

AVALIAÇÃO DA INFLUÊNCIA DE DIFERENTES DILUENTES SOBRE OS PARÂMETROS DE RESISTÊNCIA FÍSICA E DESINTEGRAÇÃO DE COMPRIMIDOS DE IBUPROFENO OBTIDOS POR COMPRESSÃO DIRETA

MILENA SALVADOR¹
JULIANA CESCONETTO DOS SANTOS¹
ÉRICA CRISTINA DE SOUZA SOARES¹
PATRÍCIA DE OLIVEIRA FRANÇA²

1. Acadêmicas do Curso de Farmácia, Faculdade Brasileira, UNIVIX. Rua José Alves, 301, CEP: 29.075-080, Goiabeiras, Vitória, ES.
2. Especialista em Farmácia Industrial e Mestre em Fármaco e Medicamentos. Docente do Curso de Farmácia da Faculdade Brasileira, UNIVIX, Vitória, ES.

Autor responsável: M. Salvador. E-mail: milena.salvador@hotmail.com

INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas, têm-se estudado outras vias de administração de fármacos, mas a via oral continua sendo a preferencial. Dentre as formas farmacêuticas administradas pela via oral, as sólidas, sobretudo os comprimidos destacam-se por serem as mais utilizadas permitindo maior precisão de dose e menor variabilidade no conteúdo (SANCHEZ & BUELGA, 2001). Apresentando vantagens como, a estabilidade química e física da forma farmacêutica, alta produtividade pela demanda por meio de procedimentos de produção inseridos em um sistema de controle de qualidade (FERRAZ, 1993). A compressão direta é uma técnica muito utilizada na manufatura de comprimidos e sua utilização tem aumentado muito nos últimos anos (PRISTA et al., 1995). A produção de comprimidos ocorre por meio de compressão mecânica de material granular ou de misturas de pós contendo um ou mais princípios ativos adicionados de excipientes (SANCHEZ & BUELGA, 2001), sem que ocorra à modificação física dos materiais, como acontece na granulação via úmida ou seca (LIRA, 2004). A compressão direta envolve três estágios: a pesagem dos pós que compõem a formulação, a mistura destes e a compressão (PRISTA et al., 1995).

O sucesso do desenvolvimento e planejamento de um comprimido obtido por compressão direta se dá, principalmente, pela correta escolha dos excipientes (WU et al., 2001). Os comprimidos apresentam em sua formulação, um grande número de excipientes adicionados a fim

de garantir que a compressão seja obtida com qualidade especificada (ALDERBORN, 2005). Como os excipientes são apenas misturados a seco antes da compressão direta, é fundamental que apresentem qualidade para atender aos requisitos de peso médio, ângulo de repouso, friabilidade, dureza e desintegração (ALDERBORN, 2005), ser quimicamente inerte para que não haja interação com outras substâncias; apresentar bom fluxo para atender às especificações de uniformidade de conteúdo; possuir boas propriedades biofarmacêuticas (como ser hidrossolúvel ou hidrófilo); apresentar adequada característica de desintegração; serem estáveis para atender ao prazo de validade estabelecido e atóxico para conciliar os requerimentos regulatórios (EISSENS et al., 2002). Considerando todos estes aspectos, pode-se afirmar que os excipientes farmacêuticos adicionados ao processo de fabricação garantem à mistura no processo de compressão características físicas e mecânicas adequadas proporcionando como resultado comprimidos aceitáveis (SANCHEZ & BUELGA, 2001; ALDERBORN, 2005). É de extrema importância na avaliação da forma farmacêutica comprimido, as análises de suas características físicas, consideradas ferramentas indispensáveis no sucesso de sua produção.

O presente trabalho objetivou avaliar a influência de diferentes diluentes sobre os parâmetros de resistência física e desintegração de comprimidos obtidos por compressão direta tendo o ibuprofeno como fármaco modelo.

O ibuprofeno é um antiinflamatório não esteróide (AINE) derivado do ácido fenilpropionico (KATZUNG,

2005), considerado bastante seguro e superior em muitos aspectos a outros AINES. O fármaco é comercializado no mundo inteiro, principalmente sob a forma de comprimido, podendo ser manufaturado em outras formas farmacêuticas (MARTINDALE, 1989). É considerado um analgésico e antipirético de primeira escolha, sendo indicado nos casos de dor leve e dor moderada de ocorrência pós-traumática e quadros febris, tanto em adultos como em crianças (VILLALVA-ROJAS et al., 2007).

MATERIAL E MÉTODOS

MATERIAL

Ibuprofeno p.a – (All Chemistry do Brasil); Aerosil® (dióxido de silício coloidal) malha 200 – (Henrifarma); Estearato de magnésio – (All Chemistry do Brasil); Celulose Microcristalina (CMC) PH 101 e PH 102 – (Natura Pharma); Lactose malha 200. – (All Chemistry do Brasil); Manitol – (Nuclear).

EQUIPAMENTOS

Balança analítica, modelo AG 200 – (Gehaka); Balança semi-analítica, modelo BG 1000 e BG 440 – (Gehaka); Máquina de comprimir – (FELLC); Tamis malha 20 – (Bronzenox); Durômetro, modelo 298 – (Nova Ética); Paquímetro – (CESCORF); Friabilômetro, modelo 300 – (Nova Ética); Desintegrador, modelo 301 – AC – (Nova Ética).

MÉTODOS

3.1 Produção das Formulações

As formulações de comprimidos de ibuprofeno 200 mg foram desenvolvidas aplicando-se no seu planejamento, o projeto fatorial fracionado. Este método permite selecionar, a partir de uma série de excipientes previamente escolhidos, quais formulações devem ser produzidas (BOLTON, 1990). Os fatores incidiram sobre quatro excipientes: mistura lactose/celulose microcristalina (CMC) PH 102 (25:75), manitol, celulose microcristalina PH 101, celulose microcristalina (CMC) PH 102. Utilizando-se dois níveis, mínimo e máximo, o que resultou em oito formulações de comprimidos de ibuprofeno 200 mg, conforme demonstram as tabelas 1, 2, 3 e 4. As formulações foram designadas por: F1, F2, F3, F4, F5, F6, F7 e F8. Foram produzidos para cada formulação um lote de 500 comprimidos brancos, circulares, planos e com peso médio teórico de 418,20 mg.

Tabela 1. Planejamento estatístico das formulações de ibuprofeno 200 mg empregando projeto fatorial, em 2 níveis (+, -) e 4 variáveis (X1, X2, X3, X4).

Fatores		-	+
X1	Lactose/Celulose Microcristalina PH 102 (25:75)	0%	50,20%
X2	Manitol	0%	50,20%
X3	Celulose Microcristalina PH 101	0%	50,20%
X4	Celulose Microcristalina PH 102	0%	50,20%

Tabela 2. Desenho das formulações de comprimidos de ibuprofeno de 200 mg pelo projeto fatorial fracionado.

	Excipientes das Formulações			
	(X1) Lactose/Celulose Microcristalina PH 102 (25:75)	(X2) Manitol	(X3) Celulose Microcristalina PH 101	(X4) Celulose Microcristalina PH 102
F1	-	-	-	+
F2	+	-	-	+
F3	-	+	-	+
F4	+	+	-	+
F5	-	-	+	-
F6	+	-	+	-
F7	-	+	+	-
F8	+	+	+	-

Tabela 3. Formulações (1 a 4) de ibuprofeno 200 mg obtidas a partir do projeto fatorial.

Fármaco e Excipientes	F1	F2	F3	F4
Ibuprofeno (Fármaco)	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg
Estearato de magnésio (Lubrificante)	1,00%	1,00%	1,00%	1,00%
Aerosil® (Lubrificante)	1,00%	1,00%	1,00%	1,00%
CMC PH 102 (Diluyente)	210 mg	105 mg	105 mg	70 mg
Manitol (Diluyente)	0	0	105 mg	70 mg
CMC PH 101 (Diluyente)	0	0	0	0
Lactose/celulose PH 102 (Diluyente)	0	105mg	0	70 mg

Peso médio teórico dos comprimidos = 418,20 mg

Tabela 4. Formulações (5 a 8) de ibuprofeno 200 mg obtidas a partir do projeto fatorial

Fármaco e Excipientes	F5	F6	F7	F8
Ibuprofeno (Fármaco)	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg
Estearato de magnésio (Lubrificante)	1,00%	1,00%	1,00%	1,00%
Aerosil® (Lubrificante)	1,00%	1,00%	1,00%	1,00%
CMC PH 102 (Diluyente)	0	0	0	0
Manitol (Diluyente)	0	0	105 mg	70 mg
CMC PH 101 (Diluyente)	210 mg	105 mg	105 mg	70 mg
Lactose/celulose PH 102 (Diluyente)	0	105 mg	0	70 mg

Peso médio teórico dos comprimidos = 418,20 mg

COMPRESSÃO DIRETA

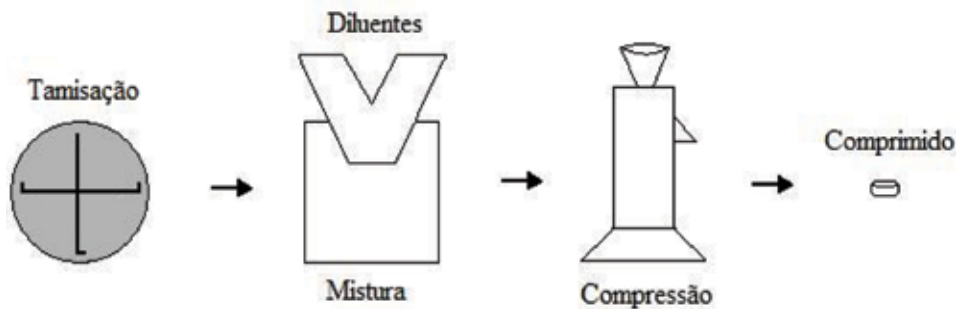


Figura 1. Metodologia de preparo dos comprimidos de Ibuprofeno 200 mg por compressão direta.

O processo de manipulação destas formulações consistiu nas seguintes etapas (figura 1): pesagem individual dos componentes das fórmulas, tamisação manual (tamis malha 0,840 mm) para uniformização do tamanho das partículas dos pós, mistura dos pós manualmente para completa homogeneização dos componentes e finalmente a compressão direta dos comprimidos em máquina rotativa para a compressão, usando punção 11 mm. Depois de serem preparados, os comprimidos foram acondicionados em sacolas plásticas identificadas para uma posterior análise.

3.2 Determinação do ângulo estático de repouso

O ângulo de repouso das misturas de excipientes e fármaco foi determinado segundo o método descrito por Prista et al., (1995) e Lachmann et al., (2001). O equipamento utilizado constituiu-se de uma base horizontal, com um suporte fixo, com adaptador para funil e um funil. Foi determinada a altura do cone formado pelo empilhamento do pó que passou através do funil, conforme a figura 2.

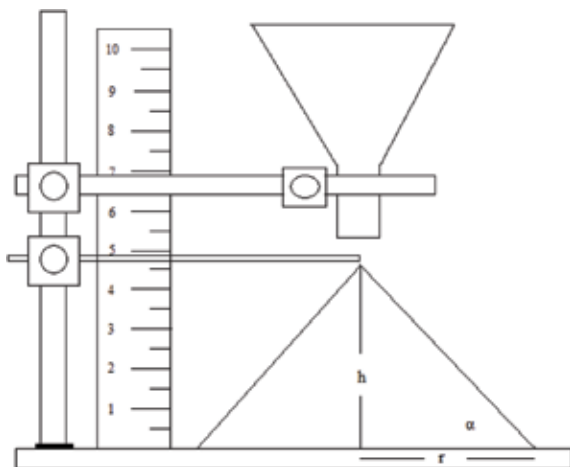


Figura 2. Aparelho para determinação do ângulo de repouso segundo Prista et al., (1995).

O ensaio foi realizado em triplicata, utilizando-se 20 g de pó do fármaco e de cada formulação, ao qual foram vertidos através do funil formando um cone. A relação trigonométrica entre a altura (h) e o raio (r) é a tangente do ângulo (α) que é determinada pela função inversa da tangente. A tangente do ângulo de repouso foi dada por $\text{tg } \alpha = h/r$, onde α é o ângulo de repouso, h altura e r o raio do cone.

3.3 Determinação da densidade aparente

Para encontrar a densidade aparente das fórmulas e do fármaco, foram pesados 30 g da mistura e do fármaco, utilizando uma proveta de 100 ml, onde foi realizada a compactação vertical manual, submetendo o pó a 100 batidas ritmadas dentro da proveta, a fim de comprimi-lo. A relação massa pesada e volume lido na proveta foram calculados (CURY et al., 2007).

3.4 Análise física dos comprimidos de Ibuprofeno 200 mg.

3.4.1 Determinação da aparência e das dimensões

Os comprimidos foram avaliados quanto aos aspectos visuais de superfície e suas dimensões determinadas, os resultados expressam a média de 10 determinações.

3.4.2 Determinação do peso médio

Utilizando uma balança analítica, foram pesados individualmente 20 comprimidos de cada formulação realizada e determinada a média das pesagens individuais, o desvio padrão e o coeficiente de variação de cada uma das amostras, de acordo com a metodologia descrita na Farmacopéia Brasileira 4ª ed. (1988).

3.4.3 Determinação da dureza

O teste de dureza consistiu na medição da resistência ao esmagamento ou a ruptura sob pressão radial dos comprimidos das formulações F1, F2, F3, F4, F5, F6, F7 e F8 empregando-se o durômetro manual. Os dados de valores de dureza representam a média de 10 determinações, com os desvios padrão com intervalo de confiança (IC) 95% (Farmacopéia Brasileira 4^a ed., 1988).

3.4.4 Determinação da friabilidade

Seguindo a metodologia da Farmacopéia Brasileira 4^a ed. (1988), pesaram-se exatamente 20 comprimidos de cada formulação obtida que foram introduzidos no cilindro de acrílico do friabilômetro. A análise foi ajustada para 100 rotações ao fim de 5 minutos. Após o fim do tempo do ensaio, foram removidos os resíduos de pó da superfície dos comprimidos, e os mesmos foram pesados novamente, e determinado a percentagem de perda de pó.

3.4.5 Determinação do tempo de desintegração

Na realização do ensaio de desintegração foi utilizado aparelho de desintegração de comprimidos e cápsulas constituído por três cestas, e em cada cesta foram acondicionados seis comprimidos de cada formulação. Utilizado como líquido de imersão água a temperatura de aproximadamente 37° C. O tempo de ensaio utilizado foi de 30 minutos, período no quais os comprimidos deveriam estar totalmente desintegrados, conforme descrito na Farmacopéia Brasileira 4^a ed. (1988).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados das determinações do ângulo de repouso e densidade aparente dos pós são demonstrados na tabela 5. Os valores de ângulo de repouso determinado para as oito formulações desenvolvidas (F1, F2, F3, F4, F5, F6, F7 e F8) mostrou-se inferior a 30° para todas.

Pós com ângulo estático de repouso inferior ou igual a 30° possuem boas propriedades de fluxo. O conhecimento do ângulo de repouso de um pó ou de uma mistura de pós contribui para avaliar a dificuldade apresentada pelos pós em fluírem livremente através de orifícios e reflete a resistência ao movimento das partículas do pó, o que é dependente da força de fricção entre elas (PRISTA et al., 2005). As propriedades de fluxo de uma mistura de materiais não podem ser determinadas com base nas respectivas propriedades individuais de cada componente da formulação. Assim uma mistura composta de um excipiente com 1% de substância ativa não apresenta 99% do

Tabela 5. Resultados das determinações de ângulo de repouso e densidade aparente.

	Ângulo de repouso (°)	Densidade aparente (g/ml)
Ibuprofeno	58	0,550
F1	21	0,600
F2	22	0,454
F3	24	0,594
F4	26	0,666
F5	24	0,612
F6	22	0,638
F7	21	0,714
F8	28	0,667

comportamento de fluxo do excipiente somado a 1% correspondente ao ativo. Sabe-se que o fluxo do pó durante a fabricação define a qualidade do produto em termos de seu peso e uniformidade de conteúdo (PRESCOTT & BARNUM, 2000). Os valores obtidos para densidade aparente das misturas de pós das oito formulações desenvolvidas caracterizam estas misturas como pós de densidade adequada, garantindo o fluxo para as formulações testadas e possibilitando sua obtenção por compressão direta. Viana e colaboradores (2006) demonstraram em trabalho de desenvolvimento de comprimidos de efavirenz que densidades aparentes baixas calculadas para este fármaco, em torno de 0,389 g/ml, representavam pó de fluxo ruim o que inviabilizou sua produção por compressão direta.

Segundo Aulton (2005), afirma que processos de *capping*, laminação ou rachaduras são fenômenos frequentes em processos de compressão direta. Onde os comprimidos produzidos apresentaram bordas e superfícies lisas e brilhantes (Figura 3), não ocorreu nenhum desprendimento



Figura 3. Foto dos comprimidos de Ibuprofeno 200 mg produzidos por compressão direta.

da parte superior dos comprimidos (*capping*), nem tão pouco laminação ou rachaduras.

Os comprimidos apresentaram 11 mm de diâmetro e espessura variando de 4,80 a 6,00 mm (figura 4 e tabela 6).

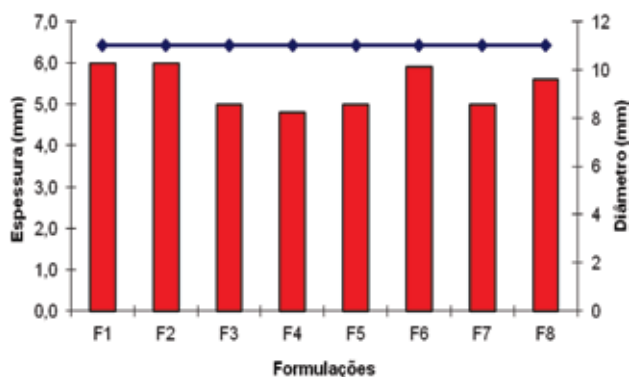


Figura 4. Valores de espessura (mm) e diâmetro (mm) das formulações F1, F2, F3, F4, F5, F6, F7 e F8.

O peso médio dos comprimidos ficou entre 411,60 mg e 434,10 mg. O maior valor de coeficiente de variação foi de 2,64% para a formulação F2 e o menor valor foi de 0,91% para F5 (tabela 6). Os resultados do ensaio de peso médio dos comprimidos de ibuprofeno foram satisfatórios demonstrando, que as formulações estão de acordo com as especificações farmacopeicas. A variação aceitável de peso médio para os comprimidos com mais de 250 mg é de $\pm 5\%$, visto que seu peso médio teórico é de 418,20 mg, os comprimidos devem possuir variação de 397,30 mg a 439,10 mg conforme preconiza a Farmacopéia Brasileira 4ª ed. (1988). Variações na qualidade de pó que preenchem a matriz irão gerar comprimidos com peso pouco

uniforme implicando em uma variação de peso médio (PRISTA et al., 1995; LACHMAN et al., 2001).

De acordo com os resultados do teste de dureza demonstrados na tabela 7 os comprimidos de todas as formulações propostas obtiveram valores de dureza maiores que 3 kgf, desta forma, estando em conformidade com os critérios da Farmacopéia Brasileira 4ª ed. (1988). Os valores se situaram entre 4 a 6 Kgf, demonstrando que os comprimidos são macios, com exceção dos da formulação F5 que tiveram dureza 7,05 Kgf. Os valores de dureza dos comprimidos com os desvios padrão com intervalo de confiança (IC) 95% estão ilustrados na figura 5.

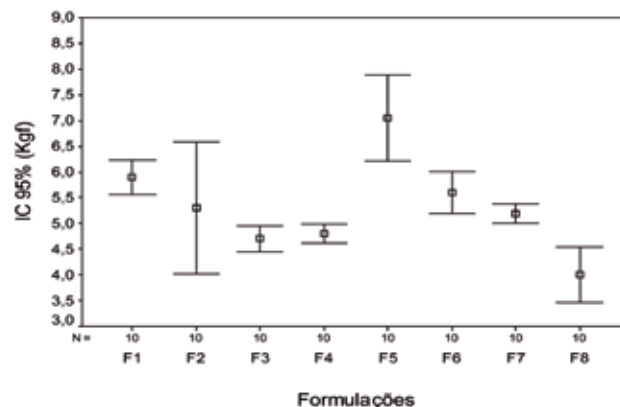


Figura 5. Valores de dureza dos comprimidos, por formulações com intervalo de confiança (IC) 95%.

Este valor de 7,05 Kgf caracteriza um comprimido duro, possivelmente devido a variação na força de compressão exercida e o uso da celulose microcristalina PH 101 como único diluente. Segundo Wu e colaboradores (2001), por suas características de excelente compacta-

Tabela 6. Resultados das determinações de peso médio, diâmetro e espessura para os comprimidos de ibuprofeno obtidos a partir das formulações desenvolvidas.

Formulação	Peso médio (mg) n=20	CV(%)*	Diâmetro (mm) n= 10	Espessura (mm) n=10
F1	431,7	1,16	11,00	6,00
F2	425,3	2,64	11,00	6,00
F3	434,1	1,96	11,00	5,00
F4	425,4	2,30	11,00	4,80
F5	411,6	0,91	11,00	5,00
F6	428,3	1,90	11,00	5,90
F7	422,1	2,56	11,00	5,00
F8	413,9	2,46	11,00	5,60

* CV = Coeficiente de Variação

ção, boa fluidez e habilidade de desintegração, a celulose microcristalina é um dos excipientes mais utilizados nas formulações de comprimidos obtidos por compressão direta. Embora a celulose microcristalina possa ser utilizada em todos os métodos de produção de comprimidos, apresenta maior eficácia na compressão direta. Os parâmetros que favorecem a elevada compactação da celulose microcristalina são a alta ductilidade (deformação plástica), baixa fragilidade (propensão à fragmentação) baixa elasticidade (deformação reversível), alta viscoelasticidade (comportamento tempo dependente). O conteúdo de umidade é um parâmetro importante para as características mecânicas da celulose microcristalina, alterando-se o seu conteúdo de umidade pode alterar-se, por exemplo, sua compressibilidade (DOELKER, 1993).

Ferrero e colaboradores (1997) observaram que a dureza é dependente da pressão aplicada durante a compressão. Terashita e Imamura (2002), também verificam que a força de compressão aplicada durante a produção de comprimidos de paracetamol por compressão direta, influencia diretamente os valores de dureza e friabilidade. Como os comprimidos foram produzidos em máquina compressora sem controle eletrônico de pressão, pode ter havido diferença na pressão aplicada em cada ciclo de compressão, estes fatores explicam os altos coeficientes de variação nos valores de dureza demonstrados na tabela 7 e figura 5.

A farmacopéia Brasileira 4ª ed. (1988) determina o limite máximo de 1,5% para a friabilidade. No que diz respeito aos valores de friabilidade mostrados na tabela 7 pode-se verificar que todas as oito formulações apresentam-se dentro destas especificações. A friabilidade fornece indicações úteis quando à resistência ao desgaste por atrito dos comprimidos nas operações de embalagem e transporte ou outras operações tecnológicas, como no re-

vestimento. De maneira geral, a friabilidade é um indicador da compactação do material além de ser condicionante da aceitação da forma farmacêutica pelo consumidor (PRISTA et al., 1995). Observou-se que a formulação F8 foi a que conduziu a comprimidos de menor valor de dureza e a F4 a de maior valor de friabilidade, em ambas percebe-se a presença da lactose na mistura diluente e também do manitol, sendo as únicas formulações constituídas por mistura terciária de diluentes (tabelas 3 e 4). Doelker (1993) verificou que, aumentando-se a proporção de lactose em relação à CMC em presença de estearato de magnésio, ocorre uma diminuição na dureza e este efeito é acentuado pelo tempo de mistura. Isto se deve ao fato da lactose se encontrar na categoria de materiais frágeis, quebradiços, que fragmentam com a compactação e que, geralmente, confere diminuição da dureza dos comprimidos e diminuição de sua resistência à fragmentação. Baracat e colaboradores (2001) por sua vez, demonstraram em suas formulações que a presença do manitol, propiciou aumento significativo na friabilidade e diminuição dos valores de dureza dos comprimidos. A Farmacopéia Brasileira 4ª ed. (1988) preconiza que o tempo limite para a desintegração de comprimidos de liberação convencional deve ser inferior a 30 minutos. Sendo assim no teste de desintegração, todas as formulações apresentaram-se dentro do limite estabelecido com exceção da formulação F5 que apresentou tempo superior a 30 minutos (30 minutos e três segundos) sendo também a de maior dureza, 7,05 Kgf (tabela 7) enquanto as formulações F3, F4 e F8 apresentaram um tempo de desintegração menor, quando comparadas à F1, F2, F6 e F7. Pela figura 6 observou-se ainda que os maiores valores de friabilidade conduziram a menores tempos de desintegração, o que é perfeitamente coerente já que comprimidos mais friáveis em geral são mais porosos.

Tabela 7. Resultados das determinações de dureza, friabilidade e desintegração para os comprimidos de ibuprofeno obtidos a partir das formulações desenvolvidas.

Formulação	Dureza média (kgf) n=10	CV*	Friabilidade (%) n=20	Desintegração (min) n=6
F1	5,90	7,79	0,12	4,28
F2	5,30	33,93	0,24	9,67
F3	4,70	7,44	0,37	2,00
F4	4,80	5,38	0,96	2,80
F5	7,05	16,53	0,05	30,05
F6	5,60	10,14	0,14	4,95
F7	5,20	4,97	0,25	4,95
F8	4,00	18,63	0,48	2,67

* CV = Coeficiente de Variação

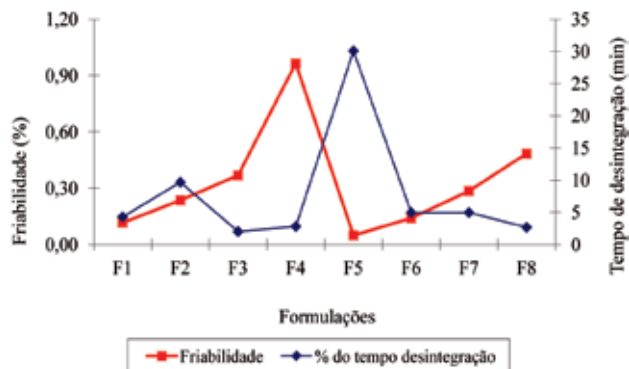


Figura 6. Relação entre os valores de friabilidade e tempo de desintegração para os comprimidos das diversas formulações.

Ao analisar os excipientes utilizados para a formulação F5, verifica-se que sua constituição difere-se das outras formulações por apresentar somente em sua fórmula a CMC PH 101, demonstrando que a utilização deste excipiente proporciona maior tempo de desintegração e dureza.

As formulações F1, F6 e F7 são as que reúnem conjuntamente os melhores parâmetros de friabilidade, dureza e desintegração, e são as formulações que não possuem lactose em sua composição. A F1 possui somente CMC PH 102, a F6 mistura binária da CMC PH 101 e 102 e a F7 mistura binária de manitol e CMC PH 101. Medina e Kumar (2006) em trabalho científico concluíram que os pós de Celulose II apresentam potencial para serem utilizados para exercer ao mesmo tempo as funções de diluente, aglutinante e desintegrante em formulações para compressão direta. As formulações propostas neste trabalho possibilitaram a obtenção de comprimidos de ibuprofeno 200 mg por compressão direta com parâmetros adequados de dureza, friabilidade e desintegração apenas empregando diluentes e lubrificantes sem a inclusão de desintegrantes específicos. Somente a formulação F5 que contém CMC PH 101 não propiciou a adequada desintegração. Neste caso sendo necessária a adição de um desintegrante para melhorar este parâmetro.

CONCLUSÕES

O projeto fatorial fracionado foi utilizado para a obtenção de comprimidos de ibuprofeno 200 mg resultando em oito formulações diferentes, onde os excipientes lactose, manitol, celulose microcristalina PH 101 e PH 102 foram selecionados como diluentes de propriedades desintegrantes das mesmas formulações. Os ângulos de repouso das misturas excipientes e fármaco foram adequados para permitir um bom fluxo de escoamento o que de-

terminou a produção de comprimidos com peso dentro das especificações farmacopeicas. Os excipientes selecionados permitiram a obtenção de comprimidos por compressão direta com parâmetros satisfatórios de dureza, friabilidade e desintegração atendendo as especificações da Farmacopéia Brasileira 4ª ed. (1988). No entanto, a formulação F5 não atendeu o preconizado para o ensaio de desintegração de 30 minutos, o que sugere que a presença da celulose microcristalina PH 101 como único diluente é a responsável pelo maior tempo gasto na desintegração dos comprimidos obtidos a partir desta formulação.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos primeiramente a DEUS por nos conceder sabedoria, paciência para concluirmos esta longa jornada, aos familiares pelo apoio e aos amores pelo incentivo. Agradecemos a Professora Patrícia França pela confiança na realização deste trabalho e agradecemos aos professores Maria Diana Cerqueira Sales e Hamilton Dias Carvalho, da banca examinadora pelas sugestões adicionais ao trabalho.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALDERBORN, G. Comprimidos e Compressão. In: AUTON, M. E. Delineamento de Formas Farmacêuticas. 2. Ed. Porto Alegre: Artmed, 2005. p. 402-443.
- AULTON, M.E., TRAVERS, D.N.; WHITE, P.J.P. Strain recovery of compacts on extended storage. J. Pharm. Pharmacol. London, v.25, suppl., p. 79P – 86P, 1973.
- BARACAT, M. M. ET AL. **Estudo comparativo de excipientes em diferentes técnicas de preparação de comprimidos de clordrato de propranolol.** Semina: Ci. Biol. Saúde, Londrina, v. 22, p. 19-24, 2001.
- BOLTON, S. Pharmaceutical Statistics. Practical and clinical applications. New York: Marcel Dekker, 1990.p. 258-280, 421-452.
- CURY, B. S. F; BUENO, J. H. F; SILVA JÚNIOR, N. P; CASTRO, A. D; GREMIÃO, M. P. D. Influência das propriedades de granulados de lactose nas características físicas dos comprimidos. Rev. Cênc. Frm. Básica. apl;28(1):85-92, 2007.
- DOELKER, E. Comparative compaction properties of various microcrystalline cellulose types and generic products: The application of compaction techniques as prospective functionality tests for tablets excipients. Drug Dev. Ind. Pharm. v.19, 1993.
- EISSENS, A.C., BOLHUIS, G.K.; HINRICHS, W.L.J.; FRIJLINK, H.W. Inulin as filler-binder for tables prepared by direct compaction. Eur. J. Pharm. Sci., Amsterdam, v.15, p.31-38, 2002.
- FARMACOPÉIA brasileira, 4. Ed., São Paulo: Atheneu, 1988. pte. 1.

- FERRAZ, H.G. Comprimidos de Ibuprofeno: Formulação e Avaliação do perfil de dissolução. 1993. Dissertação (Programa de Pós-Graduação em Fármaco e Medicamentos) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo-USP, São Paulo.
- FERRERO, C.; MUÑOZ, N.; VELASCO, M.V. MUÑOZ-RUIZ, R.; JIMÉNEZ-CATELLANOS, R. Disintegrating efficiency of croscarmellose sodium in a direct compression formulation. *Int. J. Pharm.*, Amsterdam, v.147, p.11-21, 1997
- KATZUNG, B.G. Farmacologia básica & clínica. 9. Ed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005. 488p.
- LACHMAN, L.; LIEBERMAN, H. A.; KANIG, J. L. Teoria e prática na indústria farmacêutica. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2001. v. 2, 1517p.
- LIRA, L.M. Avaliação de sistemas nanoparticulados baseados em bentonita sódica purificada como incrementadores de dissolução em comprimidos preparados por granulação úmida e compressão direta. 2004. Dissertação (Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Farmácia, UFRJ, Rio de Janeiro.
- MARTINDALE. The Complete Drug Reference. 32th Ed., London: Pharmaceutical Press, 1999. 319-320p.
- MARTINELLO, T. Desenvolvimento de comprimidos de paracetamol de 500 mg fabricados por compressão direta utilizando o planejamento estatístico de mistura. 2005. Dissertação (Programa de Pós-Graduação em Fármaco e Medicamentos) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo-USP, São Paulo.
- MEDINA, R.; KUMAR, V. Evaluation of cellulose II powders as a potential multifunctional excipient in tablet formulations. *Int. J. Pharm.*, v. 322, p. 31-35, 2006
- PRESCOTT, J.K.; BARNUM R.B. Sobre a fluidez de pós. *Pharm. Technol.* v.4, n.6, p 16-30, 2000.
- PRISTA, L.N.; ALVES, A.C.; MORGADO, R.M.R. Técnica farmacêutica e farmácia galênica. 5. Ed. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 1995. v.1, 325-478p.
- SANCHEZ, M.J.G.; BUELGA, D.S. Formas Farmacêuticas. In: JATO, J.L.V. Tecnologia Farmacêutica. Madrid: vol II. Editorial Síntesis, 2001. p.87-146.
- TERASHITA, K.; IMAMURA, K. Preparation of antipyretic analgesic by direct compression and its evaluation. *Chem. Pharm. Bull.*, Tokyo, v.50, n.12, p.1542-1549, 2002.
- VIANA, O.S.; BENIGNO JUNIOR, J.; SILVA, R.M.F.; MEDEIROS, F.P.M.; GRANGEIRO JUNIOR, S.; ALBUQUERQUE, M.M.; ROLIM NETO, P.J. Desenvolvimento de formulações e tecnologia de obtenção de comprimidos revestidos de efavirenz – terapia anti -HIV. *Rev. Bras. Cienc. Farm.*, V.42, n.4, p.505-511, 2006.
- VILLALVA, O.R.; GRANDE, M.O.; ORTIZ, J. et al. Estudio de bioequivalencia del ibuprofeno genérico 400mg tabletas. *Rev. Perú. med. exp. salud pública*, oct./dic., vol.24, no.4, p.356-362, 2007.
- WU, J-S; HO, H.-O; SHEU, M.-T. A statistical design to evaluate the influence of manufacturing factors on the material properties and functionalities of microcrystalline cellulose. *Eur. J. Pharm. Sci*, Amsterdam, v.12, p.417-425, 2001.