



# Projeto, construção e teste de uma máquina de compressão instrumentada para estudo de processos de densificação de formas farmacêuticas

## Design, construction and performance of an instrumented press machine for study of densification processes of pharmaceutical forms

Recebido em 21/09/2011

Aceito em 13/01/2012

José Martins de Oliveira Junior<sup>1\*</sup>, Marco Vinícius Chaud<sup>1</sup>, Norberto Aranha<sup>1</sup>, Valéria de Campos Orsi<sup>2</sup>, José Robson de Lima Junior<sup>3</sup>, Newton Andréo Filho<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Universidade de Sorocaba, UNISO, Cidade Universitária, Caixa Postal 578, Rod. Raposo Tavares, Km 92.5, CEP 18023-000, Sorocaba, SP, Brasil

<sup>2</sup>Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas. Universidade de Sorocaba – UNISO, Cidade Universitária, Caixa Postal 578, Rod. Raposo Tavares, Km 92.5, CEP 18023-000, Sorocaba, SP, Brasil

<sup>3</sup>Universidade de Sorocaba, UNISO, Cidade Universitária, Caixa Postal 578, Rod. Raposo Tavares, Km 92.5, CEP 18023-000, Sorocaba, SP, Brasil

<sup>4</sup>Universidade Federal de São Paulo, UNIFESP, Campus Diadema, Rua Prof. Artur Ridet, 275, CEP 09972-270, Diadema, SP, Brasil

### RESUMO

Este trabalho descreve o projeto, a construção e testes de uma máquina de compressão instrumentada, de baixo custo, denominada Máquina de Compressão da UNISO (MCU), desenvolvida para ser usada preferencialmente, pela área farmacêutica, em estudos de processos de densificação de formas farmacêuticas. Uma discussão completa sobre a construção e calibração deste equipamento é apresentada, junto com os primeiros resultados obtidos usando-se nos testes, uma formulação experimental e as substâncias puras: Amido 1500, Celulose Microcristalina e  $\alpha$ -Lactose monohidratada. A MCU está apta a medir a força aplicada no processo de compressão, bem como o deslocamento do punção superior e o tempo envolvido no processo de produção de um comprimido. Para isso, transdutores foram instalados em posições específicas da MCU. Todos os processos são monitorados por uma unidade de controle, constituída de eletrônica padrão para aquisição dos sinais dos transdutores e computador. Os primeiros testes conduzidos com a MCU mostram resultados consistentes quando comparados com a literatura.

**Palavras-chave:** Máquina de compressão, Física do processo de compressão, Força e deslocamento, Comprimido

### ABSTRACT

This paper describes a design, construction and performance of a low-cost an instrumented press machine, called Press Machine from UNISO (MCU), developed to be used preferentially in pharmaceutical research. A complete discussion of the construction, tests and calibration of this equipment is presented along with the first results obtained using in the test, an experimental formulation and the pure substances: Starch 1500, Microcrystalline Cellulose and  $\alpha$ -Lactose monohydrate. The machine can measured the applied force, as well as the displacement of the top punch and the time involved in a tableting process. To this end, transducers were installed in specific positions of the MCU. All processes are monitored by a control unit, consisting of standard electronic for signal acquisition from the transducers and one computer. The first tests conducted with the MCU show consistent results when compared with the literature.

**Keywords:** Tableting machine, Physics of tablet compression, Force and displacement, Tablet

### INTRODUÇÃO

A produção de comprimidos é um processo complexo que envolve uma serie de variáveis físicas e químicas e

processos de engenharia. As máquinas de compressão instrumentadas podem fornecer informações de suma

\*José Martins de Oliveira Junior, Universidade de Sorocaba, UNISO, Cidade Universitária, Caixa Postal 578, Rod. Raposo Tavares, Km 92.5, CEP 18023-000, Sorocaba, SP, Brasil, E-mail: jose.oliveira@prof.uniso.br

importância, quando o objetivo é estudar e avaliar o comportamento de substâncias na forma de pós ou grânulos, sob o efeito de uma força de compressão. Medidas precisas das forças envolvidas no processo de produção de comprimidos e o monitoramento de outras variáveis, como o deslocamento dos punções e o tempo de compressão, fornecem informações relevantes para o projeto e design de novas formas farmacêuticas sólidas.

Na década de 50, Higuchi et al. (1954) e Nelson et al. (1954) instrumentaram as primeiras máquinas de compressão que se tem notícia. Em 1966, Knoechel et al. (1966) conseguem patentear uma máquina de compressão do tipo rotativa, que foi instrumentada com sensores que forneciam a força empregada no processo de produção de comprimidos. Trabalhos discutindo as aplicações práticas da máquina de compressão de Knoechel et al. (1966) foram publicados na sequência (KNOECHEL et al., 1967-a; KNOECHEL et al., 1967-b). Na década de 80, com o surgimento dos primeiros computadores pessoais (PC), surgem também, os primeiros pacotes comerciais para produção de comprimidos, incluindo a prensa, a instrumentação e os softwares de controle (JERZEWSKI & RUDNIC, 1986; ZEISS, 1986).

Desde a instrumentação das primeiras máquinas até os dias atuais, muitos trabalhos foram publicados, sobre os processos físico-químicos envolvidos na densificação de substâncias, isto é, as forças envolvidas na compressão da substância no interior da matriz e aquelas necessárias para a ejeção do comprimido (ARMSTRONG & BLUNDELL, 1985; WALTER & AUGSBURGER, 1986; MULLER & AUGSBURGER, 1994; BELDA & MIELCK, 1999). A grande maioria dos trabalhos refere-se à instrumentação de máquinas rotativas, no entanto, se o objetivo for o estudo do comportamento físico-químico de fármacos, excipientes e formulações usados pela indústria farmacêutica, quando submetidos à compressão, o uso de máquinas que utilizam um único conjunto de punção, montadas sobre a estrutura de prensas hidráulicas, com operação manual, simplificam enormemente o projeto de instrumentação, são fáceis de serem operadas e podem ser feitas a custos reduzidos, permitindo que instituições acadêmicas e indústrias de pequeno porte possam construí-las.

Existem atualmente no mercado uma série de modelos de máquinas de compressão, sendo a grande maioria, comercializadas sem instrumentação. As máquinas instrumentadas permitem que se obtenham de forma simples e imediata parâmetros como: força, tempo e o deslocamento dos punções. Estes parâmetros por sua vez, podem ser usados para se calcular à densidade, porosidade, a energia envolvida na produção do comprimido e parâmetros morfológicos como dimensões, área de superfície, e volume dos comprimidos. O conhecimento destes parâmetros são essenciais, quando se deseja estudar o comportamento físico-químico das substâncias usadas na formulação, através do emprego de modelos teóricos, como aqueles propostos por Walker (1923) e Heckel (1961-a, 1961-b).

O propósito deste trabalho é apresentar e discutir o projeto e a construção de uma máquina de compressão de baixo custo, montada sobre uma prensa hidráulica e que utiliza sensores de força, tempo e deslocamento dos punções,

permitindo assim, a obtenção dos principais parâmetros de interesse da indústria farmacêutica, para o projeto, design e estudo de formas farmacêuticas sólidas. Testes com uma formulação experimental e usando-se substâncias puras foram conduzidos e os resultados são apresentados. O equipamento descrito neste trabalho está instalado no Laboratório de Física Nuclear Aplicada da Universidade de Sorocaba (LAFINAU) e será denominado a partir de agora, como Máquina de Compressão da Uniso (MCU).

## MATERIAL E MÉTODOS

### Fundamentos Teóricos

A aplicação de uma força externa, sobre um sistema particulado sólido resulta na transferência da força através dos pontos de contato interparticulares, promovendo deformação do material particulado, podendo culminar na formação de um comprimido. O processo físico para a obtenção do comprimido pode ser definido como a compressão e consolidação de um sistema bifásico (pó ou grânulo e gás) quando se aplicada uma força mecânica. A deformação produzida na substância pode apresentar comportamento do tipo elástico, plástico ou destrutivo e está relacionada com a intensidade e duração da força aplicada, assim como, com as propriedades físico-químicas do material. Quando aumentamos a força de compressão, aumentamos a deformação das partículas, em maior ou menor grau. O comportamento elástico aparece quando ao removermos a força aplicada, a deformação das partículas é reversível, ou seja, o material particulado recupera o seu volume inicial após o término da aplicação da força. Todos os sólidos apresentam uma componente elástica quando submetidos à deformação. Quando as forças aplicadas ultrapassam certo limite, observa-se uma deformação que não é mais reversível após a retirada da força. A este comportamento dá-se o nome de plástico. As deformações plásticas se caracterizam pela manutenção da massa compactada, não ocorrendo recuperação do volume inicial quando encerrada a aplicação da força, isto é, são deformações permanentes. Existem ainda as deformações destrutivas, que ocorrem quando a força excede a capacidade de deformação elástica ou plástica do material. Este comportamento quebradiço produz uma deformação caracterizada pela ruptura das partículas que compõem o material que está sendo pressionado (Wray, 1992; MAARSCHALK et al., 1999).

O comportamento que um determinado material irá seguir, quando submetido a uma força, depende das suas propriedades físico-químicas. Materiais cristalinos apresentam, em geral, tendência à deformação do tipo elástica, enquanto que os materiais amorfos tendem a deformação plástica (KRUMME et al., 2000; WRAY, 1992; HIESTAND, 1977).

A medida da força mecânica aplicada e a análise do deslocamento dos punções têm demonstrado ser uma das principais ferramentas utilizadas na análise dos processos de compactação e consolidação de pós e grânulos. Um grande número de equações matemáticas têm sido propostas, com o objetivo de avaliar os mecanismos de densificação e consolidação envolvidos durante a compressão de materiais sólidos particulados. Uma visão

geral destas equações, assim como a discussão dos principais processos físicos e químicos envolvidos na compressão podem ser encontrados em Soares et al. (1999), Santos et al. (2006) e Angiolucci (2010).

**Parte Experimental**

**Apresentação do Sistema**

A Figura 1 mostra uma fotografia da Máquina de Compressão da Uniso (MCU).



Figura 1. Fotografia mostrando a Máquina de Compressão da UNISO (MCU)

A Figura 2 mostra o desenho esquemático da MCU, onde identificamos todos os elementos que a compõem.

A MCU foi montada sobre uma prensa hidráulica, modelo MPH15 com manômetro, fabricada pela Marcon Indústria Metalúrgica Ltda. Esta prensa pode transmitir uma força de até 15 tf. Entre a base da prensa e o macaco hidráulico foi acoplado o conjunto de peças mostrado no desenho esquemático da Figura 2, numeradas de 1 a 10, as quais são discriminadas na sequência: nº 1 - pistão do macaco hidráulico, nº 2 - suporte do punção superior, nº 3 - punção superior, nº 4 - matriz, nº 5 - espaçadores, nº 6 - punção inferior, nº 7 - suporte para encaixe no sensor de força de 10 tf, nº 8 - sensor de força de 10 tf, nº 9 - base do sensor de força, nº 10 - manômetro analógico. Ao lado deste conjunto, temos outra montagem numerada de 11 a 14, onde mostramos o sistema responsável por medir o

deslocamento do punção superior, sendo: nº 11 - suporte do sensor de força de 10 N, nº 12 - sensor de força de 10 N, nº 13 - mola, nº 14 - suporte para acoplamento da mola. O sistema de compressão é manual, porém toda a aquisição de dados é assistida por computador e foi desenvolvida para o sistema operacional Windows, usando-se a linguagem de programação denominada LabView (NATIONAL INSTRUMENTS, 2011).

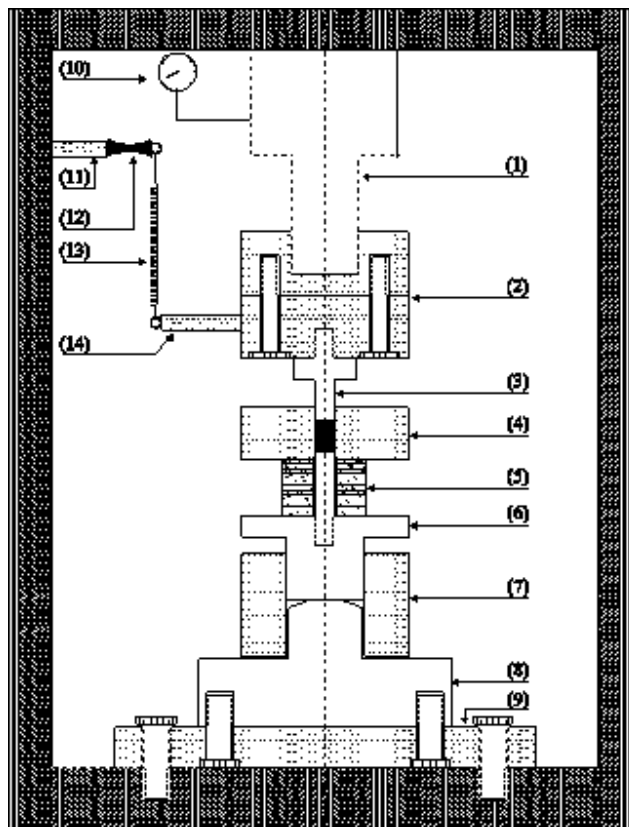


Figura 2. Desenho esquemático mostrando as principais partes que compõem a MCU

**Punções e Matriz**

O conjunto de punções e a matriz foram usinados usando-se aço especial, com dureza adequada para suportar os esforços oriundos do processo de fabricação dos comprimidos. Optou-se por um projeto de matriz bipartida, sendo que a união das partes (dois semi-retângulos) é feita por meio de parafusos. Isso se mostrou útil, porque, ao tentarmos ejetar comprimidos obtidos com certas formulações do interior da matriz de compressão, os mesmos aderiam as paredes da matriz e sua liberação e posterior limpeza da matriz ocasionava uma série de transtornos. Utilizando-se uma matriz bipartida, a operação foi simplificada. O conjunto de punções utilizados nos testes apresentados neste trabalho tem diâmetro de 12 mm. O sistema está apto a trabalhar com outros diâmetros de punções. A medida da força aplicada necessária para a obtenção de um comprimido provinha do punção inferior, pois utilizamos apenas um sensor de força e a opção foi instrumentar o punção inferior. Em algumas máquinas de compressão a instrumentação é feita em ambos os punções.

## Transdutores de Força, Deslocamento e Medidas de Tempo

Para medirmos a força de compressão, assim como o deslocamento dos punções, transdutores foram instalados em posições específicas na máquina de compressão. Os transdutores são dispositivos que convertem energia de uma forma para outra, ou seja, ao aplicarmos um esforço no transdutor o mesmo deforma-se e esta deformação é convertida em um sinal de tensão ou corrente elétrica, que é amplificado e lido por um Conversor Analógico-Digital (ADC), podendo ser processado e posteriormente armazenado em formato digital. Os transdutores usados neste trabalho são do tipo extensômetro (strainage), que convertem a força aplicada em um sinal de voltagem. Quando um esforço é aplicado, os fios que compõem o transdutor alongam, tornando-se simultaneamente mais fino, acarretando uma mudança na sua resistência elétrica. A variação na resistência elétrica, segundo a Lei de Ohm ( $V= Ri$ , sendo:  $V$  a tensão,  $R$  a resistência e  $i$  a corrente elétrica), irá produzir uma mudança na tensão de saída do transdutor. Na prática, o strainage é montado num arranjo conhecido como ponte de Wheatstone. Aplicando-se uma tensão denominada de excitação na ponte (tipicamente 10 V) e ajustando se os resistores que formam a ponte, pode-se conseguir uma tensão de saída de 0 V, quando não há carga no transdutor. Quando um esforço é aplicado, a ponte fica desbalanceada, produzindo uma tensão de saída diferente de zero, proporcional à força aplicada. A tensão de saída é geralmente da ordem de milivolts por volt de excitação por unidade de força aplicada. Por exemplo, em um dos transdutores usado neste trabalho, a sensibilidade determinada pelo fabricante era de 2mV/V/1f. O que significa dizer que para uma força de 1 tf a tensão de saída era 2 mV por volt de excitação. Como a tensão é baixa, a mesma deve ser amplificada antes de ser lida no ADC. A célula de carga utilizada para medir a força do punção inferior foi o modelo CT-10T, fabricada pela empresa MK Controle e Instrumentação LTDA. A Figura 3 mostra o gráfico da força aplicada no transdutor em função de tensão de saída. A relação é linear e a equação força versus tensão ( $F=-6832.77+5255.75V$ ) foi obtida por regressão linear, sendo o coeficiente de correção  $r=0.9961$ .

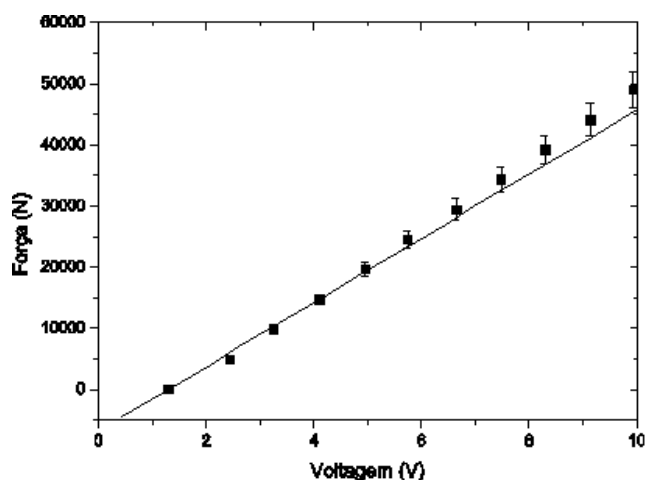


Figura 3. Curva de calibração do sensor de 10 tf

A medida do deslocamento do punção superior foi feito usando-se um transdutor de força de 10 N, acoplado a uma mola. Segundo a Lei de Hooke ( $F= kd$ ), onde  $k$  (N/m) é a constante elástica da mola e  $d$  (m) a deformação, para deformações do tipo elásticas, a força aplicada é diretamente proporcional a deformação. Baseado neste princípio, conhecendo-se a força aplicada no transdutor, por calibração prévia e a constante elástica da mola, pode-se obter a deformação da mola que será igual ao deslocamento do punção. O princípio de funcionamento deste transdutor de força é o mesmo do utilizado para medir a força de compressão do punção inferior.

O parâmetro tempo de compressão, quando necessário, pode ser obtido usando-se a base de tempo do relógio interno que controla o conversor analógico-digital. O tempo de compressão, apesar de extremamente preciso, ao optarmos por um sistema de compressão manual, passou a ser um parâmetro secundário, uma vez que a reprodutibilidade das medidas, no que se refere ao tempo, mostrou-se dependente do experimentador.

## Calibração da MCU

A calibração do sistema é o procedimento mais importante, a fim de garantir reprodutibilidade e precisão nos resultados. A calibração do transdutor de força usado para medir a força de compressão, foi feito aplicando-se no transdutor, forças entre 0 tf e 10 tf, medidas por intermédio do manômetro analógico da prensa (Figura 2, peça nº 10) e analisando-se a tensão de saída do transdutor. A calibração do deslocamento do punção superior foi feito em três etapas: i) primeiro calibra-se a mola, a fim de se obter sua constante elástica; ii) no passo seguinte, usando a mola acoplada ao transdutor de força, aplicam-se forças conhecidas a mola e medem-se as tensões de saída do transdutor; iii) finalmente, colocam-se os punções em um contato com o outro, ou seja, a partir deste ponto devemos esperar deslocamento nulo do punção superior e, aplicando-se sucessivamente forças conhecidas, mede-se o deslocamento do punção (se houver). Se o sistema for totalmente rígido e não houver deformação, o punção não deve se deslocar, pois ambos já estão em contato. No entanto, o que se verifica na prática é que o sistema como um todo se deforma e o punção desloca-se de um valor igual à deformação experimentada pelo sistema. Investigamos o que poderia estar ocasionando esta deformação e encontramos que a mesma provem de uma série de fatores que se somam. O principal deles é a deformação da própria estrutura que forma a prensa hidráulica, mas em menor grau também se deformam o próprio transdutor de força e os punções. A correção desta deformação mostrou-se essencial para garantirmos precisão nas medidas do deslocamento do punção. Levando-se isso em consideração, foi feito a calibração desta deformação, aplicando-se sucessivas cargas nos punções (em contato) e medindo-se o deslocamento do punção superior. O resultado deste teste é mostrado na Figura 4, onde é possível verificar que o sistema como um todo se deforma, podendo atingir alguns milímetros de deformação para valores altos de força aplicada. Verificou-se que a deformação tem um comportamento linear com a força aplicada, como pode ser constatado pelo coeficiente

de correlação  $r=0.9965$  obtido quando se ajusta uma reta ( $Def=0.00503+0.00003378F$ ) aos dados experimentais. O erro estimado no deslocamento do punção, após todas as calibrações foi de  $\pm 250 \mu\text{m}$ .

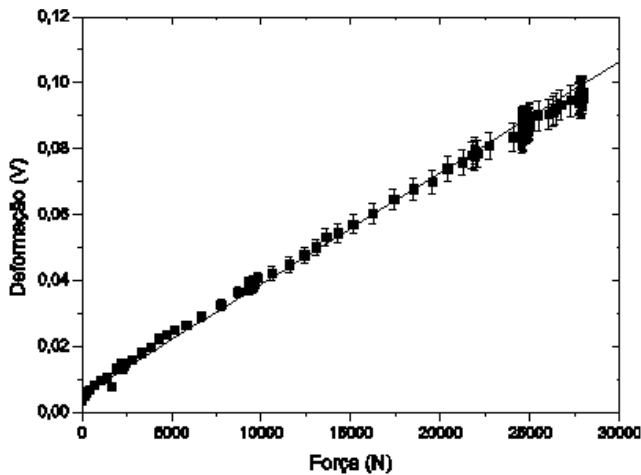


Figura 4. Curva de calibração da deformação do sistema.

### Interface Homem-Máquina

Os sinais analógicos enviados pelos transdutores instalados na MCU são processados por um ADC de 16 bits, que teoricamente fornece uma resolução de uma parte em  $216=65536$ , ou aproximadamente de 0.0015% de resolução nas tensões lidas, o que de certa forma pode ser considerado excessiva, se comparado a outros erros envolvidos no processo. O ADC utilizado consiste de um módulo comercializado pela empresa National Instruments, modelo NI-6251 que possui vários canais analógicos e digitais para entrada e saída de dados e conta também, com uma série de outras funções que podem ser acessadas via programação. A interface homem-máquina e o sistema de aquisição de dados necessários para operar a MCU, foi desenvolvido usando-se a linguagem de programação LabView (NATIONAL INSTRUMENTS, 2011). Na tela principal da interface homem-máquina é possível fornecer todos os parâmetros de calibração do sistema, bem como visualizar em tempo real, por intermédio de gráficos, as principais variáveis envolvidas no processo de densificação. Todos os dados são armazenados em arquivos digitais, para posterior análise.

### Insumos Farmacêuticos

Como forma de avaliar a MCU foram escolhidos para o teste de compressão, uma formulação experimental contendo o fármaco Cloridrato de Venlafaxina e como principal excipiente o Amido 1500, mais três substâncias puras: Amido 1500® Pregelatinizado (Colorcon, Indianapolis, USA), Celulose Microcristalina (Cellets® 350, diâmetro médio das partículas  $425 \mu\text{m}$ , Pharmatrans Sanaq AG, Basel, Switzerland) e  $\alpha$ -Lactose monohidratada (Kindukern Química do Brasil Ltda). A escolha da formulação experimental foi por conveniência, no entanto, as substâncias puras foram escolhidas por apresentarem propriedades físicas de compressão distintas, isto é: i) o Amido 1500 apresenta, quando comprimido, comportamento elástico, ii) a Celulose Microcristalina

apresenta comportamento plástico e iii) a  $\alpha$ -Lactose monohidratada apresenta comportamento quebradiço. Determinou-se previamente a densidade verdadeira da formulação e das substâncias puras (OLIVEIRA JR. et al., 2010-a), uma vez que o conhecimento deste parâmetro físico é essencial, quando se deseja fazer o uso de alguns modelos para o estudo dos processos de densificação, como os propostos por Walker (1923) e Heckel (1961-a).

### RESULTADOS E DISCUSSÃO

A MCU foi concebida para operar com forças de até 10 tf (1 tf = 9800 N), no entanto, este valor mostrou-se exagerado para a produção de comprimidos, uma vez que, ao optarmos por um conjunto de punções com 12 mm de diâmetro, pode-se atingir pressões de compressão ( $P=F/A$ , sendo: F (N) a força e A ( $\text{m}^2$ ) a área do punção) de até aproximadamente 866 MPa, que do ponto de vista das ciências farmacêuticas é um valor alto. Com isso optamos em conduzir todas as calibrações usando, no máximo, forças de até 5 tf.

### Análise da Função: Força versus Deslocamento

A força é o parâmetro mais importante envolvido no processo de compressão. A força aplicada está diretamente relacionada à dureza, friabilidade e também aos fenômenos de “capping” e laminação. A Figura 5 mostra um gráfico típico da força de compressão em função do deslocamento do punção superior, obtido para a formulação. A formulação foi comprimida até a pressão máxima de 100 MPa, aproximadamente.

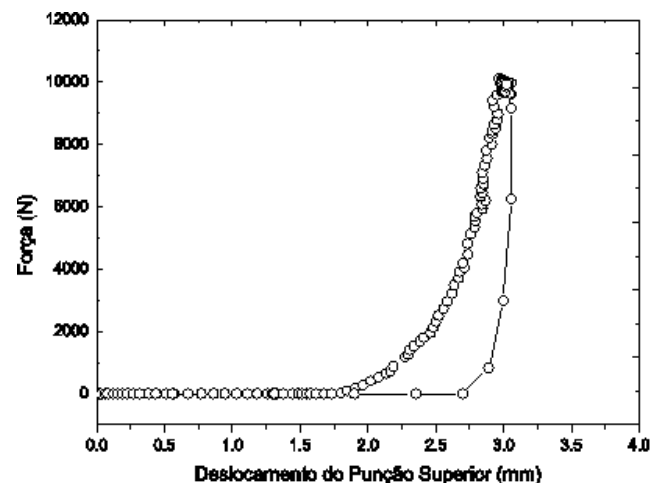


Figura 5. Gráfico da força de compressão em função do deslocamento do punção superior obtido para a formulação, usando-se pressão de compressão máxima de 100 MPa.

A energia gasta na produção de um comprimido pode ser obtida como:

$$E = \int F(x)dx \quad (1)$$

sendo: F(x) a força aplicada e x o deslocamento do punção superior. Baseado nisto, o gráfico da força versus deslocamento do punção fornece informações a respeito das energias envolvidas no processo de densificação (Alderborn & Nyström, 1996; Führer & Parmentier, 1997;

Vachon & Chulia, 1999).

**Análise das Funções: Porosidade e Volume Relativo versus Pressão**

A porosidade é a medida dos espaços vazios existentes num material. Pode ser determinada por diversas técnicas (Oliveira Jr. et al., 2010-b) mas geralmente é obtida usando-se a relação:

$$\varepsilon = \frac{\rho_v - \rho_{ap}}{\rho_v} = 1 - \rho_r \quad (2)$$

sendo:  $\varepsilon$  a porosidade,  $\rho_v$  a densidade verdadeira,  $\rho_{ap}$  a densidade aparente e  $\rho_r$  a densidade relativa.

O conhecimento da porosidade de um material pode fornecer informações relevantes quando o objetivo é conduzir estudos da desagregação das multi-unidades, dissolução, adsorção e difusão de substâncias ativas. No que se refere especificamente aos comprimidos, à determinação da porosidade é um importante fator a ser avaliado, visto que, esta propriedade pode afetar a capilaridade da substância ativa durante a dissolução e assim influenciar a razão de liberação da substância ativa incorporada à formulação.

A relação entre a porosidade e a pressão é a função utilizada no modelo proposto por Heckel (1961-a, 1961-b), enquanto o modelo proposto por Walker (1923) utiliza o volume relativo ( $1/\rho_r$ ).

O estudo dos processos físico-químicos envolvidos na densificação de substâncias usadas pela indústria farmacêutica são extremamente complicados, uma vez que, deformações plásticas (permanentes), elásticas (reversíveis) e o fenômeno de quebra de partículas podem ocorrer durante a fase de compressão. Analisando-se o comportamento das funções porosidade e volume relativo em função das pressões aplicadas, através da aplicação dos modelos teóricos propostos por Heckel e Walker, podem-se obter informações relevantes sobre o comportamento físico-químico das substâncias usadas na formulação.

A Tabela 1 mostra as equações propostas por Walker e Heckel usadas na caracterização de processos de densificação de substâncias particuladas, em função das pressões aplicadas.

Tabela 1. Equações propostas por Walker (1923) e Heckel (1961-a, 1961-b)

Nome	Equação	Parâmetros
Equação de Walker	$V_r = \frac{1}{\rho_r} = C_3 - k_3 \log P$	$V_r = 1/\rho_r$ é o volume relativo do material particulado, $C_3$ e $k_3$ são constantes e $P$ a pressão.
Equação de Heckel	$\ln \frac{1}{1-\rho_r} = kP + A$	$\rho_r$ é a densidade relativa do material particulado, $k$ e $A$ são constantes e $P$ a pressão.

Fornecendo a MCU o valor da densidade verdadeira da formulação em estudo, pode-se obter em tempo real, os valores da densidade relativa do compacto em função da pressão aplicada. Uma vez conhecida estas relações, os modelos propostos por Walker e Heckel, podem ser aplicados na tentativa de se extrair os parâmetros físico-químicos relevantes sobre o processo de densificação. A

Figura 6 mostra a relação entre o volume relativo e o logaritmo da pressão para a formulação em estudo. A curva sólida é o ajuste aos dados experimentais da relação proposta por Walker. Segundo Walker, sua equação deve ser usada apenas para a parte dos dados experimentais, que possuem dependência linear com a pressão. Sendo assim, a região escolhida para a aplicação da equação de Walker foi a compreendida no intervalo de 20 a 50 MPa. Esse intervalo exclui a fase de rearranjo das partículas, no interior na matriz, nos primeiros estágios do processo de compactação.

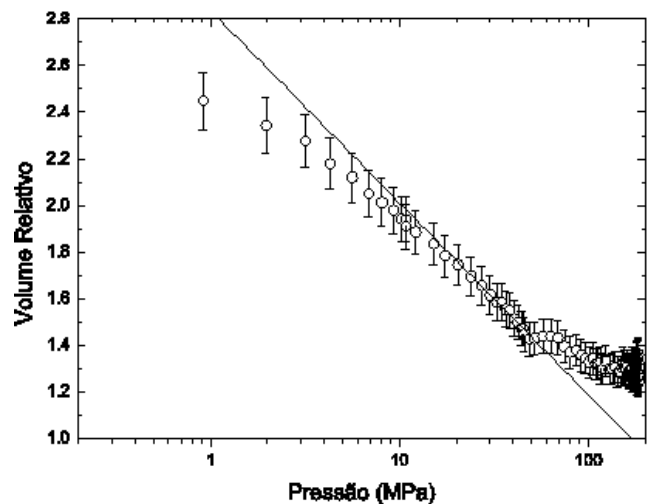


Figura 6. Dados experimentais obtidos para a formulação, usando-se a pressão máxima de compressão de 180 MPa, representados graficamente segundo a proposta de Walker (1923). A curva sólida é a reta que melhor ajusta-se aos dados experimentais ( $V_r = 2.8358 - 0.8238 \log(P)$ ), obtida via regressão linear. O intervalo de pressões usado nesta análise foi de 20 a 50 MPa. O coeficiente de correlação obtido do ajuste da reta aos dados experimentais foi de  $r = 0.9940$ .

Os primeiros estudos realizados por Walker indicavam valores elevados para a constante  $k_3$ , para materiais com deformação do tipo plástica em comparação aos materiais que se deformavam por fragmentação. Walker também observou que a razão  $C_3/k_3$  fornece informações a respeito do comportamento do material que está sendo compactado. Observou-se que valores altos para esta razão, produzem comprimidos frágeis. A equação de Walker fornece uma relação linear entre o volume relativo do compacto (inverso da densidade relativa) e o logaritmo da pressão. Geralmente por razões práticas, o volume é multiplicado por 100, fornecendo o coeficiente de compressibilidade  $W = 100K_3$ . Este coeficiente expressa a mudança percentual no volume, quando a pressão é aumentada por um fator 10.  $W$  pode ser considerado a medida da irreversibilidade da compressibilidade das partículas ou compacto. Do ponto de vista das ciências farmacêuticas, o conhecimento de  $W$  tem grande relevância, pois valores elevados para  $W$  indicam formulações com excelentes propriedades de compactação. A Tabela 2 mostra os principais parâmetros que foram extraídos da formulação, usando-se o modelo proposto por Walker.

Tabela 2. Valores obtidos do ajuste da função de Walker (1923) aos dados experimentais, para a formulação em estudo. A pressão máxima de compactação foi de 180 MPa e usou-se na análise o intervalo de pressões compreendido entre 20 a 50 MPa.

Parâmetros	Formulação
$C_3$	2.83±0.04
$K_3$	0.82±0.02
$C_3/K_3$	3.45±0.10
$W$	82±2

A equação proposta por Heckel é a mais utilizada nos estudos envolvendo compactação de substâncias particuladas (pós ou grânulos) usadas pela indústria farmacêutica. A equação de Heckel considera que a redução dos espaços vazios (porosidade), obedece a uma cinética de primeira ordem com a aplicação de pressão. Na equação de Heckel o termo  $(1-\square r)$  é a porosidade  $\square$  do material.

A Figura 7 mostra a relação entre o  $\ln(1/\varepsilon)$  em função das pressões para a formulação em estudo. A curva sólida é o ajuste aos dados experimentais da relação proposta por Heckel. Da mesma forma que Walker, Heckel também sugere que sua equação deve ser aplicada apenas para parte dos dados experimentais, que possuem dependência linear com a pressão. A região escolhida foi a mesma usada no ajuste de Walker, isto é, os dados compreendidos no intervalo de pressões entre 20 a 50 MPa.

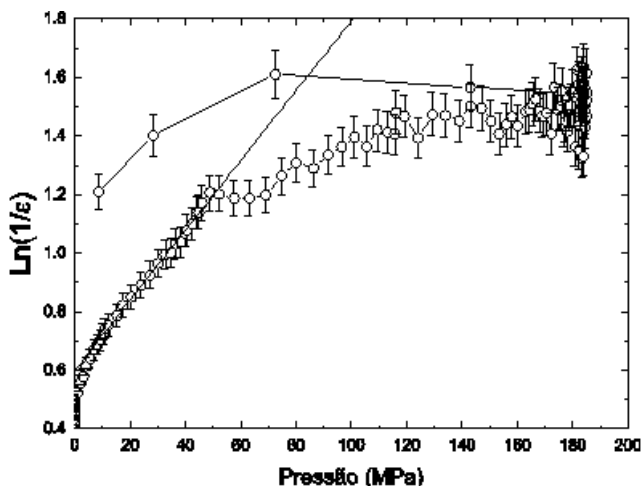


Figura 7. Dados experimentais obtidos para a formulação, usando-se pressão máxima de compressão de 180 MPa, representados graficamente segundo a proposta de Heckel (1961-a, 1961-b). A curva sólida é a reta que melhor ajusta-se aos dados experimentais ( $\ln(1/\varepsilon)=0.6012+0.01191P$ ) obtida via regressão linear. O intervalo de pressões usado nesta análise foi de 20 a 50 MPa. O coeficiente de correlação obtido do ajuste da reta aos dados experimentais foi de  $r=0.9927$ . A linha sólida que conecta os pontos experimentais é apenas um guia visual.

Na equação de Heckel  $k$  e  $A$  são constantes obtidas respectivamente, da inclinação e da interceptação da extrapolação da parte linear da curva de Heckel, isto é, do gráfico de  $\ln(1/\square)$  versus  $P$ . No seu primeiro trabalho,

onde Heckel discute a densificação de pós metálicos, a inclinação  $k$  foi associada a plasticidade do material em compressão. Grandes valores de  $k$  indicavam materiais com um alto grau de plasticidade. Heckel propôs num trabalho posterior, uma relação entre a constante  $k$  e a resistência  $Y$  do material:

$$k = \frac{1}{3Y} \quad (3)$$

Hersey e Rees (1970) relacionaram a constante  $k$  com a pressão aplicada  $P_y$ , geralmente denominada "yield pressure", por:

$$k = \frac{1}{P_y} \quad (4)$$

A Equação 4 fornece que a constante  $k$  está inversamente relacionada com a capacidade do material de se deformar plasticamente quando submetido a uma determinada pressão.  $P_y$  é interpretada como a pressão além do qual o material se deforma plasticamente, ou seja, de forma permanente. A constante  $A$  é uma função do volume inicial do compacto e está ligada ao processo de densificação, mais especificamente, ao rearranjo das partículas dentro da matriz nos primeiros estágios de compressão, antes da formação de ligações interparticulares (Çelik, 1992; Nyström et al., 1993). Enquanto  $W$ , na equação de Walker, se propõe a medir a irreversibilidade da compressibilidade do sistema particulado ou compacto,  $P_y$  tenta descrever o comportamento plástico das partículas que irão formar o compacto (Sonnergaard, 1999). Altos valores de  $W$  indicam que se formou um compacto com propriedades adequadas e altos valores para  $k$  indicam substâncias que se deformam plasticamente. Como a equação de Heckel deve ser aplicada a região linear do gráfico de  $\ln(1/\square)$  versus  $P$ , isso sempre trás alguma dificuldade, uma vez que o processo de escolha desta região é geralmente dependente do experimentador. Escolhemos a região de 20 até 50 MPa para aplicar as equações de Heckel e Walker, por ter sido a região que melhor ajustou os dados experimentais a uma reta. Esse estudo foi feito dividindo-se a região de 20 até 180 MPa, em intervalos de 30 MPa, e calculando-se o coeficiente de correlação da reta que melhor ajustou-se aos dados experimentais. Excluiu-se do ajuste de Heckel e Walker a região de 0 até 20 MPa, por entendermos ser a região de rearranjo das partículas nos primeiros estágios de compressão. A parte superior do gráfico de Heckel mostra a curva de descompressão da formulação em estudo. A linha sólida que conecta os pontos experimentais é apenas um guia visual.

A Tabela 3 mostra os principais parâmetros que foram extraídos da formulação em estudo usando-se o modelo proposto por Heckel.

O estudo envolvendo a formulação (Cloridrato de Venlafaxina e Amido 1500) foi usado para mostrar de forma geral, como as informações geradas por uma máquina de compressão instrumentada, podem ser usadas nas ciências farmacêuticas, no entanto, a fim de testarmos todo o potencial da MCU em gerar perfis compressionais, quando aplicada a diferentes substâncias, foram conduzidos testes com as substâncias puras Amido 1500, Celulose Microcristalina e  $\alpha$ -Lactose monohidratada. Para

que o tempo de residência do punção não interferisse nos perfis compressionais das diferentes substâncias, um mesmo experimentador conduziu todos os testes e utilizou-se na análise de Heckel, apenas compactos produzidos num determinado tempo. Para todas as medidas, o tempo médio de residência do punção foi de 3.6 s, com tolerância de  $\pm 0.4$  s. A influência do tempo de residência do punção, sobre o comportamento mecânico de materiais já é bem conhecido e amplamente relatado na literatura (DAVID & AUGBURGUER, 1977; VOGEL & SCHMIDT, 1993; YLIRUUSI et al., 1997), isto é, aumentando o tempo de residência dos punções aumenta-se a resistência mecânica dos compactos.

Tabela 3. Valores obtidos do ajuste da função de Heckel (1961-a, 1961-b) aos dados experimentais, para a formulação em estudo. A pressão máxima de compactação foi de 180 MPa e usou-se na análise o intervalo de pressões compreendido entre 20 a 50 MPa

Parâmetros	Formulação (Cloridrato de Venlafaxina e Amido 1500)
A	0.60 $\pm$ 0.01
K (MPa <sup>-1</sup> )	0.012 $\pm$ 0.0004
P <sub>y</sub> (MPa)	83.3 $\pm$ 2.7

O perfil compressional para as três substâncias puras foram obtidas usando-se a MCU, tendo sido as ferramentas (punções e matriz) lubrificadas manualmente com estearato de magnésio.

As Figuras 8, 9 e 10 mostram a relação entre o  $\ln(1/\epsilon)$  em função das pressões para as substâncias puras Amido 1500, Celulose Microcristalina e  $\alpha$ -Lactose monohidratada, respectivamente. A reta nas Figuras 8, 9 e 10 é o ajuste aos dados experimentais da função de Heckel. O intervalo de pressão usado na análise de Heckel para as três substâncias puras foi de 20 a 100 MPa.

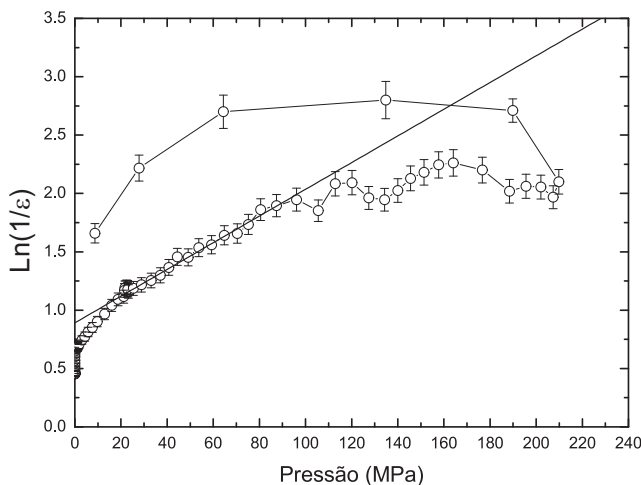


Figura 8. Análise de Heckel para a substância Amido 1500, usando-se pressão máxima de compressão de 220 MPa. A reta que melhor ajustou-se aos dados experimentais, na região de 20 a 100 MPa, é dada por  $\ln(1/\epsilon)=0.8913+0.01144P$ , com coeficiente de correlação  $r=0.9959$ . A linha sólida que conecta os pontos experimentais é apenas um guia visual.

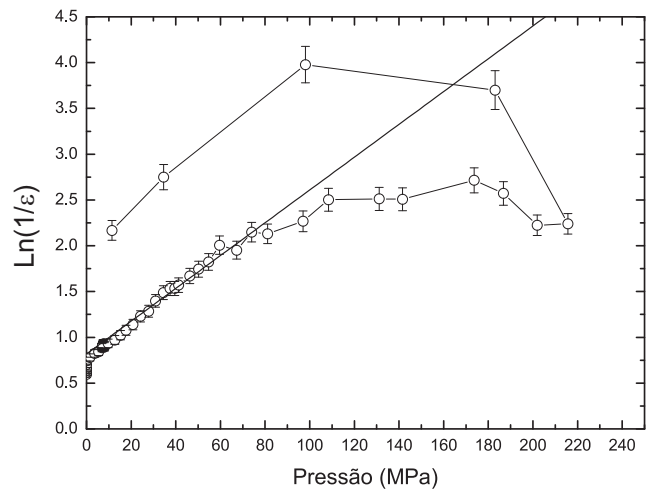


Figura 9. Análise de Heckel para a substância Celulose Microcristalina, usando-se pressão máxima de compressão de 220 MPa. A reta que melhor ajustou-se aos dados experimentais, na região de 20 a 100 MPa, é dada por  $\ln(1/\epsilon)=0.8183+0.01791P$ , com coeficiente de correlação  $r=0.9856$ . A linha sólida que conecta os pontos experimentais é apenas um guia visual.

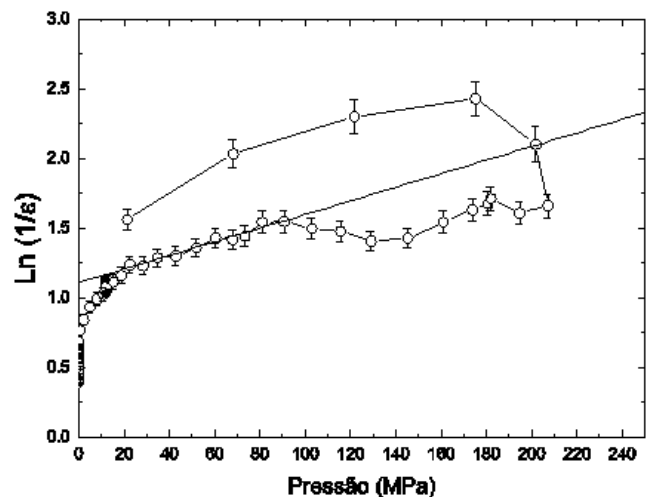


Figura 10. Análise de Heckel para a substância  $\alpha$ -Lactose monohidratada, usando-se pressão máxima de compressão de 220 MPa. A reta que melhor ajustou-se aos dados experimentais, na região de 20 a 100 MPa, é dada por  $\ln(1/\epsilon)=1.1073+0.00488P$ , com coeficiente de correlação  $r=0.9828$ . A linha sólida que conecta os pontos experimentais é apenas um guia visual.

Segundo a proposta de Heckel o valor da inclinação  $k$  da reta que melhor ajusta-se aos dados experimentais ou o valor da “yield pressure”  $P_y$ , pode ser usado para caracterizar o perfil compressional da substância. A Tabela 4 mostra os valores extraídos da análise de Heckel para as substâncias puras estudadas.

Segundo Heckel, deformações plásticas são caracterizadas por baixos valores de  $P_y$ . A Celulose Microcristalina é conhecida como tendo comportamento compressional do tipo plástico, o que está de acordo com o valor obtido nesse trabalho, isto é,  $P_y = 55.5 \pm 3.1$  MPa. Além disso,



substâncias que apresentam deformação do tipo plástica, quando analisamos seu perfil compressional, segundo a proposta de Heckel (Figura 9), devem apresentar uma pequena inclinação nos primeiros estágios da compressão, indicando que houve um rearranjo de partículas, seguido por um seguimento linear e podendo apresentar um platô para altas pressões de compressão. Na literatura (Storey, 2011; Kuny, 2003, Doelker, 1993), os valores encontrados de “yield pressure” para diferentes tipos de Celulose Microcristalina variam de 30 MPa até aproximadamente 100 MPa, o que corrobora o valor deste trabalho. Por outro lado, valores altos para  $P_y$  indicam deformação do tipo elástica ou quebradiça. É conhecido que o Amido 1500 apresenta propriedades compressoriais do tipo elástica, isto é, valores de  $P_y$  maiores que os encontrados para a deformação plástica. O valor de  $P_y$  encontrado nesse trabalho ( $90.9 \pm 5.8$  MPa), para o Amido 1500, está de acordo com valores encontrados na literatura (Storey, 2011, Salbu et al., 2010, Dressler et al., 2001), considerando-se o desvio experimental. A  $\alpha$ -Lactose monohidratada é conhecida na literatura como tendo perfil compressional quebradiço (Storey, 2011, Gohel, 2005), isto é, um compacto é produzido após fragmentação das partículas. Analisando-se o valor de  $P_y$  deste trabalho ( $204.1 \pm 16.6$  MPa), com dados da literatura (Dressler et al., 2001), verifica-se concordância, dentro do desvio experimental.

Tabela 4. Valores obtidos do ajuste da função de Heckel (1961-a, 1961-b) aos dados experimentais, para as substâncias puras. A pressão máxima de compactação foi de 220 MPa e usou-se na análise o intervalo de pressões compreendido entre 20 a 100 MPa.

Parâmetros	Amido 1500	Celulose Microcristalina	$\alpha$ -Lactose
A	$0.89 \pm 0.03$	$0.81 \pm 0.05$	$1.12 \pm 0.05$
K (MPa <sup>-1</sup> )	$0.011 \pm 0.0007$	$0.018 \pm 0.001$	$0.0049 \pm 0.0004$
$P_y$ (MPa)	$90.9 \pm 5.8$	$55.5 \pm 3.1$	$204.1 \pm 16.6$

A Figura 11 mostra em um único gráfico o perfil compressional das três substâncias puras analisadas, junto com as retas obtidas do ajuste de Heckel. Foram excluídas as fases de descompressão, a fim de facilitar a visualização e a tendência seguida pelos dados experimentais.

Tendo em vista os dados apresentados na Tabela 4, mais as informações contidas na Figura 11, pode-se afirmar que a MCU produz perfis compressoriais diferentes, dependendo das características físico-químicas da substância em estudo. Esses resultados, de certa forma, validam a MCU para o uso na obtenção de perfis compressoriais, de substâncias de interesse da indústria farmacêutica.

## CONCLUSÕES

Foi projetada e construída uma máquina de compressão instrumentada, de baixo custo, de fácil operação e que fornece resultados rápidos e precisos, sobre os processos físico-químicos envolvidos na produção de comprimidos. O equipamento denominado Máquina de Compressão da Uniso (MCU) foi testado usando-se uma formulação

experimental contendo o fármaco modelo Cloridrato de Venlafaxina, mais três substâncias puras: Amido 1500 Pregelatinizado, Celulose Microcristalina e  $\alpha$ -Lactose monohidratada, produtos estes, largamente utilizados pela indústria farmacêutica. Os primeiros testes conduzidos com a MCU mostram resultados consistentes quando comparados com a literatura. Os dados obtidos foram testados segundo os modelos propostos por Walker e Heckel, como forma de mostrar como as informações oriundas de uma máquina de compressão instrumentada, podem ser usadas para se obter parâmetros físico-químicos, que tipificam a formulação em análise. Os resultados encontrados para o “yield pressure” das substâncias puras analisadas, estão em perfeito acordo com os valores encontrados na literatura, mostrando que é possível distinguir os diferentes mecanismos de deformação seguidos por estas substâncias, ou seja, o Amido 1500 apresenta deformação do tipo elástica, a Celulose Microcristalina apresenta deformação do tipo plástica enquanto a  $\alpha$ -Lactose monohidratada se deforma por fragmentação. O funcionamento da MCU ficou acima das expectativas devido ao baixo custo do projeto. O custo total da MCU, considerando-se o valor aproximado dos seguintes itens: transdutor de força de 10 tf, transdutor de deslocamento, conversor analógico-digital e prensa manual foi de aproximadamente R\$ 10.000,00. Este trabalho mostra que é possível, com recursos reduzidos, construir equipamentos relativamente sofisticados, para o uso no estudo de processos físico-químicos envolvidos na densificação de formas farmacêuticas.

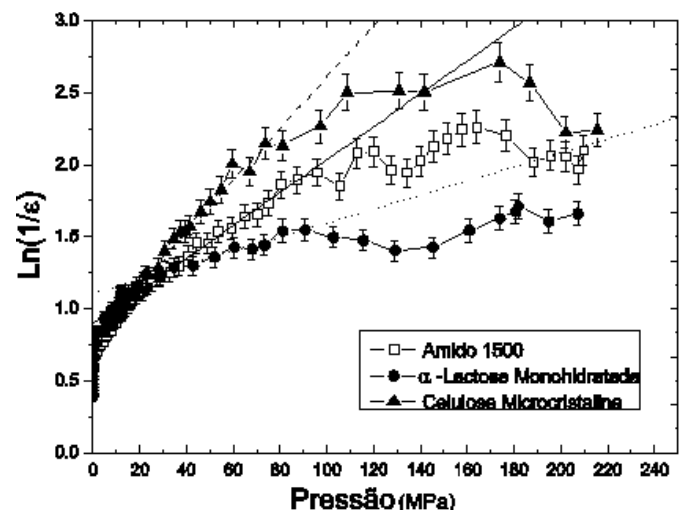


Figura 11. Análise de Heckel para as substâncias puras: Amido 1500, Celulose Microcristalina e  $\alpha$ -Lactose monohidratada. As linhas tracejada, sólida e ponto mostram os ajustes de Heckel para a Celulose Microcristalina, Amido 1500 e  $\alpha$ -Lactose monohidratada, respectivamente.

## REFERÊNCIAS

ALDERBORN, G. & NYSTRÖM, C. Pharmaceutical Powder Compaction Technology, New York NY: Marcel Dekker, 1996.

ANGIOLUCCI, T. Estudo de propriedades físico-químicas envolvidas no processo de densificação de comprimidos contendo zidovudina. 2010. 85p. Dissertação de Mestrado - Universidade de Sorocaba, Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas. Disponível em:

<[http://farmacia.uniso.br/prod\\_discente/2010/Tatiane\\_Angolucci.asp](http://farmacia.uniso.br/prod_discente/2010/Tatiane_Angolucci.asp)>. Acesso em 21 set. 2011.

ARMSTRONG, N.A. & BLUNDELL, L.P. The effect of machine speed on the compaction of some directly compressible tablet diluents. *J. Pharm. Pharmacol.* 37: 9-13, 1985.

BELDA, P.M. & MIELCK, J.B. The tableting machine as an analytical instrument: qualification of the tableting machine and the instrumentation with respect to the determination of punch separation and validation of the calibration procedures. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 47(3): 231-245, 1999.

ÇELIK, M. Overview of compaction data analysis techniques. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 18(6): 767-810, 1992.

DAVID, S.T. & AUGSBURGER, L.L. Plastic flow during compression of directly compressible fillers and its effect on tablet strength. *J. Pharm. Sci.* 66: 155-159, 1997.

DOELKER, E. Comparative compaction properties of various microcrystalline Cellulose type and Generic Products. *Drug. Dev. Ind. Pharm.* 19(17): 2399-2471, 1993.

DRESSLER, J.A.; WAGNER, K.G.; WAHL, M.A., et al. Comparison of incremental and inductive displacement transducers on an eccentric tablet press. *Pharm. Ind.* 63: 886-893, 2001.

FÜHRER, C. & PARMENTIER, W. Zur thermodynamik der tablettierung. *Acta Pharm. Technol.* 23: 205-213, 1997.

GOHEL, M.C. A review of co-processed directly compressible excipients. *J. Phar.Sci.* 8(1):76-93, 2005.

HECKEL, R.W. An analysis of powder compaction phenomena. *Trans. Metall. Soc.* 221: 1001-1008, 1961-a.

HECKEL, R.W. Density-pressure relationships in powder compaction. *Trans. Metall. Soc.* 221: 671-675, 1961-b.

HERSEY, J. A. & REES, J. Deformation of particles during briquetting. *Proceedings of the 2nd Particle Size Conf., Society for Analytical Chemistry, Bradford, 1970.*

HIESTAND, E.N.; WELLS, J.L.; PEOT, C.B. et al. Physical process of tableting. *J. Pharm. Sci.* 66: 510-519, 1977.

HIGUCHI, T.; NELSON, E. & BUSSE, L.W. The physics of tablet compaction 3: design and construction of an instrumented tableting machine. *J. Am. Pharm. Assoc.* 43(6): 344-348, 1954.

JERZEWSKI, R.L. & RUDNIC, E.M. The development of a low-cost intelligent tablet compression monitor using a personal computer. *Pharm. Tech. Sep.*, 32-41, 1986.

KNOECHEL, E.L.; ROSS, H.E. & SPERRY, C.C. 1966. Measurement of force within a tableting machine. *US Patent 3(255): 716.*

KNOECHEL, E.L.; SPERRY, C.C. & ROSS, H.E. Instrumented rotary tablet machines 1: design, construction, and performance as pharmaceutical research and development tools. *J. Pharm. Sci.* 56(1): 109-115, 1967-a.

KNOECHEL, E.L.; SPERRY, C.C. & LINTNER, C.J. Instrumented rotary tablet machines 2: evaluation and typical applications in pharmaceutical research development and production studies. *J. Pharm. Sci.* 56(1):116-130, 1967-b.

KRUMME, M.; SCHWABE, L. & FRÖMMING, K. Development of computerized procedures for the characterisation of the tableting properties with eccentric machines: extended Heckel analysis. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*49: 275-286, 2000.

KUNY, T. & LEUENBERGER, H. Compression behavior of the enzyme  $\beta$ -galactosidase and its mixture with with microcrystalline cellulose. *Int. J. Pharm.* 260(1): 137-147, 2003.

MAARSCHALK, K.; VANDER V. & BOLHUIS, G.K. Aprimoramento das propriedades de materiais para compressão direta. *Pharm. Tech. Br.* 3(4-8): 17-25, 1999.

MULLER F.X. & AUGSBURGER L.L. The role of the displacement-time waveform in the determination of Heckel behavior under dynamic conditions in a compaction simulator and a fully Instrumented rotary tablet machine. *J. Pharm. Pharmacol.* 46: 468-475, 1994.

NATIONAL INSTRUMENTS. Product information: What is NI Labview? Disponível em: <<http://www.ni.com/labview>>. Acesso em 21 set. 2011.

NELSON, E.; NAQVI, S.M.; BUSSE, L.W. et al. Physics of tablet compression IV: relationship of ejection, and upper and lower punch forces during compressional process. *J. Am. Pharm. Assoc.* 43(10): 596-602, 1954.

NYSTRÖM, C.; ALDERBORN, G.; DUBERG, M. et al. Bonding surface area and bonding mechanism - two important factors for the understanding of powder compactability. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 19: 2143-2196, 1993.

OLIVEIRA JR., J.M.; ANDRÉO F., N.; CHAUD, M.V. et al. Projeto e construção de um picnômetro a ar para caracterização de insumos e produtos farmacêuticos. *Quím. Nova.* 33(6): 1384-1388, 2010-a.

OLIVEIRA JR., J.M.; ANDRÉO F., N.; CHAUD, M.V. et al. Porosity measurement of solid pharmaceutical dosage forms by gamma-ray transmission. *Appl. Radiat. Isot.* 68:2223-2228, 2010-b.

SANTOS, H.M.M.; VEIGA, F.J.B.; PINA, E.M.S.T. et al. Obtenção de pellets por extrusão e esferonização farmacêutica. parte: II: avaliação das características físicas

- de pellets. *Rev. Bras. de C. Farm.* 42(3): 309-318, 2006.
- SALBU, L.; BAUER-BRANDL, A. & THO, I. Direct compression behavior of low- and high-methoxylated pectins. *AAPS PharmSciTech*, 11(1): 18-26, 2010
- SOARES, L.A.L. & PETROVICK, P.R. Física da Compressão. *Caderno de Farmácia.* 15(2): 65-79, 1999.
- SONNERGAARD, J. M. A critical evaluation of the Heckel equation. *Int. J. Pharm.* 193: 63-71, 1999.
- STOREY, R. A & YMÉN, I. *Solid State Characterization of Pharmaceuticals.* United Kingdom, John Wiley & Sons Ltd., 2011.
- VACHON, M.G. & CHULIA, D. The use of energy indices in estimating powder compaction functionality of mixtures in pharmaceutical tableting. *Int. J. Pharm.* 177(2): 183-200, 1999.
- VOGEL, P.J. & SCHMIDT, P.C. Force-time curves of a modern rotary tablet machine II. Influence of compression force and tableting speed on the deformation mechanisms of Pharmaceutical Substances. *Drug. Dev. Ind. Pharm.* 19: 1917-1930, 1993.
- WALTER, J.T. & AUGSBURGER, L.L. A computerized force-displacement instrumentation system for a rotary press. *Pharm. Tech.* 10(2): 26-34, 1986.
- WALKER, E.E. The properties of powders VI: the compressibility of powders. *Trans. Faraday Soc.* 19: 73-82, 1923.
- WRAY, P.E. The Physics of Tablet Compaction Revisited. *Drug. Dev. Ind. Pharm.* 18: 627-658, 1992.
- ZEISS, J.C.; BECK, B. & PATEL, K. Development of a monitoring system for an instrumented rotary tablet press. *Pharm. Tech.* Aug., 60-67, 1986.
- YLIRUUSI, J.K.; MERKKU, P.; HELLÉN, L. et al. A new method to evaluate the elastic behavior of tablet during compression. *Drug. Dev. Ind. Pharm.* 23: 63-68, 1997.