

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ - FIOCRUZ
INSTITUTO DE TECNOLOGIA EM FÁRMACOS - FARMANGUINHOS

DANIELLE CRISTINA NEVES DA SILVEIRA PESSÔA REIS

**IMPORTÂNCIA DO ESTUDO DA ÁREA SUPERFICIAL
ESPECÍFICA E POROSIDADE DO ESTEARATO DE
MAGNÉSIO PARA O SETOR FARMACÊUTICO**

RIO DE JANEIRO
2013

DANIELLE CRISTINA NEVES DA SILVEIRA PESSÔA REIS

**IMPORTÂNCIA DO ESTUDO DA ÁREA SUPERFICIAL
ESPECÍFICA E POROSIDADE DO ESTEARATO DE
MAGNÉSIO PARA O SETOR FARMACÊUTICO**

Monografia apresentada ao Curso de Pós-Graduação *Lato Sensu* como requisito para obtenção do título de Especialista em Tecnologias Industriais Farmacêuticas.

Orientador: Rafael Cardoso Seiceira, M.Sc.

Rio de Janeiro

2013

R375

Reis, Danielle Cristina Neves da Silveira Pessoa

Importância do estudo da área superficial específica e porosidade do Estearato de Magnésio para o setor farmacêutico. / Danielle Cristina Neves da Silveira Pessoa Reis. – Rio de Janeiro, 2013.

xii, 59 f. : il. ; 30 cm.

Orientador: Prof. M.Sc. Rafael Cardoso Seiceira

TCC (Especialização) – Instituto de Tecnologia em Fármacos-Famanguinhos, Pós-graduação em Tecnologias Industriais Farmacêuticas, 2013.

Bibliografia: f. 55-59

1. Área superficial. 2. Porosidade. 3. Estearato de magnésio.
I. Título.

CDD 615.1

DANIELLE CRISTINA NEVES DA SILVEIRA PESSÔA REIS

Monografia apresentada junto ao Curso de Pós-Graduação *Lato Sensu* do Instituto de Tecnologia de Fármacos . Farmanguinhos/FIOCRUZ, como requisito final à obtenção do título de Especialista em Tecnologias Industriais Farmacêuticas.

Orientador: Rafael Cardoso Seiceira, M.Sc.

BANCA EXAMINADORA

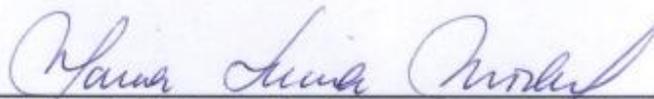


Rafael Cardoso Seiceira, M.Sc., Farmanguinhos/FIOCRUZ

Orientador



Alessandra Lifschitz Viçosa, PhD., Farmanguinhos/FIOCRUZ



Maria Lúcia de Brito Morley, M.Sc, Farmanguinhos/FIOCRUZ

Ao Deus vivo, minha família, amigos, colegas
de trabalho e orientador pelo apoio,
incentivo, paciência e amizade.
Sem eles nada disso seria possível.

*"Porque o juízo é sem misericórdia para
com aquele que não usou de misericórdia.
A misericórdia triunfa sobre o juízo!+*

Tiago 2:13

RESUMO

O estearato de magnésio é um excipiente farmacêutico utilizado na fabricação de sólidos orais, e possui propriedade de lubrificante. O insumo é comercializado na forma de mistura de sais de diferentes ácidos graxos. A variedade inerente à matéria-prima causa efeitos imprevisíveis na produção e formulação de comprimidos. O desempenho da função lubrificante está relacionado com a área superficial específica e porosidade, embora a execução destes testes ainda não sejam obrigatórios nas principais farmacopeias. Os laboratórios têm realizado os ensaios com base nos métodos gerais já descritos nos compêndios oficiais, na busca de uma relação entre o ensaio e a função lubrificante do insumo. Este trabalho propõe a busca de dados na literatura que auxilie o entendimento da dificuldade de relacionar os dados de área superficial específica e porosidade com a funcionalidade de lubrificante do estearato de magnésio. Os testes de área superficial específica e porosidade baseiam-se em cálculos matemáticos obtidos a partir de modelos de adsorção. Os dados de literatura apontam que ainda não há comprovações sólidas da relação entre a capacidade lubrificante da matéria-prima e a propriedade de superfície. Há relevante inconsistência de dados devido às variáveis do insumo, além de grande interferência da etapa de desgaseificação na natureza da amostra. A baixa repetibilidade e reprodutibilidade da técnica sinalizam que os estudos de validação necessitam de avanços. O grande número de considerações e hipóteses da técnica de adsorção, talvez, não obtenha dados que correspondam à realidade. Essa monografia reforça a importância dos excipientes, enfatizando que demandará tempo e dedicação dos profissionais atuantes na indústria farmacêutica para atender a necessidade de desenvolvimento de novas metodologias para determinação de área superficial e porosidade do estearato de magnésio.

Palavras chaves: área superficial, porosidade, estearato de magnésio

ABSTRACT

Magnesium stearate is a pharmaceutical excipient used in solid oral manufacturing process as lubricating. The raw material is commercially available as a mixture of magnesium salts of different fatty acids. The variety inherent to the material causes unpredictable effect on tablets production and formulation. The lubricating property performance affects specific surface area and porosity, although there is no obligation in executing the test in the majority of pharmacopeia. The laboratories have conducted the test based on general methods already described in official compendia searching for a relationship between the test and the magnesium stearate lubricating property. This study proposes the search of published data to assist the understanding of the difficulty of relating specific surface area and porosity with the functionality of the lubricant magnesium stearate. Tests of specific surface area and porosity are based on mathematical calculations obtained from the adsorption models. The literature indicates that there is no solid evidence of the relationship between the raw material lubricant ability and surface property. There is relevant inconsistency data due to the material variables, and major interference of the degassing step in the nature of the sample. The low repeatability and reproducibility of the technique indicate that validation studies require advances. The large number of considerations and assumptions of the adsorption technique, perhaps do not obtain real data. This monograph highlights the excipients importance, emphasizing that require time and dedication of the professionals working in the pharmaceutical industry to meet the need of developing new methods for determining surface area and porosity of magnesium stearate.

Keywords: surface area, porosity, magnesium stearate

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Tipos de Isoterma de Adsorção	7
Figura 2 - Isoterma de Langmuir	10
Figura 3 - Esquema do mecanismo de evaporação/condensação no interior do poro.	13
Figura 4 - Ilustração do processo de adsorção física e a respectiva isoterma.....	19
Figura 5 - Diagrama esquemático do aparato do Método de Fluxo Dinâmico	22
Figura 6 - Diagrama esquemático do aparato do Método Volumétrico	23
Figura 7 - A sequência de eventos envolvidos na formação de comprimidos.....	25
Figura 8 - Isoterma de adsorção-dessorção em nitrogênio a temperatura do nitrogênio líquido das amostras.....	36
Figura 9 - Evolução das isotermas de adsorção-dessorção em vapor de nitrogênio em temperatura de nitrogênio líquido da amostra VF em função do envelhecimento.	37
Figura 10 - Isoterma de adsorção-dessorção em vapor de criptônio a temperatura de nitrogênio líquido da amostra VF original, degaseificada a 25°C a vácuo.	39
Figura 11 - Isotermas de adsorção-dessorção em vapor de criptônio a temperatura de nitrogênio líquido das amostras VG e AG originais e VF modificada, todas degaseificadas a 25°C a vácuo.....	40
Figura 12 - Curvas de DSC (à esquerda) e DTG (à direita) de amostras de estearato de magnésio monoidratado (ms1).	42
Figura 13 - Curvas de DSC (à esquerda) e DTG (à direita) de amostras de estearato de magnésio di-idratado (ms2).	43
Figura 14 - Curvas de DSC (à esquerda) e DTG (à direita) de amostras de estearato de magnésio tri-idratado (ms3).	44
Figura 15 - Isotermas de adsorção-dessorção com nitrogênio de estearato de magnésio monoidratado (ms1).	47
Figura 16 - Isotermas de adsorção-dessorção com nitrogênio de estearato de magnésio di-idratado (ms2).	47
Figura 17 - Isotermas de adsorção-dessorção com nitrogênio de estearato de magnésio tri-idratado (ms3).	48
Figura 18 - Perfis de ganho de peso gravimetricamente medidos das amostras de estearato de magnésio em diferentes condições de umidade em função do tempo.	49

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Área superficial específica e energia de ejeção de lubrificantes.....	31
Tabela 2 - Valores de área superficial BET obtidos por adsorção física de vapor de nitrogênio a temperatura de nitrogênio líquido.	36
Tabela 3 - Valores de área superficial BET medidos por adsorção física de vapor de criptônio a temperatura de nitrogênio líquido. As amostras foram desgaseificadas a temperatura ambiente e área superficial foi medida utilizando Autosorb 1C, Quantachrome.	38
Tabela 4 - Parâmetros de estearato de magnésio após diferentes tratamentos com as amostras.....	45
Tabela 5 - Comparação de monografias oficiais de estearato de magnésio.....	52

LISTA DE SIGLAS

BET . Modelo de adsorção de Brunauer, Emmett e Teller

BJH . Modelo de adsorção de Barrett, Joyner e Halenda

CAS - *Chemical Abstracts Service*

CLAE . Cromatografia Líquida de alta eficiência

DSC . Calorimetria Exploratória Diferencial (*do inglês Differential Scanning Calorimeter*)

DTG . Derivada da Termogravimetria

KF - Karl Fischer

MEV - Microscopia eletrônica de varredura

p/p - peso/peso

ppm - parte por milhão

TG . Termogravimetria (*do inglês Thermogravimetric*)

ufc/g - Unidade formadora de colônia/grama

UR - Umidade Relativa

SUMÁRIO

RESUMO.....	vii
ABSTRACT	viii
LISTA DE FIGURAS.....	ix
LISTA DE SIGLAS	xi
1.INTRODUÇÃO	1
2.OBJETIVO.....	1
3. METODOLOGIA.....	2
4. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	2
4.1. Fundamentos Teóricos.....	2
4.1.1. Adsorção	2
4.1.1.1. Isotermas de Adsorção.....	5
4.1.1.2. Teorias de Adsorção	9
4.1.1.2.1. Modelo de Langmuir.....	9
4.1.1.2.2. Modelo de Freundlich.....	11
4.1.1.2.3. Modelo de BET.....	12
4.1.1.2.4. Modelo de BJH.....	13
4.1.1.3. Avaliação de Mesoporosidade.....	14
4.1.1.4. Avaliação de Microporosidade.....	15
4.2. Métodos de Avaliação de Área Superficial e Porosidade.....	16
4.3. Análise de Área Superficial Específica.....	19
4.3.1. Procedimentos Experimentais.....	19
4.4. Lubrificantes.....	24
4.4.1. Estearato de Magnésio.....	29
4.4.2. Propriedades Físico-Químicas que afetam o poder de lubrificação do estearato de magnésio.....	30
4.5. Levantamento Farmacopeias.....	51
5. CONCLUSÕES	54
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	55

1. INTRODUÇÃO

O estearato de magnésio é um excipiente farmacêutico utilizado na fabricação de sólidos orais com propriedade lubrificante. Comercialmente, os lotes do insumo são fornecidos na forma de mistura de sais de diferentes ácidos graxos, principalmente, de ácido esteárico e ácido palmítico. Uma vez que a mistura não possui proporção fixa, os lotes variam não só em características químicas, mas também em propriedades físicas, culminando em efeitos imprevisíveis nas formulações.

As indústrias farmacêuticas, principalmente os laboratórios oficiais, em função das exigências para aquisição de matéria-prima através de licitação, têm enfrentado grandes desafios na produção de sólidos orais com lotes de estearato de magnésio, tecnicamente aprovados nos testes de controle de qualidade, mas sem o efeito funcional desejado.

Em geral, o controle de qualidade das indústrias farmoquímicas utilizam os parâmetros preconizados nas monografias farmacopeicas com objetivo de atender o padrão de qualidade da indústria farmacêutica. No entanto, nem todas as farmacopeias definem o teste de área superficial específica como teste obrigatório, embora sua importância seja relacionar a qualidade do insumo com sua funcionalidade na formulação.

Diante desse desafio, alguns laboratórios têm realizado o teste de área superficial específica como ensaio complementar com o objetivo de encontrar respostas para o problema, porém, não tem sido fácil encontrar relação entre as características físico-químicas da matéria-prima com sua funcionalidade de lubrificante.

2. OBJETIVO

Buscar esclarecimentos na literatura que justifiquem a dificuldade em relacionar os dados de área superficial específica e porosidade com a funcionalidade de lubrificante do estearato de magnésio.

3. METODOLOGIA

A metodologia empregada neste trabalho foi a revisão da literatura com o processo de busca dos artigos realizado por meio dos portais *Science Direct* (<http://www.sciencedirect.com>) e *Springerlink* (<http://www.springerlink.com>), bem como de teses de doutorado e dissertações de mestrado. Foi utilizado o período de 1985 a 2012 para a pesquisa de dados.

4. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

4.1. Fundamentos Teóricos

4.1.1. Adsorção

A adsorção é o processo de transferência de um ou mais constituintes (adsorvatos) de uma fase fluida para a superfície de uma fase sólida (adsorvente). Nesse processo as moléculas presentes na fase fluida são atraídas para a zona interfacial devido à existência de forças atrativas não compensadas na superfície do adsorvente (RUTHVEN, 1994).

O processo de adsorção pode ocorrer tanto por mecanismos físicos (fisissorção) como por mecanismos químicos (quimissorção), dependendo da natureza das forças envolvidas (FOUST, 1980). A adsorção física, também conhecida como adsorção de *Van der Waals*, ocorre quando forças intermoleculares de atração entre as moléculas do fluido e a superfície do sólido são maiores do que as forças de atração entre as próprias moléculas do fluido. As moléculas do fluido aderem-se à superfície do sólido e o equilíbrio é estabelecido entre o fluido adsorvido e o restante que permaneceu na fase líquida. O calor de adsorção é pequeno e da mesma ordem de grandeza dos calores de condensação (COELHO, 2006).

Na adsorção química, ou quimissorção, há o envolvimento de interações químicas entre o fluido adsorvido e o sólido adsorvente, onde há a transferência de elétrons, equivalente à formação de ligações químicas entre o adsorvato e a superfície do sólido. Neste caso, o calor de adsorção é da

mesma ordem de grandeza dos calores de reação. Por esta razão, somente a adsorção física é apropriada a uma operação cíclica. Além disso, na adsorção física podem formar-se camadas moleculares sobrepostas, enquanto que na adsorção química se forma uma única camada molecular adsorvida (monocamada) (MEZZARI, 2002).

Vários fatores afetam a adsorção, tais como a estrutura molecular, composição química, propriedades físico-químicas (solubilidade do soluto, pH do meio e temperatura) e natureza do adsorvente e adsorvato. A estrutura molecular ou a natureza do adsorvente é particularmente importante no ordenamento do grau de adsorção que pode ocorrer e o tipo e a localização dos grupos funcionais responsáveis pela adsorção afeta sua adsorbabilidade. Além desses fatores, o diâmetro molecular do adsorvato também afeta a adsorção. Compostos com diâmetros moleculares menores têm mais facilidade em difundir-se para o interior do sólido e conseqüentemente a adsorção é maior (FOUST, 1980).

A formação de uma camada adsorvida numa superfície não é um processo instantâneo, mas é geralmente governada pela velocidade de difusão da substância tensoativa através da solução, em direção à interface.

A adsorção na interface sólido-solução é, em geral, similar àquela que ocorre na interface sólido-gás. Entretanto, no primeiro caso, o fenômeno é mais complexo devido à presença do terceiro componente, isto é, do meio (solvente) cujas moléculas também podem ser adsorvidas na superfície da matriz adsorvente, e dessa maneira, elas competem com as moléculas do soluto.

A camada interfacial é compreendida por duas regiões: a camada superficial do adsorvente e o espaço de adsorção onde o enriquecimento do adsorvato pode ocorrer. O material no estado adsorvido é conhecido como adsorvato, diferente de adsorvato, que corresponde, a substância na fase fluida que é passível de ser adsorvida.

Muitos adsorventes de alta área superficial são porosos e, com esses materiais, é comum distinguir entre superfície interna e superfície externa. Por convenção, é considerada a seguinte divisão:

- a superfície externa é constituída por todas as proeminências e rachaduras de dimensões mais amplas do que profundas; e
- a superfície interna compreende as paredes das rachaduras, poros e cavidades de dimensões mais profundas do que amplas, que sejam acessíveis ao adsorvivo.

Na prática, a demarcação é dependente dos métodos de avaliação e da natureza da distribuição do tamanho do poro. Uma vez que a acessibilidade aos poros depende do tamanho e da forma das moléculas do gás, da sua área e do seu volume, a superfície interna determinada por adsorção por gás depende das dimensões das moléculas do adsorvivo (efeito de crivo molecular). A rugosidade de uma superfície sólida pode ser caracterizada pelo fator de rugosidade, ou seja, a razão entre a superfície externa e a superfície geométrica escolhida.

No contexto da fisissorção, é conveniente classificar os poros de acordo com o tamanho: (a) Poros com larguras superiores a 50 nm ($0,05\mu\text{m}$) são chamados macroporos; (b) Poros com larguras entre 2 nm e 50 nm são chamados mesoporos; e (c) Poros com larguras inferiores a 2 nm são chamados microporos. (IUPAC, 1985)

Esses limites são, em certa medida, arbitrários uma vez que os mecanismos de preenchimento de poros são dependentes da forma do poro e são influenciados pelas propriedades do adsorvivo e pelas interações adsorvente-adsorvato. O volume acessível total presente em microporos pode ser considerado como espaço de adsorção e o processo que, então, ocorre é preenchimento de microporo, diferente da cobertura da superfície, que ocorre nas paredes abertas de macroporos ou mesoporos. Preenchimento de microporo pode ser considerado como um processo de fisissorção; por outro lado, fisissorção em mesoporos ocorre em dois estágios distintos (adsorção de monocamada-multicamada e condensação capilar). (IUPAC, 1985)

Em adsorção de monocamada, todas as moléculas adsorvidas estão em contato com a camada superficial do adsorvente. Em adsorção multicamada, o espaço de adsorção acomoda mais do que uma camada de moléculas, de modo que nem todas as moléculas adsorvidas estão em contato direto com a

camada superficial do adsorvente. Em condensação capilar, ocorre o preenchimento do espaço residual do poro, que permanece após a ocorrência da adsorção multicamada por um condensado separado da fase de gás pelo menisco. Condensação capilar é frequentemente acompanhada por histerese. O termo condensação capilar não deve ser utilizado para descrever o preenchimento de microporos, porque este processo não envolve a formação de meniscos do líquido condensado.

A quantidade de gás adsorvido depende da natureza do sólido adsorvente e da pressão em que o processo de adsorção ocorre. A quantidade de gás adsorvido pode ser encontrada pela determinação do aumento de peso do sólido (método gravimétrico) ou pela determinação da quantidade de gás removida do sistema devido à adsorção pela aplicação das leis dos gases (método volumétrico).

4.1.1.1. Isotermas de Adsorção

O gráfico da quantidade de gás adsorvido, a temperatura constante, contra a pressão de adsorção é chamado de isoterma de adsorção.

As isotermas auxiliam na determinação da capacidade de adsorção do material e, além disso, ajudam na apreciação do desempenho do sistema de adsorção. Exercem um papel importante na elaboração de modelos para análise e especificação dos sistemas de adsorção, permitindo uma melhor avaliação teórica e interpretações termodinâmicas.

A utilização da adsorção física para caracterização da porosidade e área superficial de sólidos porosos tem sido bastante utilizada nos últimos anos como técnica para controle de qualidade e para caracterização de novos materiais. Em especial através do uso do gás N_2 como agente a ser adsorvido (adsorvato).

Uma isoterma de adsorção pode ser obtida experimentalmente medindo a quantidade de gás adsorvido para valores crescentes de pressão até atingir a saturação ($P/P_0 = 1$), onde todo gás é condensado. Fazendo o caminho inverso, a partir de P_0 , obtém-se a isoterma de dessorção. Em muitos casos,

essas curvas não são coincidentes, resultando em uma histerese. Se as interações sólido-gás são exclusivamente de natureza física, a forma das isotermas de adsorção ou dessorção e da histerese será determinada pela textura do sólido.

O método para determinação de uma isoterma de adsorção consiste nas seguintes etapas:

1) Preparação da amostra: Em termos gerais, consiste na realização de vácuo na amostra por um determinado período a uma certa temperatura com objetivo de livrar a superfície dos sólidos da presença de impurezas fisicamente adsorvidas, tais como: gases que estejam adsorvidos, umidade excessiva, materiais voláteis, etc.

2) Adsorção: nesta fase uma determinada quantidade de gás é colocada em um recipiente confinado contendo a amostra, mantendo a temperatura constante (~ 77 K). À medida que a adsorção ocorre a pressão do sistema decresce até que o equilíbrio seja reestabelecido, neste ponto têm-se a quantidade de gás adsorvida e a pressão de equilíbrio. Esse processo se repete aumentando a quantidade de gás até que seja atingida a condensação.

3) Dessorção: Trata-se do processo inverso ao da adsorção. Muitas vezes ocorre a formação de uma histerese, ou seja, nesta fase nem sempre os pontos de pressão de equilíbrio e quantidade de gás adsorvida são coincidentes com a adsorção. A histerese resulta de diferenças entre os mecanismos de condensação e evaporação, sendo sua forma determinada principalmente pela geometria dos poros.

A maioria das isotermas pode ser agrupada em seis tipos como mostrado na Figura 1:

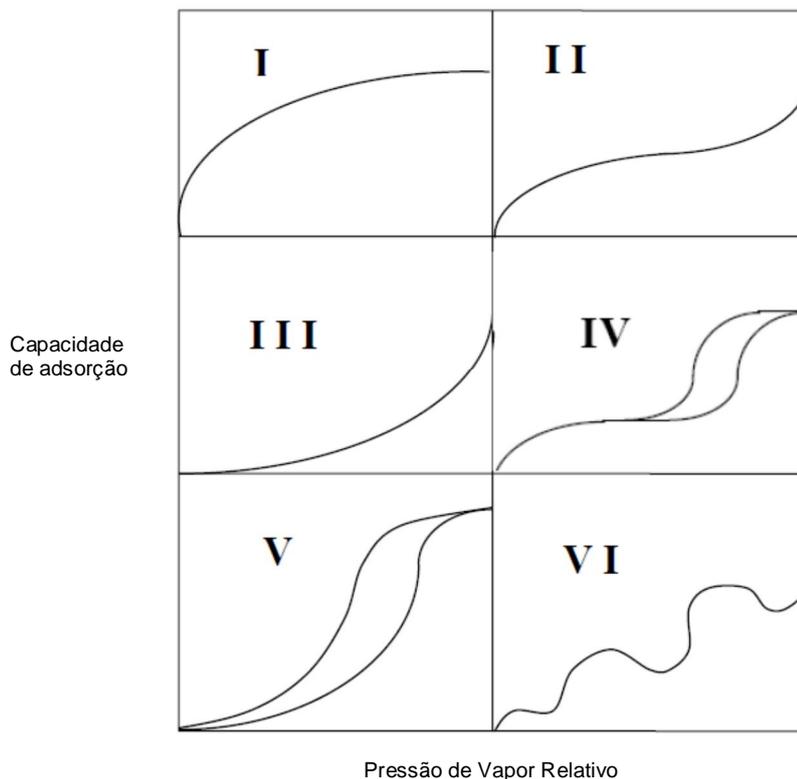


Figura 1 - Tipos de Isoterma de Adsorção. RUTHVEN, 1984

A isoterma reversível tipo I é caracterizada por uma rápida adsorção inicial a baixa pressão seguida de uma região plana. Este tipo de isoterma é encontrado quando a adsorção limita-se a apenas uma camada de moléculas, e ocorre em materiais microporosos que possuem superfícies externas pequenas, cujo tamanho de poro não excede o diâmetro de algumas moléculas do adsorvato (por exemplo: carbono ativado, zeólitas e óxidos porosos). As moléculas de gás quando estão dentro destes poros tão pequenos encontram a energia potencial das paredes destes poros que permite aumentar à quantidade de gás adsorvido a baixíssima pressão relativa. Com valores de pressão mais elevados, os poros são totalmente preenchidos pelo adsorvato ou condensado indicando a formação de uma região plana na curva, demonstrando que o fenômeno de adsorção é mínimo ou nulo depois que os microporos foram preenchidos.

A isoterma reversível tipo II é característica de materiais não-porosos ou macroporosos, e representa a adsorção monocamada-multicamada em substrato heterogêneo. O ponto de inflexão da curva indica que o estágio da

monocamada está completo e que a adsorção multicamada está iniciando. Normalmente, o ponto de inflexão da isoterma ocorre quando há a formação da primeira camada de gás adsorvida e com o aumento da pressão relativa, a segunda e demais camadas são completadas até o ponto de saturação.

A isoterma reversível tipo III é convexa em relação ao eixo de pressão relativa e não exibe ponto de inflexão. Isotermas tipo III surgem quando as interações adsorvato-adsorvente são mais fracas que interações adsorvato-adsorvato. Isso resulta em aumento de adsorção após a formação da monocamada. Um exemplo conhecido é o da adsorção de vapor de água sobre materiais de carbono densos.

O ciclo de histerese é marcante em isotermas do tipo IV, que está relacionado à condensação capilar em mesoporos. A parte inicial da isoterma tipo IV é atribuída à adsorção monocamada-multicamada, pois segue o mesmo formato inicial da isoterma tipo II obtida com o adsorvato na mesma área superficial do adsorvente em forma não-porosa. Esse tipo de isoterma é encontrado em muitos adsorventes mesoporos industriais. O primeiro joelho da curva está associado à formação completa da primeira monocamada.

A isoterma tipo V resulta da pequena interação adsorvato-adsorvente e é similar à isoterma tipo III, mas é obtida com certos adsorventes porosos. Este tipo de isoterma é resultado de pequeno potencial de interação entre adsorvato-adsorvente, similar à isoterma tipo III.

A isoterma tipo VI apresenta adsorção multicamada passo-a-passo em um substrato uniformemente não-poroso. A nitidez dos passos depende do sistema e da temperatura. A altura de cada passo representa a capacidade da monocamada para cada camada adsorvida e, nos casos mais simples, permanece quase constante para duas ou três camadas adsorvidas. Entre os melhores exemplos dessa isoterma, são aquelas obtidas com argônio e criptônio em carbono negro grafitado à temperatura de nitrogênio líquido.

4.1.1.2. Teorias de Adsorção

Existem vários modelos que descrevem as isotermas de adsorção e dessorção, e dentre estes, os mais conhecidos são o modelo de Langmuir, de Freundlich, de Brunauer, Emmett, Teller (BET) e de Barrett, Joyner, Halenda (BJH).

4.1.1.2.1. Modelo de Langmuir

A primeira equação teórica relacionando a quantidade de gás adsorvido à pressão de equilíbrio foi proposta por Langmuir. Neste modelo, adsorção é restrita a monocamada. O modelo baseia-se na hipótese de movimento das moléculas adsorvidas pela superfície do adsorvente, de modo que, à medida que mais moléculas são adsorvidas, há uma distribuição uniforme formando uma monocamada que recobre toda a superfície (AMUDA *et al*, 2007). Sob condições de equilíbrio, ocorrem mudanças constantes das moléculas de gás na interface entre o sólido e o gás. Langmuir utilizou o conceito dinâmico do equilíbrio de adsorção, que estabelece a igualdade nas velocidades de adsorção e dessorção. São utilizadas as seguintes aproximações: a adsorção é monomolecular, a superfície é energeticamente homogênea e não existe interação entre as partículas adsorvidas (RADHIKA e PALANIVELU, 2006)

A expressão do Modelo de Langmuir é representada pela equação (1):

$$Q_e = \frac{Q_m \cdot K_L \cdot C_e}{1 + Q_m \cdot C_e} \quad (1)$$

Onde:

K_L é a constante de Langmuir que dá a capacidade de adsorção teórica na monocamada ($L \cdot g^{-1}$);

Q_m é uma constante relacionada com a energia de adsorção ($L \cdot mg^{-1}$);

C_e é a concentração do adsorvato no equilíbrio ($mg \cdot L^{-1}$);

Q_e é a quantidade adsorvida por grama do adsorvente ($mg \cdot g^{-1}$);

Os parâmetros de adsorção, Q_m e K_L , podem ser determinados transformando a equação de Langmuir para a forma linear, expressa na equação (2).

$$\frac{C_e}{Q_e} = \frac{1}{Q_m K_L} + \frac{1}{K_L} C_e \quad (2)$$

A representação gráfica de C_e/Q_e em função de C_e é uma reta com interseção $1/(K_L Q_m)$ e inclinação $1/K_L$. A constante de Langmuir é um indicativo da capacidade máxima de adsorção e da energia de adsorção (MCKAY, 1996; SPINELLI, 2005). A Figura 2 ilustra a isoterma de Langmuir.

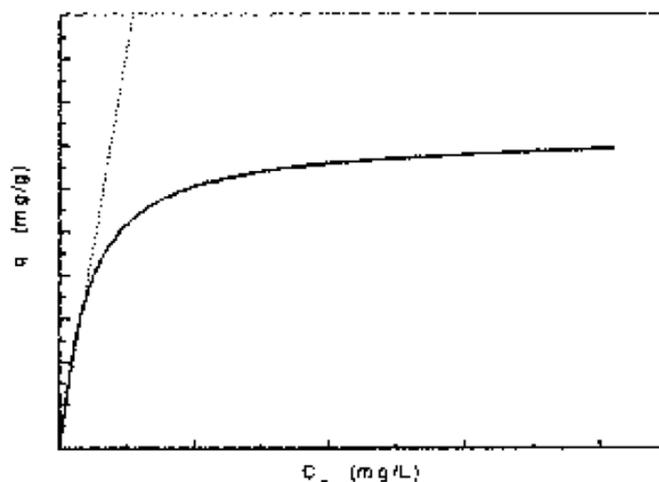


Figura 2 - Isotherma de Langmuir. SPINELLI, 2005.

A linearidade inicial da isoterma de Langmuir indica que nesta região a adsorção é proporcional às concentrações de equilíbrio, devido à existência de sítios livres na superfície do adsorvente. A parte quase horizontal da isoterma corresponde aos valores mais elevados de concentrações, indicando que nesta região a superfície do adsorvente se encontra completamente saturada com o agente adsortivo. A parte central da isoterma corresponde a diferentes graus de adsorção na superfície do adsorvente (ADAMSON, 1990).

4.1.1.2.2. Modelo de Freundlich

A equação de Freundlich foi originalmente introduzida como uma correlação empírica de dados experimentais, sendo só mais tarde derivada matematicamente, admitindo-se uma distribuição logarítmica de sítios ativos, que constitui um tratamento válido quando não existe interação apreciável entre as moléculas de adsorvato. (RUPP, 1996) e (MEZZARI, 2002)

O modelo não limita a capacidade de adsorção, deixando a quantidade adsorvida ir até o infinito com o aumento da concentração. É aplicada somente abaixo da concentração de saturação onde ocorre a condensação quando o fenômeno de adsorção não é mais significativo (SUZUKI, 1990).

A capacidade de adsorção Q_e é dada pela equação 3:

$$Q_e = K_F \cdot C_e^{1/n} \quad (3)$$

Onde:

Q_e é a quantidade adsorvida na fase sólida (mg g^{-1});

C_e é a concentração de equilíbrio na fase líquida (mg L^{-1});

K_F é a constante de Freundlich (mg g^{-1});

n é um parâmetro empírico de Freundlich;

A constante de Freundlich (K_F) relaciona-se com a capacidade de adsorção e a constante n relaciona-se com a intensidade de adsorção.

Valores de n na faixa $1 < n < 10$ indicam adsorção favorável. Em sua representação linear, a equação de Freundlich assume a forma da equação 4.

$$\ln Q_e = \ln K_F + \frac{1}{n} \ln C_e \quad (4)$$

O gráfico de $\ln Q_e$ em função de $\ln C_e$ é uma reta com interseção igual a $\ln K_F$ e inclinação igual a $1/n$.

4.1.1.2.3. Modelo de BET

O passo mais importante no estudo da adsorção veio com a derivação de Brunauer, Emmett e Teller para a adsorção multicamada de gases em superfícies sólidas. A teoria de adsorção multicamadas, conhecida como equação de BET, tem ocupado posição central nos estudos de adsorção de gás e medições de área superficial desde então. (ALLEN, 1997)

BET propuseram uma teoria assumindo o mesmo mecanismo de adsorção da teoria de Langmuir e introduzindo algumas hipóteses simplificadoras, que admite a possibilidade de que uma camada tenha a capacidade de produzir sítios de adsorção gerando a deposição de uma camada sobre a outra (GREGG e SING, 1982). As hipóteses básicas deste modelo são:

(a) homogeneidade da superfície do sólido. O modelo não considera possíveis distorções no potencial da superfície gerado por impurezas e defeitos;

(b) exclusão das forças horizontais entre uma molécula e suas moléculas vizinhas na mesma camada. Consideram-se apenas as interações verticais entre o adsorvente e a molécula adsorvida;

(c) todas as camadas, exceto a primeira, são tratadas de modo equivalente. O modelo não prevê um mecanismo de declínio do potencial atrativo gerado na superfície; e

(d) a entalpia de adsorção é igual à entalpia de condensação.

A teoria de BET é expressa pela equação 5:

$$V_A = \frac{V_m C_t P}{(P_o - P)[1 + (C_t - 1)P/P_o]} \quad (5)$$

Onde:

C_t = constante relacionada com o tamanho do poro;

P = pressão;

P_0 = pressão de saturação do gás;

V_A = quantidade de gás adsorvido em mL;

V_m = capacidade de adsorção na monocamada.

4.1.1.2.4. Modelo de BJH

A distribuição do tamanho dos poros e a sua correspondente área superficial são calculadas a partir da histerese de acordo com a teoria de BJH (Barrett, Joyner e Halenda, 1951) e representa a pressão relativa (P/P_0) em equilíbrio com o sólido poroso e o tamanho dos poros onde a condensação capilar acontece. Este modelo assume que todos os poros são de forma cilíndrica e para obtenção dos dados utiliza-se a região da dessorção da curva para realização dos cálculos.

A base para os modelos para análise da distribuição do tamanho de poros fundamenta-se na ideia de que a condensação e evaporação do adsorvato ocorrem primeiramente no centro do poro com a formação de uma camada ou filme de adsorvato sobre as paredes do poro. A Figura 3 mostra um esquema dos processos envolvidos.

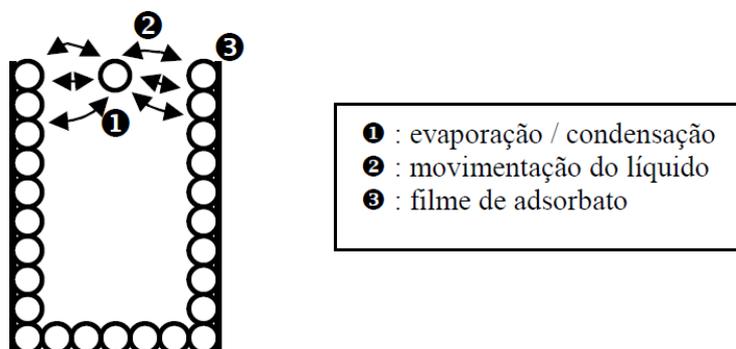


Figura 3 - Esquema do mecanismo de evaporação/condensação no interior do poro

4.1.1.3. Avaliação de Mesoporosidade

A maioria dos sólidos de elevada área superficial são porosos. Um material poroso tem uma grande quantidade de poros - ou espaços vazios - quando comparado com o seu tamanho, enquanto que um material sólido ou denso não o tem. Um poro aberto é uma cavidade ou um canal de comunicação com a superfície da partícula, ao contrário de um poro fechado, no qual não há comunicação. No contexto da adsorção, a ênfase recai apenas sobre os poros abertos, pois são acessíveis ao adsorvido. A porosidade de um pó é a razão entre a soma dos volumes dos vazios dos poros abertos e o volume total ocupado pelo pó. Da mesma forma, a porosidade de uma partícula é a razão do volume dos poros abertos e o volume total da partícula.

O volume total dos poros, V_p , é geralmente derivado da quantidade de vapor adsorvido a pressão relativa próxima à unidade, assumindo que os poros estão preenchidos com adsorvido condensado no estado líquido normal.

Os cálculos de tamanho de mesoporos são normalmente realizados através de cálculo do raio ou da largura de poros, fazendo necessário considerar um modelo para o formato do poro e assumir que a curvatura do menisco está relacionada à largura dos poros. Geralmente, adota-se a forma cilíndrica para o poro e hemisférica para o menisco, resultando na equação 6:

$$r_K = \frac{2\sigma^{1g} v^1}{RT \ln(p^0/p)} \quad (6)$$

Onde:

r_K = raio de Kelvin

σ^{1g} = tensão superficial do líquido condensado

v^1 = volume molar

p/p^0 = pressão relativa da condensação

A distribuição de tamanho do poro é expressa graficamente na forma V_p/r_p versus r_p . Geralmente, algumas considerações são realizadas nos

cálculos de distribuição de tamanho de mesoporos a partir de isotermas de fisissorção. Adota-se que os poros são rígidos e de formato regular, que não há ocorrência de microporos e que a distribuição de tamanho não se estende continuamente da faixa de mesoporos para a faixa de macroporos.

O uso do método de fisissorção para a determinação de distribuição de tamanho de mesoporo está sujeita a muitas incertezas provenientes das suposições formuladas e das complexidades que envolvem as estruturas dos poros reais. Deve-se admitir que a distribuição de tamanho de poro derivada de curvas pode muitas vezes levar a um retrato enganoso da estrutura dos poros. Por outro lado, existem características das isotermas de fisissorção que são altamente características de tipos específicos de estruturas de poros e são, portanto, especialmente úteis no estudo de adsorventes e catalisadores industriais. (IUPAC, 1985)

4.1.1.4. Avaliação de Microporosidade

As dimensões dos microporos são difíceis de serem determinadas com exatidão, mas o conceito de preenchimento de microporos é especialmente útil quando aplicado ao preenchimento primário do espaço do poro. Tem sido comum designar as diferentes categorias de poros em termos de dimensões ao invés de referenciar as forças particulares e mecanismos de operação do sistema gás-sólido assim como do tamanho e forma do poro.

O mecanismo de fisissorção sofre modificação em materiais que possuem poros finos, pois a proximidade das paredes dos poros dá origem a um aumento da força de interação adsorvente-adsorvato. Como resultado da energia de adsorção reforçada, os poros são preenchidos com moléculas fisissorvidas a baixas p/p^0 .

Existem dois diferentes mecanismos de preenchimento de microporos, os quais podem operar a p/p^0 abaixo do início da condensação capilar: o primeiro, ocorrendo a baixa p/p^0 , envolve a entrada de moléculas individuais do adsorvato em poros muito estreitos; e o segundo, a uma p/p^0 um pouco mais

elevada, é um processo cooperativo envolvendo interação entre moléculas do adsorvato.

Nenhuma teoria corrente é capaz de fornecer uma descrição matemática geral de enchimento de microporos. Recomenda-se precaução na interpretação de dados obtidos pela aplicação de equação a partir de isoterma de adsorção ao longo de um intervalo limitado de p/p^0 e a uma única temperatura. O fato de uma determinada equação fornecer um ajuste razoavelmente bom ao longo de um intervalo de uma isoterma, não fornece evidências suficientes para um mecanismo específico de adsorção (IUPAC, 1985).

4.2. Métodos de Avaliação de Área Superficial e Porosidade

A porosidade pode ser descrita como a fração volumétrica de poros presentes, seu tamanho, forma e distribuição comparadas com outras fases presentes (KINGERY, 1976). A porosidade total inclui os poros conectados com a superfície, poros abertos, e os não conectados com a superfície, poros fechados. Para determinar a porosidade total de um sólido, utilizam-se as medidas de densidade volumétrica e densidade verdadeira, transformando-as posteriormente em volume.

A grande maioria dos materiais possui, em sua microestrutura, poros internos, microfissuras, microporos e poros. Estes tipos de defeitos variam bastante com relação ao seu tamanho, estrutura e acessibilidade (se são acessíveis pela superfície analisada - porosidade interna). Em geral, detalhes da porosidade superficial e interna podem ser obtidos através de microscopia ótica e/ou microscopia eletrônica de varredura (MEV), sendo o tamanho aproximado dos poros obtidos através da análise das imagens. Entretanto, uma descrição quantitativa da distribuição e estrutura dos poros através de imagens em duas ou três dimensões é bem mais complexa. Como complemento à análise de imagens são utilizadas outras técnicas para adicionar mais informações, tais como a porosimetria de mercúrio, adsorção física, adsorção química, dentre outras.

Com relação à determinação da área superficial, de modo geral, o estudo de imagens obtidas por microscopia (óptica ou eletrônica) associadas a técnicas computacionais de análise de imagens têm sido largamente utilizados. Além desta técnica, os modelos de adsorção também têm fundamental importância quando se trata de materiais cujo tamanho de poros são bem pequenos, da ordem de nanômetros.

O conceito matemático clássico da área superficial de um sólido cúbico de aresta, l (cm), define que sua área superficial é dada por $6l^2$ (cm²) (LOWELL, 1984). Entretanto, este conceito clássico não considera as imperfeições microscópicas reais da superfície. Em termos gerais, pode-se afirmar que a superfície real, considerando as imperfeições da superfície do sólido, será sempre maior que a área superficial calculada através do conceito clássico geométrico. Dentre os fatores que afetam a área superficial de um sólido destacam-se:

- O tamanho das partículas: quanto menor o tamanho das partículas maior a área superficial disponível.
- Formato das partículas: por exemplo, partículas cúbicas de mesmo peso que partículas esféricas terão área superficial (S) maior ($S_{\text{cubo}} / S_{\text{esfera}} = 2r_{\text{esfera}} / l_{\text{cubo}}$).
- Distribuição de tamanho e forma dos poros: de modo geral, a presença de poros em um sólido aumenta a sua área superficial. Assim como para o tamanho das partículas, quanto maior a quantidade de poros pequenos sobre a superfície maior será a área superficial.

A estrutura e a reatividade de materiais sólidos determinam a maneira na qual suas superfícies interagem com as moléculas gasosas. A quantificação das interações através da geração de isotermas de adsorção permite avaliações rotineiras de propriedades que controlam o desempenho dos materiais sólidos, tais como: área superficial, tamanho médio de poro, e distribuição de tamanho e forma dos poros, sítios quimicamente ativos e muitas outras.

A adsorção gasosa é o fenômeno resultante de interações físicas ou químicas entre as moléculas do gás e os átomos da superfície de um sólido. O método de adsorção gasosa permite analisar as imperfeições ou irregularidades de uma superfície cuja dimensão extrapola a resolução da microscopia eletrônica (LOWELL, 1984). Além disso, permite obter informações sobre a estrutura interna de poros, desde que conectados à superfície, seu formato e dimensões, seu volume e distribuição assim como a sua contribuição para incremento da área superficial.

O processo de adsorção pode ser dividido de acordo com as interações gás-sólido em adsorção química (quimissorção) e adsorção física (fisissorção).

A adsorção química ocorre quando tem-se interações de natureza química entre vapor. sólido caracterizada por elevada potencial de interação que leva a elevados calores de adsorção. Em função desta característica o fenômeno se restringe às moléculas localizadas na superfície do adsorvente formando ligações químicas em uma camada única, neste caso as moléculas do adsorvato não terão mobilidade pela superfície do adsorvente. Normalmente, podem-se observar modificações na superfície do sólido devido às interações de natureza química. Este fenômeno é observado nos processos de catálise.

Já para a adsorção física, a natureza das interações apresentam características reversíveis, ou seja, as interações vapor-sólido são de natureza física, ligações do tipo *Van der Waals* sem a formação de ligações químicas que modifiquem a superfície. Neste caso, ocorre a formação de mono e multicamadas permitindo obter dados do volume de poros do sólido. Além disso, a sua natureza reversível permite obter histerese das isotermas de adsorção/dessorção que nos fornece dados sobre o formato dos poros que formam o sólido em questão.

O processo de adsorção física pode ser esquematizado conforme a Figura 4. Após a limpeza da superfície através da aplicação de vácuo e elevação da temperatura, a amostra está pronta para o início do ensaio de adsorção física (PENA, 2006).

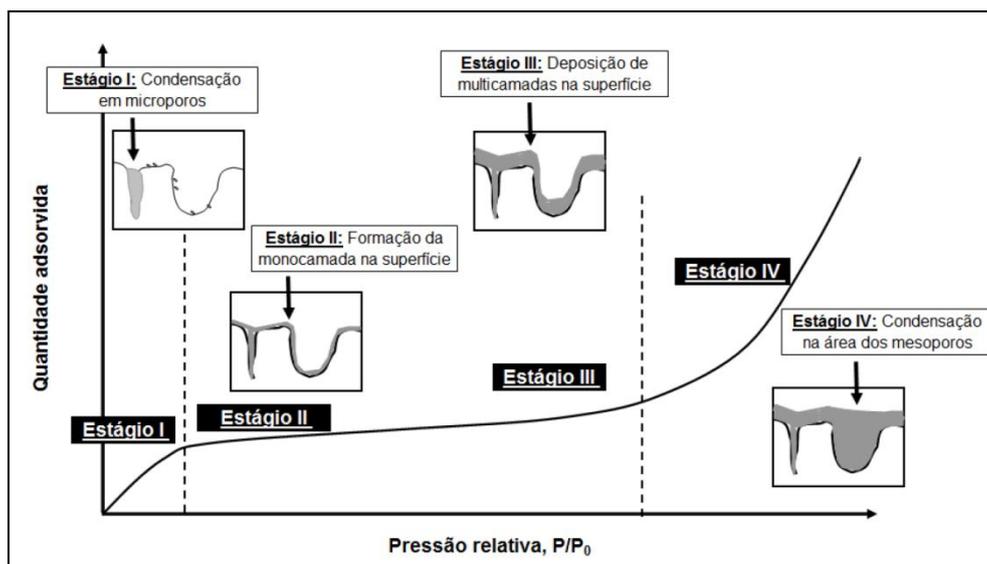


Figura 4 - Ilustração do processo de adsorção física e a respectiva isoterma. PENA, 2006

4.3. Análise de Área Superficial Específica

A área superficial específica de um pó é determinada pela adsorção física de um gás na superfície do sólido, calculando a quantidade de gás adsorvido correspondente à camada monomolecular na superfície. Conforme preconizado nas Farmacopeias Americana e Europeia a quantidade de gás adsorvido pode ser medida pelo procedimento de fluxo dinâmico (Método I) ou pelo procedimento volumétrico (Método II). Os dados são tratados de acordo com a equação de BET de isoterma de adsorção.

4.3.1. Procedimentos Experimentais

A preparação da amostra começa pelo processo de degaseificação. Antes que a área superficial específica da amostra possa ser determinada, é necessário remover os gases e vapores que podem se tornar fisicamente adsorvidos à superfície após a fabricação e durante o tratamento, manuseio e estocagem. Se a degaseificação não for realizada, a área superficial específica pode ser reduzida ou pode variar, pois uma área intermediária da

superfície está coberta com moléculas de gases e vapores previamente adsorvidos. As condições de desgaseificação são críticas para obtenção da precisão e acurácia requeridas para medição de área superficial específica em produtos farmacêuticos devido à sensibilidade da superfície dos materiais.

As condições de desgaseificação devem ser capazes de gerar pontos reproduzíveis de BET, peso constante do pó testado e não detectar mudanças físicas ou químicas no pó testado. As condições de desgaseificação definidas pela temperatura, pressão e tempo são escolhidas de modo que a superfície do sólido seja reproduzida o mais próximo possível da superfície original. A desgaseificação de muitas substâncias é geralmente obtida com a aplicação de vácuo, purgando a amostra em fluxo de vapor não reativo, gás seco ou pela aplicação do método cíclico de dessorção-adsorção. Em ambos os casos, temperaturas elevadas são aplicadas às vezes para aumentar a taxa em que o contaminante deixa a superfície. É preciso cautela quando amostras de pós são desgaseificadas a elevadas temperaturas para evitar que a natureza da superfície e integridade da amostra sejam afetadas. Se o aquecimento for empregado, a temperatura e o tempo de desgaseificação recomendados devem ser o mínimo necessário para obter medições de área superficial específica reproduzíveis em tempo aceitável. Para desgaseificar amostras sensíveis, outros métodos de desgaseificação como método cíclico de dessorção-adsorção deve ser empregado.

Em relação ao adsorvato de escolha, a técnica padrão é a adsorção de nitrogênio de qualidade analítica a temperatura de nitrogênio líquido. Para pós de pequena área superficial específica ($< 0,2\text{m}^2/\text{g}$), a proporção adsorvida é pequena. Nesses casos, o uso de criptônio a temperatura de nitrogênio líquido é preferida, pois a baixa pressão de vapor exercida por esse gás reduz o erro. O uso de quantidades maiores de amostra, quando factível (equivalente a 1m^2 ou mais de área superficial total usando nitrogênio), pode compensar os erros na determinação de áreas superficiais pequenas. Todos os gases utilizados devem ser isentos de umidade.

A quantidade do pó testado é exatamente pesada de modo que a superfície total da amostra seja de pelo menos 1m^2 quando o adsorvato é o

nitrogênio e $0,5\text{m}^2$ quando o adsorvato é o criptônio. Quantidades menores de amostra podem ser usadas após validação apropriada.

Uma vez que, sob pressão, a quantidade de gás adsorvido tem a tendência de aumentar com o aumento da temperatura, as medições de adsorção são geralmente realizadas a baixas temperaturas. As medições são realizadas a $77,4\text{ K}$, o ponto de ebulição do nitrogênio líquido.

No Método I ou Método de Fluxo Dinâmico (Figura 5), o gás adsorvato recomendado é nitrogênio seco ou criptônio, enquanto o hélio é usado como gás diluente, que não é adsorvido nas condições recomendadas. No mínimo, três misturas do gás adsorvato com hélio são exigidas com intervalo de $0,05$ a $0,30 P/P_0$. O detector de gás-integrador deve prover um sinal que seja aproximadamente proporcional ao volume do gás que passa através dele sob condições definidas de temperatura e pressão. Para esse propósito, um detector de condutividade térmica com integrador eletrônico é um entre vários tipos adequados. O mínimo de três pontos de dados dentro da variação recomendada de $0,05$ a $0,30 P/P_0$ é determinada. A mistura conhecida de gases, geralmente nitrogênio e hélio, passa através de uma célula de condutividade térmica, depois passa através da amostra e volta a passar pela célula e, então, passa por um potenciômetro registrador. A célula da amostra é imersa em nitrogênio líquido e a amostra absorve nitrogênio da fase móvel. Isso desequilibra a célula de condutividade térmica e um pulso é gerado para o registrador. A amostra é removida do líquido de arrefecimento, o que ocasiona um pico de dessorção de mesma área, porém, no sentido oposto ao pico de adsorção. Uma vez que este é melhor definido do que o pico de adsorção, é o utilizado para a determinação. Para efetuar a calibração, uma quantidade conhecida de adsorvato, suficiente para gerar um pico de magnitude similar ao pico de dessorção, é injetada no sistema e a proporção de volume de gás por unidade de área do pico é obtida. Uma mistura de nitrogênio e hélio é usada para determinação de ponto único e várias misturas como essas ou pré-misturas desses gases são utilizadas para determinação multipontos. O cálculo é o mesmo utilizado no Método Volumétrico.

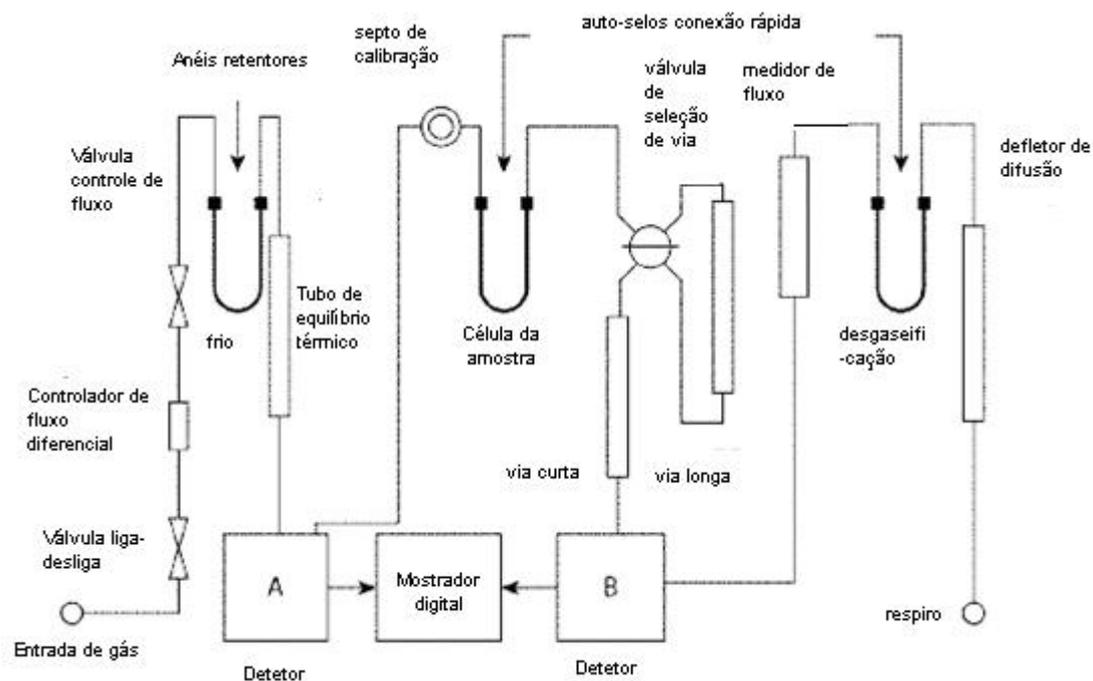


Figura 5 - Diagrama esquemático do aparato do Método de Fluxo Dinâmico . Farmacopeia dos Estados Unidos 35

No Método II ou Método Volumétrico (Figura 6), o adsorvato recomendado é o gás nitrogênio, o qual é admitido no espaço evacuado acima da amostra do pó previamente desgaseificado para gerar a pressão de equilíbrio definida, P , do gás. O uso de um gás diluente, como o hélio, é desnecessário, embora o hélio possa ser empregado para outros propósitos, como a medição de volume morto. Uma vez que apenas o gás adsorvato puro, diferente de mistura de gás, é utilizado, os efeitos de interferência de difusão térmica são evitados no presente método.

Uma pequena quantidade de nitrogênio seco é admitida no tubo da amostra para impedir a contaminação da superfície limpa, o tubo da amostra é removido, uma rolha é inserida, o tubo é pesado e o peso da amostra é calculado. Em seguida, o tubo da amostra é ligado ao aparato volumétrico. A amostra é cuidadosamente evacuada a uma pressão abaixo da especificada (por exemplo, entre 2 e 10 Pa). Alternativamente, alguns instrumentos são operados pela evacuação a uma taxa de alteração de pressão definida (por

exemplo, menos de 13Pa/30s) e mantendo por um período de tempo definido antes de começar a próxima etapa. Se o princípio de operação do instrumento requer a determinação do volume morto no tubo da amostra, por exemplo, pela admissão de gás não-adsorvido, como o hélio, o procedimento é conduzido a esse ponto, seguido de evacuação da amostra. A determinação do volume morto pode ser evitada através de medições de diferença, isto é, por meio dos tubos de referência e amostra conectados por transdutor diferencial. A adsorção do gás de nitrogênio é, então, medido como descrito a seguir. Levantar um vaso de Dewar contendo nitrogênio líquido a 77,4K até um ponto definido sobre a célula de amostra. Admitir volume suficiente de gás adsorvato para gerar a menor pressão relativa desejada. Medir o volume adsorvido, V_a . Para medição multiponto, repetir a medição de V_a a valores maiores de P/P_0 sucessivamente. Quando o nitrogênio é usado como adsorvato, valores de P/P_0 de 0,10; 0,20 e 0,30 são apropriados. Periodicamente, deve ser verificado o funcionamento do aparelho utilizando material de referência apropriado de área superficial conhecida, similar à da amostra a ser examinada.

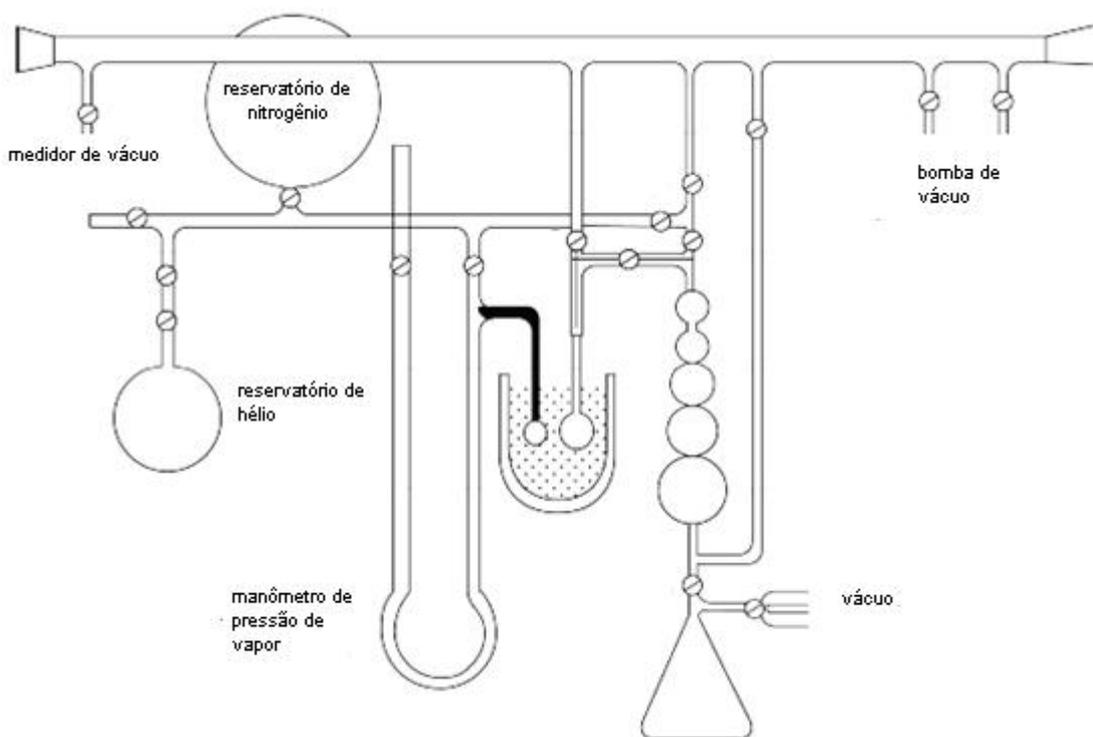


Figura 6 - Diagrama esquemático do aparato do Método Volumétrico . Farmacopeia dos Estados Unidos 35

4.4. Lubrificantes

A lubrificação consiste na formação de uma película que impede o contato direto entre duas superfícies que se movam relativamente entre si, reduzindo o atrito entre as partes.

Na indústria farmacêutica, além do uso tradicional nas engrenagens dos equipamentos, os lubrificantes são amplamente utilizados na formulação de medicamentos, principalmente de comprimidos e cápsulas. Os fármacos são dificilmente administrados sozinhos; eles estão inseridos como parte de uma formulação, em combinação com uma ou mais substâncias inativas que possuem funções farmacêuticas diversas e específicas. O uso racional desses agentes não medicinais, denominados adjuvantes farmacêuticos ou excipientes, resulta na obtenção de diversos tipos de formas farmacêuticas. Os adjuvantes farmacêuticos desempenham funções como solubilizar, suspender, aumentar a viscosidade, diluir, emulsificar, estabilizar, conservar, colorir, flavorizar e transformar agentes terapêuticos em formas farmacêuticas eficazes e interessantes. (ALLEN, POPOVICH, ANSEL, 2007)

Os comprimidos são obtidos pela redução forçada de espaços vazios entre as partículas por compressão dos materiais particulados, o que permite coesão das partículas na forma de um material sólido, poroso e de geometria determinada. (ALDERBORN, 2005) A compressão de comprimidos leva à consolidação das partículas num *pellet* (pelota) de resistência específica. Normalmente, resulta em rearranjo de partículas, deformação de partículas, formação de ligações interparticulares e recuperação elástica contra força de ejeção. A força de ejeção é a força necessária para empurrar o comprimido para fora da matriz. Uma diminuição significativa da força de ejeção é observada quando o material e/ou a matriz são adequadamente lubrificados. O grau de lubrificação também se torna importante quando o comprimido deixa o punção inferior pelo arraste da força de expulsão. (WANG *et al*, 2010)

O processo de obtenção de comprimidos, apresentado na Figura 7 abaixo, é constituído por três etapas, também conhecido como ciclo da compressão: alimentação, compactação e ejeção do comprimido.

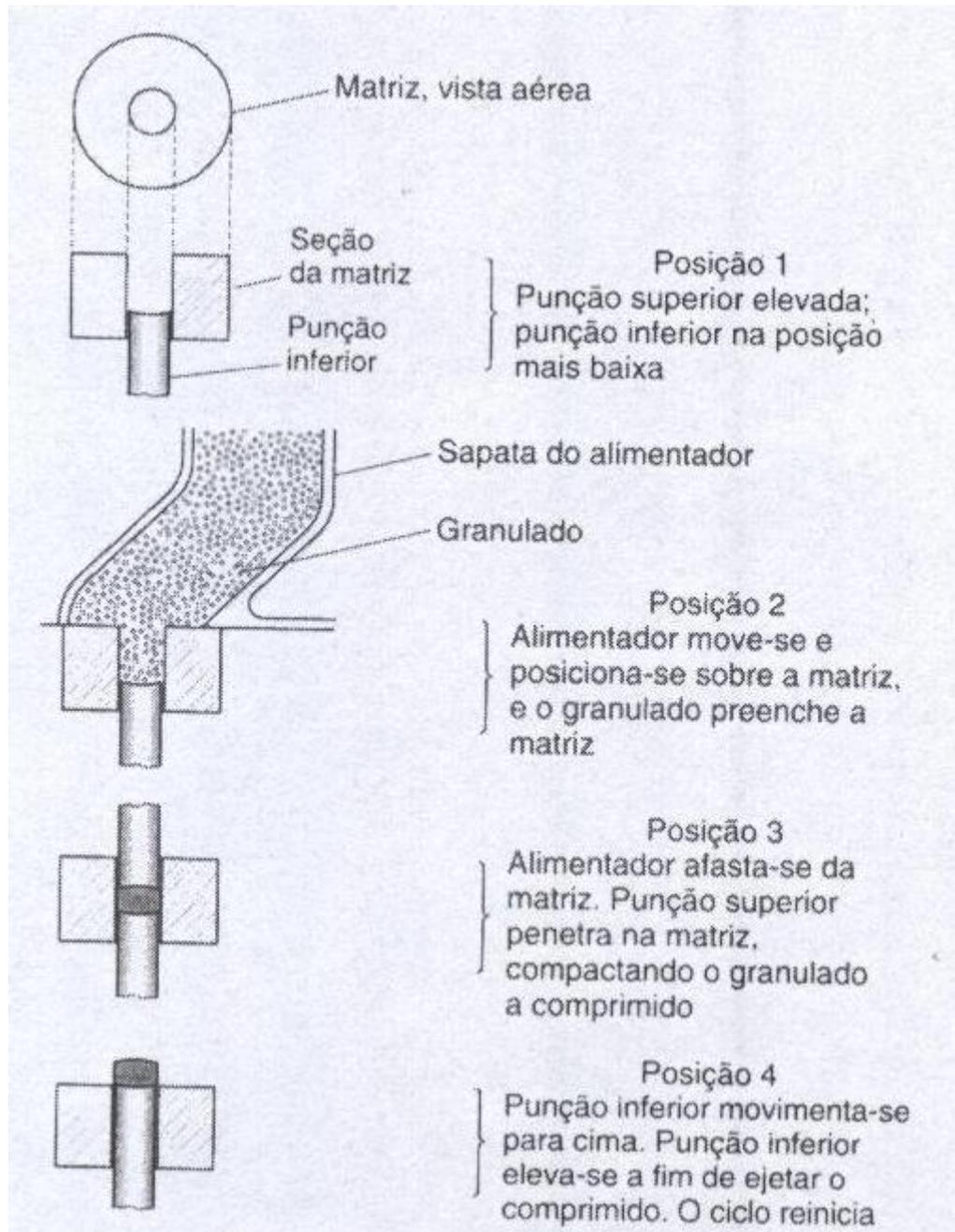


Figura 7 - A sequência de eventos envolvidos na formação de comprimidos. ALDERBORN, 2005

A alimentação, fundamentada na ação da gravidade, é dada pela movimentação do material particulado, contido em um alimentador, para dentro de uma matriz. A matriz é vedada na sua parte inferior pelo punção inferior.

Na fase de compactação, o punção superior desloca-se para baixo e penetra na matriz, e o material particulado é compactado até que o comprimido

seja formado. Depois de a força máxima ser aplicada, o punção superior afasta-se do produto compactado, iniciando a fase de descompressão.

Na ejeção do comprimido, o punção inferior eleva-se até alcançar o nível superior da matriz. O comprimido é, então, retirado da matriz e da platina por arrastamento.

Problemas de fricção podem ocorrer ao longo das diferentes etapas do processo de compressão. A fricção pode acontecer entre os grânulos ou partículas no alimentador, fricção grânulo-grânulo, ou entre a superfície do comprimido e os punções e/ou a parede da matriz, fricção grânulo-metal. Para evitar tais problemas são utilizados os lubrificantes ou agentes antifricção. De acordo com a função que exercem, podem ser classificados em:

- Deslizantes: favorecem o fluxo pela diminuição da fricção entre grânulos;

- Antiaderentes: evitam a aderência dos grânulos à matriz ou aos punções, e

- Lubrificantes propriamente ditos: minimizam a fricção entre as partículas durante o processo de compressão, assegurando melhor transmissão da força de compressão através da massa do pó ou granulado, reduzindo as forças de reação que aparecem nas paredes da matriz.

Embora os lubrificantes possam apresentar as três propriedades simultaneamente, não exercem com a mesma eficiência as três funções citadas.

O objetivo do uso dos deslizantes é melhorar o fluxo de materiais particulados, o que é de fundamental importância durante a compressão em máquinas de alta velocidade de produção e a compressão direta. Um deslizante é, rotineiramente, adicionado a granulados antes da compressão final, já que a necessidade de um fluxo adequado é indispensável durante a compressão.

O talco tem sido utilizado como deslizante na formulação de comprimidos na concentração de 1 a 2%. Atualmente, o deslizante mais empregado é o dióxido de silício coloidal, adicionado em baixas proporções cerca de 0,2% p/p. Como suas partículas são muito diminutas, elas aderem à

superfície dos outros constituintes aumentando o fluxo pela redução da fricção entre as partículas. O estearato de magnésio é empregado, geralmente, como lubrificante, mas também pode melhorar o fluxo de materiais particulados em baixas concentrações (< 1% p/p).

Um antiaderente possui a função de reduzir a adesão entre as partículas do complexo farmacêutico e as faces dos punções, prevenindo, assim, a sua aderência ao ferramental de compressão. Diversos insumos particulados tendem a aderir aos punções, fenômeno conhecido como aderência, que é influenciado pela umidade residual do complexo farmacêutico. Essa aderência apresenta maior probabilidade de acontecer quando os punções possuem gravações ou vinco, pois uma fina camada de pó pode ser formada nas faces dos punções, a qual originará comprimidos com superfícies irregulares e opacas e com gravações imperfeitas e borradas.

Diversos lubrificantes também possuem propriedades antiaderentes. Da mesma forma, outras substâncias com capacidade limitada de reduzir a fricção podem agir como antiaderente, como talco e o amido.

A função do lubrificante é garantir que a formação e a ejeção do comprimido aconteçam com baixa fricção entre o sólido e as paredes da matriz. Atrito elevado durante a compressão pode causar uma série de problemas, incluindo qualidade inadequada do comprimido (laminação ou, até mesmo, fragmentação durante a ejeção e ranhuras verticais na borda do comprimido) podendo, inclusive, interromper a produção. Lubrificantes estão inseridos em quase todas as formulações de comprimidos.

A lubrificação interfacial é considerada um fenômeno de superfície, já que as superfícies de contato são separadas entre si apenas por um filme muito fino de lubrificante. Contudo, a natureza da superfície dos sólidos influencia a fricção. Todos os insumos que podem afetar de modo positivo a interação entre as superfícies de contato interparticulares podem ser denominados lubrificantes interfaciais. Os lubrificantes utilizados na formulação de comprimidos, que agem na lubrificação interfacial, apresentam-se sob a forma de sólidos finamente divididos.

O lubrificante interfacial mais eficiente é o ácido esteárico e seus sais, com destaque para o estearato de magnésio. Este se tornou o lubrificante mais empregado devido às suas características lubrificantes superiores. Sais do ácido esteárico são usados, geralmente, em baixas concentrações (< 1% em peso).

Os lubrificantes também podem ocasionar alterações indesejáveis nas propriedades dos comprimidos. A presença do lubrificante no complexo farmacêutico pode influenciar negativamente nas ligações entre as partículas durante a fase de compressão diminuindo a resistência mecânica dos comprimidos. Devido à hidrofobia de vários lubrificantes, a desintegração do comprimido e a liberação do fármaco são, geralmente, retardadas. Esses fatores negativos são causados se a quantidade do lubrificante for grande, já que a concentração normalmente requerida na formulação é de, no máximo, 5,0%. Além disso, a forma como o lubrificante é misturado aos demais insumos também deve ser levada em consideração. Isso pode, por exemplo, ser mais observado quando os excipientes são adicionados de uma única vez aos granulados do que quando a adição é feita por etapas. O tempo e a intensidade de mistura também são parâmetros de processo importantes nesse caso.

O retardo observado na desintegração de comprimidos e na dissolução do fármaco pode ser relacionado à hidrofobicidade dos lubrificantes mais rotineiramente empregados. Para evitar tais efeitos prejudiciais, sugere-se a utilização de matérias-primas mais hidrofílicas como alternativa aos lubrificantes hidrofóbicos. Como exemplos, podem ser citados agentes tensoativos e magrogóis. A combinação de substâncias hidrofóbicas e hidrofílicas também pode ser utilizada.

Não só o efeito sobre o atrito como também sobre as propriedades dos comprimidos, ocasionados por lubrificantes, estão relacionados à tendência destes em aderir às superfícies das partículas do fármaco e dos diluentes durante o processo de mistura. Lubrificantes são, em geral, insumos particulados, com pequenas dimensões, que tendem a formar, por aderência, aglomerados maiores.

Em relação à possibilidade de reduzir a dureza dos comprimidos, além do grau de cobertura superficial do filme de lubrificante obtido durante a mistura, o comportamento compressional do substrato particulado também deve ser considerado. Fármacos e diluentes devem, portanto, ser avaliados com relação à sua sensibilidade aos lubrificantes. (ALDERBORN, 2005)

4.4.1. Estearato de Magnésio

O estearato de magnésio se apresenta como um pó muito fino, branco e de baixa densidade com odor leve característico de ácido esteárico. O pó é graxo ao toque e rapidamente adere à pele. É quimicamente nomeado como sal de magnésio do ácido octadecanóico e seu registro do *Chemical Abstracts Service* (CAS) é [557-04-0]. É praticamente insolúvel em etanol (95%), éter e água; ligeiramente solúvel em benzeno aquecido e etanol aquecido (95%). Apresenta incompatibilidade com ácidos fortes, álcalis e sais de ferro. Deve-se evitar sua mistura com materiais fortemente oxidantes. Não pode ser utilizado em produtos contendo aspirina, algumas vitaminas e sais alcaloídicos. Quanto ao seu método de fabricação, é preparado tanto pela interação de solução aquosa de cloreto de magnésio com estearato de sódio ou pela interação de óxido, hidróxido ou carbonato de magnésio com ácido esteárico a elevadas temperaturas. (ALLEN *et al*, 2009)

Lotes comercialmente disponíveis para o setor farmacêutico variam não só em características físicas como também em características químicas (RAJALA, LAINE, 1995) devido a sua composição não ser de uma substância química pura, mas de uma mistura de sais de diferentes ácidos graxos, principalmente, de ácido esteárico e ácido palmítico além de menores proporções de outros ácidos graxos. (FARMACOPEIA EUROPEIA, 2008)

4.4.2. Propriedades Físico-Químicas que afetam o poder de lubrificação do estearato de magnésio

Estudos têm proposto que propriedades físicas, como a estrutura cristalina, tamanho de partícula, área superficial específica e teor de umidade influenciam o poder de lubrificação do estearato de magnésio. Análises de materiais de elevada pureza tem demonstrado que o estearato de magnésio pode existir na forma de quatro diferentes formas cristalinas (polimorfos): triidrato acicular (forma de agulha), diidrato laminar, monidrato e a forma anidra. (RAJALA, LAINE, 1995)

Um polimorfo é um material sólido com, no mínimo, dois arranjos moleculares distintos que resultam em estruturas cristalinas diferentes. Há, potencialmente, grandes diferenças nas suas propriedades físicas, de forma que se comportam como entidades químicas distintas. Quantidades-traço de solvente, resíduos da cristalização final, podem tornar-se adições moleculares ao cristal, modificando o hábito cristalino. Esses hidratos (água) e solvatos (metanolato, etanolato, etc.) têm sido confundidos com o polimorfismo verdadeiro e levado ao termo pseudopolimorfismo. (WELLS, 2005)

Marwaha e Rubinstein avaliaram a relação entre a estrutura do estearato de magnésio e o seu poder de lubrificação. O estudo teve como objetivo medir o efeito da composição de ácidos graxos no desempenho lubrificante do estearato de magnésio. Seis amostras sintéticas foram preparadas com conhecidas proporções de estearato e palmitato de magnésio: 100% Palmitato de magnésio (100%P), 100% Estearato de magnésio (100%E), 25% Estearato de magnésio + 75% Palmitato de magnésio (25E:75P), 30% Estearato de magnésio + 70% Palmitato de magnésio (30E:70P), 15% Estearato de magnésio + 85% Palmitato de magnésio (15E:85P) e 10% Estearato de magnésio + 90% Palmitato de magnésio (10E:90P). A pureza de cada amostra sintetizada foi determinada por cromatografia gás-líquido. A área superficial específica de cada lubrificante sintético foi medida pelo método de adsorção de gás contínuo. O aparelho empregado foi o Quantasorb (Quantachrome Co.). As isotermas de adsorção e dessorção foram obtidas com os gases nitrogênio e

hélio e os resultados foram calculados pelo método de ponto simples de BET. Outros ensaios como análise térmica diferencial (DTA, do inglês *differential thermal analysis*) e difrac o de raios-X também foram realizados. Cada um dos lubrificantes sint ticos foi misturado com lactose e comprimidos foram obtidos com emprego de diferentes valores de pressão e velocidade. A energia de compacta o foi avaliada a partir das leituras do integrador, bem como a quantidade de trabalho necessária para ejetar os comprimidos. Os resultados obtidos das determina es de área superficial específica, relacionados com os dados de energia de eje o dos comprimidos (Tabela 1), mostraram que não houve correla o definida entre a área superficial dos lubrificantes, a composi o química e a energia de eje o. (MARWAHA, RUBINSTEIN, 1988).

Tabela 1 .  rea superficial específica e energia de eje o de lubrificantes

Lubrificante	Energia de eje�o (J/m)	�rea superficial específica do lubrificante (m ² /g)
100%E	666	1,54
100%P	419	2,52
10%E:90%P	181	18,75
15%E:85%P	108	19,35
25%E:75%P	84	9,94
30%E:70%P	119	25,65

Dados de área superficial específica também foram utilizados no estudo de Wada e Matsubara sobre a forma cristalina e a transi o cristalina do estearato de magnésio. Neste trabalho, vinte e três lotes comerciais de estearato de magnésio de vários fornecedores foram examinados por diferentes métodos. As amostras foram submetidas a diversos tratamentos como lavagem, secagem e armazenamento para verificar a influência de cada um. As propriedades térmicas foram analisadas por termogravimetria (TG) e calorimetria exploratória diferencial (DSC). O tamanho de partícula e a área superficial específica foram medidas através do aparato Sub-Sieve Sizer (Fischer Scientific Corp.). O método de Karl Fischer foi empregado para determina o do teor de umidade, enquanto que o teor de magnésio foi determinado por cromatografia. A composi o de ácidos graxos foi determinada por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE). Dados de

difração de raio-x, ponto de fusão, microscopia e absorção na região do infravermelho também foram obtidos. Entretanto, como no estudo anterior, não foram observadas correlações entre os dados de área superficial com os demais testes realizados (WADA, MATSUBARA, 1992)

Em outro trabalho, Wada e Matsubara avaliaram a relação da forma cristalina do estearato de magnésio com sua propriedade lubrificante. Amostras de estearato de magnésio de diferentes fornecedores foram submetidas a tratamentos de moagem, secagem e armazenamento. As propriedades físico-químicas (tamanho de partícula, área superficial específica, teor de umidade e de magnésio), propriedades térmicas e dados da difração de raio-x das amostras foram obtidas como no estudo anterior. Os comprimidos foram preparados com fosfato monobásico de cálcio e lactose com valores de força de compressão, velocidade e força de ejeção definidos. Da mesma forma, o estudo não encontrou evidências para relacionar qualquer efeito da forma cristalina ou do tamanho de partícula e área superficial específica com a propriedade lubrificante do estearato de magnésio. (WADA, MATSUBARA, 1994)

Barra e Somma pesquisaram a influência da variabilidade físico-química do estearato de magnésio nas propriedades lubrificantes. Para estimar a variabilidade do estearato de magnésio, as propriedades físico-químicas de treze lotes comerciais de três fabricantes diferentes foram determinadas. Para avaliar a influência dessa variabilidade na propriedade lubrificante, seis lotes de estearato de magnésio foram individualmente misturados na formulação de um anti-inflamatório não-esteroidal e submetidos à compressão. A densidade do pó batido foi determinada utilizando o aparelho Erweka SVM e o tamanho de partícula foi obtido pela técnica de suspensão. A determinação da área superficial específica do pó foi realizada no aparelho Quantasorb Sorption System (Quantachrom Corp.), utilizando o método de um ponto de BET com mistura de nitrogênio (adsorvato) e hélio (carreador inerte). A desgaseificação da amostra foi realizada a 40°C por 2 horas. Perfis de calorimetria exploratória diferencial (DSC) foram utilizados para confirmar a integridade da estrutura cristalina do estearato de magnésio. Análises termogravimétricas, de difração

de raio-x e microscopia também foram realizadas. Porém, como nos estudos anteriores, não foi encontrada correlação direta entre os dados de área superficial específica e qualquer outro parâmetro do estudo. (BARRA, SOMMA, 1996)

Versando especificamente sobre a dificuldade de avaliar a área superficial específica do estearato de magnésio, Andrès, Bracconi e Pourcelot, apontam uma questão marcante: a diversidade de características estruturais e granulares com relação indefinida com a capacidade lubrificante. Tal diversidade está ligada a fatores diversos, como a origem do material, processo de fabricação, condições de secagem e estocagem, conforme constatado por meio de seu grau de pureza variável, estado de cristalização e grau de hidratação. Embora seja admitido que a característica de lubrificação representa uma propriedade de superfície - o que permite relacionar com sua área superficial - ainda não há dados concretos que comprovem tal relação.

Até então, a maioria das tentativas de encontrar uma correlação foi baseada em medições de área superficial do material por adsorção de vapor de nitrogênio a temperatura de nitrogênio líquido. Em tais experimentos, as amostras de estearato foram previamente desgaseificadas a vácuo com grandes variações de temperatura sem questionamentos quanto a estabilidade do material nessas condições. É relevante observar que o tipo de isoterma de adsorção ainda não foi determinado, enquanto que algumas medições de área superficial específica publicadas foram obtidas através do procedimento de ponto simples de BET, enquanto que sua utilização requer, no mínimo, conhecimentos prévios da isoterma de adsorção. Isotermas dos tipos II ou IV com alto valor de constante C da fórmula de BET são muito desejáveis. Caso contrário, conclusões equivocadas serão obtidas. Baseado em todas essas considerações, não é surpreendente que apenas correlações fracas ou nenhuma correlação tenha sido encontrada entre valores de área superficial específica e capacidade lubrificante do estearato de magnésio.

Baseado nesse levantamento prévio de dados, Andrès, Bracconi e Pourcelot realizaram um estudo com objetivo de demonstrar como as características da adsorção física do nitrogênio em estearato de magnésio são

influenciadas pelo tratamento térmico e pelo procedimento de desgaseificação, e como a determinação da área superficial pode, então, ser afetada a ponto de questionar a utilidade da técnica e a relevância dos dados já reportados na literatura. O trabalho também enfatiza a necessidade de uma melhor compreensão do mecanismo químico da desgaseificação do estearato de magnésio a vácuo. Tal conhecimento abriria caminho para avaliação quantitativa dos valores de área superficial e, finalmente, o entendimento da suposta relação entre a capacidade lubrificante e as propriedades granulares.

Andrès, Bracconi e Pourcelot realizaram o referido estudo com amostras de lotes de estearato de magnésio obtidas de dois laboratórios diferentes, tanto de origem animal quanto de origem vegetal.

A partir das amostras originais foram preparadas novas amostras pelo envelhecimento em incubadora com temperatura e umidade relativa controladas, $25(\pm 0,1)^{\circ}\text{C}$ e $85 (\pm 1)\% \text{ UR}$, durante o período de 1, 2, 3 e 4 meses.

Através desse estudo, foi possível verificar que a densidade dos diversos lotes aumentou ligeiramente com o aumento do teor de água. O envelhecimento em atmosfera úmida resultou, simultaneamente, no aumento tanto da densidade quanto do teor de água.

Os dados de microscopia eletrônica de varredura (MEV) revelaram impossibilidade de diferenciar vários materiais em termos de forma das partículas. Mesmo as amostras muito pequenas examinadas por microscópio exibiram distribuição muito grande de diferentes formas de partículas incluindo tipos de agulhas e plaquetas descritas na literatura.

A análise de granulometria por espalhamento de luz laser suportou qualitativamente os resultados da microscopia eletrônica de varredura, mas seria inadequado correlacionar quantitativamente a distribuição de tamanho de partícula com as outras propriedades granulares tendo em vista a grande diversidade e complexidade das formas das partículas presentes em uma determinada amostra.

As isotermas de adsorção observadas das amostras de estearato de magnésio mais hidratadas foram caracterizadas por um ramo ascendente

(adsorção) que pôde ser classificada como isoterma tipo II (Figura 8). Na verdade, o valor da constante C calculado a partir do melhor ajuste da transformação linear de BET para os pontos dados foi muito baixo, menor do que 5, exceto para uma amostra de origem vegetal (denominada no artigo como VF) que foi envelhecida por 1 mês (Tabela 2). Isso significa que o modelo de adsorção física de BET não é realmente apropriado para a determinação da área superficial específica desses materiais. No entanto, por uma questão de comparação com a literatura, deve ser mencionado que, baseado no padrão de aplicação desse modelo, utilizando dados de pontos que variam entre $0,1 < P/P_0 < 0,3$, os valores de área superficial específica puderam ser calculados (Tabela 3).

Outro aspecto interessante desse estudo foi a comparação das isotermas de adsorção-dessorção medidas com a utilização de dois equipamentos diferentes: Autosorb 1C e ASAP 2000. A Figura 8 permite observar que mesmo que os volumes adsorvidos e os valores de área superficial não tenham sido idênticos, todas as características gerais das isotermas foram reprodutíveis, particularmente no que diz respeito ao ciclo de histerese.

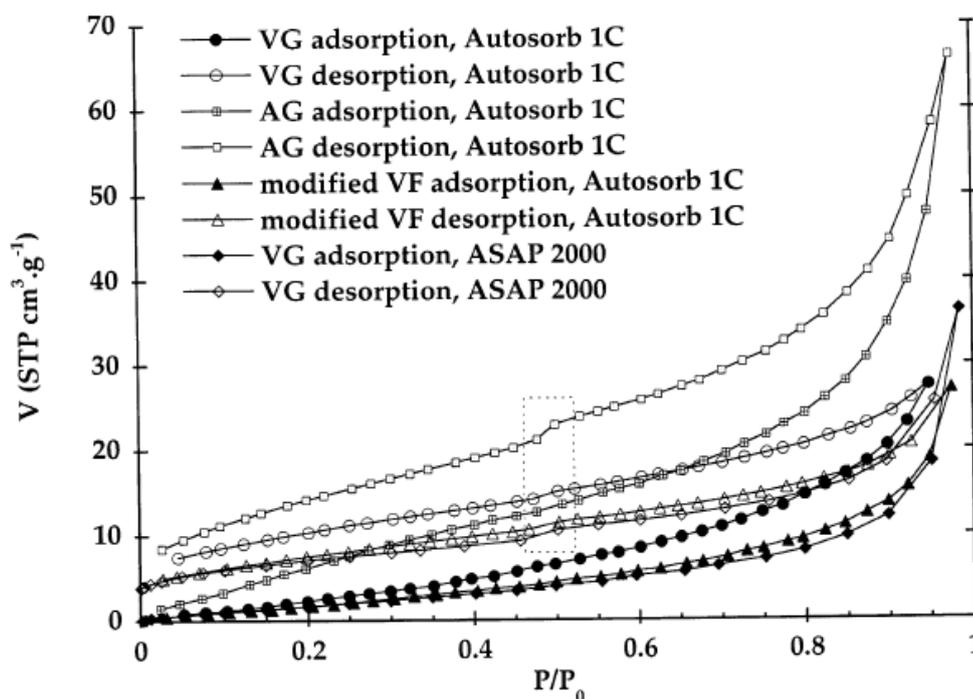


Figura 8 - Isoterma de adsorção-dessorção em nitrogênio a temperatura do nitrogênio líquido das amostras. VG e AG originais e VF modificada, todas desgaseificadas a 25°C a vácuo. ANDRÉS *et al*, 2001

Tabela 2 - Valores de área superficial BET obtidos por adsorção física de vapor de nitrogênio a temperatura de nitrogênio líquido. ANDRÉS *et al*, 2001

	Área superficial específica BET (m^2g^{-1})	C (adimensional)
VF como recebida	2,9	16,5
VF modificada		
envelhecida por 1 mês	8,1	10,0
envelhecida por 2 meses	13,8	2,9
VG como recebida	19,1	2,9
	10,5	5
	5,5	20,3
AG como recebida	44,8	3,7

Uma observação importante aparece na Figura 9 abaixo. A capacidade de adsorção mostrou aumentar com o envelhecimento, isto é, com aumento do teor de água. No contexto da modificação do lote VF, que inicialmente exibe baixo teor de água, a amplitude da histerese de adsorção-dessorção aumenta com o tempo de envelhecimento. Tal aumento de teor de água parece estar acompanhado pela cristalização das fases diidratada e triidratada.

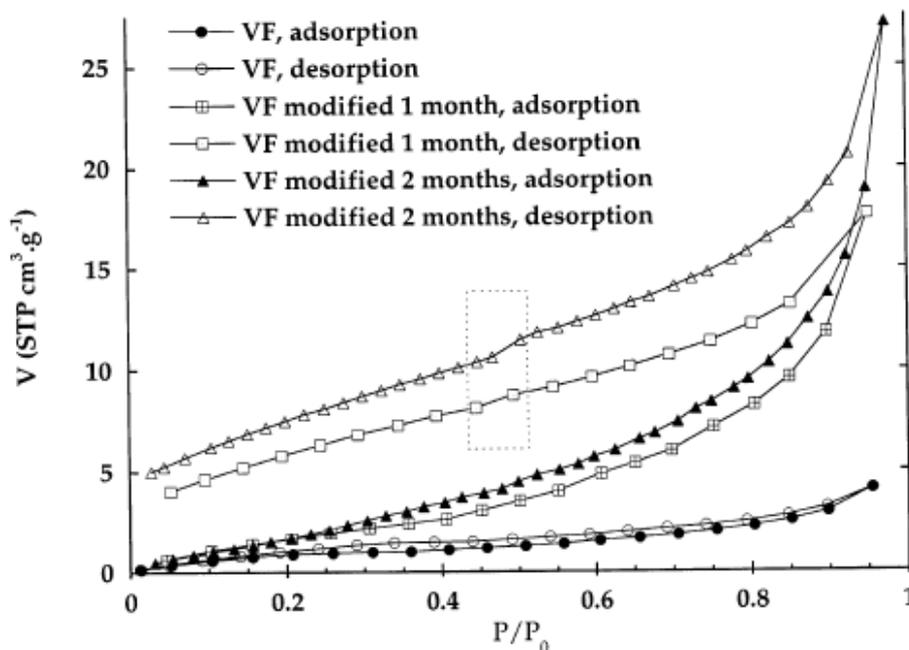


Figura 9 - Evolução das isotermas de adsorção-desorção em vapor de nitrogênio em temperatura de nitrogênio líquido da amostra VF em função do envelhecimento. As medições foram realizadas em Autosorb1C, amostras desgaseificadas a 25°C a vácuo. ANDRÉS *et al*, 2001

Os mecanismos responsáveis por essas características e comportamentos particulares estão provavelmente relacionados com características estruturais específicas das fases de hidratação do estearato de magnésio.

A incapacidade demonstrada de estimar corretamente a área superficial dos materiais investigados recorrendo ao experimento padrão de adsorção física com nitrogênio permite entender o fracasso das tentativas anteriores de explicar a variabilidade das propriedades lubrificantes do estearato de magnésio com base em uma pesquisa de correlação entre valores numéricos de área superficial específica, teor de água e um parâmetro reológico. Os resultados apresentados nesse estudo sugerem, claramente, que os valores de área superficial obtidos dos experimentos rotineiros com nitrogênio, de fato, se referem a materiais mais ou menos modificados e que qualquer busca por correlação entre valores de área superficial e funcionalidade devem

explicitamente levar isso em conta. No entanto, as conclusões e tentativas de explicação dos estudos anteriores devem ser consideradas com muita cautela.

A necessidade de validar técnicas alternativas para medição de área superficial específica do estearato de magnésio parece clara. Desse ponto de vista, espalhamento de luz laser parece mais confiável a primeira vista. No entanto, sua incapacidade inerente à caracterização correta da distribuição do tamanho e, conseqüentemente, da área superficial de pós não-esféricos, e em particular às partículas em forma de flocos ou agulhas, não deve ser negligenciado.

A adsorção de criptônio é utilizada para medição de valores muito pequenos de área superficial específica, de modo a tirar proveito da sua pressão de vapor reduzida com finalidade de aumentar acurácia. Neste caso, também serve para remover alguma ambigüidade associada à utilização de nitrogênio. Para todos os lotes, o procedimento padrão de BET permitiu obter valores de C razoavelmente altos variando de 8 a 12 (Tabela 3) e estimativas confiáveis de área superficial da isoterma caracterizada como adsorção tipo II. Esses são sistematicamente menores se comparados àqueles inferidos da adsorção com nitrogênio.

A isoterma de adsorção em criptônio da amostra VF original (Figura 10) não exhibe histerese e o valor de área superficial BET é apenas 1,4 m²/g (Tabela 3).

Tabela 3 - Valores de área superficial BET medidos por adsorção física de vapor de criptônio a temperatura de nitrogênio líquido. As amostras foram desgaseificadas a temperatura ambiente e área superficial foi medida utilizando Autosorb 1C, Quantachrome. ANDRÉS *et al*, 2001

	Área superficial específica BET (m ² g ⁻¹)	C (adimensional)
VF como recebida	1,4	11,9
VF modificada (25°C/85%UR)	2,4	8,6
envelhecida por 2 meses		
VG como recebida	3,3	9,3
AG como recebida	8,8	11,8

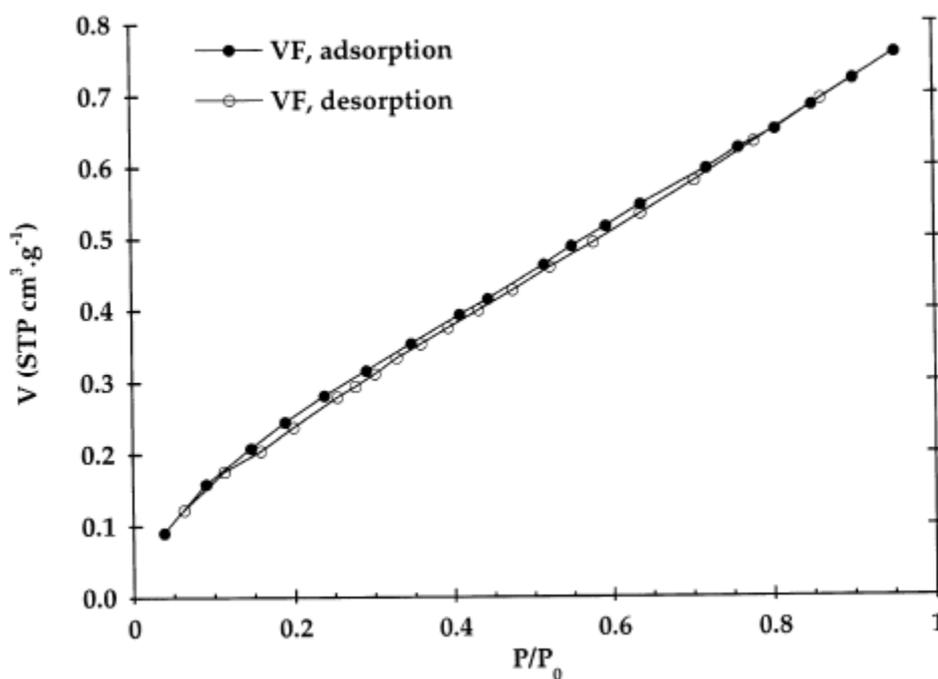


Figura 10 - Isotherma de adsorção-dessorção em vapor de criptônio a temperatura de nitrogênio líquido da amostra VF original, desgaseificada a 25°C a vácuo. Medição realizada utilizando Autosorb 1C. ANDRÉS *et al*, 2001

As amostras VG e AG originais e VF modificada são os três materiais que exibiram maiores diferenças de valores de área superficial obtidos a partir da adsorção do nitrogênio e do criptônio. O primeiro é 5 ou 6 vezes maior que o último (Tabela 3). Histerese ainda é observada em todos os casos (Figura 11), mas em seguida, a amplitude é drasticamente reduzida em comparação com o que acontece na adsorção com nitrogênio (Figura 8).

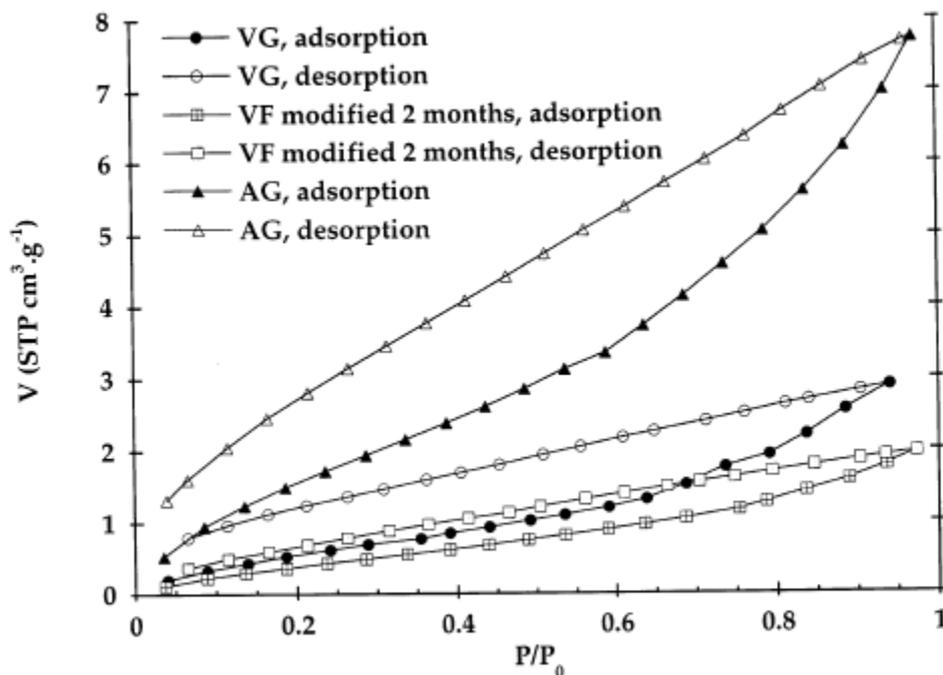


Figura 11 - Isothermas de adsorção-dessorção em vapor de criptônio a temperatura de nitrogênio líquido das amostras VG e AG originais e VF modificada, todas desgaseificadas a 25°C a vácuo. Medições realizadas utilizando Autosorb 1C. ANDRÉS *et al*, 2001

A adsorção física do criptônio, e possivelmente de vários outros adsorvatos que restam ser testados, apenas resolve parcialmente o problema. Com efeito, a complicação fundamental resultante da irreversibilidade parcial da adsorção do nitrogênio pode ser superada em alguns casos, mas o problema de modificação estrutural e microestrutural dos materiais hidratados em ambiente de vácuo durante a inevitável etapa de desgaseificação permanece. Consequentemente, elucidar a origem da variabilidade da propriedade de lubrificação do estearato de magnésio com base nas medições de área superficial parece tendenciosa. (ANDRÉS, BRACCONI, POURCELOT, 2001).

Koivisto, Jalonen e Lehto também mostraram, através da revisão da literatura, a dificuldade em encontrar correlações entre o poder de lubrificação e os parâmetros físicos como área superficial específica, tamanho de partícula e umidade.

Koivisto, Jalonen e Lehto discutiram os parâmetros de área superficial específica, estrutura cristalina, teor de água e propriedades térmicas em função da temperatura de desgaseificação e a duração do tratamento de umidade de algumas amostras de estearato de magnésio de origem vegetal. Três amostras de diferentes fornecedores representando os diferentes estados de hidratação - monoidratada (identificação da amostra: ms1), diidratada (identificação da amostra: ms2) e triidratada (identificação da amostra: ms3) - foram submetidas a testes. As amostras rotuladas como originais, sem receber qualquer tratamento, foram submetidas aos testes. Os tratamentos de umidade foram realizados em dessecadores contendo solução saturada de sulfato de potássio (K_2SO_4) a temperatura ambiente, o que gera uma umidade relativa dentro do dessecador de aproximadamente 96%. Duas diferentes amostras de cada lote de estearato de magnésio foram preparadas para o tratamento de umidade. A primeira amostra foi mantida no dessecador por três semanas (identificação da amostra: 3) e a segunda amostra por seis semanas (identificação da amostra: 6). A desgaseificação foi realizada com duas temperaturas distintas: 40°C (identificação da amostra: 40) e 105°C (identificação da amostra: 105). As isotermas de adsorção e dessorção de nitrogênio foram realizadas a temperatura de nitrogênio líquido. A área superficial específica foi determinada utilizando a teoria de BET. Oito pontos da isoterma de adsorção entre valores de pressão relativa de 0,06 e 0,20 foram utilizados nos cálculos. O tamanho médio dos poros foi calculado utilizando a teoria de BJH e as isotermas de dessorção.

Resultados da análise térmica da amostra monoidratada estão apresentados na Figura 12. As amostras originais de estearato de magnésio monoidratado possuem três endotermas discretas na curva de DSC. O primeiro pico é causado pela umidade livre. O segundo, em torno de 100°C, é devido à água de hidratação e, finalmente, o terceiro representa a endoterma de fusão. Após a desgaseificação a 105°C das amostras originais, todos os picos relacionados com a água desapareceram. Além disso, o pico de fusão foi deslocado para valor de temperatura mais elevado. Após tratamento de umidade, um novo pico apareceu em 70°C e o pico da água de hidratação

cresceu. Tendências similares foram observadas nas curvas derivadas de termogravimetria (DTG) da amostra úmida.

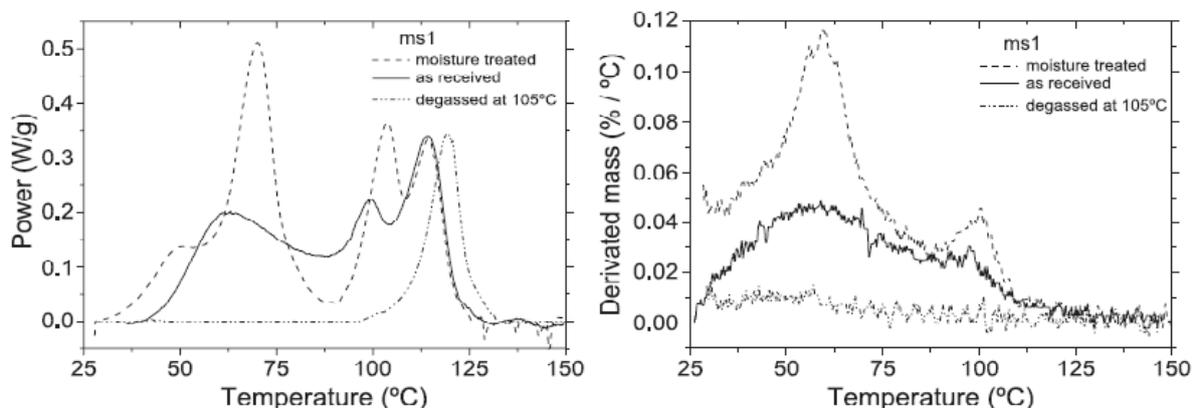


Figura 12 - Curvas de DSC (à esquerda) e DTG (à direita) de amostras de estearato de magnésio monohidratado (ms1). Tratamento de umidade de 6 semanas a 96% UR. Tempo de degaseificação a vácuo de 2 horas. KOIVISTO *et al*, 2004

Os diferentes tratamentos tiveram efeitos menos expressivos na amostra de estearato de magnésio diidratado, como apresentado na Figura 13. A endoterma da amostra original apresenta uma desidratação em torno de 100°C e uma de fusão estreita a 125°C. A degaseificação a 105°C remove a água de hidratação, mas o tratamento de umidade modificou muito pouco a amostra diidratada. Entretanto, a endoterma de fusão foi deslocada para valores mais elevados de temperatura após o tratamento de degaseificação. A perda de massa da amostra úmida foi ligeiramente maior que a perda de peso da amostra original.

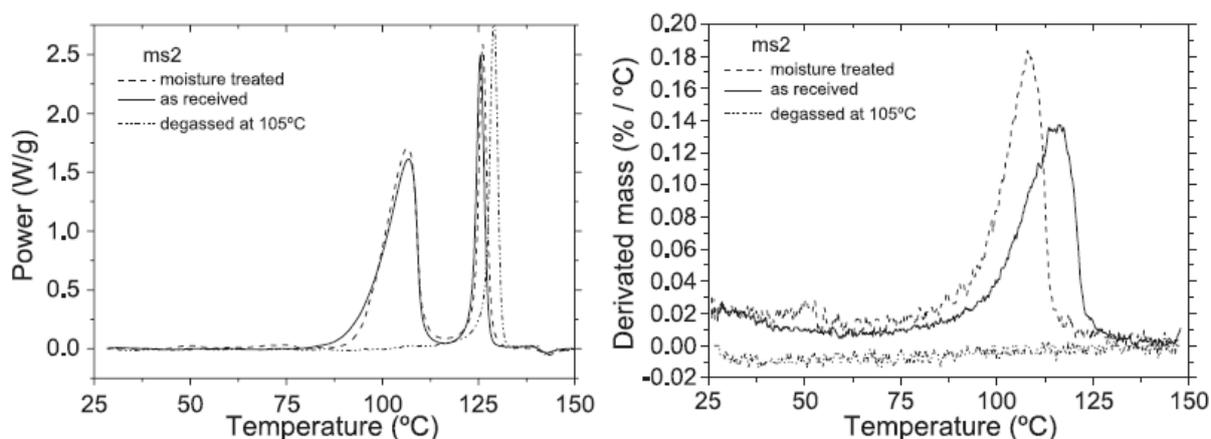


Figura 13 - Curvas de DSC (à esquerda) e DTG (à direita) de amostras de estearato de magnésio di-idratado (ms2). Tratamento de umidade de 6 semanas a 96% UR. Tempo de degaseificação a vácuo de 2 horas. KOIVISTO *et al*, 2004

Os resultados de DSC e DTG da amostra triidratada estão apresentados na Figura 14, e mostram duas endotermas de desidratação a 85°C e 110°C. Mais uma vez, a água de hidratação foi removida como resultado do tratamento de degaseificação a 105°C. A curva de DSC da amostra degaseificada mostra uma endoterma de dois estágios começando a 115°C. A endoterma é provavelmente resultado das diferentes temperaturas de fusão dos componentes da amostra. Após o tratamento de umidade um novo pico é observado a 60°C, provavelmente devido à água absorvida pela estrutura da amostra durante o tratamento da amostra.

De acordo com os resultados de DSC e DTG, todas as amostras de estearato de magnésio estudadas se transformaram na forma anidra, após terem sido degaseificadas a vácuo a 105°C.

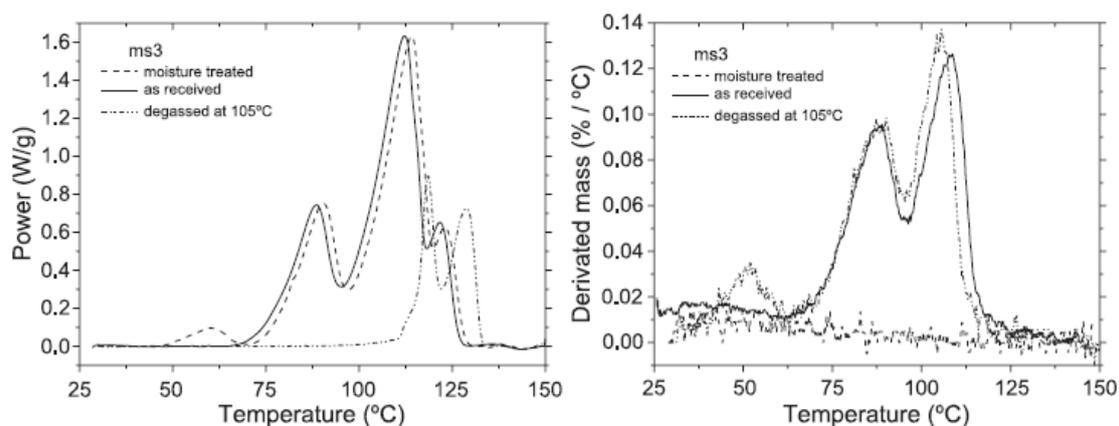


Figura 14 - Curvas de DSC (à esquerda) e DTG (à direita) de amostras de estearato de magnésio tri-idratado (ms3). Tratamento de umidade de 6 semanas a 96% UR. Tempo de desgaseificação a vácuo de 2 horas. KOIVISTO *et al*, 2004

Os resultados da área superficial específica, tamanho médio do poro e perda de massa por TG em função do tempo de exposição à umidade e da temperatura de desgaseificação estão apresentados na **Erro! Fonte de referência não encontrada.** O impacto do tratamento é mais significativo para amostras de estearato de magnésio triidratado (ms3) e menos significativa para amostras de estearato de magnésio monoidratado (ms1). Maiores mudanças são observadas após desgaseificação das amostras a 105°C. A área superficial específica para todas as amostras mostrou diminuição com o aumento da temperatura de desgaseificação. A área superficial específica, das amostras monoidratada e diidratada, diminuiu com o tratamento da umidade. Entretanto, a área superficial específica da amostra triidratada aumentou quando o tratamento de umidade foi prolongado. Especialmente os valores de BET de área superficial das amostras originais foram totalmente diferentes dos valores obtidos das amostras que foram desgaseificadas a 105°C. O valor da constante C de BET foi muito pequeno quando a área superficial específica foi maior que 10m²/g. Além disso, a reprodutibilidade para os valores de área superficial demonstrou ser pobre. Embora os dados não tenham sido mostrados neste estudo, a média do desvio padrão das medições foi de aproximadamente 10%. Isso indica que a teoria de BET não é apropriada para análise de amostras diidratadas e triidratadas de estearato de magnésio. O tamanho médio dos

poros obtidos pelo cálculo de BJH aumentou significativamente após a degaseificação das amostras a 105°C. Esse tipo de comportamento indica que, de alguma forma, o tamanho médio dos poros é dependente da presença de água de hidratação. Talvez a água de hidratação esteja situada principalmente nos poros e em suas paredes. Outra explicação poderia ser que as moléculas do nitrogênio, utilizado nas medições de adsorção, interagem com a água de hidratação, distorcendo os resultados.

Tabela 4 - Parâmetros de estearato de magnésio após diferentes tratamentos com as amostras. Os números representam o tempo de tratamento de umidade (3 e 6 semanas a 96% UR) ou temperatura de degaseificação a vácuo (40 e 105°C) utilizados. KOIVISTO *et al*, 2004

^a Método de oito pontos de BET com valor de C entre parênteses.

^b Método BJH

^c original não tratada (AR: %*as received*).

Amostra	Tratamento	Área superficial ^a (m ² /g)	Diâmetro médio do poro ^b (nm)	Perda de peso (%)
ms1	6	2,4 (18)	8,1	4,5
	3	2,8 (15)	8,7	3,7
	AR ^c	2,7 (19)	12,1	2,7
	40	2,7 (17)	14,0	1,5
	105	2,1 (39)	26,1	0,6
ms2	6	10,1 (5,8)	9,9	4,1
	3	10,6 (6,4)	10,3	3,8
	AR ^c	13,2 (4,9)	10,0	3,3
	40	12,5 (5,1)	9,7	3,4
	105	4,4 (25)	18,5	0,6
ms3	6	29,3 (3,1)	8,6	4,0
	3	28,0 (3,7)	7,9	4,0
	AR ^c	27,6 (4,3)	7,9	4,1
	40	26,3 (3,5)	7,8	3,9
	105	5,0 (24)	23,6	0,5

As Figura 15, 16 e 17 apresentam as isotermas de adsorção-dessorção das amostras de estearato de magnésio mono (ms1), di (ms2) e triidratado (ms3), respectivamente. A primeira observação é que as amostras que possuem hidrato e/ou água adsorvida apresenta histerese significativa. Além disso, a forma dessas isotermas não obedece nenhuma isoterma-padrão de Brunauer. A segunda observação é que as amostras desgaseificadas a 105°C apresentam isotermas tipo II sem histerese. Além disso, um comportamento anômalo como um pequeno passo em torno de 0,5 de pressão relativa é observado nas isotermas de dessorção das amostras contendo água. Esse tipo de passo poderia indicar a condensação do gás de medição (N_2) entre os cristais paralelos do tipo lâmina. O comportamento anômalo das isotermas é reforçada conforme o teor de água nas amostras aumenta. Uma possível explicação para isso poderia ser o nitrogênio dissolvido na água. Se a água é mantida nos poros, o nitrogênio poderia dissolver na água após ela ter sido condensada nos poros. Pode ser possível que a afinidade do nitrogênio pela água seja mais extensiva do que a afinidade pelo estearato de magnésio. O comportamento das isotermas poderia ser o resultado desses dois diferentes mecanismos.

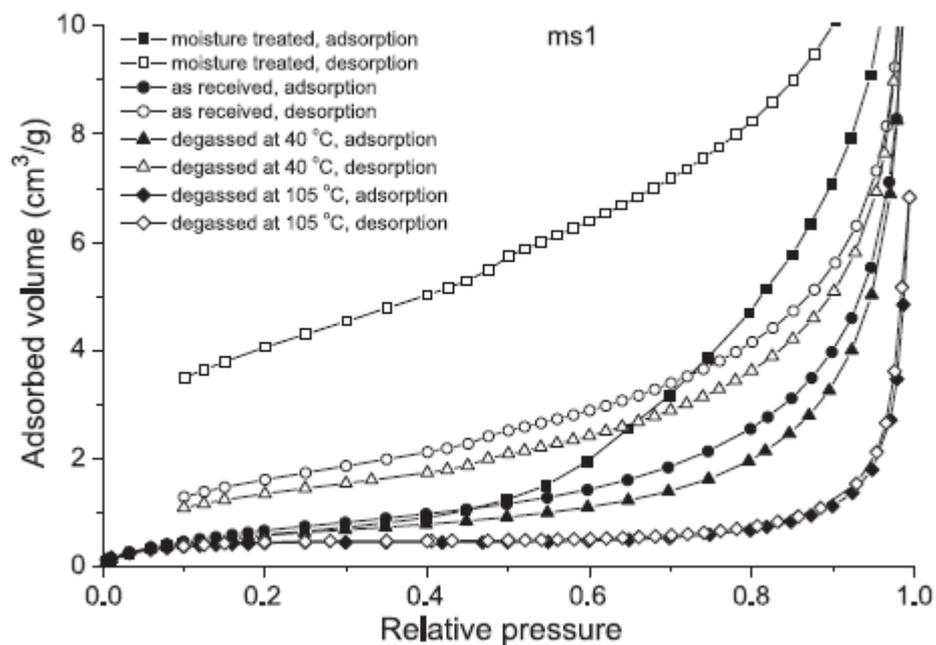


Figura 15 - Isotermas de adsorção-dessorção com nitrogênio de estearato de magnésio monoidratado (ms1). Tempo de degaseificação de 2 horas e pressão de degaseificação abaixo de 25Pa. KOIVISTO *et al*, 2004

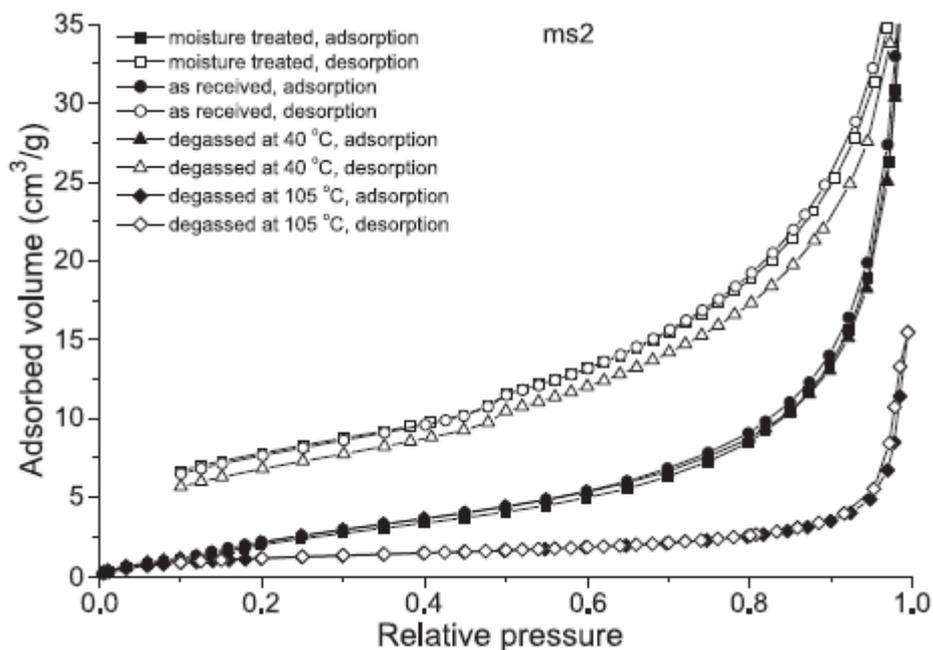


Figura 16 - Isotermas de adsorção-dessorção com nitrogênio de estearato de magnésio diidratado (ms2). Tempo de degaseificação de 2 horas e pressão de degaseificação abaixo de 25Pa. KOIVISTO *et al*, 2004

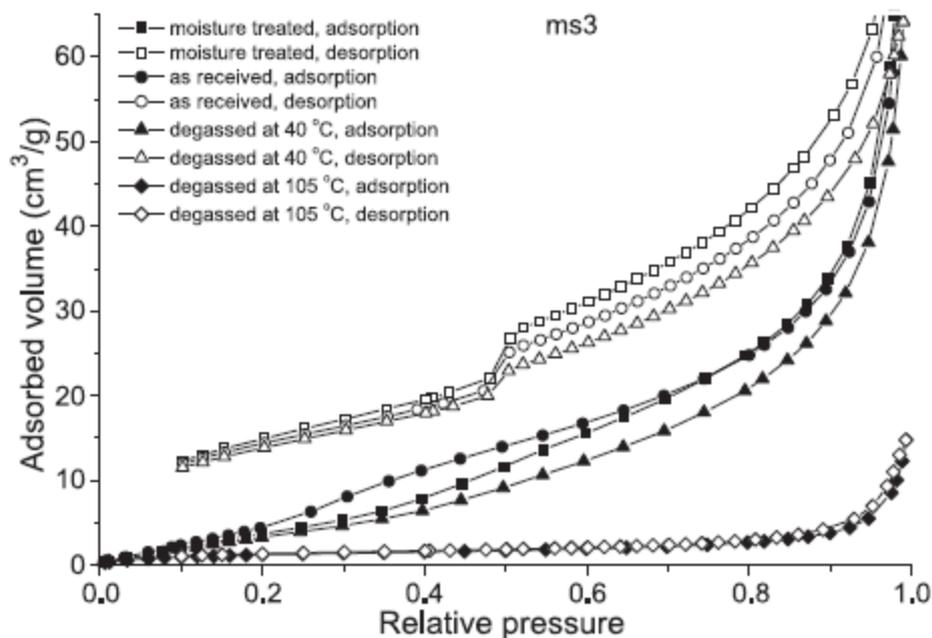


Figura 17 - Isotermas de adsorção-dessorção com nitrogênio de estearato de magnésio tri-idratado (ms3). Tempo de desgaseificação de 2 horas e pressão de desgaseificação abaixo de 25Pa. KOIVISTO *et al*, 2004

Embora o estearato de magnésio seja conhecido por ser hidrofóbico, os resultados mostraram que as amostras estudadas são ligeiramente hidrofílicas. A Figura 18 mostra que a umidade adquirida varia de 1% a 3%. Além disso, o peso da amostra de estearato de magnésio monoidratada aumenta após 10 dias. Quando a umidade relativa da câmara de medição é diminuída, parte da água adsorvida permanece na amostra. Isso indica que as propriedades das amostras umedecidas não são similares às propriedades das amostras originais. O fenômeno também é observado com as amostras diidratadas e triidratadas. Essas amostras tendem a adsorver umidade rapidamente e a maior parte da água adsorvida é dessorvida após a secagem da amostra.

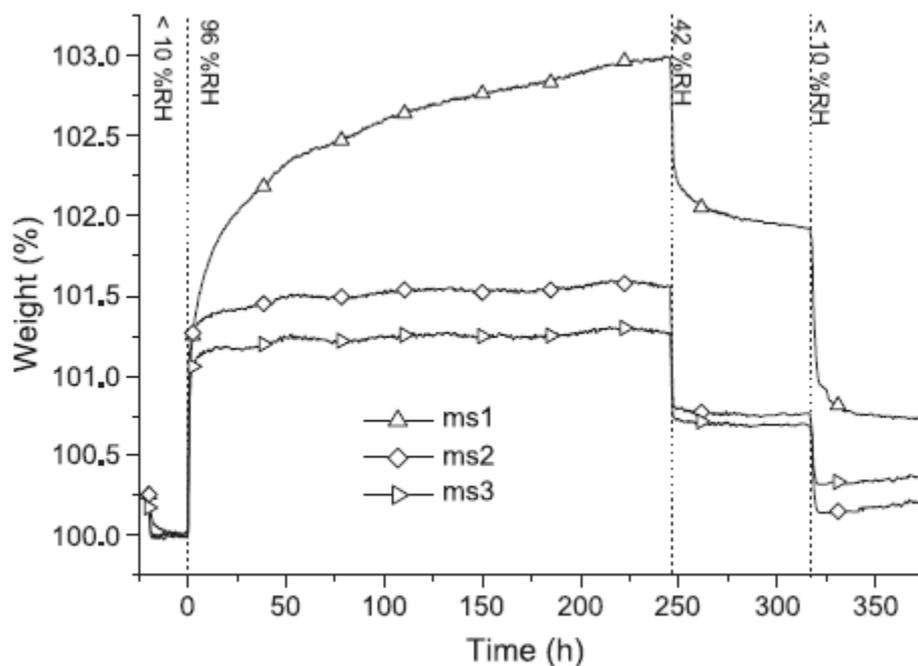


Figura 18 - Perfis de ganho de peso gravimetricamente medidos das amostras de estearato de magnésio em diferentes condições de umidade em função do tempo. KOIVISTO *et al*, 2004

Com esse estudo, Koivisto, Jalonen e Lehto concluíram que as propriedades físicas das amostras de estearato de magnésio variam consideravelmente em função do estado de hidratação e do teor inicial de umidade da amostra. Todas as propriedades estudadas sofreram alterações após as amostras terem sido desgaseificadas a 105°C. De acordo com os resultados desse estudo, estearato de magnésio não pode ser desgaseificado a temperaturas elevadas sem que haja alterações em sua estrutura, porque a desgaseificação irá remover a água de hidratação e modificar a estrutura cristalina do estearato de magnésio. Além disso, as isotermas de adsorção-dessorção com vapor de nitrogênio parecem sofrer colapso após a desgaseificação, podendo indicar que a estrutura física das amostras também pode sofrer modificações, como resultado da desgaseificação. A temperatura adequada para a etapa prévia de desgaseificação das amostras de estearato de magnésio anterior às medições de adsorção não deve, então, exceder 40°C.

Os resultados mostraram que a água é o parâmetro que mais afeta as propriedades físicas estudadas do estearato de magnésio. Embora o

tratamento de umidade não tenha demonstrado a capacidade de mudar o estado de hidratação das amostras, as outras propriedades sofreram mudanças após o tratamento de umidade utilizado. As determinações dos tamanhos de poros indicaram que a água está localizada nos poros.

Os problemas têm surgido quando as medidas de área superficial específica de estearato de magnésio não são totalmente explicadas pela teoria de BET. A histerese anômala detectada nas isotermas de adsorção-dessorção em vapor de nitrogênio de estearato de magnésio é uma manifestação disso. Isso descreve que o nitrogênio adsorvido não é dessorvido completamente, nem mesmo quando a amostra é mantida a vácuo. Dessa forma, é possível que o nitrogênio reaja com a amostra. Devido a isso, talvez o nitrogênio não seja o gás mais adequado para utilização em medições de área superficial em estearato de magnésio. Uma vez que os ciclos de histerese se apresentam de forma mais significativa nas amostras tratadas com umidade, o nitrogênio provavelmente deve reagir de algum modo com a água.

Outro problema é a comparação de área superficial medida por diferentes laboratórios, sem adequada avaliação da temperatura de degaseificação utilizada. Este pode ser um dos motivos que impediu a obtenção de resultados bons e reproduzíveis de correlação entre as propriedades físicas e as de lubrificação do estearato de magnésio nos estudos anteriores. A área superficial específica é, certamente, um parâmetro que tem efeito sobre as propriedades de lubrificação do estearato de magnésio. No entanto, devido aos problemas mencionados não deve ser o parâmetro primário nos estudos. O melhor parâmetro poderia ser o teor de água inicial ou o grau de hidratação do estearato de magnésio que pode ser medido de forma mais confiável que a área superficial específica. Entretanto, os mecanismos de adsorção deveriam ser cuidadosamente examinados para que resultados confiáveis sejam obtidos a partir das medições de adsorção. (KOIVISTO, JALONEN, LEHTO, 2004).

4.5. Levantamento Farmacopeias

No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), permite a adoção de compêndios internacionais na ausência de monografia oficial de matéria-prima, formas farmacêuticas, correlatos e métodos gerais inscritos na Farmacopeia Brasileira, podendo ser adotada monografia oficial, última edição, de um dos compêndios internacionais: Farmacopeia Alemã, Farmacopeia Americana, Farmacopeia Argentina, Farmacopeia Britânica, Farmacopeia Europeia, Farmacopeia Francesa, Farmacopeia Internacional (Organização Mundial de Saúde), Farmacopeia Japonesa, Farmacopeia Mexicana e Farmacopeia Portuguesa (ANVISA, 2009).

Uma vez que a Farmacopeia Brasileira não apresenta o método geral de área superficial específica nem a monografia oficial do estearato de magnésio, as Farmacopeias Americana e Europeia foram eleitas para análise (ANVISA, 2010).

A Farmacopeia Europeia, define estearato de magnésio como uma mistura de sais de diferentes ácidos graxos consistindo, principalmente, de ácido esteárico (ácido octadecanóico, fórmula $(C_{17}H_{35}COO)_2Mg$, peso molecular 591,3) e ácido palmítico (ácido hexadecanóico, fórmula $(C_{15}H_{31}COO)_2Mg$, peso molecular 535,1) com menores proporções de outros ácidos graxos. Sem divergência significativa, a Farmacopeia Americana o define da mesma forma.

A **Erro! Fonte de referência não encontrada.** apresenta dados comparativos entre as especificações das monografias oficiais de estearato de magnésio das Farmacopeias Europeia (EP 6.0) e Americana (USP 35).

Tabela 5 - Comparação de monografias oficiais de estearato de magnésio

TESTE	FARMACOPEIA EUROPEIA (EP 6.0)	FARMACOPEIA AMERICANA (USP 35)
Característica	Corresponde a pó branco ou quase branco, muito fino, graxo ao toque, praticamente insolúvel em água e em etanol.	Não se aplica
Identificação	Cumpre	Cumpre
Acidez ou Alcalinidade	Cumpre	Cumpre
Cloretos	Cumpre	Cumpre
Sulfatos	Cumpre	Cumpre
Cádmio	Não mais que 3,0 ppm	Não mais que 3 ppm
Chumbo	Não mais que 10,0 ppm	Não mais que 10 ppm
Níquel	Não mais que 5,0 ppm	Não mais que 5 ppm
Perda por dessecação	Não mais que 6,0%	Não mais que 6,0%
Microbiologia	Aeróbios totais: Não mais que 10^3 ufc/g <i>Escherichia coli</i> : Cumpre	Aeróbios totais: Não mais que 10^3 ufc/g Fungos e leveduras: Não mais que 5×10^2 ufc/g <i>Salmonella</i> e <i>Escherichia coli</i> : Ausência
Teor de magnésio (substância seca)	Não menos que 4,0% e não mais que 5,0%	4,0 a 5,0 %
Composição de ácidos graxos	Não menos que 40,0% de ácido esteárico A soma de ácido esteárico e ácido palmítico não é menor que 90,0%	Não menos que 40% para o pico de estearato. A soma dos picos de estearato e palmitato não é menor que 90% da área total dos picos de todos ácidos graxos
Área Superficial Específica	Teste informativo	Teste funcional específico para insumos rotulados com dado de área superficial específica

Os testes químicos não apresentam diferenças relevantes entre os compêndios oficiais, além de o perfil químico não ser o foco deste trabalho.

O teste de área superficial específica é apresentado de forma diferente em cada compêndio. Na Farmacopeia Europeia, o teste aparece em seção específica chamada de características relacionadas com a funcionalidade. A seção fornece informação sobre as características que são reconhecidas como parâmetros de controle relevantes para uma ou mais funções da substância, quando utilizada como excipiente. A seção é uma parte não obrigatória da monografia e, explicitamente, é relatado que não é necessário verificar as características para demonstrar a conformidade. Porém, há indicação que o controle dessas características pode, no entanto, contribuir para a qualidade de um medicamento através da melhoria da consistência do processo de fabricação e o desempenho do produto durante sua utilização medicinal. Já na Farmacopeia Americana, o teste faz parte da seção de testes específicos, sendo restrito aos insumos que possuem funcionalidade associada à área superficial específica, porém, como não há menção do caráter facultativo observado na Farmacopeia Europeia, o teste é obrigatório.

Os testes de porosidade e determinação do grau de hidratação não estão inseridos nos compêndios analisados para a matéria-prima estearato de magnésio.

Tanto a Farmacopeia Europeia quanto a Farmacopeia Americana apresentam o método de BET para determinação da área superficial específica do estearato de magnésio descritos na seção de método geral e não há qualquer diferença entre eles.

5. CONCLUSÕES

Embora acredita-se que a propriedade lubrificante do estearato de magnésio esteja relacionada com a propriedade de superfície, este trabalho permitiu concluir que ainda não há sólidas comprovações a respeito dessa correlação.

A principal dificuldade apontada na literatura é a inconsistência de dados devido ao grande número de variáveis do estearato de magnésio, como origem do material, processo de fabricação, composição, polimorfismo, grau de hidratação, umidade, tratamento térmico, entre outros.

A alteração sofrida pelo insumo durante a etapa de preparo da amostra, a desgaseificação, é destacada como de fundamental importância para a análise de área superficial específica por meio do método de adsorção. O conhecimento prévio de interferências durante esse procedimento é indispensável, a fim de garantir a estabilidade e as propriedades físico-químicas originais da amostra.

As isotermas de adsorção-dessorção obtidas a partir da utilização de equipamentos diferentes, bem como a pobre repetibilidade e reprodutibilidade apresentadas, revelam a carência de estudos de validação do método.

Devido às dificuldades mencionadas, talvez a área superficial específica não seja o parâmetro de base nos estudos sobre as propriedades de lubrificação do estearato de magnésio. O grau de hidratação, que está diretamente relacionado com as formas cristalinas do estearato de magnésio, mostrou ser um importante parâmetro de avaliação, e com isso, poderia ser incluso na monografia oficial do insumo.

Ainda que, de uma forma geral, a atenção dos pesquisadores esteja voltada para estudos de princípios ativos, essa monografia reforça a importância da avaliação dos excipientes. No caso específico desse estudo, fica claro que a determinação da área superficial específica e porosidade do estearato de magnésio demandará tempo e dedicação dos profissionais atuantes na indústria farmacêutica.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADAMSOM, A. W. **Physical Chemistry of Surfaces**. 5. ed. New York: John Wiley & Sons, 1990.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). **Farmacopeia Brasileira**, 5 Ed, 2010.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Ministério da Saúde. Resolução RE n. 37, de 06 de julho de 2009. **Trata da admissibilidade das Farmacopeias estrangeiras+**

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Ministério da Saúde. Resolução RE n. 899, de 29 de maio de 2003. **Guia para Validação de Métodos Analíticos e Bioanalíticos+**

ALDERBORN, G. Comprimidos e Compressão. In: AULTON, M. E. **Delineamento de formas farmacêuticas**. 2. Ed. Porto Alegre: Artmed, 2005. Cap. 27, p. 404, 413-415.

ALLEN, L. V.; LUNER, P. E.; In: ROWE, R. C.; SHESKEY, P. J.; QUINN, M. E. **Handbok of Pharmaceutical Excipients**; 6th Edition; Pharmaceutical Press: 2009, p. 404-407.

ALLEN, L. V; POPOVICH, N. G.; ANSEL, H. C.; **Formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos**. 8.Ed. Porto Alegre: 2007. Cap 4, p.111

ALLEN, T.; **Particle Size Measurement**; Volume 2; 5th Edition; Chapman & Hall: 1997. Cap 2, p. 47

AMUDA, O. S.; GIWA, A. A.; BELLO, I. A, Removal of heavy metal from industrial wastewater using modified activated coconut shell carbon, **Biochemical Engineering Journal**, 2007.

ANDRÈS, C.; BRACCONI, P.; POURCELOT, Y.; On the difficulty of assessing the specific surface area of magnesium stearate, **International Journal of Pharmaceutics**, v. 218 p. 153-163, 2001.

BARRA, J.; SOMMA, R. Influence of the Physicochemical Variability of Magnesium Stearate on Its Lubricant Properties: Possible Solutions. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 22 p. 1105-1120, 1996.

COELHO, T. L., *Estudos de adsorção de Cobre (II) em microesferas de quitosana reticuladas com epícloridrina e impregnadas com heparina, Florianópolis, Curso de Pós-graduação em Química, 2006*. Dissertação de Mestrado, 73p.

FARMACOPEIA DOS ESTADOS UNIDOS (USP). 35. ed. Rockville: United States Pharmacopeial Convention, 2012.

FARMACOPEIA EUROPEIA, 6ª edição, 2008.

FOUST, A. S.; WENZEL, L. A.; CLUMP, C. W.; MAUS, L.; ANDERSEN, L.B.; **Principles of Unit Operations**. 2.ed. John Wiley & Sons, NY, 1980.

GREGG, S.J.; SING, K.S.W. Adsorption, Surface Area and Porosity. **Academic Press**, London, 1982, pp. 121-189.

INTERNATIONAL UNION OF PURE AND APPLIED CHEMISTRY (IUPAC). Reporting Physisorption Data for Gas/Solid Systems with Special reference to the Determination of Surface Area and Porosity, **Pure & Appl. Chem.** v. 57 p. 603-619, 1985.

KINGERY, W.D., BOWEN, H.K., UHLMAN, D.R. **Introduction to Ceramics**. New York: John Willey & Sons, 1976. 1032p.

KOIVISTO, M.; JALONEN, H.; LEHTO, V. Effect of temperature and humidity on vegetable grade magnesium stearate, **Powder Technology** v. 147 p.79-85, 2004.

LLUSA, M.; LEVIN, M.; SNEE, R. D.; MUZZIO, F. J. Measuring the hydrophobicity of lubricated blends of pharmaceutical excipients. **Powder Technology**, v. 198 p.101-107, 2010.

LOWELL, S., SHIELDS, J.E. **Powder Surface Area and Porosity**. New York: Chapman and Hall, 2nd ed., 1984. 232p.

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

MCKAY, G. Use of adsorbents for the removal of pollutants from wastewaters. **New York: CRC Press**, 1996.

MEZZARI, I. A., *Utilização de carvões adsorventes para o tratamento de efluentes contendo pesticidas*. Florianópolis, **Curso Pós-Graduação em Engenharia Química, UFSC**, 2002. Dissertação de Mestrado, 117p.

PENA, E. Q., VIEIRA, C. B., SILVA, C. A., SILVA, F. G. Aplicação do método de adsorção de nitrogênio para caracterização dos parâmetros de porosidade de *pellet feed* de minérios de ferro. **VII SIMPÓSIO BRASILEIRO DE MINÉRIO DE FERRO**, Ouro Preto, MG, Brasil. *Anais*. São Paulo: ABM, 2006. p. 473 . 482.

PINGALI, K.; MENDEZ, R.; LEWIS, D.; MICHNIAK-KOHN, B.; CUITINO, A.; MUZZIO, F. Mixing order of glidant and lubricant . Influence on powder and tablet properties, **International Journal of Pharmaceutics**, v.409 p.269-277, 2011.

PRESIDÊNCIA DA REPÚBLICA. Casa Civil. Lei n. 8.666, de 21 de junho de 1993. Normas para licitações e contratos da Administração Pública e outras providências.

RADHIKA, M.; PALANIVELU, K., Adsorptive removal of chlorophenols from aqueous solution by low cost adsorbent-Kinetics and isotherm analysis, **Journal of Hazardous Materials**, B138, 116 - 124, 2006.

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

ROUQUÉROL, J., SIEMIENIEWSKA, T. Reporting physisorption data for gas/solid systems with special reference to the determination of surface area and porosity. **Pure & Applied Chemistry (International Union of Pure and Applied Chemistry - IUPAC)**, vol. 57 (1985), No 4. p. 603 . 619.

RUTHVEN, D. M. **Principles of Adsorption and Adsorption Process**. John Wiley & Sons, U.S.A., 1984.

SPINELLI, V. A. Preparação do sal de amônio quaternário de quitosana reticulado, caracterização e estudos cinéticos de equilíbrio dos oxiníons de cromo (VI), molibdênio (VI) e selênio (VI). 2005. 137f. **Tese (Doutorado em Química)**, Departamento de Química, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis.

SUZUKI, M. Adsorption Engineering. **Chemical Engineering Monographs**. Elsevier; Kodansha, Tokyo, 1990.

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

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

WANG, J.; WEN. H.; DESAI, D.; Lubrication in tablet formulations. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v.75 p. 1-15, 2010.

WELLS, J. Pré-formulação farmacêutica: as propriedades físico-químicas dos fármacos. In: AULTON, M. E. **Delineamento de formas farmacêuticas**. 2. Ed. Porto Alegre: Artmed, 2005. Cap. 8, p. 135-136.