressão interfere de forma diferenciada para cada tipo de excipiente. Para o amido 1 resulta num aumento considerável da dureza diferentemente do que ocorre no amido 2 onde ocorre diminuição da dureza. Já para o amido 3 não acarreta em alteração de dureza.

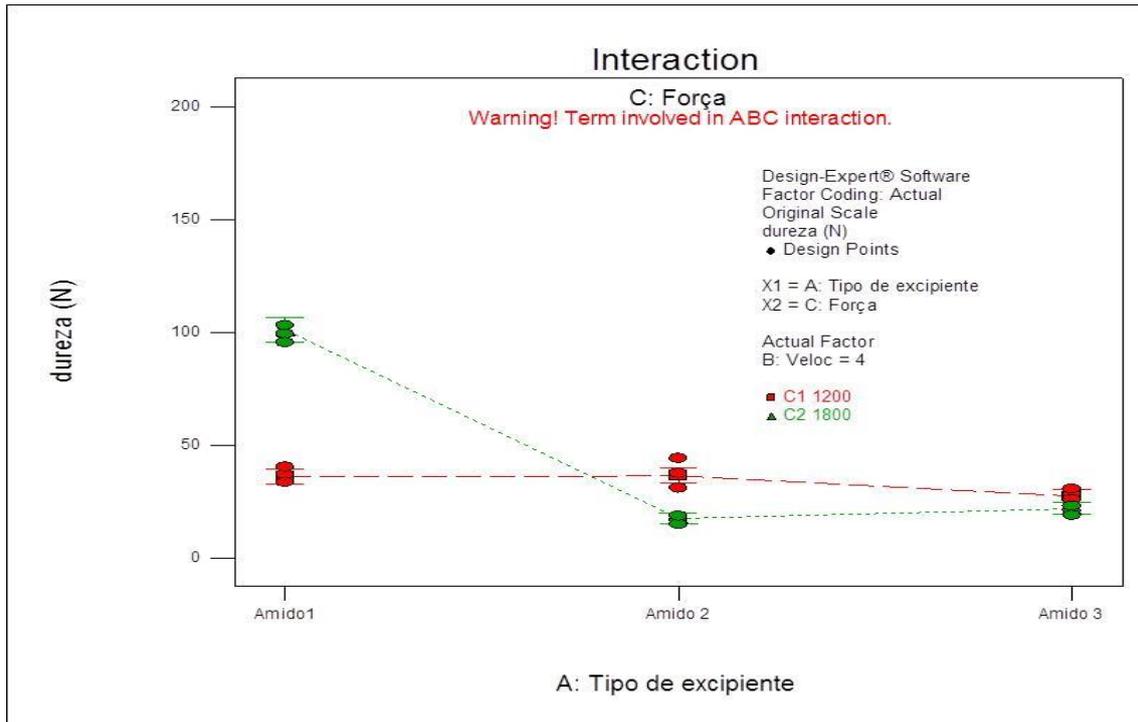


Figura 54- Gráfico de interação de entre os fatores A e C, com o fator B em seu menor valor (4 rpm).

A avaliação conjunta das figuras 54 e 55, referente às influências na resposta em avaliação (dureza de comprimidos) quando se mantêm fixo o parâmetro B (velocidade do rolo), permite notar que a maior velocidade do rolo é fator de aumento da dureza dos comprimidos.

Este dado é condizente mais uma vez com o postulado por Farber e colaboradores (2008), onde a perda da força tênsil consumida no processo de granulação a seco pode ser ver refletida na perda de força tênsil dos comprimidos, uma vez que a velocidade do rolo menor (4 rpm) permite que o material fique mais tempo na zona de compactação entre os rolos, e, conseqüentemente, gera grânulos mais duros e comprimidos mais frágeis.

6.4.3. Resultados de densidade aparente

Para avaliar as influências dos parâmetros do processo de granulação a seco nas respostas densidade aparente, os resultados obtidos foram analisados na tentativa de se obter um modelo válido para explicar o comportamento. Um modelo

significativo foi possível, alcançando valores de R-squared de 0.9764, R-squared ajustado 0,9639, e desvio padrão de 7.746E-003.

A tabela 10 mostra os dados obtidos a partir da análise de variância. Os valores de R-squared (coeficiente de correlação múltipla) indicam adequação do modelo, ou seja, o quão perto aos dados experimentais estão da linha de regressão ajustada. Valores acima de 0,90 demonstram uma boa adequação dos dados ao modelo. O fator velocidade e a interação AC têm grande influência na resposta o que pode ser observado na análise ANOVA, observando-se os valores de soma de quadrados.

Tabela 10 - Tabela de ANOVA para a resposta densidade aparente, após transformação

Parâmetro ou interação de parâmetros	Soma de Quadrados	GL	Média Quadrática	Valor de F	P - value
Model	0.037	8	4.660E-003	77.67	< 0.0001
A-Tipo de excipiente	0.016	1	0.016	266.94	< 0.0001
B-Velocidade	6.667E-005	1	6.667E-005	1.11	0.3085
C-Pressão	6.533E-003	2	3.267E-003	54.44	< 0.0001
AB	0.012	2	6.067E-003	101.11	< 0.0001
AC	2.533E-003	2	1.267E-003	21.11	< 0.0001
Residual	9.000E-004	15	6.000E-005		
Lackof Fit	2.000E-004	3	6.667E-005	1.14	0.3713
PureError	7.000E-004	12	5.833E-005		
Cor Total	0.038	23			
Std. Dev.	7.746E-003		R-Squared		0.9764
			Adj R-Squared		0.9639

O parâmetro pressão do rolo para esta resposta não possui influência alguma na faixa de estudo avaliada conforme valor de p-value não significativo

estatisticamente. Como este é um parâmetro individual e a interação BC é estatisticamente significativa, resolvemos mantê-lo no modelo hierárquico para proceder às avaliações das correlações.

A figura 56 exemplifica o gráfico de interação entre o tipo de amido e a velocidade do rolo mantida a pressão do rolo fixa independentemente de seu valor, já que este parâmetro não é estatisticamente significativo. Pode ser observado que maiores valores de velocidade do rolo geram menores valores de densidade aparente. A mudança na velocidade do rolo gera a maior variação nos resultados de densidade aparente para o amido 1 quando comparada com os outros excipientes. Essa perturbação tem sua menor influência para o amido 3.

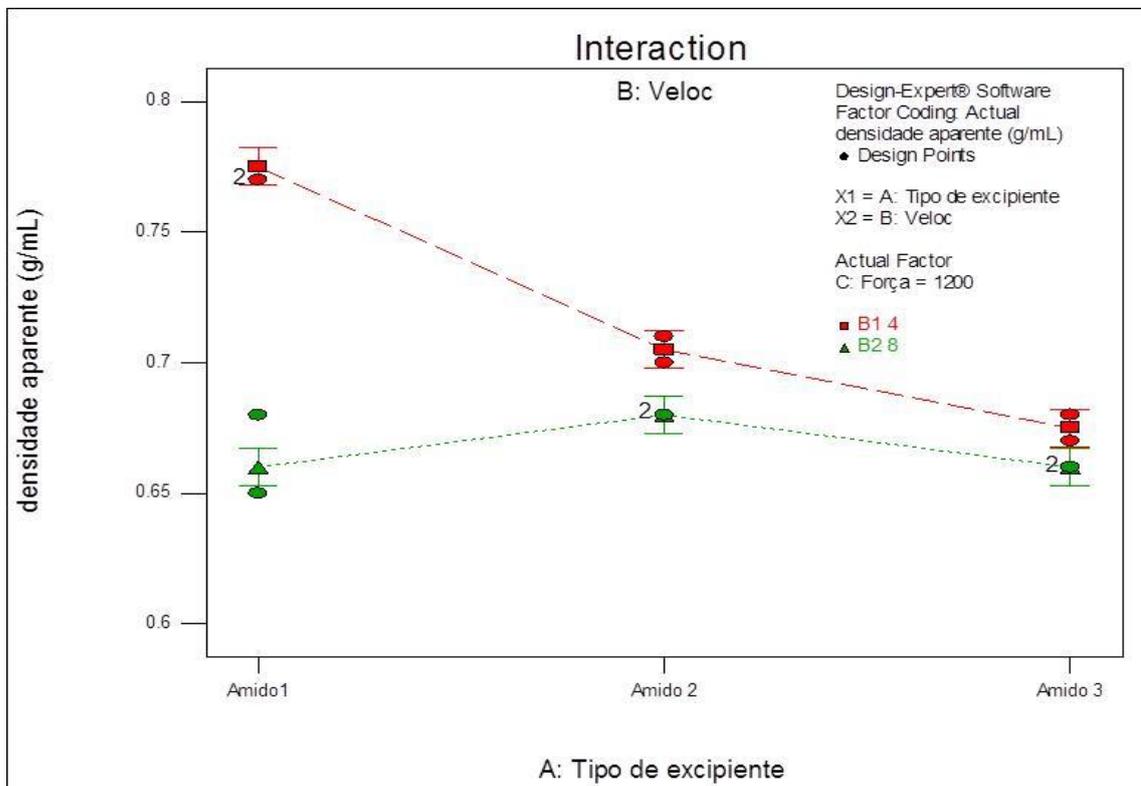


Figura 55 - Gráfico de interação demonstrando as influências do fator A (tipo de excipiente) x B (velocidade do rolo), com o fator pressão do rolo (C) mantido em seu menor valor (1200).

Já quando se mantêm fixo o valor da velocidade pode-se perceber a interação significativa deste parâmetro com cada tipo diferente de excipiente. As figuras 57 e 58 mostram as influências dos fatores tipo de excipiente e pressão do rolo, mantendo o valor de velocidade do rolo em seus valores menores (4) e maiores (8), respectivamente.

Na figura 57 é possível notar que o fator excipiente tem grande influência na densidade aparente sendo obtidos resultados sequencialmente maiores de densidade aparente para o amido 1, do que para os amidos 2 e 3, fato este provavelmente relacionado ao processo de gelatinização do material que modifica suas características e seus tamanhos de partículas (ABDALLAH, 2016)

Outro fato relevante é que para o amido 1 o aumento da pressão impacta em diminuição da densidade aparente diferentemente do que ocorre para o amido 2 que gera diminuição do valor, este fato pode estar relacionado ao fato de o amido nativo (amido de milho sem tratamento) se apresentar em sua forma semi-cristalina (BUILDERS, 2016) o que pode favorecer sua maior modificação durante a compactação, quando comparado ao amido 2. Para o amido 3, a modificação na pressão não altera o valor de densidade.

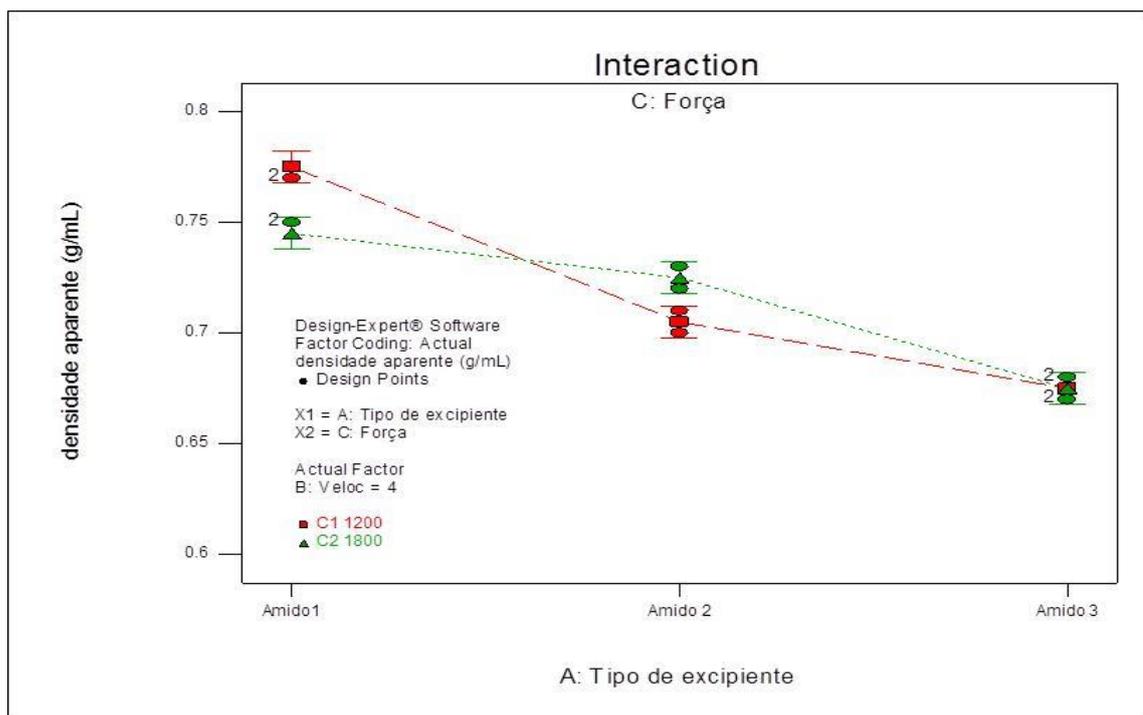


Figura 56 - Gráfico de interação demonstrando as influências do fator A (tipo de excipiente) x C (pressão do rolo), o fator velocidade do rolo (B) aqui é mantido em seu menor valor (4).

Contudo, na figura 58 quando a velocidade do rolo é mantida fixa em seu maior valor (8 rpm), a densidade do amido 1 passa a ser bem inferior quando comparada aos amidos 2 e 3, que mantêm praticamente o mesmo valor observado no gráfico anterior. A explicação para tal fato pode estar relacionada à baixa pressão

ao qual o material é submetido nesta velocidade do rolo (8 rpm), não sendo capaz de, com esta pressão, aumentar as interações inter-partícula do amido nativo.

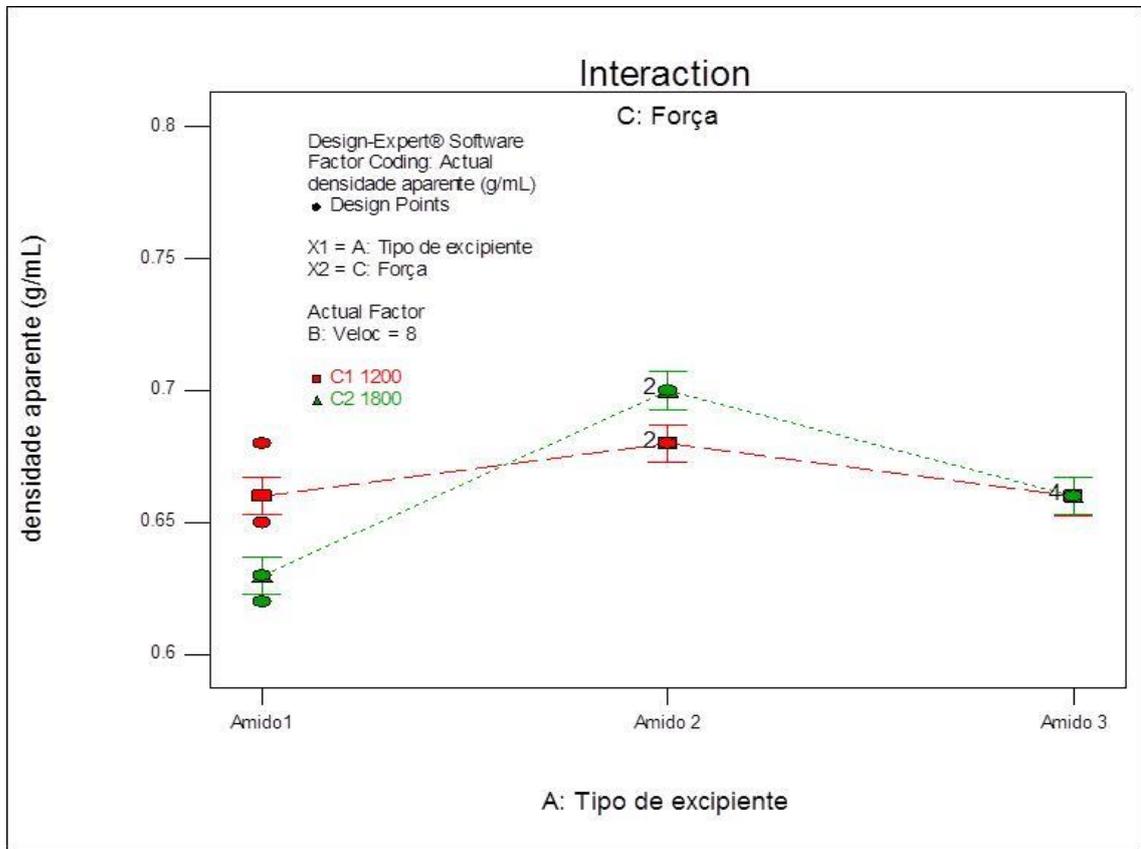


Figura 57- Gráfico de interação demonstrando as influências do fator A (tipo de excipiente) x C (pressão do rolo), o fator velocidade do rolo (B) aqui é mantido em seu maior valor (8).

6.4.4. Resultados de densidade batida

Para os resultados de densidade batida o modelo obtido também apresentou alto valor de R-Squared 0.9636 e R-squared ajustado de 0.9401, o que indica uma boa adequação do modelo aos dados experimentais conforme pode ser visto na tabela 11. O fator C (tipo de excipiente) se mostra com o maior impacto na resposta, em relação aos outros fatores e a interação BC não foi estatisticamente significativa, sendo portanto retirada.

Tabela 11 - Tabela de ANOVA para a resposta densidade batida, após transformação

Parâmetro ou interação de parâmetros	Soma de Quadrados	GL	Média Quadrática	Valor de F	P - value
Model	0.031	9	3.403E-003	41.13	< 0.0001
B-Velocidade	9.600E-003	1	9.600E-003	116.03	< 0.0001
C-Pressão	8.167E-004	1	8.167E-004	9.87	0.0072
A-Tipo de excipiente	0.011	2	5.429E-003	65.62	< 0.0001
AB	1.067E-003	1	1.067E-003	12.89	0.0030
AC	3.475E-003	2	1.738E-003	21.00	< 0.0001
ABC	4.808E-003	2	2.404E-003	29.06	< 0.0001
Residual	1.158E-003	14	8.274E-005		
Lackof Fit	2.583E-004	2	1.292E-004	1.72	0.2200
Cor Total	0.038	23			
Std. Dev.	9.096E-003		R-Squared	0.9636	
			Adj R-Squared	0.9401	

Para esta resposta (densidade batida) optou-se por apresentar apenas a influência para a variação da velocidade do rolo frente aos diferentes excipientes mantida fixa a pressão em seus valores estudados.

A figura 59 com a pressão no seu menor valor (1200 psi) apresenta valores superiores de densidade batida quando usada a velocidade de rolo em seu menor valor independente do tipo de excipiente utilizado. O aumento da velocidade é mais significativo para os amidos 1 e 3 do que para o amido 2.

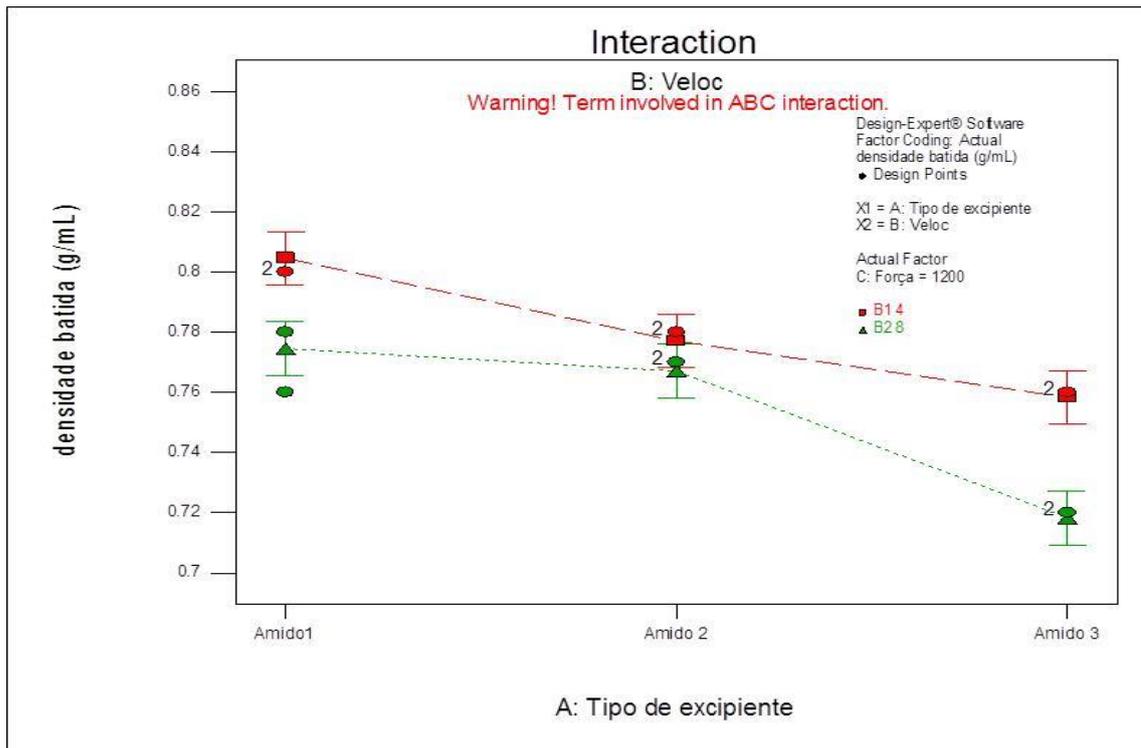


Figura 58 - Gráfico de interação demonstrando as influências do fator A (tipo de excipiente) x B (velocidade do rolo), o fator pressão do rolo (C) aqui é mantido em seu menor valor estudado (1200).

Quando a pressão se encontra em seu maior valor (1800 psi), mostrado na figura 60, as densidades batidas continuam sendo maiores para os menores valores de velocidade a exceção do amido 3, bem como a sua mudança interfere de forma diferenciada dependendo do tipo de excipiente utilizado. Os dados aqui sugerem que a pré-gelatinização do amido, que modifica as características morfológicas do material, parece evitar que o mesmo forme grânulos com capacidade maior de acomodação, uma vez que suas partículas já são maiores (ABDALLAH, 2016).

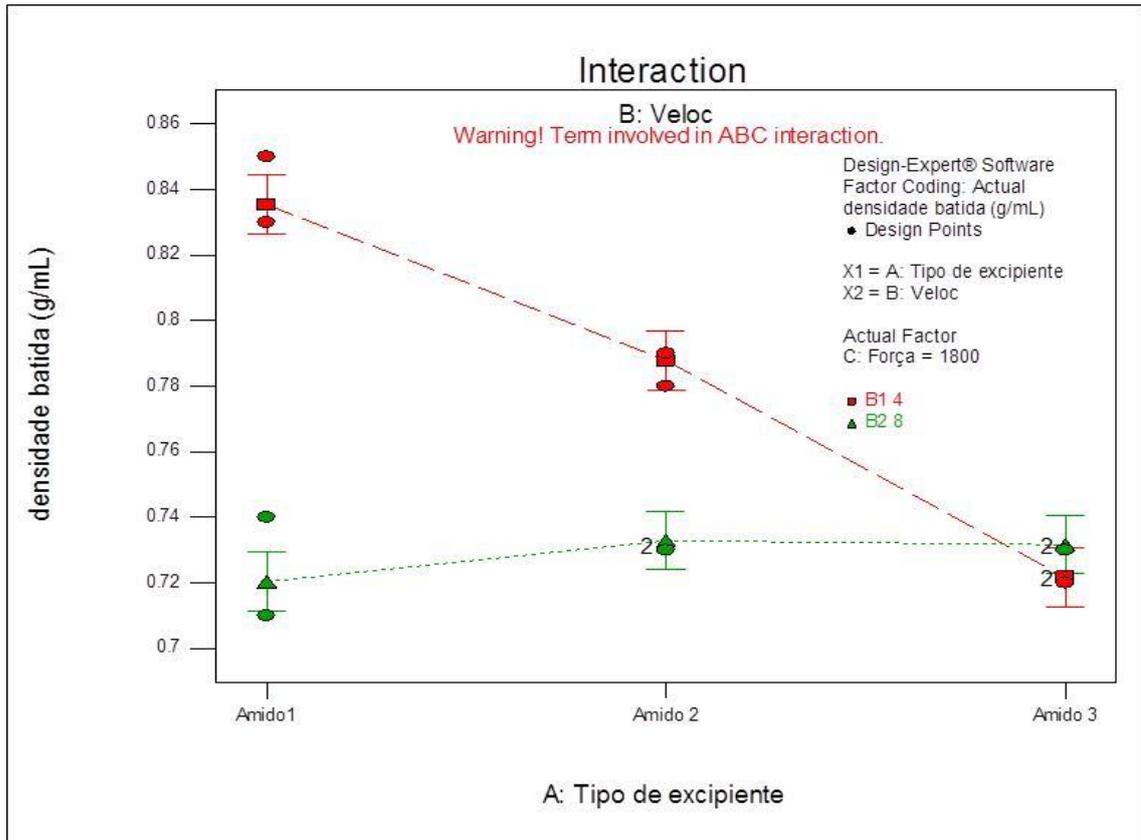


Figura 59 - Gráfico de interação demonstrando as influências do fator A (tipo de excipiente) x B (velocidade do rolo), o fator pressão do rolo (C) aqui é mantido em seu maior valor estudado (1800).

6.5. Resultados dos parâmetros de plasticidade, elasticidade e fricção

Após a finalização de cada lote produzido, os dados coletados durante o processo de compressão foram extraídos e tratados de forma a fornecer a plasticidade, elasticidade e fricção de cada lote. Para exemplificar o que foi observado de forma similar em cada um dos excipientes foi decidido utilizar o amido de milho para a discussão desses resultados.

6.5.1. Lotes produzidos com amido de milho

Dos lotes produzidos com amido de milho plotou-se uma comparação entre os lotes submetidos ao processo de compactação e o lote produzido com a mesma configuração de lote, porém não submetido ao processo de compactação. Pode-se notar que o processo de compactação não gerou grande alteração da plasticidade (Figura 61) do material, contudo parece aumentar a elasticidade e diminuir a fricção (Figura 62 e Figura 63).

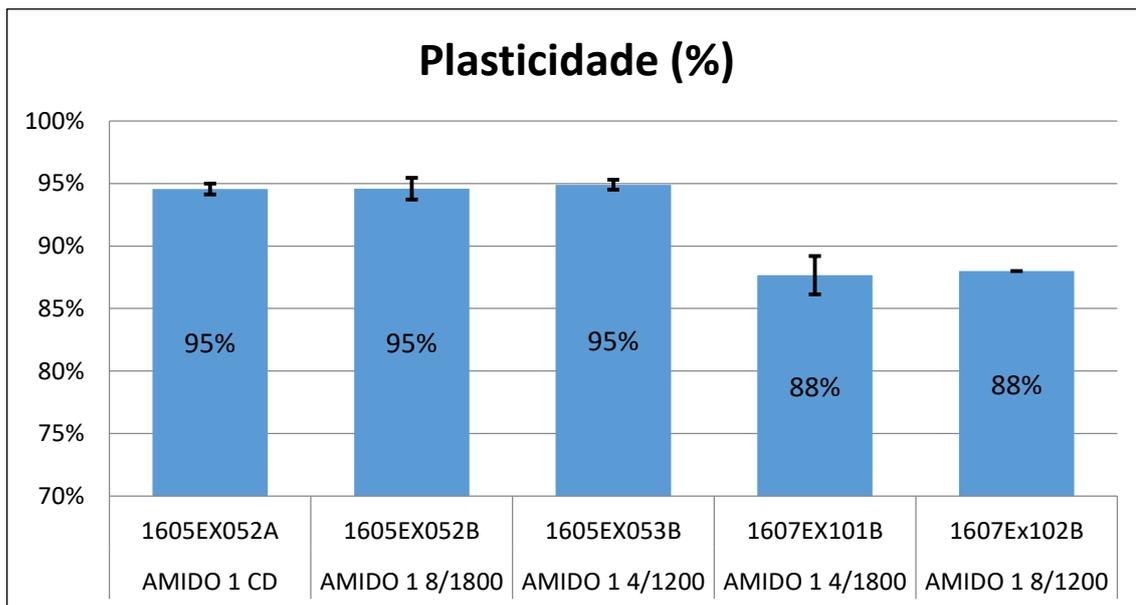


Figura 60 - Resultados de plasticidade dos lotes de comprimidos produzidos com amido de milho, sendo AMIDO CD o lote produzido por compressão direta (não compactado)

O aparente aumento da elasticidade nos quatro lotes produzidos por granulação a seco, apresentado na figura 62, pode estar relacionado com a maior dificuldade do material em fazer ligações inter-partículas, uma vez que materiais com partículas mais finas tendem a se compactar de forma mais eficiente quando comparados aos materiais com partículas maiores.

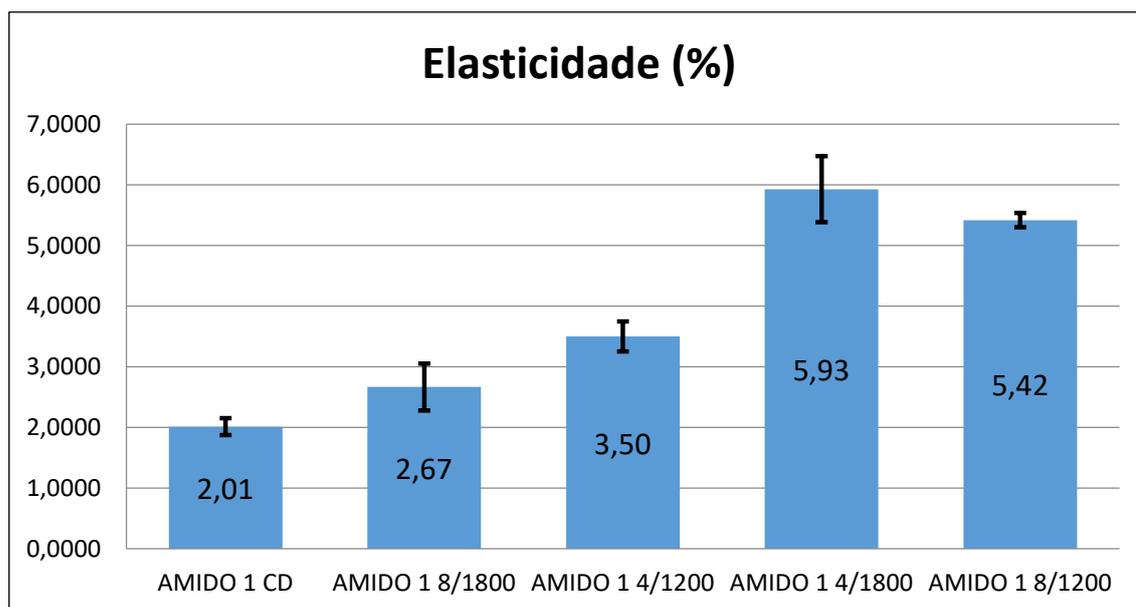


Figura 61 - Resultados de elasticidade dos lotes produzidos com amido de milho, sendo AMIDO CD o lote produzido por compressão direta (não compactado)

A diminuição da fricção interna, apresentado na figura 63, é condizente com os resultados de fluxo por orifício, uma vez que está relacionada com a diminuição da área superficial, ocasionada pelo aumento da granulometria das partículas, que gera necessariamente menor fricção entre as partículas do material, comportamento este esperado e descrito na literatura (SOARES; PETROVICK, 1999).

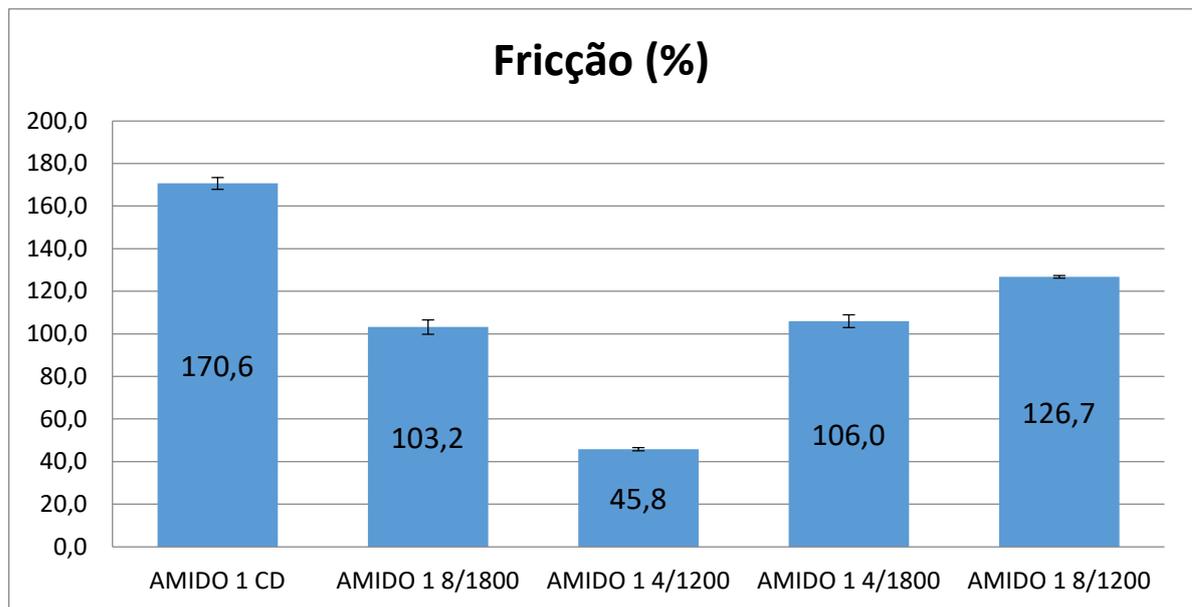


Figura 62 - Resultados de fricção dos lotes produzidos com amido de milho, sendo AMIDO CD o lote produzido por compressão direta (não compactado)

Outro impacto do aumento da granulometria foi observado na diminuição da dureza dos comprimidos produzidos, sendo aqui importante lembrar que a força de compressão foi mantida no mesmo patamar em todos os lotes (15 kN).

De forma similar aos lotes produzidos com amido de milho, o comparativo dos lotes produzidos com amido de milho parcialmente e totalmente pré-gelatinizado mostraram pouco impacto do processo de granulação a seco na plasticidade do material e também um retorno elástico aumentado, bem como diminuição da fricção interna do material, e por isso não discutidas neste texto.

6.5.2. Avaliação das influências dos parâmetros do processo nas respostas plasticidade, elasticidade e fricção

6.5.2.1. Plasticidade

O modelo proposto para a resposta plasticidade se mostrou significativo para todos os termos com exceção do fator A (velocidade do rolo) e interação BC, que obtiveram um valor de p-value acima de 0,05. A interação BC foi retirada do modelo em função desta inadequação. Os valores de r-squared e r-squared ajustado também se mostraram adequados. A tabela abaixo (tabela 12) mostra os dados da análise de variância do modelo.

Tabela 12 - Análise ANOVA para o modelo proposto para a resposta PLASTICIDADE

Parâmetro ou interação de parâmetros	Soma de Quadrados	GL	Média Quadrática	Valor de F	P - value	
Model	0.018	9	2.035E-003	46.46	< 0.0001	significant
<i>B-velocidade</i>	4.444E-005	1	4.444E-005	1.01	0.3231	
<i>C-Pressão</i>	2.778E-004	1	2.778E-004	6.34	0.0183	
<i>A-Tipo de excipiente</i>	3.339E-003	2	1.669E-003	38.11	< 0.0001	
<i>BC</i>	3.600E-003	1	3.600E-003	82.19	< 0.0001	
<i>AB</i>	3.389E-004	2	1.694E-004	3.87	0.0338	
<i>ABC</i>	0.011	2	5.358E-003	122.3	< 0.0001	
Residual	1.139E-003	26	4.380E-005			
<i>Lackof Fit</i>	5.556E-006	2	2.778E-006	0.059	0.9430	notsignificant
<i>PureError</i>	1.133E-003	24	4.722E-005			
Std. Dev.	6.618E-003		R-Squared			0.9415

Adj R-Squared

0.9212

O fator de maior influência na alteração da plasticidade é o fator excipiente o que é condizente com a literatura uma vez que cada material tende à uma plasticidade diferente. Destaque deve ser dado a existência de forte interação entre os 3 parâmetros estudados usualmente não esperada, reforçando a necessidade de manutenção do parâmetro A (velocidade do rolo) no modelo mesmo sem ter significância estatística nesta faixa de estudo.

A figura 64 mostra o gráfico de interação entre os fatores A e B, mantendo o fator C constante em seu menor valor. Sob esta condição, observa-se que a plasticidade do amido 1 é fortemente alterada com o aumento da velocidade, diminuindo muito o seu valor quando comparado com os outros excipientes. Na condição de menor velocidade este mesmo amido apresenta plasticidade superior aos demais excipientes. Interessante ressaltar que para os amidos 2 e 3 a variação na velocidade não gera mudança do valor da plasticidade dessas amostras.

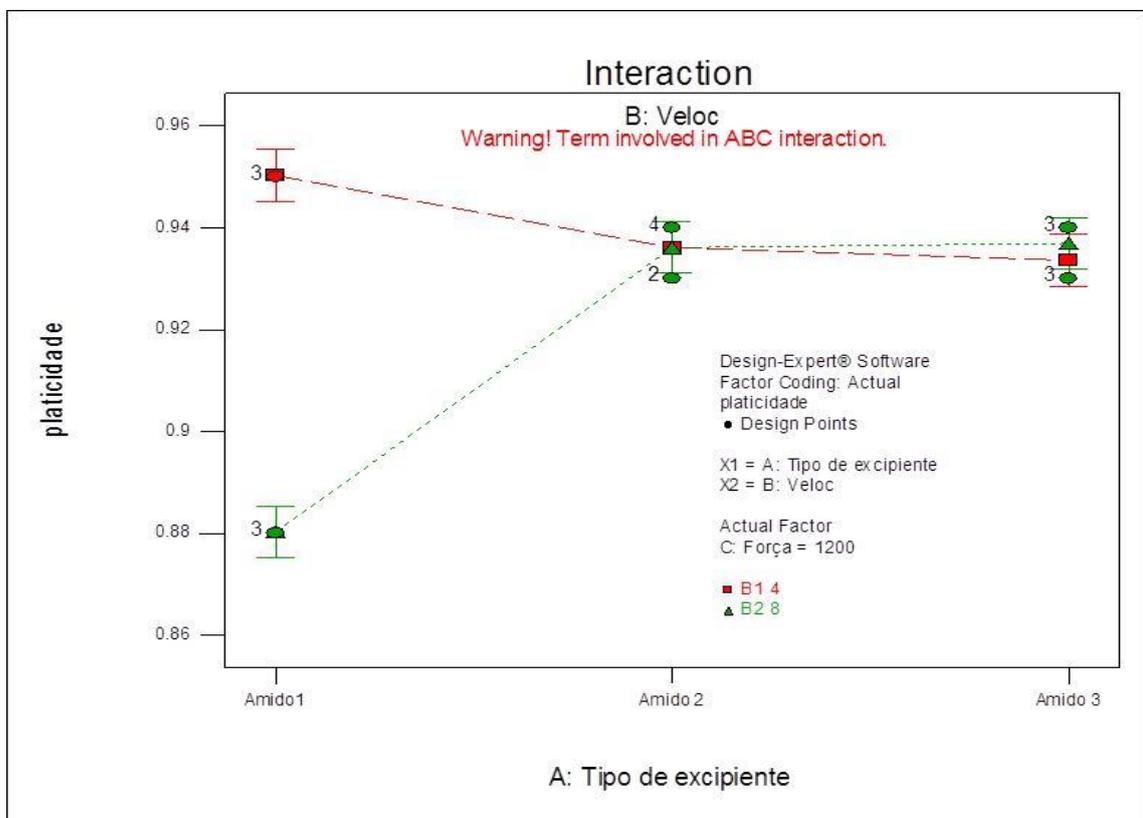


Figura 63 - Interação entre os fatores B (velocidade do rolo) e A (tipo de excipiente), o fator pressão do rolo é mantido constante em seu menor valor estudado (1200 psi)

Quando a pressão do rolo está em seu maior valor (1800), como mostrado na figura 65, a plasticidade do amido 1 continua sendo fortemente alterada pela mudança na velocidade porém de uma forma inversa, quer dizer diminuindo a plasticidade na menor condição de velocidade do rolo. Sob esta condição, o amido 2 também se comporta de forma diferente que no gráfico anterior, apresentando variação, mesmo que pequena, gerando aumento da plasticidade sob uma velocidade inferior. O amido 3 continua sem alteração significativa mesmo sob esta pressão superior.

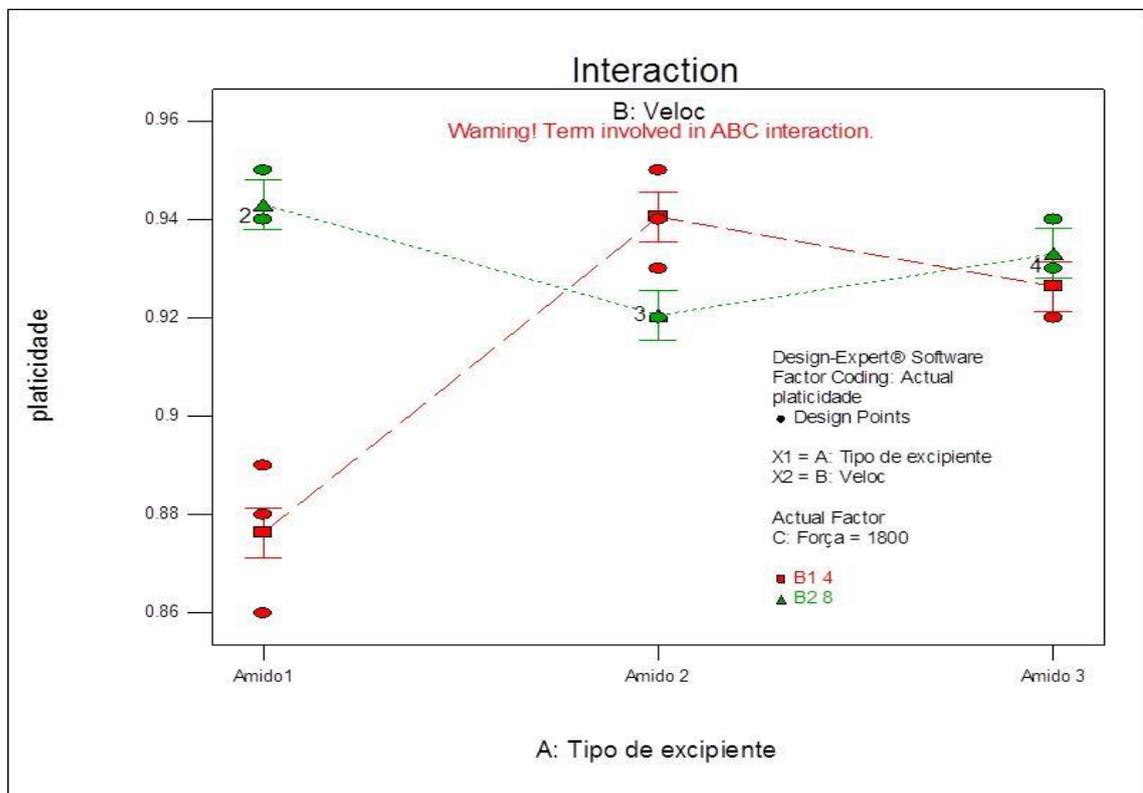


Figura 64 - Interação entre os fatores B (velocidade do rolo) e A (tipo de excipiente), o fator pressão do rolo é mantido constante em seu maior valor estudado (1800 psi)

Concluindo sobre esta resposta pode-se afirmar que o excipiente amido de milho se mostrou o mais susceptível a alteração de plasticidade induzida pelo processo de granulação a seco.

6.5.3. Elasticidade

A análise de variância do modelo proposto para a resposta elasticidade se mostrou significativa com 95% de confiança ressaltado que os parâmetros individuais de processo (velocidade e pressão) não foram significativos na faixa de estudo avaliada porém apresentam forte interação com o tipo de excipiente utilizado, com base no alto valor de soma de quadrados na interação ABC. O valor de r-squared e r-squared ajustado, próximos de 0,90 sugere a adequação do modelo aos valores experimentais, mesmo que, em comparação com os outros modelos gerados, seja o de menor correlação.

Tabela 13 - Tabela de ANOVA para a resposta ELASTICIDADE

Parâmetro ou interação de parâmetros	Soma de Quadrados	GL	Média Quadrática	Valor de F	P - value	
Model	25.81	9	2.87	27.31	< 0.0001	significant
<i>B- Velocidade</i>	0.31	1	0.31	2.97	0.0968	
<i>C- Pressão</i>	0.13	1	0.13	1.22	0.2789	
<i>A-Tipo de excipiente</i>	2.17	2	1.09	10.34	0.0005	
<i>BC</i>	4.86	1	4.86	46.30	< 0.0001	
<i>AB</i>	2.05	2	1.02	9.74	0.0007	
<i>ABC</i>	16.29	2	8.15	77.59	< 0.0001	
Residual	2.73	26	0.11			
<i>Lackof Fit</i>	0.38	2	0.19	1.96	0.1625	notsignificant
<i>PureError</i>	2.35	24	0.098			
Std. Dev.	0.32		R-Squared			0.9044
			Adj R-Squared			0.8712

Para esta propriedade observam-se as mesmas tendências relatadas para a resposta plasticidade conforme ilustrado na figura 66.

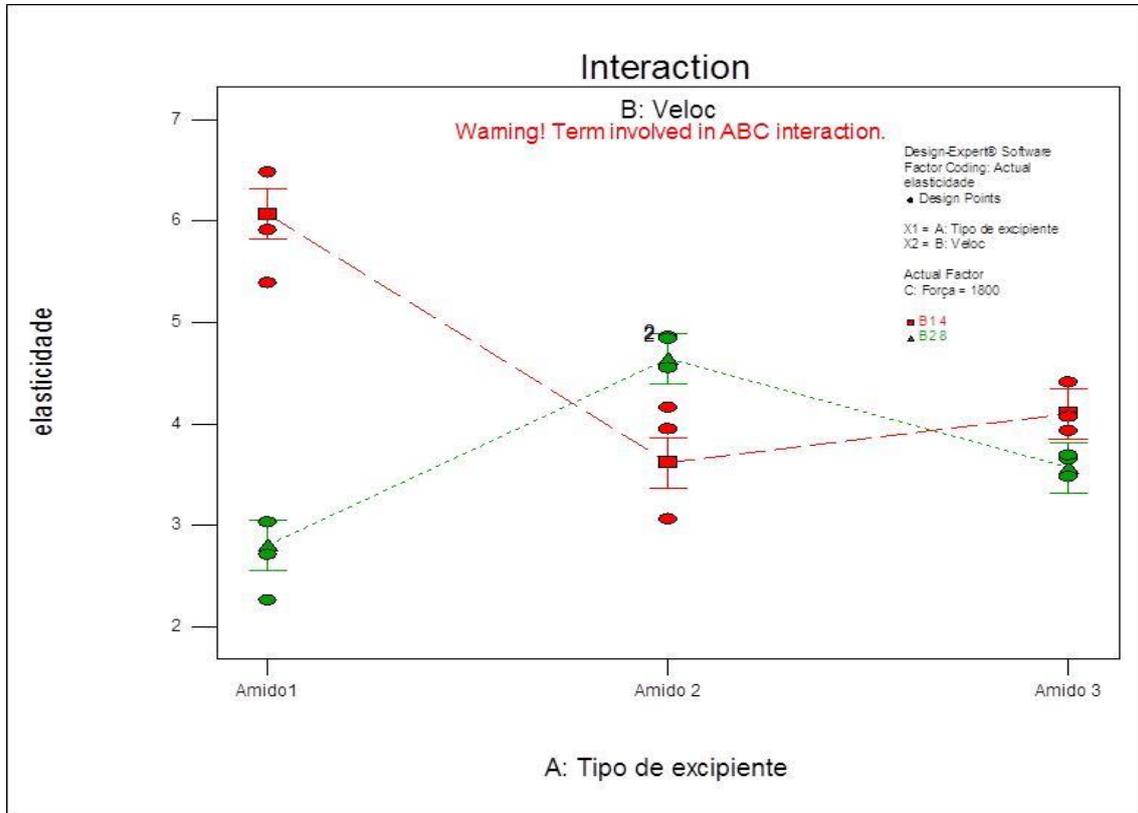


Figura 65 - Interação entre os fatores A (tipo de excipiente) e b (velocidade do rolo), o fator C (pressão do rolo) é mantido constante em seu maior valor estudado (1800).

A influência do tipo de excipiente é esperada uma vez que cada tipo de material tem uma tendência ao comportamento mais ou menos elástico, o que independe de qualquer outro fator. Os outros 2 fatores analisados (velocidade do rolo e pressão do rolo) parecem influenciar na medida que alteram as características granulométricas do material, que é correlacionada à fricção do material.

6.5.4. Fricção

A análise de variância para o modelo completo proposto para a resposta fricção mostrou-se adequado a explicar o comportamento observado. Os valores de r-squared e r-squared ajustado se mostraram acima de 0,99 em ambos os casos, sendo o modelo de melhor ajuste.

Tabela 14 - TABELA ANOVA para a resposta FRICÇÃO

Parâmetro ou interação de parâmetros	Soma de Quadrados	GL	Média Quadrática	Valor de F	P - value	
Model	16635.36	11	1512.31	457.71	< 0.0001	Significant
<i>B - Velocidade</i>	2152.50	1	2152.50	651.47	< 0.0001	
<i>C - Pressão</i>	352.63	1	352.63	106.73	< 0.0001	
<i>A - Tipo de excipiente</i>	5681.37	2	2840.69	859.76	< 0.0001	
<i>BC</i>	1585.77	1	1585.77	479.95	< 0.0001	
<i>AB</i>	2513.61	2	1256.80	380.38	< 0.0001	
<i>AC</i>	664.61	2	332.30	100.57	< 0.0001	
<i>ABC</i>	3684.88	2	1842.44	557.63	< 0.0001	
PureError	79.30	24	3.30			
Cor Total	16714.65	35				
Std. Dev.	1.82		R-Squared			0.9953
			Adj R-Squared			0.9931

A figura 67 mostra o gráfico de interação entre os fatores A e C, mantendo o fator B constante em seu menor valor. Sob esta condição, observa-se que a fricção não é alterada com a mudança no valor da pressão do rolo para os amidos 2 e 3, sendo seu valor pontualmente superior para o amido 3 em relação ao amido 2. No caso do amido 1 ao se aumentar a pressão do rolo percebe-se um aumento considerável no valor da fricção do material, inclusive superior aos obtidos para os amidos que sofreram o processo de gelatinização.

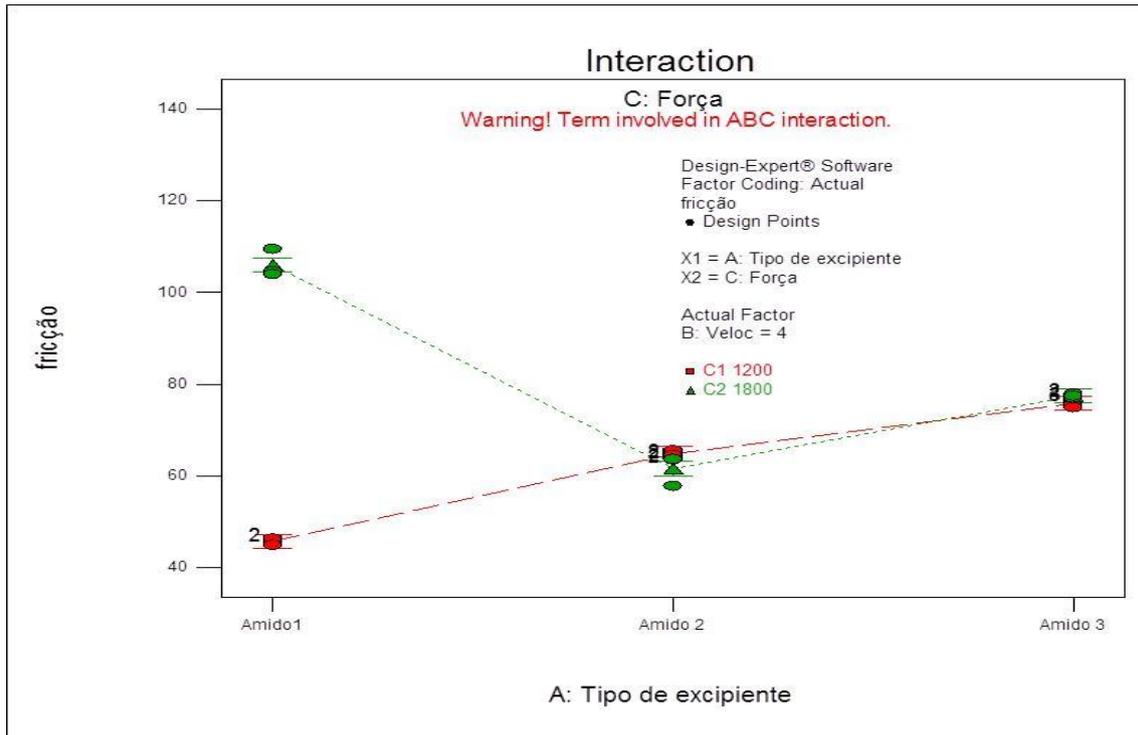


Figura 66 - Interação entre os fatores A (tipo de excipiente) e C (pressão do rolo), o fator B (velocidade do rolo) é mantido constante em seu menor valor estudado (4).

A figura 68 mostra o gráfico de interação entre os fatores A e C, mantendo o fator B constante em seu maior valor. Esta modificação gera os mesmos resultados descritos anteriormente para os amidos 2 e 3. Para o amido 1, nessa condição de velocidade em 8 rpm, os maiores valores de fricção são obtidos na menor pressão aplicada e ao se aumentar a pressão a diminuição na fricção é menos acentuada que na condição anteriormente apresentada.

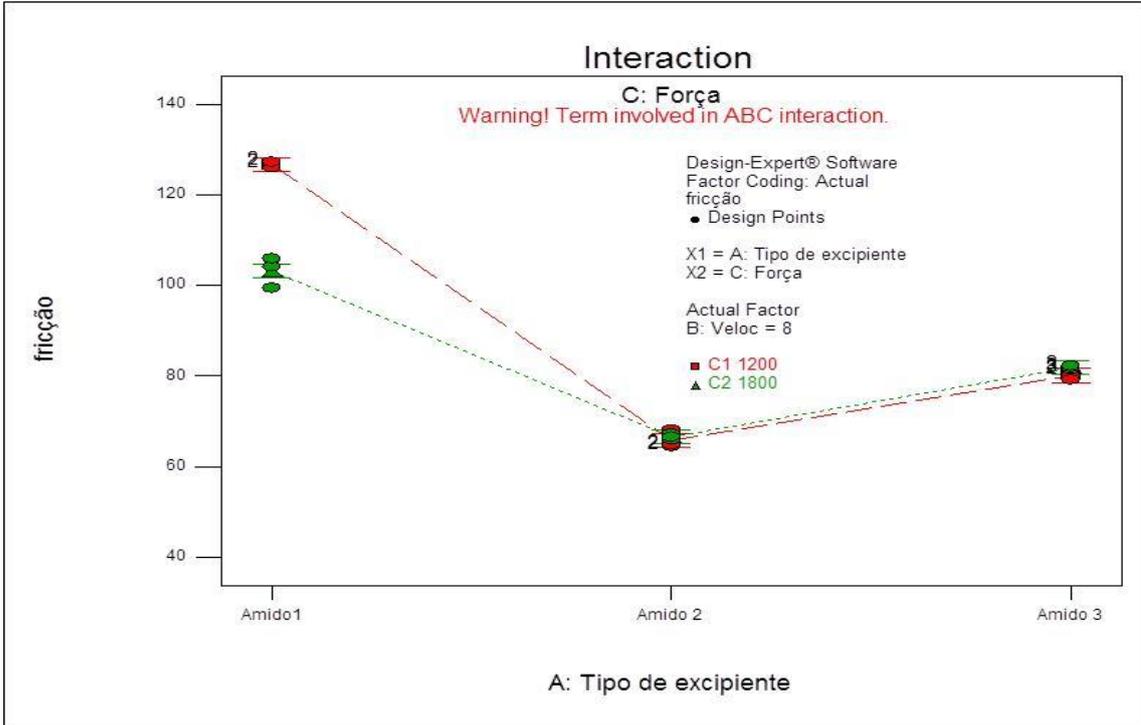


Figura 67 - Interação entre os fatores A (tipo de excipiente) e C (pressão do rolo), o fator B (velocidade do rolo) é mantido constante em seu maior valor estudado (8).

I. CONCLUSÕES

Foi possível a geração de modelos matemáticos (apêndice C) estatisticamente significativos, por meio da aplicação de planejamento de experimentos, com a visualização das influências dos parâmetros nas características dos materiais destinados à compressão.

Através da análise do conjunto de dados gerados por este trabalho foi possível concluir que o processo de granulação a seco/compactação promoveu:

- um baixo impacto na friabilidade dos comprimidos produzidos com os 3 tipos de amido;
- uma grande influência na diminuição da dureza dos comprimidos produzidos com a mesma força de compressão (15Kn);
- um material com maior fluxo reduzindo o tempo de fluxo como esperado;
- uma melhora na classificação do material, na razão de Hausner e no índice de compressibilidade com diferenças observadas para cada tipo de excipientes coerentes com suas características intrínsecas;
- uma distribuição granulométrica coerente aumentando o tamanho das partículas de forma mais efetiva para o amido 1 do que para os demais;
- uma baixa alteração na plasticidade do material;
- um aumento na elasticidade;
- uma diminuição da fricção independente do tipo de excipiente avaliado;
- uma eliminação do comportamento “slip-stick”, danoso aos processos de compressão em grande escala.

Em relação à influência dos parâmetros pode dizer que:

- todos eles influenciam fortemente o fluxo e a fricção;
- a pressão tem pouca influência na dureza, na densidade aparente e na elasticidade;

- a velocidade tem alta influência na densidade aparente do material porém não influencia a plasticidade e a elasticidade;
- o tipo de excipiente é determinante para a densidade batida bem como para o fluxo e a fricção;
- existe interação significativa entre os três parâmetros para as respostas de plasticidade e elasticidade.

Assim, pode-se concluir que o presente estudo mostrou-se válido ao avaliar os impactos do processo de granulação a seco em parâmetros importantes dos três tipos diferentes lotes de comprimidos produzidos com os 3 tipos de amido de milho avaliados. E que as relações entre os parâmetros estudados do compactador de rolos e os efeitos de suas alterações em características importantes das formulações analisadas podem auxiliar o desenvolvedor farmacotécnico na tomada de decisão sobre quais os melhores parâmetros e excipientes a trabalhar.

SUGESTÕES

Como sugestões para trabalhos futuros podem-se destacar:

- avaliação de outros excipientes como fosfato dicálcico, carboximetilcelulose (CMC), entre outros
- avaliação do uso de diferentes concentrações de excipientes na formulação;
- avaliação do impacto destas alterações de parâmetro na estabilidade dos comprimidos a longo prazo;
- avaliação da aplicabilidade do processo sugerido num aumento de escala.

II. REFERENCIAS

ABDALLAH, D.B., NASEEM, A. C., ABUBAKR, S. E. Assessment of Pregelatinized Sorghum and Maize Starches as Superior Multi-functional Excipients. *Journal of Pharmaceutical Innovation* (2016) 11:143-155

ACHARYAA, S.; PATRAA, S.; PANI, N. R. Optimization of HPMC and carbopol concentrations in non-effervescent floating tablet through factorial design. *Carbohydrate Polymers* 102 (2014) 360–368

ANSEL, H. C.; POPOVICH, N. G., ALLEN JR. L. V. *Farmacotécnica: formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos*. 6.ed. São Paulo: Premier, 2000. 568 p.

ANVISA. BRASIL, Ministério da Saúde, Resolução RDC nº 17 de 16 de abril de 2010, Dispõe Sobre as Boas Práticas para a Fabricação de Medicamentos, Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), DOU de 19/04/2010, 2010.

AULTON, M. E. *Delineamento de Formas Farmacêuticas*, Editora Artmed, 2ª edição, Porto Alegre, 2005.

AUSTIN, J., et al. "The Use of Near-Infrared and Microwave Resonance Sensing to Monitor a Continuous Roller Compaction Process." *JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES* 102 (2013): 1895–1904.

ARMSTRONG, N.A., HAINES-NUTT. R.F., *Elastic Recovery and Surface Area Changes in Compacted Powder Systems* *Powder Technology*. 9 (1974) 287-290

BACHER,C;OLSEN, P.M; BERTELSEN,P; KRISTENSEN, J;SONNERGAARD, J.M "Improving the compaction properties of roller compacted calcium carbonate", *Int. J.Pharm.* 342 (2007) 115–123.

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

BINDHUMADHAVAN, G et al, Roll compaction of a pharmaceutical excipient: Experimental validation of rolling theory for granular solids. *Chem Eng Sci*; 60: 3891-3897 - 2005

BUILDERS, P. F., ARHEWOH, M.I., *Pharmaceutical applications of native starch in conventional drug delivery*, *Starch/Stärke* 2016, 68, 1–10

Calvert P. 1997. *Biopolymers: The structure of starch*. *Nature* 389(6649):338–339.

DOELKER, E., MASSUELLE, D., "Benefits of die-wall instrumentation for research and development in tableting", *Eur J Pharm Biopharm*, 58 (2).427-44. 2004.

FALZONE, A.M., PECK, G.E., MCCABE, G.P. Effects of changes in roller compactor parameters on granulations produced by compaction. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 18, 469–489. 1992

- FARBER, L; HAPGOOD, P.K; MICHAELS, N,J Fu, X; MEYER,R; Johnson,M; Li,F - Unified compaction curve model for tensile strength of tablets made by roller compaction and direct compression, *International Journal of Pharmaceutics* 346 (2008) 17–24
- GRULKE, R; KLEINEBUDDE, P; SHLIEOUT, G; Mixture Experiments on Roll Compaction. *Pharm. Ind.* 66, Nr 7, 911-915, (2004)
- HIESTAND, E.N., et al., "Physical processes of tableting", *J Pharm Sci*, 66 (4).510-9. 1977.
- HUANG, Y.B., TSAI, Y.H., YANG, W.C., Chang, J.S., Wu, P.C., 2004b. Optimization of sustained-release propranolol dosage form using factorial design and response surface methodology. *Biol. Pharm. Bull* 27, 1626–1629
- JOSEFSON, M et al, Combining experimental design and orthogonal projections to latent structures to study the influence of microcrystalline cellulose properties on roll compaction, *International Journal of Pharmaceutics* vol416 , 2011
- KLEINEBUDDE, P., Roll compaction/dry granulation: Effect of raw material particle size on granule and tablet properties. *International Journal of Pharmaceutics* 338 (2007) 110–118
- KLEINEBUDDE, P. Roll compaction/dry granulation: pharmaceutical applications. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2004 58, 317–326.
- KINCL, M. et al, Application of Experimental Design Methodology in development and Optimization of Drug Release Method, *International Journal of Pharmaceutics*, V. 291, p. 39–49, 2005.
- LACHMAN, L. et al. *Teoria e Prática na Indústria Farmacêutica*, Volume I e II, 2ª edição, Fundação Calouste Gulbenkian, Lisboa – Portugal, 2001.
- LOYD V. ALLEN Jr.; NICOLAS G. POPOVICH; HOWARD C. ANSEL. *Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drg Delivery Systems*. Lippincott Williams Wilkins. 9ª ed. P.112,2007.
- MALKOWSKA, S., KHAN, K.A.,.Effect of recompression on the properties of tablets prepared by dry granulation. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 9, 1983 331–347.
- MONTGOMERY, D.C., *Design and analysis of experiments*, 8 ed, John Wiley & Sons, USA, 2013.
- MILLER, R.W. Roller Compaction Technology. In: PARIKH, D.M. *Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology*. North Carolina, U.S.A: Taylor & Francis Group, LLC, 2005. P.159 – 190.
- NORDSTRÖM, J., ET AL. "A protocol for the classification of powder compression characteristics." *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 80(1): 209-216. (2012)
- O'Sullivan AC, Perez S. 1999. The relationship between internal chain length of amylopectin and crystallinity in starch. *Biopolymers* 50(4):381–390.

PATEL, S., KAUSHAL A.M., Bansal A.K., "Compression physics in the formulation development of tablets", *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst*, 23 (1).1-65. 2006.

PEREZ-GANDARILLAS, L., PEREZ-GAGO, A., MAZOR, A., KLEINEBUDDE, P., Lecoq, O., & Michrafy, A. (2016). Effect of roll-compaction and milling conditions on granules and tablet properties. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 106, 38-49. doi:10.1016/j.ejpb.2016.05.020

PEZZINI, B. R, FERRAZ, H. G; "Formas farmacêuticas sólidas orais de liberação prolongada: sistemas monolíticos e multiparticulados." *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas* 43(4) - 2007

QIU, Y.T.Z; WEN. H "Systematical approach of formulation and process development using" *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 73 (2009) 219–229

RANA, A. et al, Overview on roll compaction/dry granulation process *Pharmacologyonline* 3: 286-298 – 2011

RAMBALI, B., BAERT, L., JANS, E. and MASSART, D.L., Influences of the Roll Compactor Parameter Settings and the Compression Pressure on the Buccal Bio-adhesive Tablet Properties, *International J Pharmaceutics*, 2001, 220, pp.129-140

ROMAN, T. D., ZAVALIANGOS, A., CUNNINGHAM, J.C., Comparison of various modeling methods for analysis of powder compaction in roller press *Powder Technology* 130 (2003) 265– 271

ROWE, RC.; SHESKEY, P. J.; QUINN, M. E. (Ed.). *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. 6. ed. USA: Apha, 2009.

SCHULZE, D. Time and velocity dependent properties of powders effecting slip-stick oscillations. *Chem. Eng. Technol.* (2003) 26, 1047–1051.

STAMM, A. AND MATHIS, C. VERPRESSBARKEIT VON FESTEN HILFSSTOFFEN FÜR DIREKTTABLETTIERUNG. *ACTA PHARMACEUTICA TECHNOLOGICA*, (1976) SUPPL. 1, 7-16.

SILVA, A. V. A.; FONSECA, S. G. da C; ARRAIS, P. S. D.; FRANCELINO 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.397405, 2008.

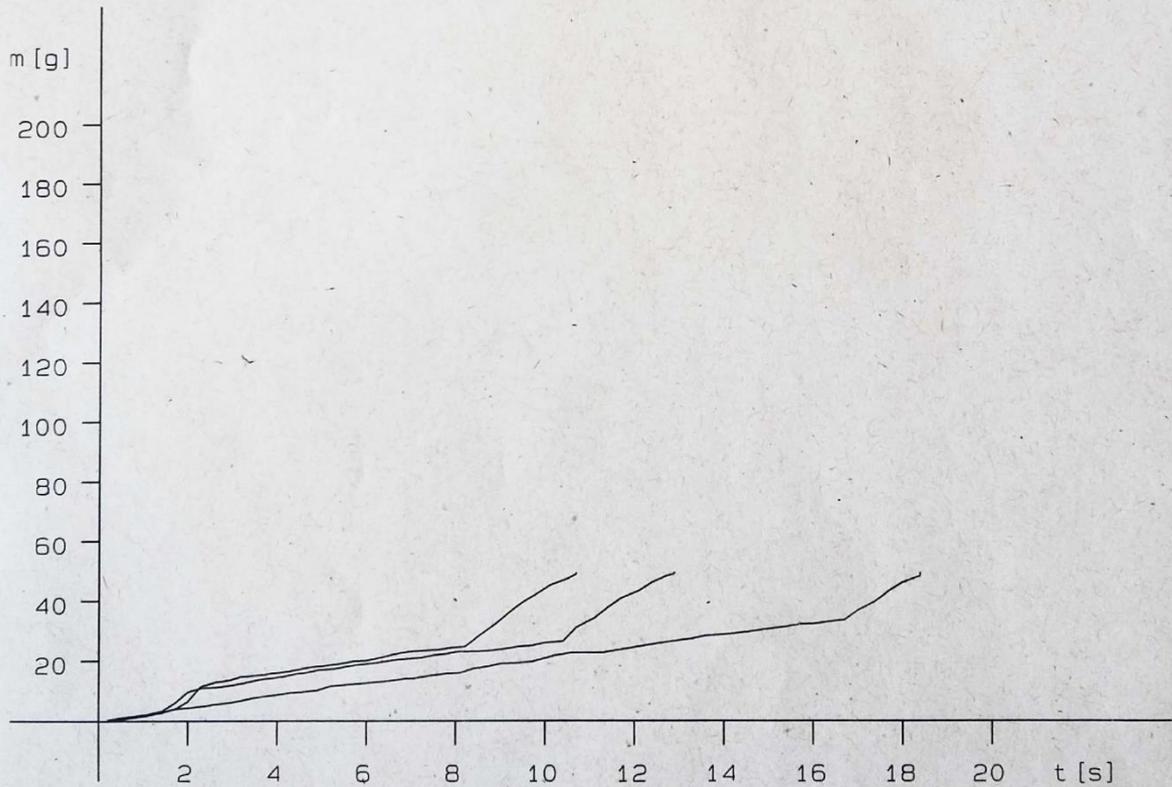
SOARES, L. A. L.; PETROVICK, P. R.. Física da Compressão. *Caderno de Farmácia*, Porto Alegre, v. 15, n. 2, p.65-79, 1999.

SANTL, M., et al. "A compressibility and compactibility study of real tableting mixtures: The impact of wet and dry granulation versus a direct tableting mixture." *International Journal of Pharmaceutics* (2011) 414: 131-139.

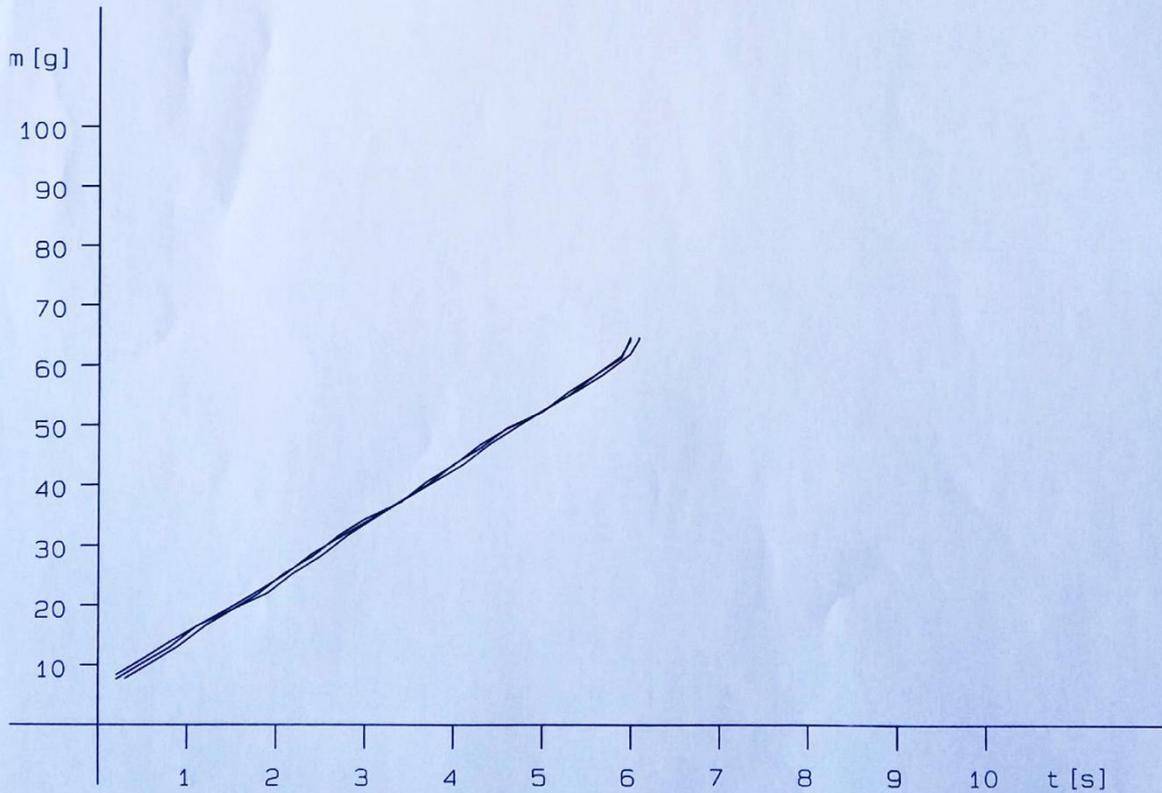
WU, C.Y. et al, Roller compaction of moist pharmaceutical powders, *International Journal of Pharmaceutics*, V 391, p. 90-91, 2010

APENDICE A

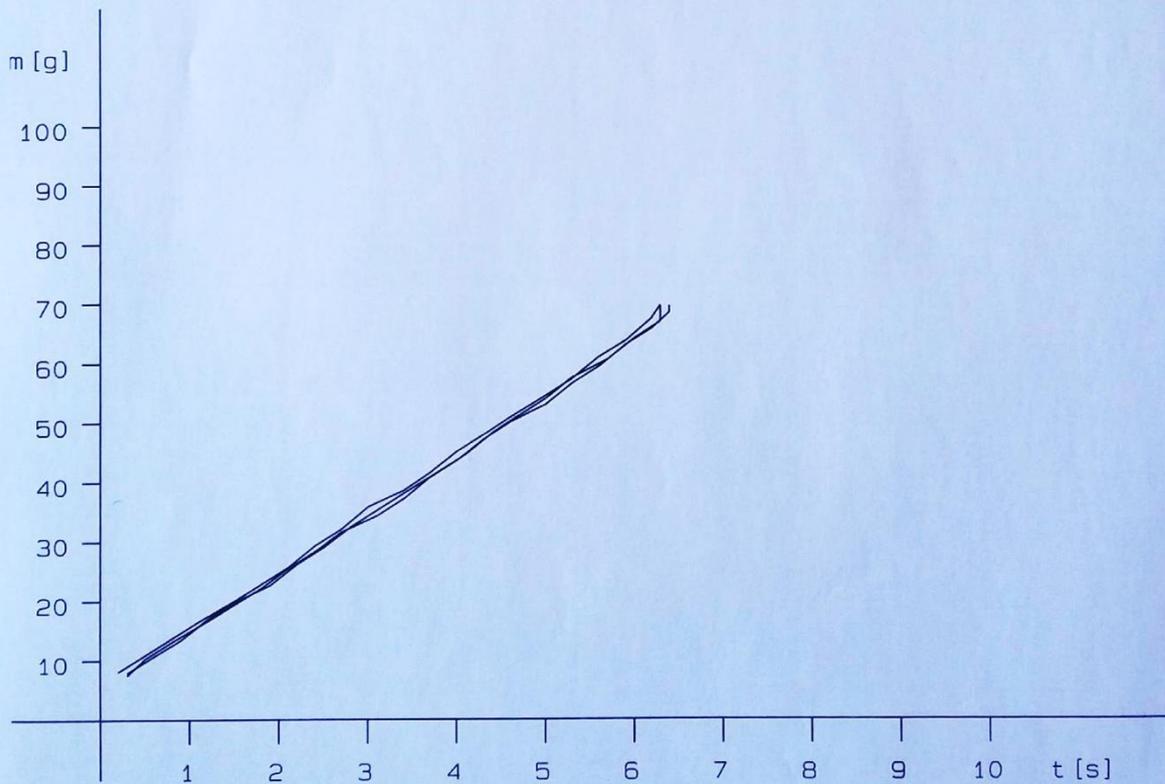
ERWEKA GT Vs 2.10		ID: 4303761933335932
Flow rate in accordance with EP		
Date of calibration balance: 24.05.2016	Angle of repose: 24.05.2016	
Last verification of clock: 24.05.2016		
Operator: GRANU	Date	: 08.06.2016 11:56
Product : PROJETO ABEL	Product No:	0123
Batch : 1606EX081A	Machine	: 1
Nominal weight: 100.0g	Nozzle	: 10mm
	Stirrer,:	Step 4
1 Weight :	48.9g	Flow time: 12.9s normalized: 26.4s
2 Weight :	48.9g	Flow time: 18.4s normalized: 37.6s
3 Weight :	48.8g	Flow time: 10.7s normalized: 21.9s
Average: 28.6s Min: 21.9s Max: 37.6s Stddev: 8.08 rel Stddev: 28.22%		
Result Range from : 21.9s/100g to: 37.6s/100g		



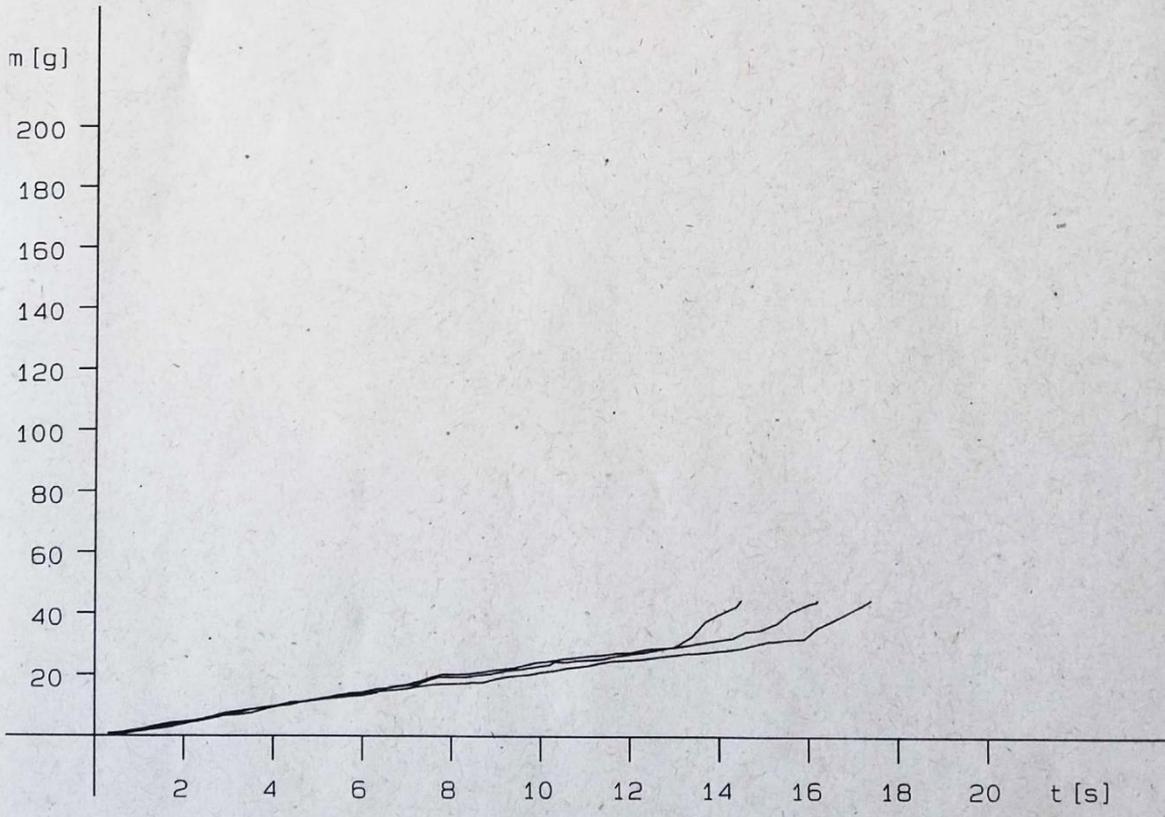
ERWEKA GT Vs 2.10		ID: 4303761933335932	
Flow rate in accordance with EP			
Date of calibration balance: 24.05.2016		Angle of repose: 24.05.2016	
Last verification of clock: 24.05.2016			
Operator: GRANU		Date : 09.06.2016 12:06	
Product : PROJETO ABEL		Product No: 0123	
Batch : 1606EX081B		Machine : 1	
Nominal weight: 100.0g		Nozzle : 10mm	
		Stirrer : Step 1	
1 Weight :	63.7g	Flow time:	6.0s normalized: 9.4s
2 Weight :	63.7g	Flow time:	6.0s normalized: 9.4s
3 Weight :	63.7g	Flow time:	6.1s normalized: 9.6s
Average: 9.5s Min: 9.4s Max: 9.6s Stddev: 0.12 rel Stddev: 1.22%			
Result average : 9.5s/100g			



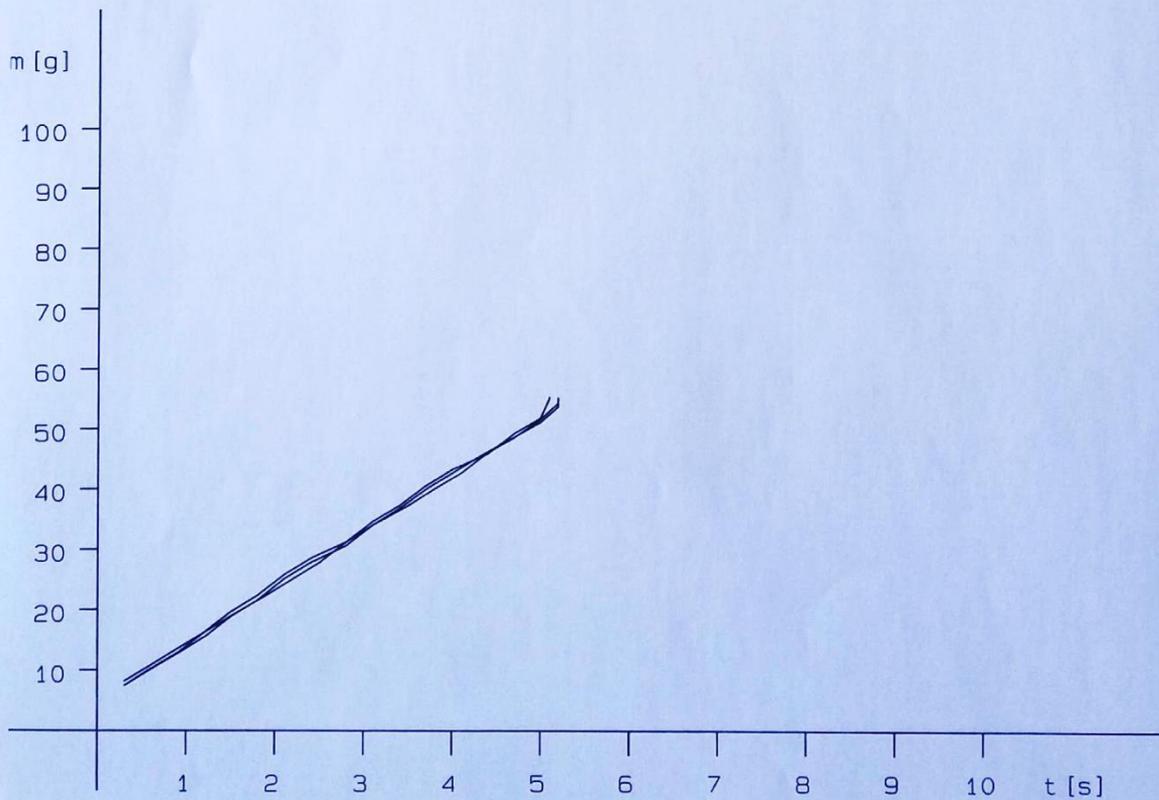
ERWEKA GT Vs 2.10		ID: 4303761933335932
Flow rate in accordance with EP		
Date of calibration balance: 24.05.2016		Angle of repose: 24.05.2016
Last verification of clock: 24.05.2016		
Operator: GRANU	Date	: 09.06.2016 12:03
Product : PROJETO ABEL	Product No:	0123
Batch : 1606EX080B	Machine	: 1
Nominal weight: 100.0g	Nozzle	: 10mm
	Stirrer	: Step 1
1 Weight : 68.6g	Flow time:	6.3s normalized: 9.2s
2 Weight : 68.6g	Flow time:	6.4s normalized: 9.3s
3 Weight : 68.6g	Flow time:	6.3s normalized: 9.2s
Average: 9.2s Min: 9.2s Max: 9.3s Stddev: 0.06 rel Stddev: 0.63%		
Result average : 9.2s/100g		



ERWEKA GT Vs 2.10		ID: 4303761933335932	
Flow rate in accordance with EP			
Date of calibration balance: 24.05.2016		Angle of repose: 24.05.2016	
Last verification of clock: 24.05.2016			
Operator: GRANU		Date : 08.06.2016 11:42	
Product : PROJETO ABEL		Product No: 0123	
Batch : 1606EX080A		Machine : 1	
Nominal weight: 100.0g		Nozzle : 10mm	
		Stirrer : Step 1	
1 Weight :	44.4g	Flow time:	16.2s normalized: 36.5s
2 Weight :	44.4g	Flow time:	17.4s normalized: 39.2s
3 Weight :	44.3g	Flow time:	14.5s normalized: 32.7s
Average: 36.1s Min: 32.7s Max: 39.2s Stddev: 3.27 rel Stddev: 9.04%			
Result average : 36.1s/100g			



ERWEKA GT Vs 2.10		ID: 4303761933335932	
Flow rate in accordance with EP			
Date of calibration balance: 24.05.2016		Angle of repose: 24.05.2016	
Last verification of clock: 24.05.2016			
Operator: GRANU		Date : 09.06.2016 11:58	
Product : PROJETO ABEL		Product No: 0123	
Batch : 1606EX079B		Machine : 1	
Nominal weight: 100.0g		Nozzle : 10mm	
Stirrer : Step 1			
1 Weight :	54.4g	Flow time:	5.1s normalized: 9.4s
2 Weight :	54.4g	Flow time:	5.2s normalized: 9.6s
3 Weight :	54.5g	Flow time:	5.2s normalized: 9.5s
Average: 9.5s Min: 9.4s Max: 9.6s Stddev: 0.10 rel Stddev: 1.05%			
Result average : 9.5s/100g			



ERWEKA GT Vs 2.10 ID: 4303761933335932
 Flow rate in accordance with EP

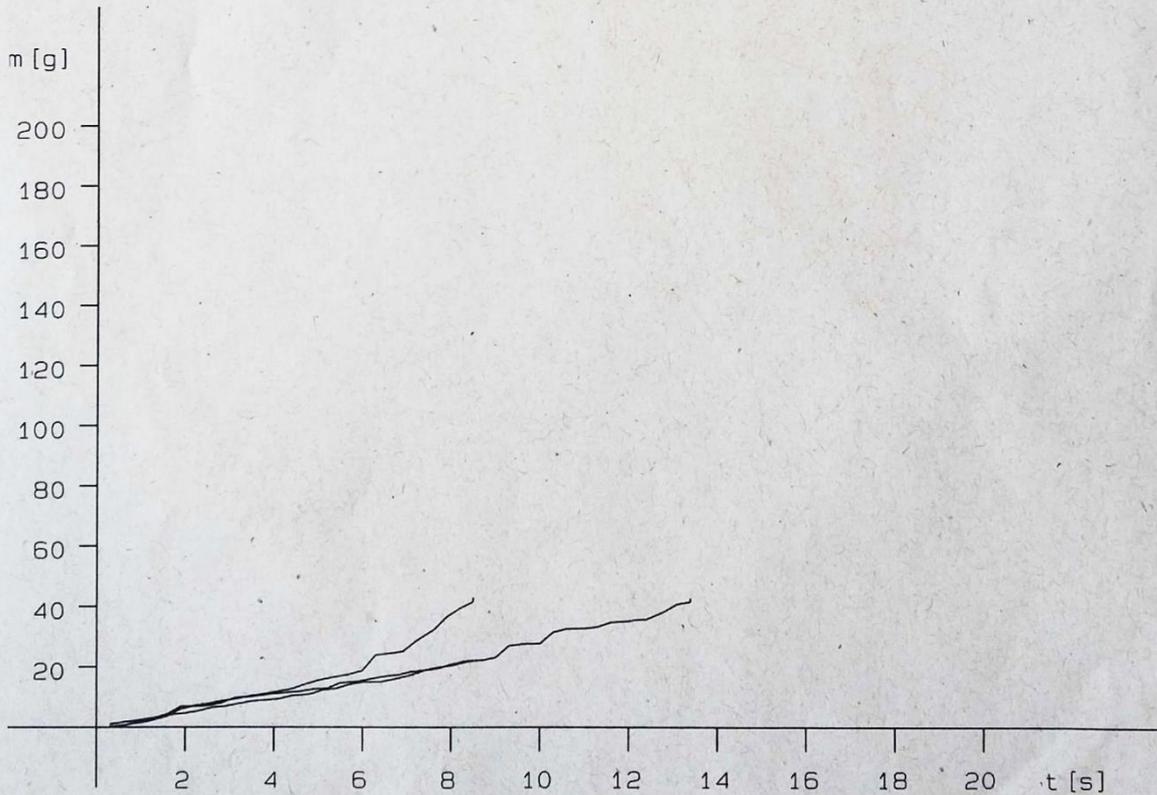
Date of calibration balance: 24.05.2016 Angle of repose: 24.05.2016
 Last verification of clock: 24.05.2016

Operator: GRANU	Date : 08.06.2016 11:28
Product : PROJETO ABEL	Product No: 0123
Batch : 1606EX079A	Machine : 1
Nominal weight: 100.0g	Nozzle : 10mm
	Stirrer : Step 1

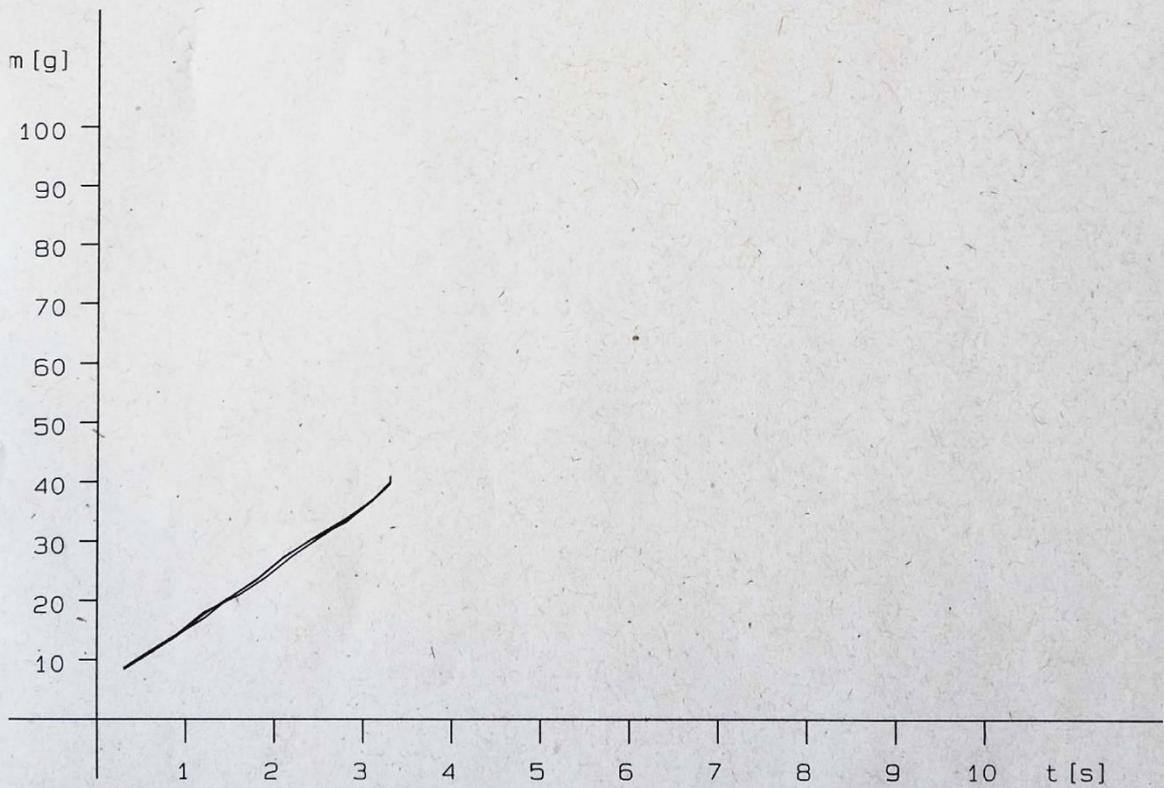
1 Weight : 22.1g Flow time: 8.6s normalized: 38.9s
 2 Weight : 42.2g Flow time: 13.4s normalized: 31.8s
 3 Weight : 42.1g Flow time: 8.5s normalized: 20.2s

Average: 30.3s Min: 20.2s Max: 38.9s Stdev: 9.44 rel Stdev: 31.17%

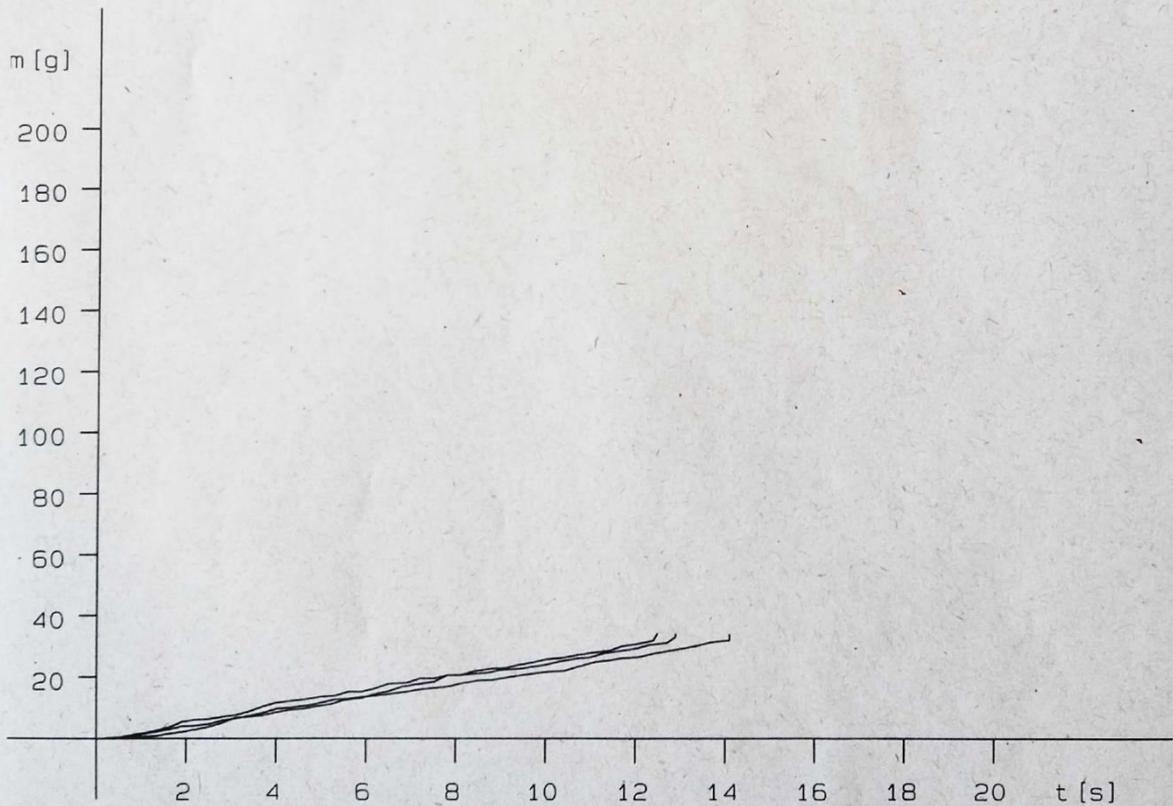
Result Range from : 20.2s/100g to: 38.9s/100g



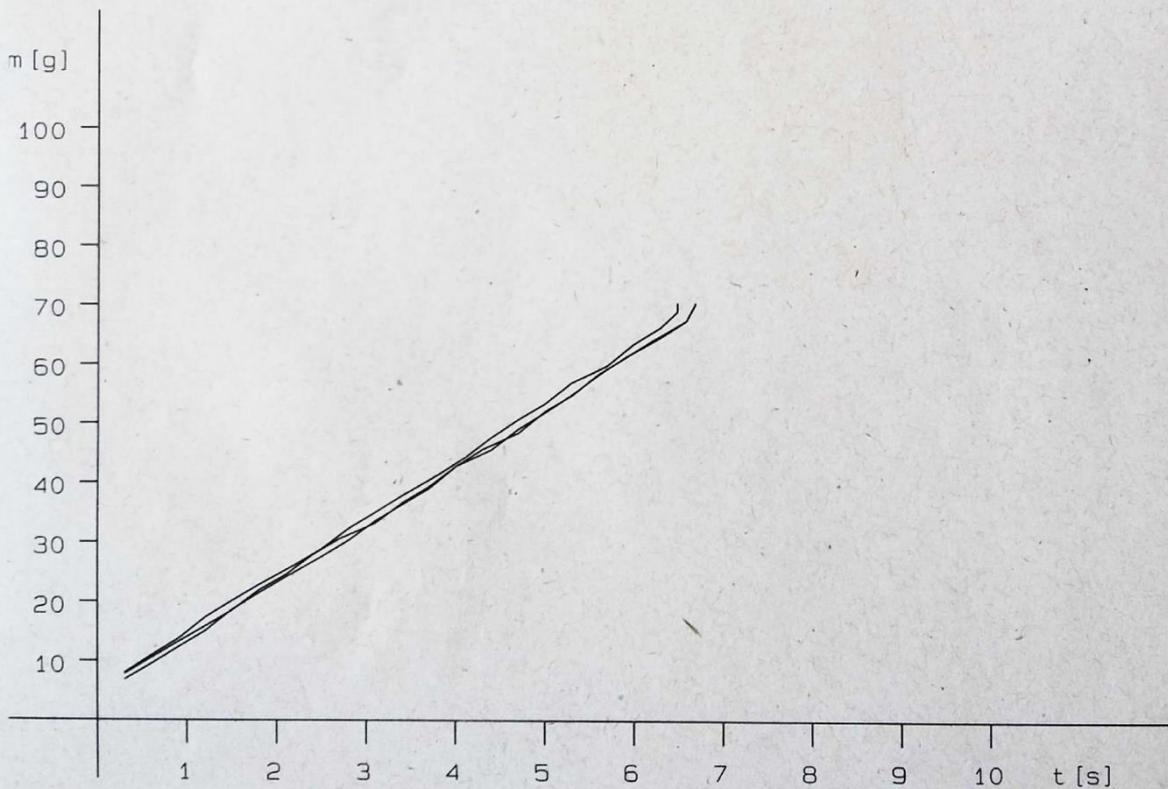
ERWEKA GT Vs 2.10		ID: 4303761933335932	
Flow rate in accordance with EP			
Date of calibration balance: 24.05.2016		Angle of repose: 24.05.2016	
Last verification of clock: 24.05.2016			
Operator: GRANU		Date : 08.06.2016 12:02	
Product : PROJETO ABEL		Product No: 0123	
Batch : 1605EX066B		Machine : 1	
Nominal weight: 100.0g		Nozzle : 10mm	
		Stirrer : Step 1	
1 Weight :	40.1g	Flow time:	3.3s normalized: 8.2s
2 Weight :	40.1g	Flow time:	3.3s normalized: 8.2s
3 Weight :	40.1g	Flow time:	3.3s normalized: 8.2s
Average: 8.2s Min: 8.2s Max: 8.2s Stddev: 0.00 rel Stddev: 0.00%			
Result average : 8.2s/100g			



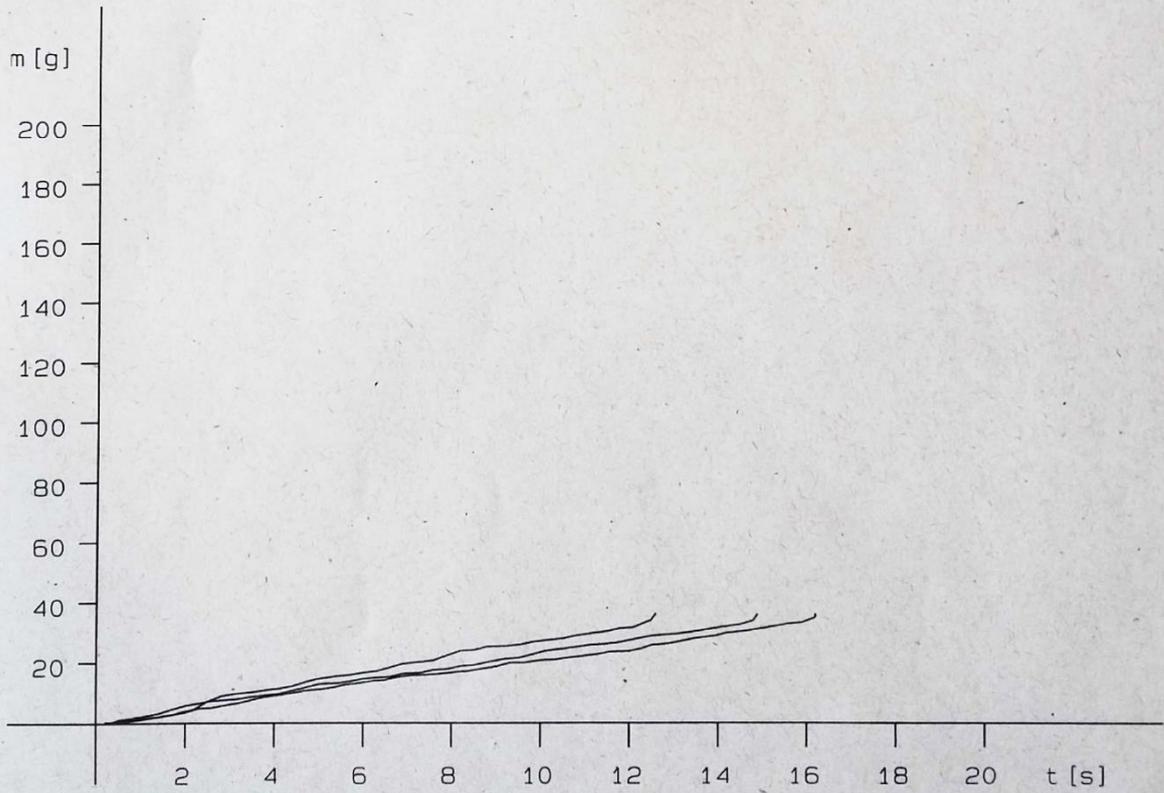
ERWEKA GT Vs 2.10		ID: 4303761933335932	
Flow rate in accordance with EP			
Date of calibration balance: 24.05.2016		Angle of repose: 24.05.2016	
Last verification of clock: 24.05.2016			
Operator: GRANU		Date : 08.06.2016 12:11	
Product : PROJETO ABEL		Product No: 0123	
Batch : 1605EX066A		Machine : 1	
Nominal weight: 100.0g		Nozzle : 10mm	
Stirrer : Step 1			
1 Weight : 33.5g Flow time: 12.9s normalized: 38.5s			
2 Weight : 33.5g Flow time: 12.5s normalized: 37.3s			
3 Weight : 33.4g Flow time: 14.1s normalized: 42.2s			
Average: 39.3s Min: 37.3s Max: 42.2s Stddev: 2.55 rel Stddev: 6.49%			
Result average : 39.3s/100g			



ERWEKA GT Vs 2.10		ID: 4303761933335932
Flow rate in accordance with EP		
Date of calibration balance: 24.05.2016		Angle of repose: 24.05.2016
Last verification of clock: 24.05.2016		
Operator: GRANU		Date : 08.06.2016 12:05
Product : PROJETO ABEL		Product No: 0123
Batch : 1605EX065B		Machine : 1
Nominal weight: 100.0g		Nozzle : 10mm
Stirrer : Step 1		
1 Weight :	69.7g	Flow time: 6.7s normalized: 9.6s
2 Weight :	69.7g	Flow time: 6.5s normalized: 9.3s
3 Weight :	69.7g	Flow time: 6.7s normalized: 9.6s
Average: 9.5s Min: 9.3s Max: 9.6s Stddev: 0.17 rel Stddev: 1.82%		
Result average : 9.5s/100g		



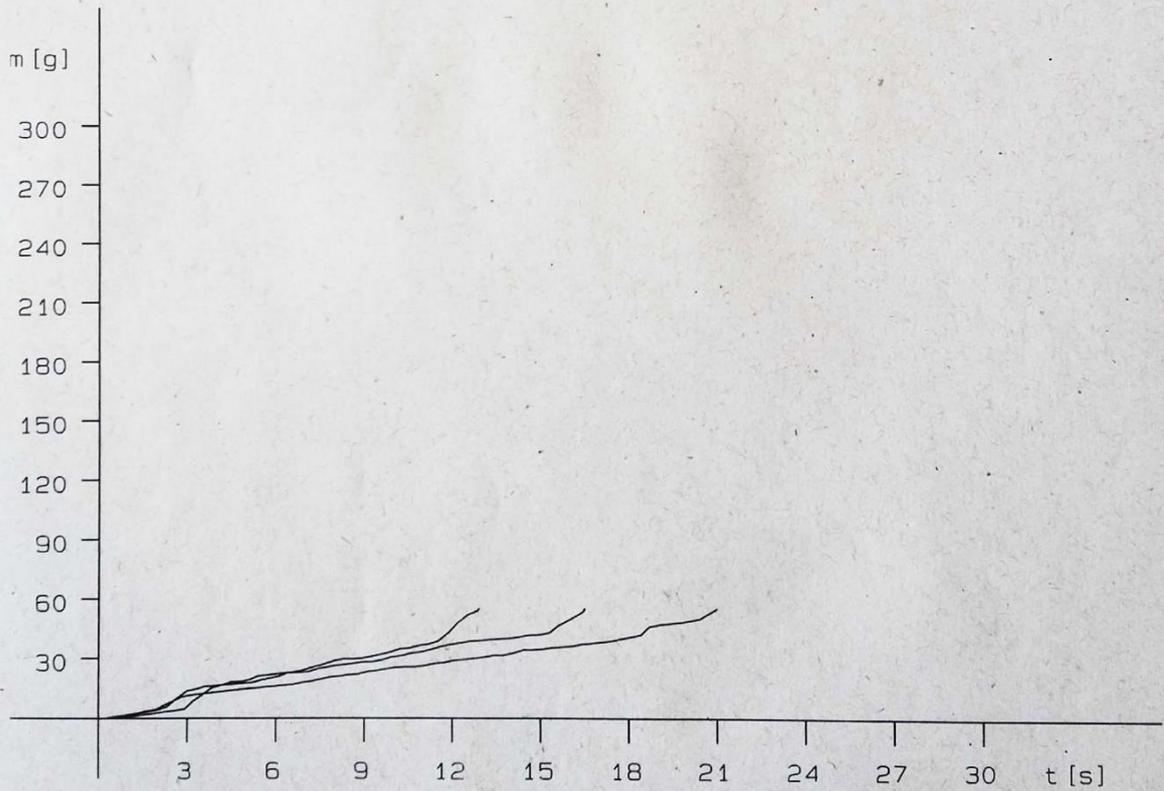
ERWEKA GT Vs 2.10		ID: 4303761933335932	
Flow rate in accordance with EP			
Date of calibration balance: 24.05.2016		Angle of repose: 24.05.2016	
Last verification of clock: 24.05.2016			
Operator: GRANU	Date : 08.06.2016 12:08		
Product : PROJETO ABEL	Product No: 0123		
Batch : 1605EX065A	Machine : 1		
Nominal weight: 100.0g	Nozzle : 10mm		
		Stirrer : Step 1	
1 Weight :	35.9g	Flow time:	12.6s normalized: 35.1s
2 Weight :	35.7g	Flow time:	16.2s normalized: 45.4s
3 Weight :	35.6g	Flow time:	14.9s normalized: 41.9s
Average: 40.8s Min: 35.1s Max: 45.4s Stddev: 5.24 rel Stddev: 12.84%			
Result Range from : 35.1s/100g to: 45.4s/100g			



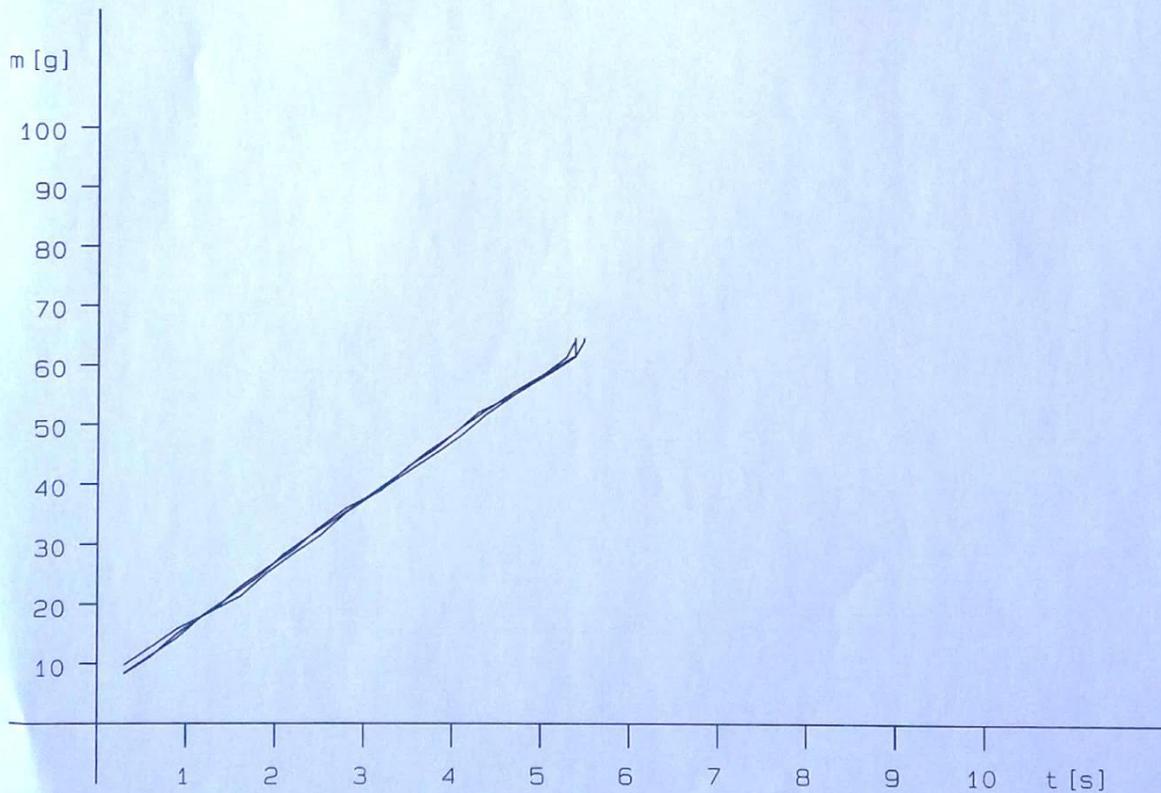
ERWEKA GT Vs 2.10		ID: 4303761933335932	
Flow rate in accordance with EP			
Date of calibration balance: 24.05.2016		Angle of repose: 24.05.2016	
Last verification of clock: 24.05.2016			
Operator: GRANU		Date : 08.06.2016 12:00	
Product : PROJETO ABEL		Product No: 0123	
Batch : 1605EX064B		Machine : 1	
Nominal weight: 100.0g		Nozzle : 10mm	
		Stirrer : Step 1	
1 Weight :	33.3g	Flow time:	2.8s normalized: 8.4s
2 Weight :	33.3g	Flow time:	2.8s normalized: 8.4s
3 Weight :	33.3g	Flow time:	2.9s normalized: 8.7s
Average: 8.5s Min: 8.4s Max: 8.7s Stddev: 0.17 rel Stddev: 2.04%			
Result average : 8.5s/100g			



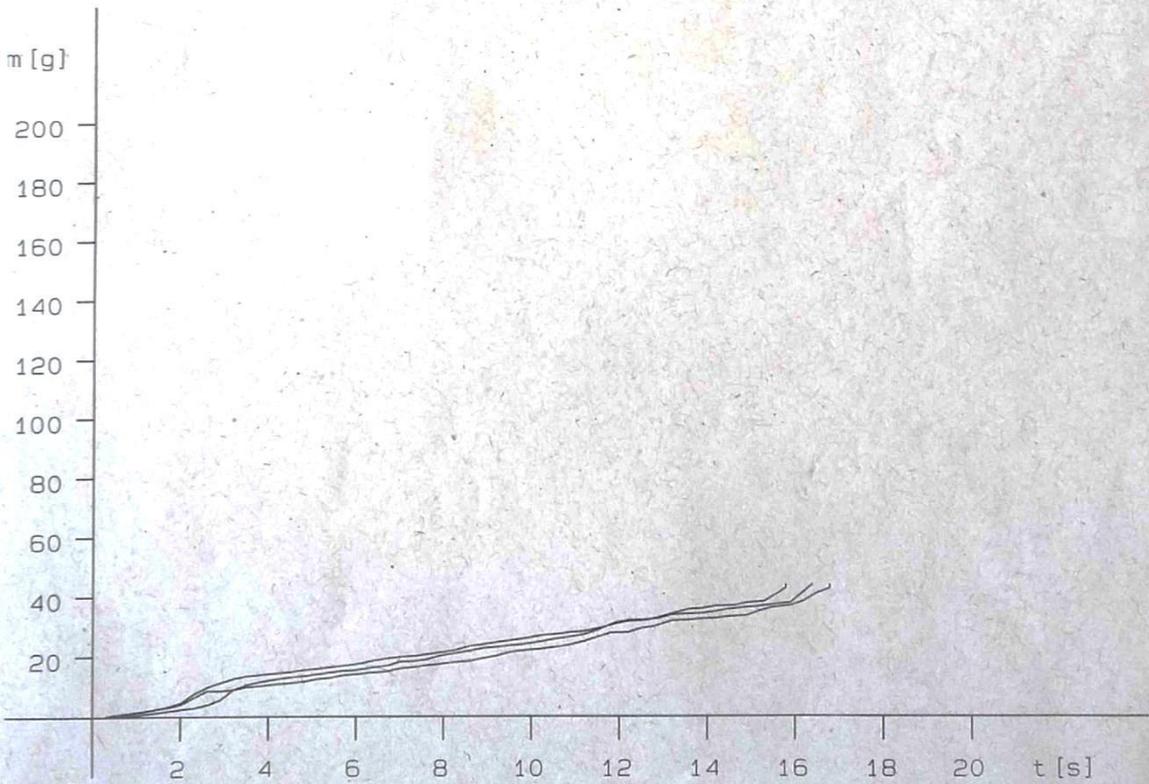
ERWEKA GT Vs 2.10		ID: 4303761933335932
Flow rate in accordance with EP		
Date of calibration balance: 24.05.2016		Angle of repose: 24.05.2016
Last verification of clock: 24.05.2016		
Operator: GRANU	Date : 08.06.2016 12: 14	
Product : PROJETO ABEL	Product No: 0123	
Batch : 1605EX064A	Machine : 1	
Nominal weight: 100.0g	Nozzle : 10mm	
	Stirrer : Step 1	
1 Weight : 55.0g	Flow time: 12.9s	normalized: 23.5s
2 Weight : 54.8g	Flow time: 16.5s	normalized: 30.1s
3 Weight : 54.8g	Flow time: 21.0s	normalized: 38.3s
Average: 30.6s Min: 23.5s Max: 38.3s Stddev: 7.41 rel Stddev: 24.21%		
Result Range from : 23.5s/100g to: 38.3s/100g		



ERWEKA GT Vs 2.10		ID: 4303761933335932
Flow rate in accordance with EP		
Date of calibration balance: 24.05.2016		Angle of repose: 24.05.2016
Last verification of clock: 24.05.2016		
Operator: GRANU		Date : 09.06.2016 11:56
Product : PROJETO ABEL		Product No: 0123
Batch : 1605EX063B		Machine : 1
Nominal weight: 100.0g		Nozzle : 10mm
Stirrer : Step 1		
1 Weight :	63.9g	Flow time: 5.4s normalized: 8.5s
2 Weight :	63.8g	Flow time: 5.5s normalized: 8.6s
3 Weight :	63.7g	Flow time: 5.4s normalized: 8.5s
Average: 8.5s Min: 8.5s Max: 8.6s Stddev: 0.06 rel Stddev: 0.68%		
Result average : 8.5s/100g		



ERWEKA GT Vs 2.10		ID: 4303761933335932	
Flow rate in accordance with EP			
Date of calibration balance: 24.05.2016		Angle of repose: 24.05.2016	
Last verification of clock: 24.05.2016			
Operator: GRANU	Date	: 08.06.2016 12:18	
Product: PROJETO ABEL	Product No:	0123	
Batch: 1605EX063A	Machine:	1	
Nominal weight: 100.0g	Nozzle:	10mm	
	Stirrer:	Step 1	
1 Weight:	43.3g	Flow time:	16.4s normalized: 37.9s
2 Weight:	43.2g	Flow time:	15.8s normalized: 36.6s
3 Weight:	43.1g	Flow time:	16.8s normalized: 39.0s
Average: 37.8s Min: 36.6s Max: 39.0s Stddev: 1.20 rel Stddev: 3.18%			
Result average : 37.8s/100g			



ERWEKA GT Vs 2.10 ID: 4303761933335932

Flow rate in accordance with EP

Date of calibration balance: 16.05.2016

Angle of repose: 16.05.2016

Last verification of clock: 16.05.2016

Operator: GRANU

Date : 18.05.2016 17:01

Product : PROJETO ABEL

Product No: 0123

Batch : 1605EX052A

Machine : 1

Nominal weight: 100.0g

Nozzle : 10mm

Stirrer : Step 1

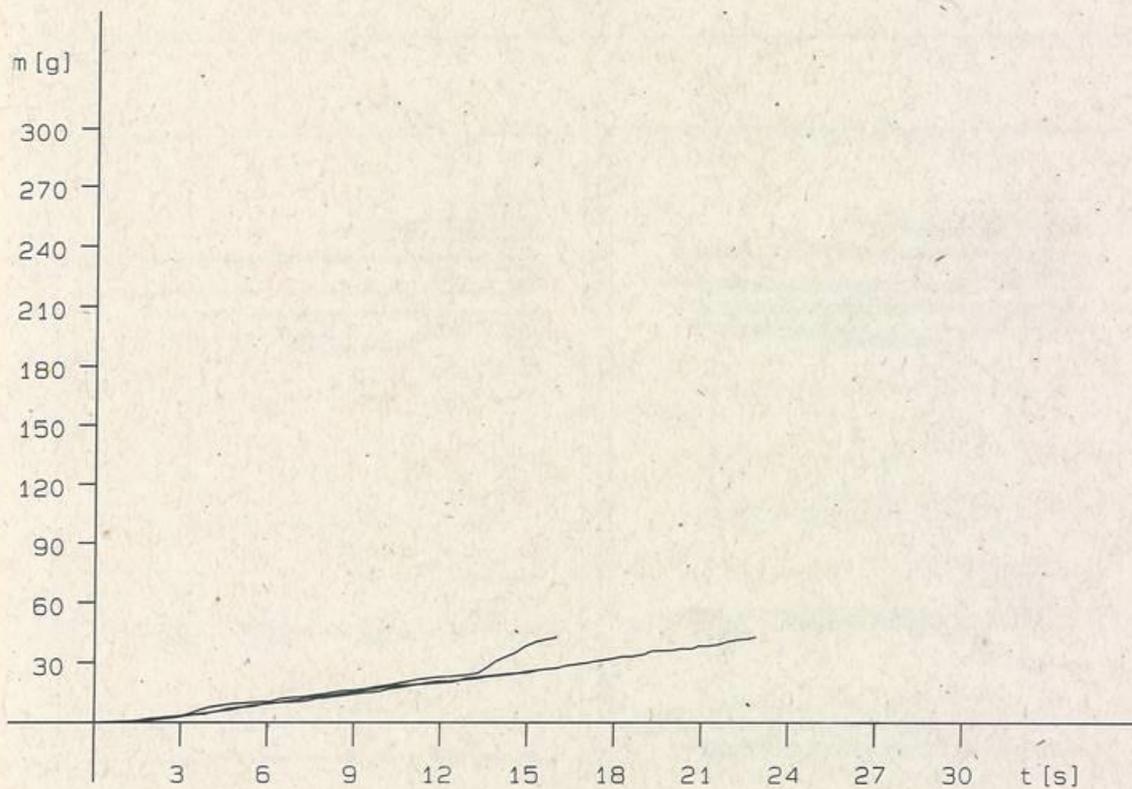
1 Weight : 42.9g Flow time: 16.0s normalized: 37.3s

2 Weight : 42.1g Flow time: 22.9s normalized: 54.4s

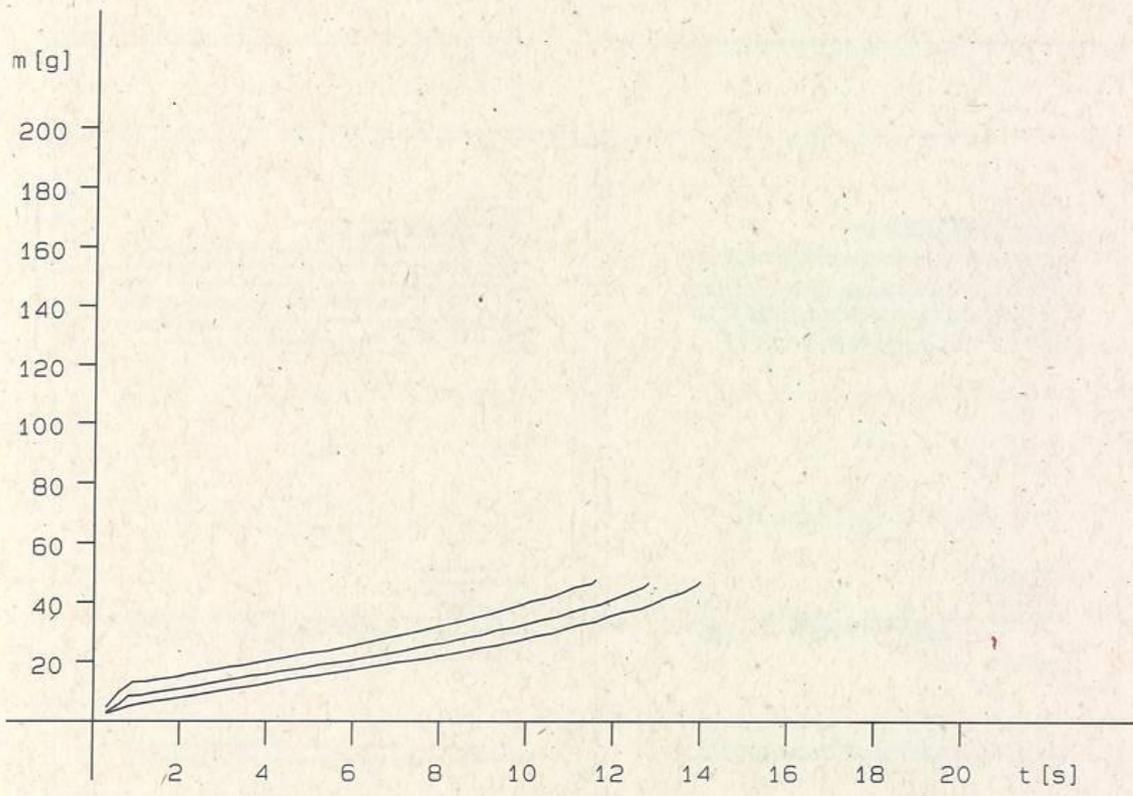
3 Weight : 25.4g Flow time: 15.3s normalized: 60.2s

Average: 50.6s Min: 37.3s Max: 60.2s Stddev: 11.91 rel Stddev: 23.51%

Result Range from : 37.3s/100g to: 60.2s/100g



ERWEKA GT Vs 2.10		ID: 4303761933335932
Flow rate in accordance with EP		
Date of calibration balance: 16.05.2016	Angle of repose: 16.05.2016	
Last verification of clock: 16.05.2016		
Operator: GRANU	Date	: 18.05.2016 17:20
Product : PROJETO ABEL	Product No:	0123
Batch : 1605EX052B	Machine	: 1
Nominal weight: 100.0g	Nozzle	: 10mm
	Stirrer	: Step 1
1 Weight : 46.8g	Flow time: 11.6s	normalized: 24.8s
2 Weight : 46.1g	Flow time: 12.8s	normalized: 27.8s
3 Weight : 46.3g	Flow time: 14.0s	normalized: 30.2s
Average: 27.6s Min: 24.8s Max: 30.2s Stddev: 2.71 rel Stddev: 9.80%		
Result Range from : 24.8s/100g to: 30.2s/100g		



ERWEKA GT Vs 2.10 ID: 4303761933335932

Flow rate in accordance with EP

Date of calibration balance: 16.05.2016

Angle of repose: 16.05.2016

Last verification of clock: 16.05.2016

Operator: GRANU

Date : 18.05.2016 16:56

Product : PROJETO ABEL

Product No: 0123

Batch : 1605EX053B

Machine : 1

Nominal weight: 100.0g

Nozzle : 10mm

Stirrer : Step 1

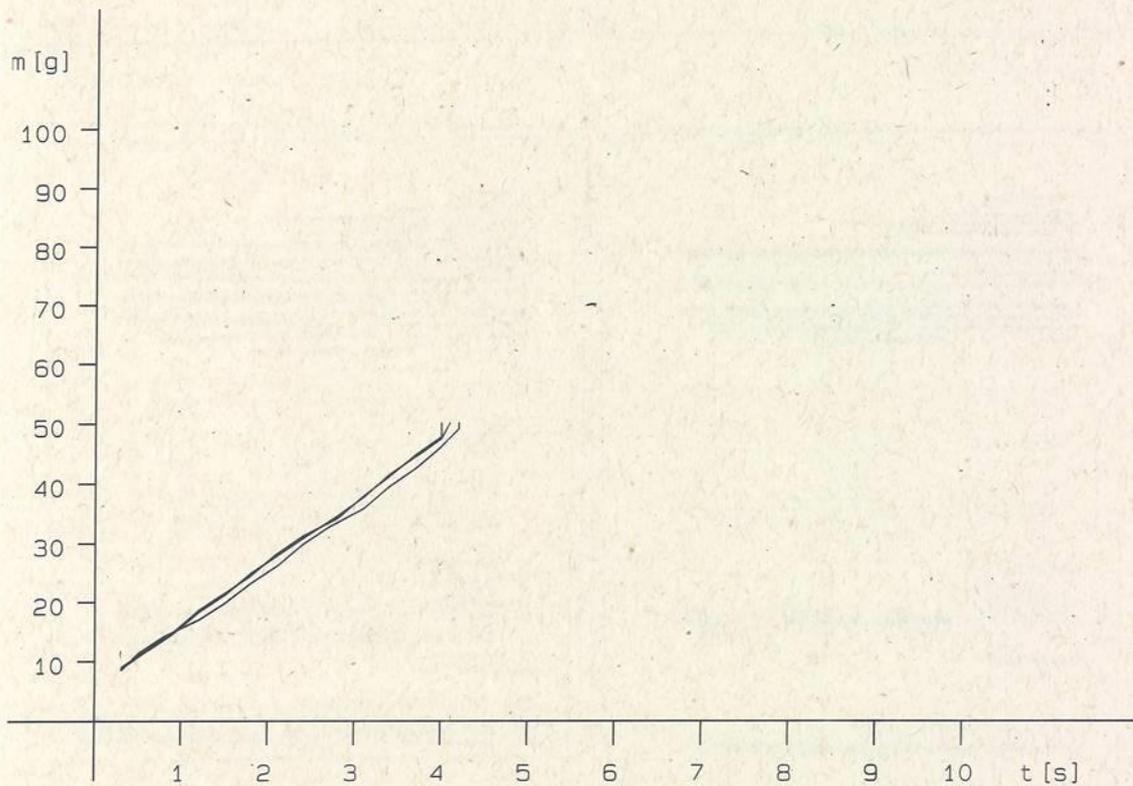
1 Weight : 49.4g Flow time: 4.0s normalized: 8.1s

2 Weight : 49.4g Flow time: 4.2s normalized: 8.5s

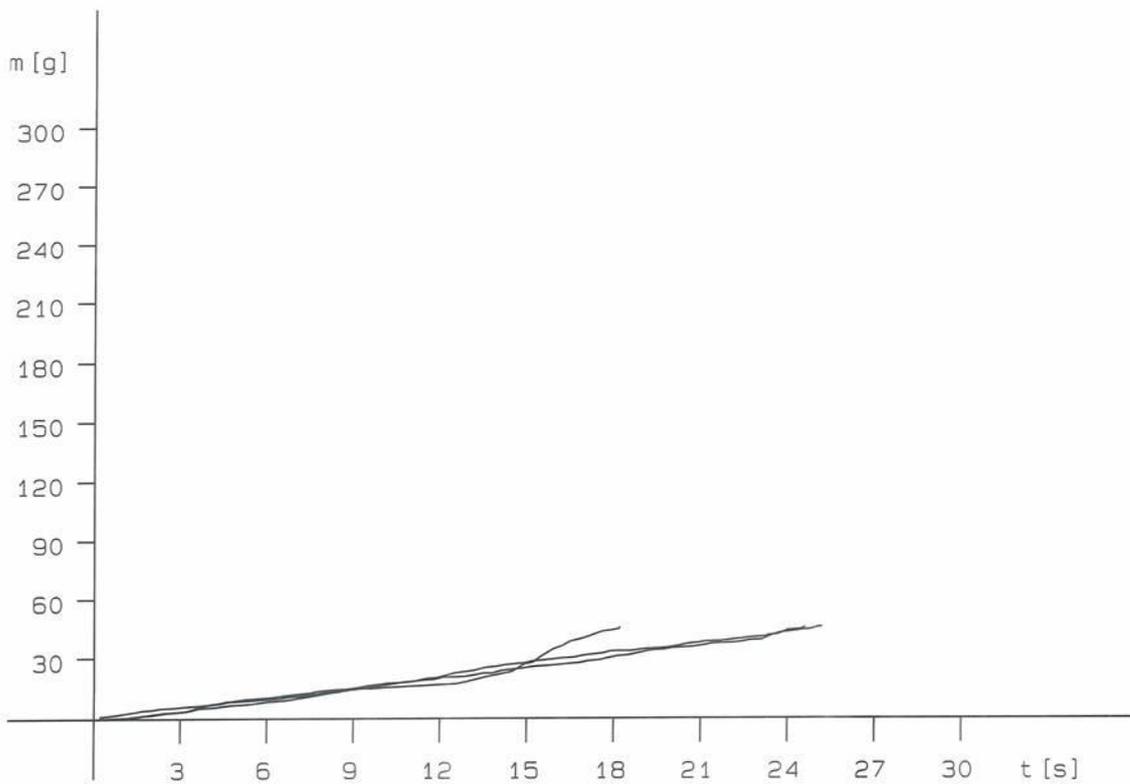
3 Weight : 49.4g Flow time: 4.1s normalized: 8.3s

Average: 8.3s Min: 8.1s Max: 8.5s Stdev: 0.20 rel Stdev: 2.41%

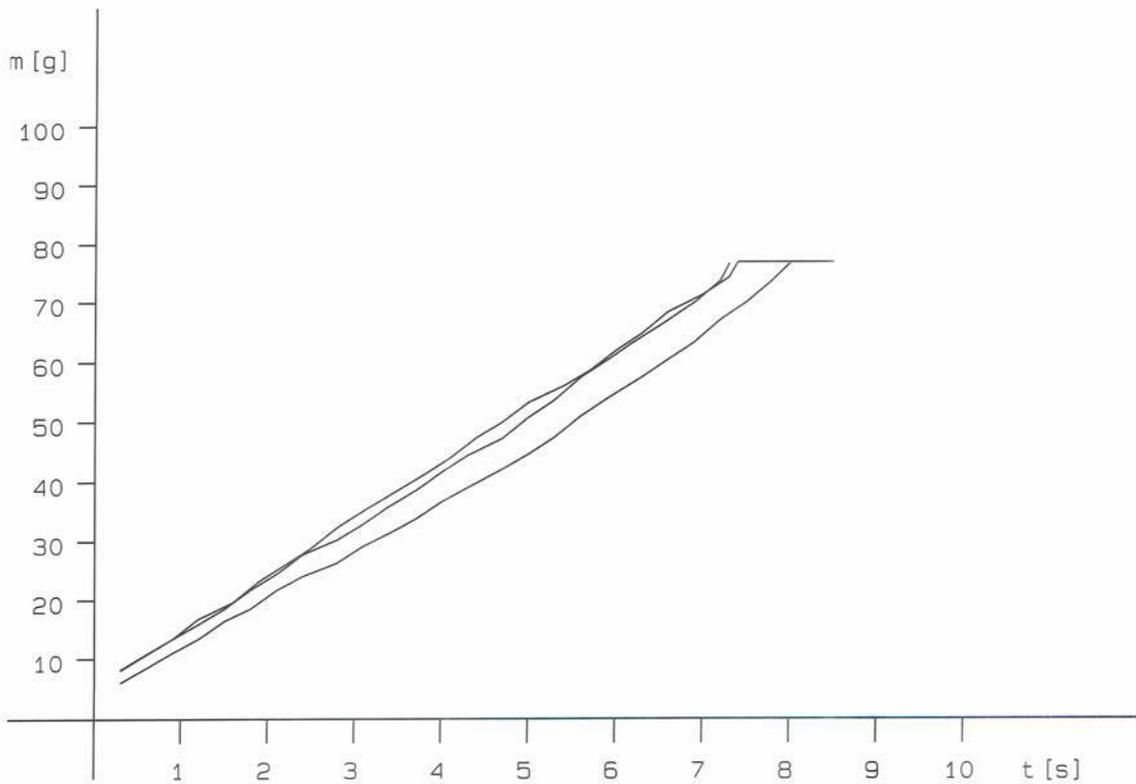
Result average : 8.3s/100g



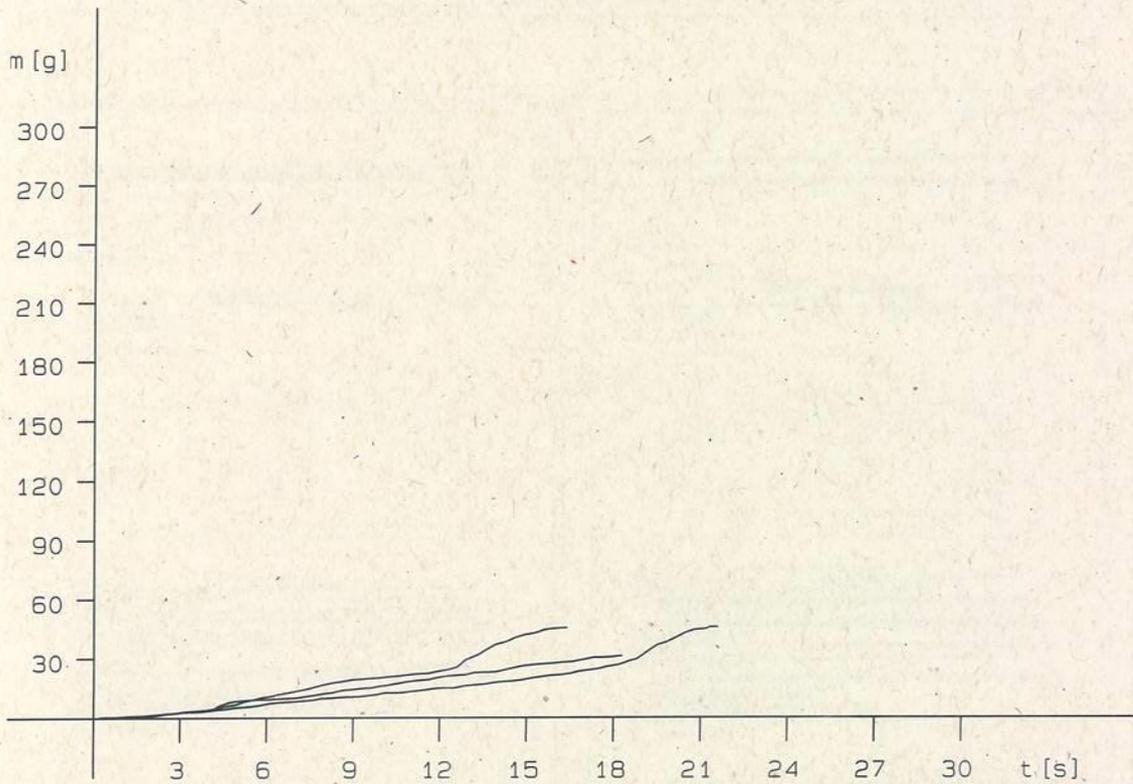
ERWEKA GT Vs 2.10		ID: 4303761933335932	
Flow rate in accordance with EP			
Date of calibration balance: 16.05.2016		Angle of repose: 16.05.2016	
Last verification of clock: 16.05.2016			
Operator: GRANU		Date : 18.05.2016 16: 50	
Product : PROJETO ABEL		Product No: 0123	
Batch : 1605EX053A		Machine : 1	
Nominal weight: 100.0g		Nozzle : 10mm	
		Stirrer : Step 1	
1 Weight : 45.3g Flow time: 24.6s normalized: 54.3s			
2 Weight : 45.2g Flow time: 18.2s normalized: 40.3s			
3 Weight : 45.1g Flow time: 25.2s normalized: 55.9s			
Average: 50.1s Min: 40.3s Max: 55.9s Stddev: 8.58 rel Stddev: 17.11%			
Result Range from : 40.3s/100g to: 55.9s/100g			



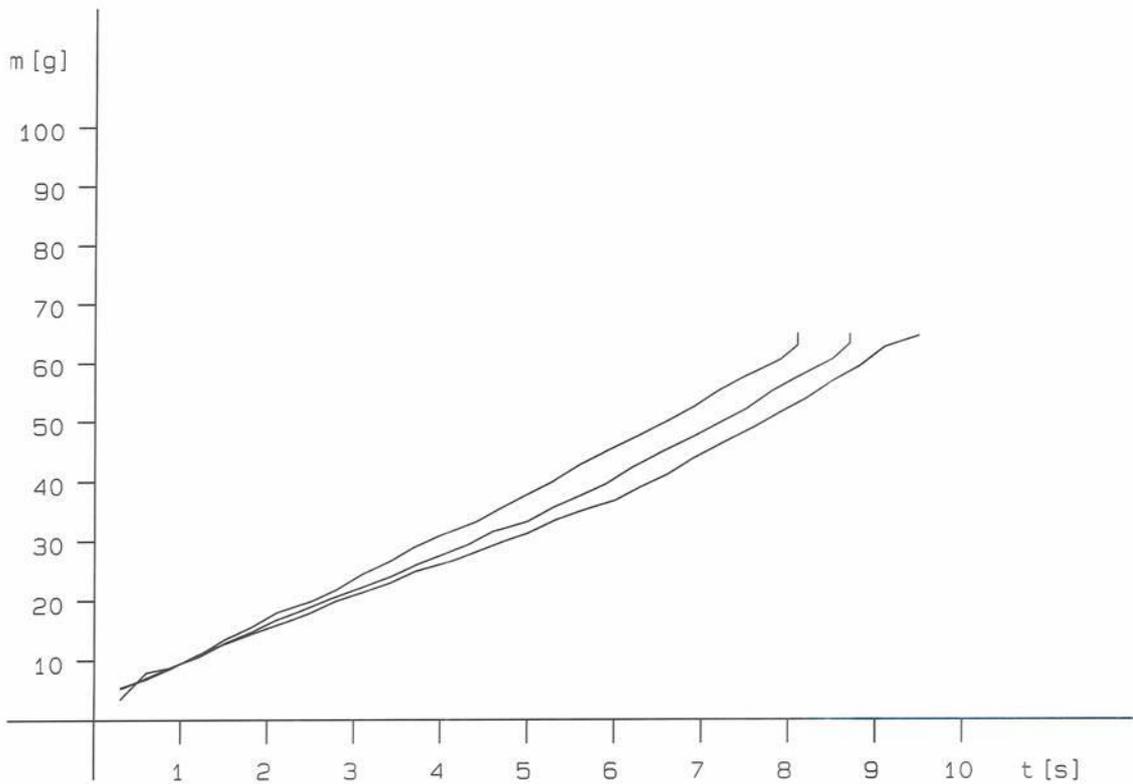
ERWEKA GT Vs 2.10		ID: 4303761933335932	
Flow rate in accordance with EP			
Date of calibration balance: 16.05.2016		Angle of repose: 16.05.2016	
Last verification of clock: 16.05.2016			
Operator: GRANU		Date : 18.05.2016 17: 31	
Product : PROJETO ABEL		Product No: 0123	
Batch : 1605EX054B		Machine : 1	
Nominal weight: 100.0g		Nozzle : 10mm	
Stirrer : Step 1			
1 Weight : 76.2g Flow time: 8.5s normalized: 11.2s			
2 Weight : 76.2g Flow time: 7.3s normalized: 9.6s			
3 Weight : 76.1g Flow time: 8.0s normalized: 10.5s			
Average: 10.4s Min: 9.6s Max: 11.2s Stddev: 0.80 rel Stddev: 7.70%			
Result average : 10.4s/100g			



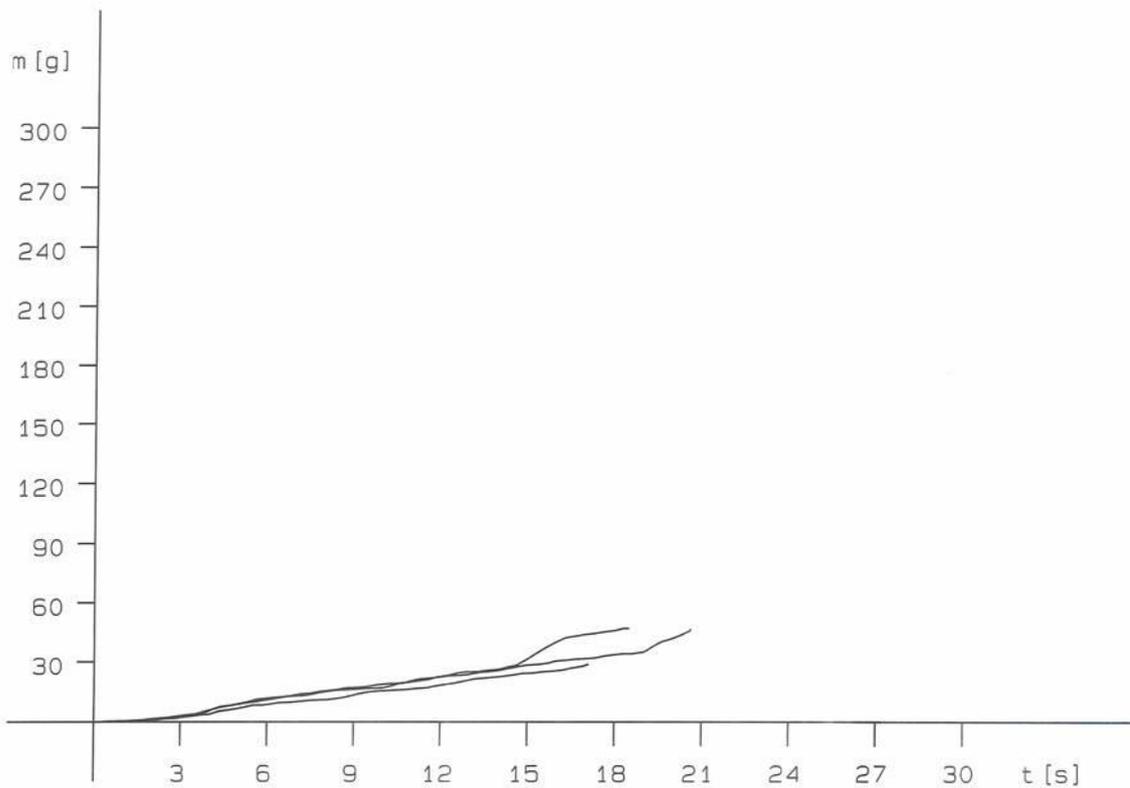
ERWEKA GT Vs 2.10		ID: 4303761933335932	
Flow rate in accordance with EP			
Date of calibration balance: 16.05.2016		Angle of repose: 16.05.2016	
Last verification of clock: 16.05.2016			
Operator: GRANU	Date	: 18.05.2016 17: 26	
Product : PROJETO ABEL	Product No:	0123	
Batch : 1605EX054A	Machine	: 1	
Nominal weight: 100.0g	Nozzle	: 10mm	
	Stirrer	: Step 1	
1 Weight :	44.9g	Flow time:	21.6s normalized: 48.1s
2 Weight :	30.7g	Flow time:	18.3s normalized: 59.6s
3 Weight :	44.7g	Flow time:	16.4s normalized: 36.7s
Average: 48.1s Min: 36.7s Max: 59.6s Stddev: 11.45 rel Stddev: 23.79%			
Result Range from : 36.7s/100g to: 59.6s/100g			



ERWEKA GT Vs 2.10		ID: 4303761933335932
Flow rate in accordance with EP		
Date of calibration balance: 16.05.2016		Angle of repose: 16.05.2016
Last verification of clock: 16.05.2016		
Operator: GRANU	Date	: 18.05.2016 17:47
Product : PROJETO ABEL	Product No:	0123
Batch : 1605EX055B	Machine	: 1
Nominal weight: 100.0g	Nozzle	: 10mm
	Stirrer	: Step 1
1 Weight :	64.3g	Flow time: 8.1s normalized: 12.6s
2 Weight :	64.1g	Flow time: 8.7s normalized: 13.6s
3 Weight :	63.9g	Flow time: 9.5s normalized: 14.9s
Average: 13.7s Min: 12.6s Max: 14.9s Stddev: 1.15 rel Stddev: 8.43%		
Result average : 13.7s/100g		



ERWEKA GT Vs 2.10		ID: 4303761933335932	
Flow rate in accordance with EP			
Date of calibration balance: 16.05.2016		Angle of repose: 16.05.2016	
Last verification of clock: 16.05.2016			
Operator: GRANU	Date	: 18.05.2016 17:41	
Product : PROJETO ABEL	Product No:	0123	
Batch : 1605EX055A	Machine	: 1	
Nominal weight: 100.0g	Nozzle	: 10mm	
	Stirrer	: Step 1	
1 Weight :	46.3g	Flow time:	18.5s normalized: 40.0s
2 Weight :	46.1g	Flow time:	20.6s normalized: 44.7s
3 Weight :	28.3g	Flow time:	17.1s normalized: 60.4s
Average: 48.4s Min: 40.0s Max: 60.4s Stddev: 10.68 rel Stddev: 22.09%			
Result Range from : 40.0s/100g to: 60.4s/100g			



APENDICE B

TABELA A1 – Resultados dos ensaios de granulometria para os lotes da fração A (Não-Compactados)

Amostra	Nº da Amostra	Malha 42	Malha 100	Malha 200	Malha 270	Coletor
1605EX052A	1	0	9,9	19,5	11,4	59,5
1605EX053A	2	0	12,1	21,3	14,6	52
1605EX054A	3	0	10,6	19,6	10,2	59,5
1605EX055A	4	0	11,2	21,7	11,6	55
1605EX063A	5	0	15,4	34,4	20,4	29,8
1605EX064A	6	0	18,6	35,4	25,6	20,9
1605EX065A	7	0,5	15,6	31,2	14	38,8
1605EX066A	8	2,9	15,5	31,6	16	33,8
1605EX079A	9	0,2	13,9	24,6	17,4	42,7
1605EX080A	10	0	13,9	28,5	22,1	34,1
1605EX081A	11	0,1	16	26,7	25	32,8
1605EX082A	12	0,1	16	25,5	29	29,6

TABELA A2 – Resultados dos ensaios de granulometria para os lotes da fração B (Compactados)

Amostra	Nº da Amostra	Malha 42	Malha 100	Malha 200	Malha 270	Coletor
1605EX052B	1	28,3	26,1	13,9	2,8	28,7
1605EX053B	2	73,7	6,3	14,3	2,4	4,7
1605EX054B	3	61,5	18,3	7,7	3,7	9
1605EX055B	4	50,6	23	8,8	4,1	14
1605EX063B	5	58,7	20,2	12,3	6,2	3,3
1605EX064B	6	56,7	20,3	11,9	4,4	6,3
1605EX065B	7	52,8	18,5	13,5	4,7	9,8
1605EX066B	8	71,5	14,7	7,1	3,3	4
1605EX079B	9	59,9	20	8,7	3,7	8,5
1605EX080B	10	63,5	19	8,5	4,2	5,7
1605EX081B	11	55,6	21,3	11,1	6,1	6,3
1605EX082B	12	82,7	10,7	3,2	1,5	2,8

APENDICE C

MODELO MATEMÁTICO – RESPOSTA FLUXO

Equação final em termos codificados:

$$\begin{aligned}
 1/(\text{fluxo} - \text{fluidez compactado}) = & \\
 & +0.10 \\
 & -0.020 * A[1] \\
 & +0.014 * A[2] \\
 & -8.918E-003 * B \\
 & -3.614E-003 * C \\
 & -0.018 * A[1]B \\
 & +0.011 * A[2]B \\
 & -0.012 * A[1]C \\
 & +7.658E-003 * A[2]C \\
 & -2.675E-003 * BC \\
 & -4.677E-004 * A[1]BC \\
 & -1.614E-003 * A[2]BC
 \end{aligned}$$

MODELO MATEMÁTICO – RESPOSTA DUREZA

Equação final em termos codificados:

$$\begin{aligned}
 \text{Sqrt(dureza)} = & \\
 & +7.04 \\
 & +2.91 * A[1] \\
 & -1.36 * A[2] \\
 & +1.02 * B \\
 & +0.27 * C \\
 & +0.91 * A[1]B \\
 & -0.44 * A[2]B \\
 & +0.89 * A[1]C \\
 & -0.64 * A[2]C \\
 & -0.87 * A[1]BC \\
 & +0.56 * A[2]BC
 \end{aligned}$$

MODELO MATEMÁTICO – RESPOSTA DENSIDADE APARENTE

Equação final em termos codificados:

$$\begin{aligned}
 \text{densidade aparente} = & \\
 & +0.69 \\
 & +0.012 * A[1] \\
 & +0.012 * A[2] \\
 & -0.026 * B \\
 & -1.667E-003 * C \\
 & -0.032 * A[1]B \\
 & +0.013 * A[2]B \\
 & -0.013 * A[1]C \\
 & +0.012 * A[2]C
 \end{aligned}$$

MODELO MATEMÁTICO – RESPOSTA DENSIDADE BATIDA

Equação final em termos codificados:

$$\begin{aligned}
 \text{densidade batida} = & \\
 & +0.76 \\
 & +0.023 * A[1] \\
 & +5.417E-003 * A[2] \\
 & -0.020 * B \\
 & -5.833E-003 * C \\
 & -0.016 * A[1]B \\
 & +3.750E-003 * A[2]B \\
 & -6.667E-003 * BC \\
 & -0.015 * A[1]BC \\
 & -4.583E-003 * A[2]BC
 \end{aligned}$$

MODELO MATEMÁTICO – RESPOSTA PLASTICIDADE

Equação final em termos codificados:

$$\begin{aligned}
 \text{platicidade} = & \\
 & +0.93 \\
 & -0.014 * A[1] \\
 & +7.222E-003 * A[2] \\
 & -1.111E-003 * B \\
 & -2.778E-003 * C \\
 & +2.778E-004 * A[1]B \\
 & -3.889E-003 * A[2]B \\
 & +1.000E-002 * BC \\
 & +0.024 * A[1]BC \\
 & -0.015 * A[2]BC
 \end{aligned}$$

MODELO MATEMÁTICO – RESPOSTA ELASTICIDADE

Equação final em termos codificados:

$$\begin{aligned}
 \text{elasticidade} = & \\
 & +4.08 \\
 & +0.30 * A[1] \\
 & -2.778E-003 * A[2] \\
 & -0.093 * B \\
 & +0.060 * C \\
 & -0.24 * A[1]B \\
 & +0.32 * A[2]B \\
 & -0.37 * BC \\
 & -0.93 * A[1]BC \\
 & +0.65 * A[2]BC
 \end{aligned}$$

MODELO MATEMÁTICO – RESPOSTA FRICÇÃO

Equação final em termos codificados:

fricção =

+79.63

+15.79 * A[1]

-14.95 * A[2]

+7.73 * B

+3.13 * C

+11.81 * A[1]B

-6.26 * A[2]B

+6.02 * A[1]C

-3.74 * A[2]C

-6.64 * BC

-14.30 * A[1]BC

+7.63 * A[2]BC