

## **Avaliação das propriedades tecnológicas de granulados de amido e lactose e para produção de comprimidos por compressão direta**

Hélida Brisanti de Souza<sup>1</sup>; Jessica Daiane Barbosa Pinto<sup>1</sup>; Silvia Elisa Acedo Menin<sup>2</sup>; Márcio Cardoso Pinto<sup>2</sup>; Iara Lúcia Tescarollo<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Graduadas do Curso de Farmácia – Universidade São Francisco – Bragança Paulista – SP

<sup>2</sup> Professores do Curso do Curso de Farmácia – Universidade São Francisco – Bragança Paulista – SP

<sup>3</sup> Orientador de TCC do Curso do Curso de Farmácia – Universidade São Francisco – Bragança Paulista – SP

*E-mail* para contato (orientador): [iaratescarollo@hotmail.com](mailto:iaratescarollo@hotmail.com)

**Resumo:** A produção de comprimidos através da compressão direta oferece vantagens como simplicidade, economia, redução nas etapas de fabricação e aumento da estabilidade do produto. O desenvolvimento de excipientes multifuncionais tem impulsionado esta área já que a obtenção de comprimidos por compressão direta requer o uso de pós compressíveis ou material previamente granulado. O objeto deste estudo consistiu-se em produzir um granulado padrão usando misturas entre amido e lactose com o intuito de melhorar as propriedades tecnológicas e físico-mecânicas do amido. Foram produzidos dois lotes distintos de granulado de amido e lactose usando como aglutinante a pasta de amido e polivinilpirrolidona PVP K30. Os granulados obtidos foram avaliados quanto aos seguintes parâmetros tecnológicos: densidade aparente, densidade compactada, Proporção de Hausner, Índice de Carr, ângulo de repouso, fluidez e umidade residual. Os comprimidos obtidos com as amostras propostas mantiveram dentro dos parâmetros especificados. Foi possível concluir que as propriedades tecnológicas do amido granulado variam em relação ao tipo de processamento pelos quais foram obtidos

**Palavras-chave:** granulado, propriedades tecnológicas, compressão direta.

**Abstract:** The production of tablets by direct compression offers advantages such as simplicity, economy, reduction in manufacturing steps and increased product stability. The development of multifunctional excipients has driven this area since the obtaining of tablets by direct compression requires the use of compressible powder or granular material previously. The object of this study consisted in producing a grainy pattern using mixtures of starch and lactose with the aim of improving the technological properties and physico-

mechanical properties of the starch. Two different batches produced were granulated using starch and lactose as agglutinants the starch slurry and polyvinylpyrrolidone PVP K30. The granules were evaluated for the following technological parameters: bulk density, tapped density, Hausner Ratio, Carr index, angle of repose, flow and residual moisture. The tablets obtained with the samples proposals maintained within specified parameters. It was concluded that the technological properties of the starch granules vary in relation to the type of processing for which were obtained

**Keywords:** granulate, technological properties, direct compression.

## INTRODUÇÃO

A produção de comprimidos através da compressão direta tem sido objeto de interesse de várias investigações, bem como a avaliação de ingredientes que sirvam de excipientes para essa finalidade. Este fato decorre das vantagens que a tecnologia da compressão direta oferece como simplicidade, economia, redução nas etapas de fabricação e aumento da estabilidade do produto (ALLEN, POPOVICH e ANSEL, 2007).

Uma das principais linhas de investigação atual se orienta no desenvolvimento de excipientes multifuncionais, considerados mesclas de distintos componentes obtidos por diferentes técnicas de granulação.

A obtenção de comprimidos por compressão direta requer o uso de pós compressíveis ou material previamente granulado. O emprego do processo de granulação tem a finalidade de modificar as características das misturas, transformando partículas de pós cristalinos ou amorfos em agregados sólidos mais ou menos resistentes e porosos, denominados granulados. Em relação às simples misturas de pós, os granulados apresentam algumas vantagens: melhor manutenção da homogeneidade; maior densidade; maior fluidez; maior compressibilidade; maior porosidade, facilitando a dissolução, entre outras. Estas propriedades podem ser controladas através da escolha de adjuvantes e do método de granulação (GOHEL e PRANAV, 2005; STANIFORTH, 2005; WELLS, 2005; ALLEN, POPOVICH e ANSEL, 2007;).

As substâncias que atuam como adesivas ou coesivas usadas para formar grânulos, recebem o nome de aglutinantes. Estes promovem o aumento da resistência à fratura e diminuem a friabilidade do comprimido. Normalmente são constituídos de macromoléculas de cadeia longa que, em forma de dispersão deixam, após evaporação do solvente, uma película de grande poder adesivo que favorece a agregação de partículas. Atualmente os aglutinantes mais utilizados são preparados com pasta de amido ou são de origem sintética, entre os quais se destacam a polivinilpirrolidona e diferentes derivados da celulose

(metilcelulose, etilcelulose, carboximetilcelulose sódica e hidroxipropilmetilcelulose) (GOHEL e PRANAV, 2005).

Considerando que o amido é um dos excipientes mais utilizados como aglutinante, desintegrante e diluente, porém com reduzida fluidez que impede sua utilização como excipiente para compressão direta, o objeto deste estudo consistiu-se em produzir um granulado padrão usando misturas entre amido e lactose. Como objetivo específico, pretendeu-se melhorar as propriedades tecnológicas e físico-mecânicas do amido. A lactose monohidratada foi escolhida para o processo de granulação via úmida por ser um dos excipientes diluentes mais empregados na produção de comprimidos. A popularidade da lactose está no fato de apresentar baixo custo, fácil disponibilidade, baixa higroscopicidade, excelente estabilidade e solubilidade. Comercialmente é possível encontrar a lactose co-processada com outros diferentes excipientes como a polivinilpirrolidina e croscarmelose sódica, com objetivo de melhorar a fluidez, compressibilidade e desintegração (GOHEL e PRANAV, 2005).

## **MATERIAIS E MÉTODOS**

### **Matérias-primas**

Foram utilizadas as seguintes amostras: Amido Regular; lactose monohidratada e polivinilpirrolidona PVP K30.

### **Produção dos granulados**

Foram produzidos dois lotes de 1 Kg de granulado de amido, **Lote 1:** lactose monohidratada 50,0 %; amido regular 41 % e 45 % de pasta de amido a 20 % preparada em água à 50° C. **Lote 2:** lactose monohidratada 48 %; amido regular 48 % e PVP K30 a 4,0 %, diluído em quantidade suficiente de água .

O Lote 1 foi preparado através da mistura dos pós em misturador planetário. A pasta de amido foi adicionada lentamente até o ponto de granulação. A mistura foi transferida para granulador oscilante (Lawes<sup>®</sup>) e granulada em malha n. 5, e a seguir, seco em estufa de circulação de ar (Lawes) por um período aproximado de 12 horas. O granulado foi calibrado em malha n. 1.

O Lote 2 foi preparado através da mistura dos pós em misturador planetário. A solução de PVP K30 foi adicionada lentamente até o ponto de granulação. A mistura foi granulada em granulador oscilante (Lawes<sup>®</sup>) em malha n. 5, e a seguir, seco em estufa de circulação de ar (Lawes<sup>®</sup>) por um período aproximado de 6 horas. O granulado foi calibrado em malha n. 1.

Com o objetivo de verificar se os granulados obtidos podem ser utilizados como uma nova mescla de excipientes para elaboração de comprimidos por compressão direta foram determinados os seguintes parâmetros tecnológicos: densidade aparente, densidade compactada, Proporção de Hausner (PH), Índice de Carr (IC), ângulo de repouso, fluidez e umidade residual.

### **Determinação da densidade aparente e compactada**

A determinação da densidade aparente e compactada foi realizada partir do ensaio preconizado pela Farmacopéia Americana 29, capítulo geral 616, Metodo I (USP, 2006), empregando-se o aparato mecânico Tap Density Tester USP, Modelo ETD-1020, Marca Electrolab. A partir dos volumes obtidos experimentalmente, determinou-se a Proporção de Hausner (PH) e o Índice de Compressibilidade ou Índice de Carr (IC) dos lotes testados.

### **Avaliação velocidade de escoamento e do ângulo de repouso**

Para a avaliação velocidade de escoamento e do ângulo de repouso, aplicou-se metodologia proposta pela Farmacopéia Americana 29, capítulo geral 1174 (USP, 2006), usando equipamento Flowmeter, Modelo GTB, Marca Erweka (Alemanha), orifício 11,3 mm. O resultado da velocidade de escoamento e ângulo de repouso foi fornecido pelo próprio equipamento em questão

### **Determinação da umidade**

A umidade foi determinada a partir da perda por dessecação conforme descrito na Farmacopeia Brasileira (BRASIL, 2010) usando Balança para Determinação de Perda por Secagem, Modelo PB 310P, Marca Sartorius.

### **Produção de comprimidos placebo**

Com objetivo de avaliar as características e compactabilidade dos granulados, foram produzidos comprimidos placebo conforme metodologia adaptada do Handbook of Pharmaceutica Excipients 2ª Ed (WADE e WELLER, 1994). Cerca de 400 mg a 600 mg de cada amostra, foi transferida para a matriz de uma Prensa Hidráulica, Carver® (USA), empregando-se punção côncavo de 12 mm e 0,5, 1,0 e 1,5 tonelada de pressão, respectivamente. Os excipientes foram testados sem adição de lubrificante. Os comprimidos foram avaliados quanto à dureza, friabilidade e desintegração.

### **Teste de dureza**

O teste de dureza foi utilizado para avaliar a resistência do comprimido ao esmagamento ou ruptura sob pressão radial. Para este teste a média dos valores obtidos deve ser no mínimo de 30N ou 3 Kgf (Aparelho = mola) ou 45N ou 4,5 Kgf (Aparelho= Bomba de ar). Os comprimidos obtidos a partir dos granulados dos Lotes 1 e 2 foram avaliados em durômetro, Modelo mola, Marca Nova Ética (BRASIL, 2010).

### **Teste de friabilidade**

O teste de friabilidade foi usado para avaliar a alta de resistência dos comprimidos à abrasão, quando submetidos à ação mecânica de aparelhagem específica. A diferença entre o peso final e o inicial representa a friabilidade em função da % do pó perdido. Aceitáveis comprimidos com perda inferior a 1,5%. Os comprimidos obtidos a partir dos granulados dos Lotes 1 e 2 foram avaliados em friabilômetro, Marca Nova Ética (BRASIL, 2010).

### **Teste de desintegração**

O teste de desintegração foi usado para determinar o tempo no qual nenhum resíduo da unidade testada permanece na tela metálica do aparelho e tem como objetivo avaliar o tempo de desintegração da forma farmacêutica. Os comprimidos obtidos a partir dos granulados dos Lotes 1 e 2 foram avaliados em aparelho para desintegração, Marca Nova Ética (BRASIL, 2010) empregando HCl 0,1 M como meio de desintegração e temperatura de  $37\pm 0,5^\circ\text{C}$ .

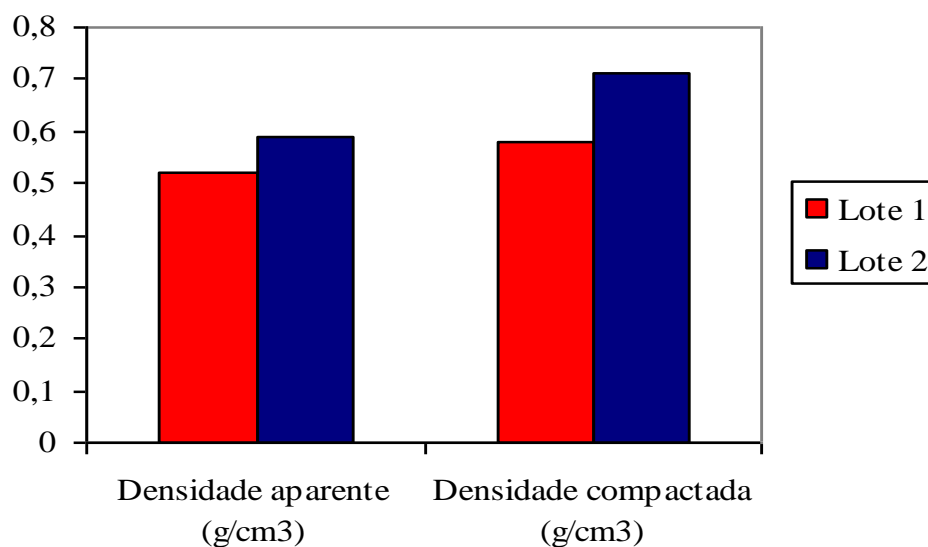
## **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

Os granulados foram satisfatoriamente obtidos sendo que os resultados das propriedades dos mesmos e encontram-se nas Tabelas 1, 2 e 3.

De acordo com a Tabela 1 e Figura 1, foi possível observar que a densidade aparente dos granulados encontra-se dentro dos limites especificados para matérias-primas ( $0,4 - 0,7\text{ g/cm}^3$ ) (DÍAZ POLANCO, GIL APÁN e SUZARTE, 2008). A determinação da densidade aparente e de compactação foi usada para a previsão das características de compressibilidade dos granulados, bem como auxiliar na determinação da Proporção de Hausner, Índice de Carr, e previsão da fluidez (STANIFORTH, 2005; USP, 2006).

**Tabela 1** Resultados da densidade aparente, densidade compactada e umidade.

<b>Amostras</b>	<b>Densidade aparente (<math>\text{g/cm}^3</math>)</b>	<b>Densidade compactada (<math>\text{g/cm}^3</math>)</b>	<b>Umidade (%)</b>
<b>Lote 1</b>	0,520	0,580	4,0
<b>Lote 2</b>	0,590	0,710	3,7



**Figura 1** Gráfico da densidade aparente e compactada dos granulados dos Lotes 1 e 2.

Observa-se que os Lotes 1 e 2 apresentaram teor de umidade reduzido (< 5%) de acordo com as propriedades tecnológicas necessárias para excipientes destinados à produção de comprimidos por compressão direta (Tabela 1). Embora estes valores sejam considerados promissores, há necessidade de se realizar um estudo de acompanhamento para avaliar se há aumento de umidade ao longo do tempo.

A Tabela 2 apresenta os resultados de fluxo determinadas a partir do ângulo de repouso, velocidade de escoamento, PH e IC. De acordo com os valores obtidos observa-se que houve melhoras nas propriedades do amido granulado com a lactose, mesmo com os diferentes líquidos de granulação propostos.

**Tabela 2** Resultados das características de fluxo dos excipientes estudados.

Amostras	Ângulo de repouso	Velocidade de escoamento g/5s	Proporção de Hausner	Índice de Carr %	Propriedades de fluxo
<b>Lote 1</b>	41,4	56,4	1,11	10,34	Aceitável a bom
<b>Lote 2</b>	40,9	49,4	1,20	16,90	Aceitável

Os granulados testados apresentaram potencialidade em relação à capacidade de compactação, quando submetidos à compressão dentro das condições experimentais propostas neste trabalho. Os comprimidos foram obtidos a partir dos granulados Lotes 1 e 2, em Prensa Hidráulica, sem adição de lubrificante. Os resultados podem ser visualizados na Tabela 3. As

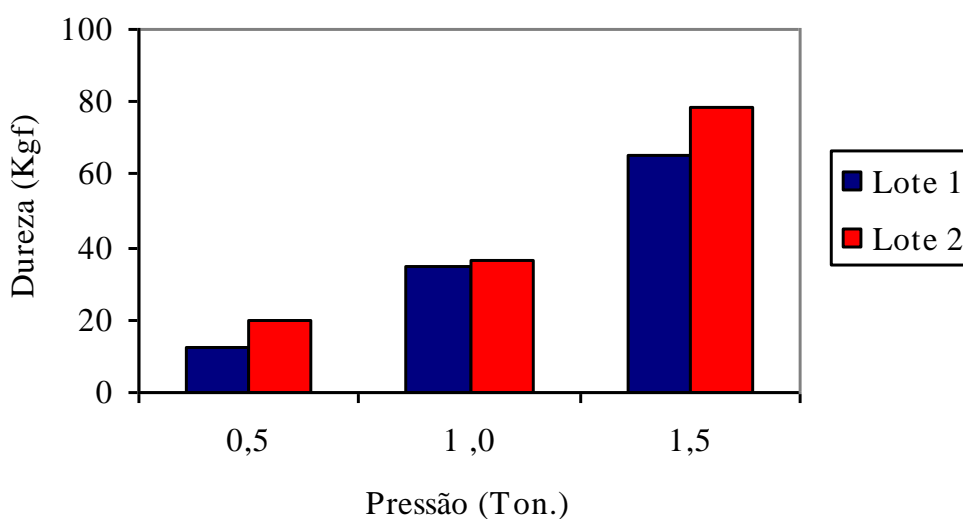
forças de compressão utilizadas foram escolhidas dentro de uma faixa onde fosse possível obter comprimidos íntegros.

**Tabela 3** Resultados dureza, friabilidade e desintegração dos comprimidos obtidos com os granulados em teste em relação à força de pressão aplicada na produção.

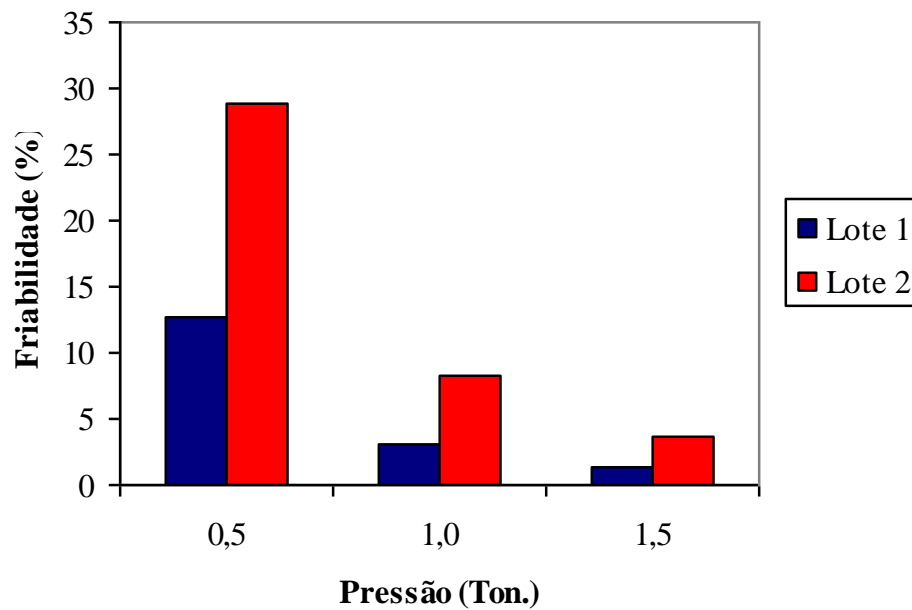
Amostras	Dureza (Kgf)			Friabilidade (%)			Desintegração (segundos)		
	0,5 Ton.	1,0 Ton.	1,5 Ton.	0,5 Ton.	1,0 Ton.	1,5 Ton.	0,5 Ton.	1,0 Ton.	1,5 Ton.
<b>Lote 1</b>	12,2	34,7	64,9	12,7	3,0	1,4	25	27	30
<b>Lote 2</b>	20,0	36,2	78,6	28,8	8,2	3,6	117	150	165

O teste de dureza reflete a resistência do comprimido ao esmagamento, é uma medida relacionada ao estado de consolidação das partículas após o processo de compactação podendo interferir no tempo de desintegração e conseqüentemente no perfil de dissolução de fármacos.

Os resultados apresentados (Tabela 3 e Figura 2) mostram que o aumento da força de compactação elevou o estado de consolidação das partículas, aumentando a resistência mecânica dos comprimidos ao atrito e esmagamento, evidenciando as propriedades aglutinantes do amido, mesmo em estado granulado. Ressalta-se que os comprimidos obtidos com o granulado do Lote 1 (usando pasta de amido como aglutinante) apresentaram friabilidade, de acordo com as especificações farmacopeicas (<1,5%) confirmando a propriedade aglutinante do mesmo (Tabela 3 e Figura 3).



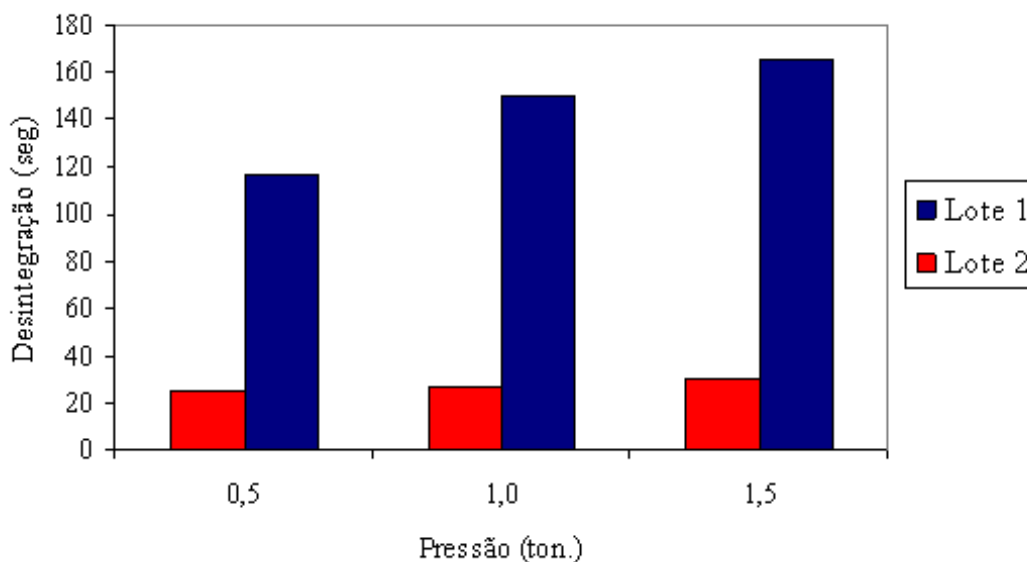
**Figura 2** Gráfico da dureza dos comprimidos obtidos com os granulados dos Lotes 1 e 2 em função da força de pressão aplicada na compactação dos mesmos.



**Figura 3** Gráfico da friabilidade dos comprimidos obtidos com os granulados dos Lotes 1 e 2 em função da força de pressão aplicada na compactação dos mesmos.

O aumento da força de compactação também não interferiu no tempo de desintegração (Tabela 3 e Figura 4), isto sugere que o amido mantém suas propriedades desintegrantes, mesmo no estado granulado.





**Figura 4** Gráfico do tempo de desintegração dos comprimidos obtidos com os granulados dos Lotes 1 e 2 em função da força de pressão aplicada na compactação dos mesmos. Meio de desintegração: HCl 0,1M

## CONCLUSÃO

De acordo com as condições experimentais em que foi realizado este estudo, foi possível concluir que as propriedades tecnológicas do amido granulado variam em relação ao tipo de processamento pelos quais foram obtidos. Este estudo também ilustrou as propriedades multifuncionais do amido numa aplicação de granulação úmida a partir de sua associação com lactose como diluente, empregando-se pasta de amido e PVP K30 como aglutinante. Além de conferir uma aglutinação comparável, o amido granulado com pasta de amido apresentou melhor desempenho, sendo possível obter comprimidos com menores taxas de friabilidade e maior velocidade de desintegração, quando comparado ao amido granulado com PVP K30. Os diferentes granulados obtidos apresentaram elevada densidade e boa fluidez, podendo ser usados na produção de comprimidos por compressão direta e cápsulas, no intuito de reduzir os custos e a complexidade das formulações. As características do amido podem ser melhoradas com a otimização do processo de obtenção dos granulados, ou seja, emprego de granulação por *high shear* ou *spray drier*. Outros estudos devem ser conduzidos para avaliar o impacto que estes granulados causam na produção de comprimidos por compressão direta, contendo fármacos pouco compressíveis.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALLEN Jr, L.V., POPOVICH, N.G., ANSEL, H.C. *Farmacotécnica: Formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos*. 8. ed. Porto Alegre: Artmed, 2007,

568p.

- BRASIL. Farmacopeia Brasileira. 5.ed. Volume 1. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: Anvisa, 2010.
- DÍAZ POLANCO, I.; GIL APÁN, J.M.; SUZARTE, A. Evaluación de um Granulado de Acetato de Polivinilo como Nuevo Excipiente para Compression Directa. *Lat. Am. J. Pharm.* v. 27, n.4, p.548-52, 2008.
- GOHEL, M.C.; PRANAV, D. Uma revisão de excipientes co-processados diretamente compressíveis. *J. Pharm. Sci.* V. 8, n. 1, p. 76-93, 2005
- STANIFORTH, J. Fluxo de Pós. *In: AULTON, M.E. Delineamento de formas farmacêuticas.* Porto Alegre: Artmed, Cap. 14, p.208-221, 2005
- UNITED State Pharmacopeia: USP 29. Rockville: Unites States Pharmacopeial Convention, 2006.
- WADE, A.; WELLER, P.J. *Handbook of pharmaceutical excipients.* 2. ed. London: Pharmaceutical Press, 1994.
- WELLS, J. Pré-formulação farmacêutica. *In: AULTON, M.E. Delineamento de formas farmacêuticas.* Porto Alegre: Artmed, Cap. 8, p.124-148, 2005.