



Paulo José Pinto Salústio

*Teoria da percolação
aplicada à produção de
comprimidos*

**PORTO
2003**

MESTRADO EM TECNOLOGIA FARMACÊUTICA

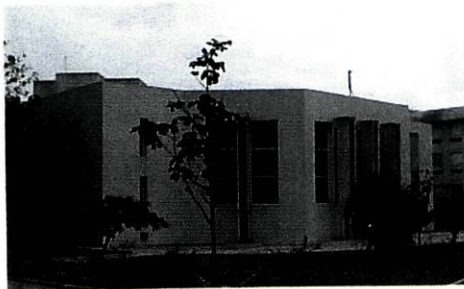
Trabalho realizado no

Serviço de Tecnologia Farmacêutica da Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto



e no

Subgrupo de Tecnologia Farmacêutica da Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa



*Dissertação apresentada à Faculdade de Farmácia do
Porto para a obtenção do grau de Mestre em Tecnologia
Farmacêutica na área de especialização de
Farmacotecnia.*

Orientador:

Professor Doutor Paulo Jorge Cardoso da Costa

Co-Orientador:

Professor Doutor João Fernandes Pinto

Parte dos resultados desta dissertação foram apresentados nas seguintes conferências na forma de Painel.

- I – “Interpretation of dissolution data of tablets made from binary mixtures of ethylcellulose and a model drug in light of the percolation theory”, EUFEPS 2002, 20-22 de Outubro, Estocolmo, Suécia.
- II – “Evaluation of tablet's mechanical properties produced from binary mixtures of ethylcellulose and a model drug”, AAPS 2002, 10-14 de Novembro, Toronto, Canadá.

Agradecimentos

Agradeço e felicito o empenho académico, profissional, científico e social demonstrado pelo Professor Doutor João Fernandes Pinto durante o tempo em que decorreu este meu trabalho.

Agradeço e felicito o empenho académico, profissional, científico e social demonstrado pelo Professor Doutor Paulo Jorge Costa durante o tempo em que decorreu este meu trabalho.

Ao coordenador do curso do Mestrado em Tecnologia Farmacêutica, Professor Doutor José Manuel Correia Neves Sousa Lobo, expresso os meus profundos agradecimentos pela oportunidade que me foi concedida em realizar o respectivo curso.

À Professora Doutora Maria Fernanda Bahia, agradeço o tempo, a simpatia e a amizade com que sempre me tratou.

Um muito obrigado de apreço e consideração a todos os colaboradores do Laboratório de Tecnologia Farmacêutica da Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, Dra. Rosa Pena Ferreira, Dr. Paulo Lobão, Dra. Helena Amaral, Professor Doutor Domingos Ferreira, Professor Doutor Carlos Maurício Barbosa, Professor Doutor Delfim Fernando Santos, pela simpatia e cordialidade que sempre me acolheram.

Um muito obrigado de apreço e consideração a todos os funcionários do Laboratório de Tecnologia Farmacêutica da Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, D. Adelina Fiel, Sr. Basílio Costa e Sr. Joaquim Ribeiro, pela simpatia e ajuda que sempre prestaram.

Ao Professor José Morais, agradeço a atenção, a simpatia e a cordialidade que sempre me disponibilizou.

Um muito obrigado de apreço e consideração a todos os colaboradores do Laboratório de Tecnologia Farmacêutica da Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa, Professor Doutor António Almeida, Professora Doutora Helena Margarida, Professora Doutora Helena Marques, Dr^a. Mafalda, Dr. Luís Gouveia, Dr. Nuno Ramalhete e Dr^o Ana Salgado pela simpatia e cordialidade que sempre me acolheram.

Um muito obrigado de apreço e consideração a todos os funcionários do Laboratório de Tecnologia Farmacêutica da Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa, D. Ivone Correia, D. Fernanda Oliveira, D. Fernanda Carvalho, D. Luísa Cardoso, D. Henriqueta Carvalho, pela simpatia e ajuda que sempre prestaram.

A todos os Professores das diversas Instituições do Ensino Superior e de outras Entidades que colaboraram directa ou indirectamente neste curso, pelo seu profissionalismo, pela sua sabedoria e pela sua vertente humana, quero deixar de uma forma indelével os meus mais sinceros agradecimentos.

Aos meus colegas, Miguel, Isabel, Salomé, Maria José, Sónia e Eduardo que partilharam comigo parcial ou totalmente este curso desejo-lhes que o sol seja uma constante nas suas vidas.

Ao meu pai e à minha mãe dou-lhes um beijo eterno de gratidão por tudo que ao longo destes anos têm feito por mim.

Aos meus irmãos, à minha tia e aos meus primos agradeço-lhes a paciência e a preocupação que tiveram comigo.

ÍNDICE

1	INTRODUÇÃO	1
1.1	Considerações Gerais	1
1.2	Compressão e consolidação	3
1.3	Teoria da percolação	5
1.4	Tipos de percolação.....	9
1.4.1	Percolação de lugar.....	9
1.4.2	Percolação de ligação.....	10
1.5	Outros tipos de percolação	11
1.5.1	Percolação de lugar-ligação	11
1.5.2	Percolação correlacionada.....	12
1.5.3	Percolação continuum	12
1.6	Número de <i>clusters</i>	12
1.7	Perímetro do <i>cluster</i>	15
1.8	Tamanho do <i>cluster</i>	15
1.9	Treliças e limiares de percolação	16
1.10	Exemplos de aplicação	19
1.10.1	Exemplo 1	19
1.10.2	Exemplo 2	20
1.10.3	Exemplo 3	20
1.10.4	Exemplo 4.....	20
1.10.5	Exemplo 5	21
1.10.6	Aplicação dos exemplos à preparação de comprimidos	22
1.11	Compactação e Teoria da percolação	23
2	MATERIAIS E MÉTODOS.....	29
2.1	Materiais.....	29
2.1.1	Etilcelulose.....	29
2.1.2	Cloridrato de Propranolol	29
2.2	Métodos.....	32
2.2.1	Formulações.....	32
2.2.2	Matérias-primas	32
2.2.2.1	Tamisação	32
2.2.2.2	Avaliação microscópica.....	33

2.2.2.3	Pesagem e mistura das matérias-primas	33
2.2.3	Misturas.....	34
2.2.3.1	Densidade absoluta e volume aparente das misturas.....	34
2.2.3.2	Ângulo de repouso e tempo de escoamento	35
2.2.4	Comprimidos.....	36
2.2.4.1	Compactação	36
2.2.4.1.1	Uniformidade de massa	36
2.2.4.1.2	Espessura	36
2.2.4.1.3	Resistência ao esmagamento	37
2.2.4.1.4	Friabilidade.....	37
2.2.4.1.5	Densidade absoluta.....	38
2.2.4.1.6	Ensaio de dissolução	38
2.2.4.1.6.1	Aparelho e condições de dissolução	38
2.2.4.1.6.2	Curva de calibração a 248 nm	39
2.2.4.1.6.3	Quantificação das amostras.....	40
2.2.4.1.6.4	Validação do método de doseamento	40
2.2.4.1.7	Modelos de libertação	40
2.2.4.1.7.1	Modelo de Higuchi	40
2.2.4.1.7.2	Modelo de ordem zero	41
2.2.4.1.7.3	Modelo de Korsmeyer-Peppas.....	41
3	RESULTADOS E DISCUSSÃO	42
3.1	Matérias-primas.....	42
3.1.1	Cloridrato de propranolol.....	42
3.1.2	Etilcelulose.....	44
3.1.3	Misturas.....	45
3.1.4	Comprimidos.....	50
4	CONCLUSÕES	64
5	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	68

1 INTRODUÇÃO

1.1 Considerações Gerais

O recurso a medicamentos na prevenção e tratamento de uma grande diversidade de doenças tem aumentado significativamente nestes últimos anos. Este consumo crescente tem motivado o desenvolvimento e aperfeiçoamento destes produtos com o intuito de melhorar a sua eficácia terapêutica. A evolução que se tem verificado no fabrico e na eficácia tem usufruído, de uma forma positiva, do avanço científico e tecnológico observado recentemente nas diversas áreas da ciência.

De todas as preparações disponíveis para o doente, a forma farmacêutica “comprimido” constitui a forma de dosagem de eleição, devido às suas vantagens tanto na produção como no transporte, armazenamento e administração [1]. No entanto, apesar das vantagens que possui em relação às outras formas farmacêuticas, a sua produção pode deparar com algumas dificuldades. Estas dificuldades podem ser originadas pelo próprio estado das matérias-primas na forma de pó (baixo teor de humidade e/ ou sensibilidade à mesma e ao oxigénio atmosférico, compressibilidade inadequada, sabor amargo, odor desagradável e pouca flexibilidade na alteração da dose na formulação já preparada), pelas proporções em que os componentes se encontram na respectiva formulação e pelo próprio processo de compactação. A diminuição ou eliminação destas dificuldades permite produzir o comprimido com os requisitos desejados. Assim, cada unidade desta forma farmacêutica deve conter uma determinada quantidade da, ou das substâncias activas, distribuída homogeneamente [2, 3] e, deve ser estável ao ar e à temperatura ambiente durante um determinado período de tempo. Além disso, não deve ser afectado pela luz e pela humidade e deve possuir ainda, aspecto uniforme e uma resistência elevada à ruptura e à fricção [4 - 9], de modo a conservar a sua integridade durante as manipulações a que está sujeito. Esta forma farmacêutica deve ainda permitir a libertação do fármaco no organismo de uma maneira previsível e reprodutível (Figura 1) [10].

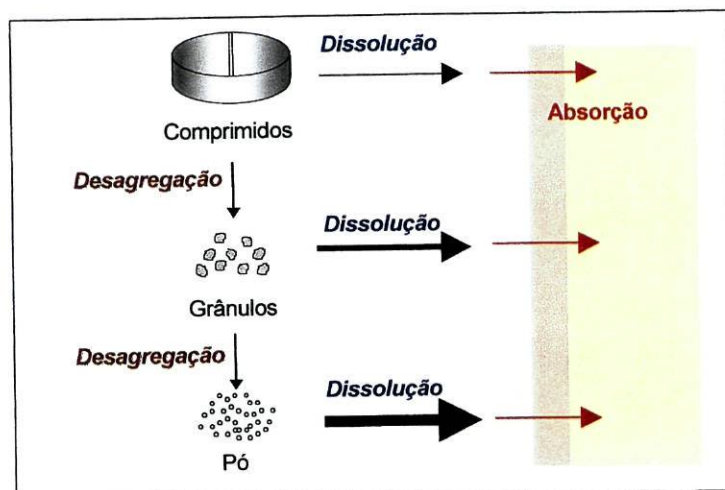


Figura 1 - Etapas do processo de liberação da(s) substância(s) activa(s) a partir de comprimidos.

Com o propósito de manter estas características constantes, nas últimas décadas, tem-se tentado compreender melhor todos os fenómenos que se desenvolvem em torno desta forma farmacêutica antes, durante e depois da sua produção e que, de uma forma ou outra, possam influenciar as referidas propriedades.

Este objectivo tem sido em parte alcançado desde o aparecimento de uma nova teoria, que tem permitido compreender de uma forma integrada esses aspectos e tem melhorado a interpretação das respectivas observações. Esta teoria que se manteve anónima até 1957 teve a sua origem durante a Segunda Grande Guerra Mundial, quando Flory (1941) e Stockmeyer (1943) a usaram para descrever a formação de macromoléculas a partir de moléculas mais simples. No entanto, a sua divulgação e a sua denominação como processo de percolação, em 1957, está associada a Broadbent e Hammersley que a introduziram na literatura matemática, relacionando-a com conceitos geométricos e probabilísticos [10 – 13]. Foi também Hamersley, que referiu o interesse dos computadores na sua aplicação. A partir de 1970, surge uma avalanche de publicações a interpretá-la e aplicá-la, com especial ênfase nos fenómenos críticos e já com a denominação de teoria da percolação, foi introduzida no campo farmacêutico por Leuenberger a partir da década de oitenta (Leuenberger *et al* 1987-1988, 1990-1992) [5, 6, 11].

1.2 Compressão e consolidação

As propriedades dos comprimidos como por exemplo, a rugosidade da superfície, a baixa friabilidade, a resistência ao esmagamento [13] e a libertação da substância activa a partir dos mesmos, estão relacionadas com as características das matérias-primas (forma, tenuidade, teor de humidade, natureza química, carga electrostática, comportamento mecânico, efeitos de superfície tais como, fricção, películas de impurezas adsorvidas e lubrificação do material a comprimir) bem como com os fenómenos que elas experimentam durante o processo de compactação (deformações elástica e plástica, fragmentação e estabelecimento de ligações).

O processo de compactação consiste na aplicação de uma força a um material (pó ou granulado), a qual desencadeia uma série de acontecimentos que o transformam num compacto coerente e poroso (comprimido), com uma forma bem definida [14]. Para melhor interpretação deste processo, o mesmo, pode ser dividido numa fase de compressão, correspondente ao empacotamento e reempacotamento das partículas do material na respectiva matriz da máquina de comprimir e numa fase de consolidação onde ocorre o estabelecimento de ligações entre as partículas desse mesmo material. Durante o desenvolvimento deste processo estão envolvidas diversas forças (Figura 2), as quais influenciam as características finais dos comprimidos [15].

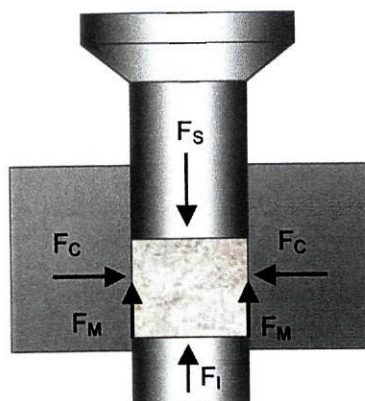


Figura 2 – Distribuição das forças no decorrer da compressão.

F_S - Força axial exercida pelo punção superior;

F_I - Força axial exercida pelo punção inferior.

F_C - Força radial exercida pela parede da matriz sobre o material, numericamente igual à força exercida por este;

F_M - Força de reacção da parede da matriz devida à fricção do material nesta superfície;

A fase da compressão inicia-se no preciso momento em que o punção superior de uma máquina de comprimir, no seu movimento uniaxial descendente, estabelece contacto com a superfície superior do material contido na matriz. É a partir deste instante, que as suas partículas começam a sofrer um reordenamento, que leva à ocupação dos espaços vazios existentes entre elas. A ocupação destes espaços resulta do movimento aleatório que as mesmas experimentam sob acção da força axial (F_S) transmitida pelo punção superior. Este rearranjo acaba por provocar uma redução do volume do material e concomitantemente uma diminuição da sua porosidade. À medida que esta fase decorre, as partículas vão ficando cada vez mais próximas umas das outras, eliminando-se progressivamente os espaços existentes entre elas.

Paralela e/ou subsequentemente a este reordenamento o material começa a sofrer deformação, a qual se vai intensificando à medida que aumenta a força axial (F_S). Esta deformação começa a ocorrer quando as partículas já em contacto umas com as outras, não se conseguem movimentar, devido à inexistência de espaços vazios com as dimensões necessárias para elas se deslocarem e/ou encaixarem. Com o aumento crescente e contínuo da força (F_S), esta pode atingir um valor que provoque a quebra do material. Como resultado, obtêm-se novas partículas, mas de menores dimensões, que vão ocupar os restantes espaços existentes entre as partículas maiores. A fragmentação, para além da ocupação destes espaços, promove ainda o aumento da superfície específica das partículas, fenómeno este, que é de extrema importância no número de ligações que se estabelecem entre elas. Assim torna-se implícito que a fragmentação das partículas, durante o processo de compactação, apresenta bastante importância na densidade e na resistência final do comprimido (redução da porosidade e estabelecimento de um maior número de ligações entre partículas). Além destes factores, as propriedades finais desta forma farmacêutica dependem também das características dos materiais a comprimir, como já foi referido, bem como da força de compressão, da concentração de alguns dos constituintes da formulação (ex: aglutinante) e do seu tempo de armazenagem [16].

Esta influência diversificada que os referidos factores podem induzir nas propriedades dos comprimidos, demonstram a complexidade que é o processo de compactação [17]. Esta complexidade tem vindo a ser tema de interesse ao longo dos últimos anos, mais concretamente a partir da década de 50, quando foi possível controlar e quantificar de uma forma mais eficiente as forças aplicadas sobre os materiais e relacionar as condições em que estes eram processados e as respectivas propriedades dos comprimidos obtidos. Dos estudos realizados foi possível identificar algumas correlações, mas infelizmente nem todas as

propriedades ou combinação de efeitos foram tidos em conta. Por este facto e na tentativa de compreender todos os mecanismos que se desenvolvem durante o processo de compactação de formas sólidas, foram necessárias novas abordagens, tendo por exemplo, a teoria da percolação, com a introdução de novos conceitos, permitido identificar algumas destas interações [4 – 13].

1.3 Teoria da percolação

A teoria da percolação tem vindo a despertar o interesse dos cientistas nos vários campos das ciências desde o seu aparecimento. Ela foi utilizada por Flory (1941) e Stockmeyer (1943) que utilizando um tipo especial de rede [treliça* de Bethe ou árvore de Caley – estrutura ramificada sem quaisquer ansas fechadas (Figura 3)] a usaram para descrever a formação de macromoléculas a partir de pequenas moléculas ramificadas.

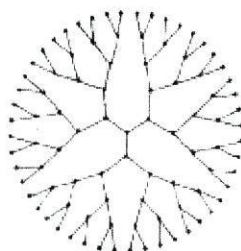


Figura 3 - Treliça de Bethe.

Este processo, que é na sua essência um processo de polimerização, traduz-se na formação de uma rede muito grande de moléculas ligadas por ligações químicas que pode levar à gelificação e constitui o conceito chave desta teoria.

Broadbent e Hammersley utilizaram-na também para explicar os fenómenos que resultam da pulverização de hipotéticas partículas fluidas através de meios desordenados [10, 11]. Para estes cientistas, a aleatoriedade que as partículas experimentam durante a referida pulverização é consequência de dois tipos de mecanismos diferentes. Num deles, este parâmetro resulta do movimento aleatório das próprias partículas fluidas através do meio (processo de difusão) e no outro, resulta do próprio meio que determina o movimento ao acaso das mesmas (processo de convexão). A nova situação surgida nestes estudos foi a

* Devido à dificuldade em traduzir o termo inglês "lattice" vamos utilizar o termo treliça.

aleatoriedade induzida pelo meio, a qual foi denominada processo de percolação, devido à semelhança com o fluxo dos componentes solúveis do café num percolador (Figura 4) [18].

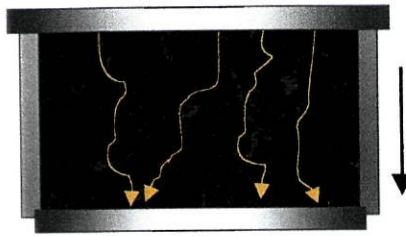


Figura 4 - Fluxo dos componentes solúveis do café num percolador.

Os termos *fluido* e *meio* podem ser tidos no conceito geral, isto é, o *fluido* pode ser um líquido, um vapor, um fluxo de calor, uma corrente eléctrica, uma infecção, um sistema solar, enquanto um *meio* pode ser um espaço poroso de uma rocha, uma rede de árvores ou até o universo onde o fluido se pode propagar.

O que é então a teoria da percolação?

Para se tentar compreender melhor esta teoria, que se traduz no fundo num processo aleatório de ocupação de lugares, considere-se uma rede ou treliça de quadrados com uma dimensão tão grande que se possa considerar infinita, de tal forma, que qualquer efeito provocado nas suas fronteiras seja desprezável. Esta malha infinita é representada pelos físicos como uma treliça quadrática ou pelos matemáticos como Z^2 .

Considere-se agora uma fracção desta treliça, a qual se encontra representada pelo desenho apresentado a seguir (Figura 5-A). Os quadrados constituintes da figura correspondem aos lugares da treliça, que para este caso, se encontram desocupados, isto é, vazios. Começando a preencher de uma maneira progressiva e aleatória estes quadrados vazios, marcando-os no centro, com um ponto preto, obtém-se um sistema diferente do anterior. O novo sistema corresponde agora à fracção da treliça em que alguns dos lugares já se encontram ocupados por pontos pretos (Figura 5-B). Numa fase posterior contorna-se com um risco os quadrados contíguos ocupados por estes pontos (Figura 5-C). Por quadrados contíguos entende-se os quadrados que possuem um lado comum entre eles e por quadrados contíguos próximos os que possuem um canto comum entre eles. Observando, de novo, o esquema representado pela Figura 5-C encontra-se dois grupos de quadrados contíguos ocupados, delimitados pela linha vermelha. A estes grupos vai-se atribuir a denominação de

*clusters** [11]. Assim, um *cluster* pode ser definido, como um conjunto de lugares contíguos ocupados, aleatoriamente, numa treliça.

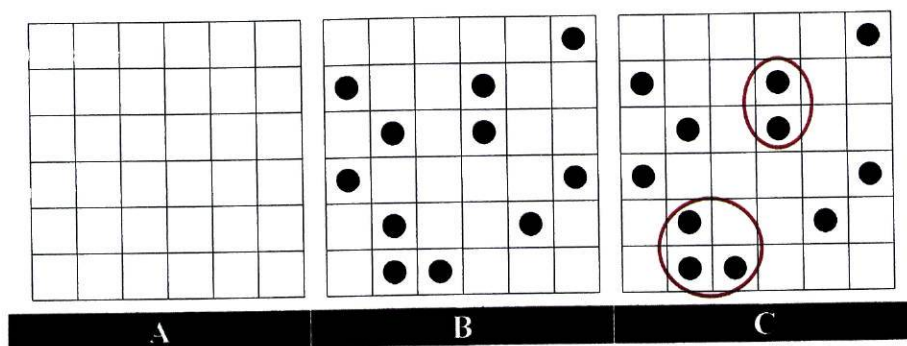


Figura 5 - Visualização de um *cluster* como um grupo de quadrados contíguos ocupados.

O preenchimento de lugares na treliça ocorre de modo aleatório e é completamente independente do estado de ocupação dos lugares vizinhos [4, 10, 12, 18]. Como resultado obtêm-se treliças variadas quanto à forma e ao tamanho dos seus *clusters*. Assim, pode-se inferir que esta teoria relaciona o número e as propriedades dos respectivos *clusters* com as características do sistema.

Para uma interpretação mais lata deste preenchimento, imagine-se então uma treliça correspondente a uma fracção equivalente ao esquema representado anteriormente (Figura 5 - A), possuindo N lugares desocupados. Admitindo que o sistema tome o valor 1 (*um*), quando todos os lugares estão ocupados e, que é equivalente a 0 (*zero*) quando todos os lugares estão desocupados, então a ocupação aleatória dos lugares vai ocorrer entre zero e um. Considerando p a probabilidade de ocupação destes lugares, $p \times N$ destes lugares ficarão preenchidos à medida que os mesmos vão sendo ocupados, enquanto que $(1 - p) \times N$ ficarão por ocupar [4, 11]. Progredindo, então, na ocupação dos lugares a partir do ponto zero, surgirá um momento em que um grupo de lugares ocupados percorre todo o sistema, isto é, atravessa a treliça considerada. Este momento, em que o grupo de lugares contíguos atravessa o sistema (do topo à base e da esquerda à direita) é denominado limiar de percolação (p_c) [4 - 6, 10]. O limiar de percolação (p_c) ou ponto crítico, pode então ser definido como a probabilidade p , para a qual uma rede infinita de lugares ocupados, aparece numa treliça infinita de lugares desocupados e é dependente do tipo de percolação, do tipo de treliça e da sua de dimensão topológica, isto é, da micro-estrutura do sistema [4, 11 - 13, 18, 19].

*Devido à dificuldade em traduzir o termo inglês "cluster" manteve-se esta palavra na língua de origem.

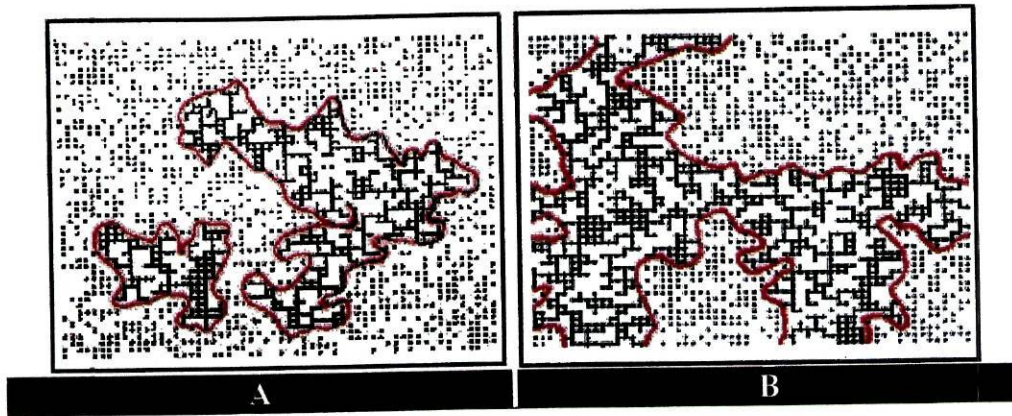


Figura 6 - Exemplo de percolação numa treliça quadrática de 60×50 com (A) $p = 0,50$ (esquerda) e (B) $p = 0,60$ (direita). Os locais ocupados são mostrados por “*” e os locais desocupados são ignorados.

Como a ocupação de lugares desocupados se processa de forma aleatória, vários estados da treliça vão ocorrer à medida que este processo decorre. Assim para valores de $p < p_c$ o sistema apresenta-se sem nenhum *cluster* infinito, isto é, sem nenhum *cluster* a percolá-lo (Figura 6-A). Estas entidades, presentes neste estado de ocupação, resumem-se a *clusters* finitos e isolados. Para $p > p_c$ existe pelo menos um *cluster* que percorre o sistema na totalidade, isto é, que se estende de cima a baixo e de um lado ao outro do mesmo (Figura 6-B). Quando $p = p_c$, está-se perante o ponto crítico ou limiar de percolação, o qual corresponde a uma fase de transição onde o sistema tem o seu comportamento alterado bruscamente. Os fenómenos emergentes nestes pontos, também conhecidos como fenómenos críticos, obedecem às leis escalares*, as quais são independentes da estrutura e das características microscópicas da treliça. Assim, uma propriedade X de um sistema (ex: comprimido) perto do limiar de percolação p_c pode ser definida pela seguinte equação [11, 13, 17, 18]:

$$X = S(p - p_c)^q \quad \text{Equação 1}$$

em que, X é a propriedade em estudo, p a probabilidade de ocupação de um lugar, p_c o limiar de percolação, S uma constante de proporcionalidade e q um expoente crítico.

* lei escalar ou lei da potência envolve um ou mais parâmetros elevados a uma potência da variável independente, ou elevando a variável dependente à potência de um determinado parâmetro.

O expoente crítico q apresenta valores distintos para as treliças de diferentes dimensões (d) e pode assumir várias designações dependendo do sistema e da propriedade considerada (Tabela I). Alguns destes expoentes estão interrelacionados e os seus valores podem ser encontrados na literatura ou calculados por métodos adequados [16]. Para os sistemas bi-dimensionais os seus valores apresentam-se exactos, já não se verificando o mesmo para os expoentes de dimensões superiores. Todos os dados envolvidos nos cálculos deste parâmetro, sugerem que o mesmo depende apenas da dimensão da treliça, sendo por isso independente da estrutura da mesma [1, 11, 13, 18].

Tabela I- Expoentes de percolação para treliças $d = 2, 3$ e para a treliça de Bethe [1].

Expoente*	Quantidade/propriedade	$d = 2$	$d = 3$	Bethe
α	Número total de clusters	-2/3	-0,62	-1
β	Resistência da rede infinita	5/36	0,41	1
γ	Tamanho médio de clusters finitos	43/18	1,80	1
μ	Condutividade	1,30	2,0	3

1.4 Tipos de percolação

1.4.1 Percolação de lugar

A percolação de que se tem vindo a falar numa treliça infinita trata-se da percolação de lugar (p_{lu}), que se traduz na mera ocupação aleatória dos respectivos lugares da treliça (Figura 7). Este tipo de percolação, para um caso tridimensional de uma mistura binária, proporciona dois limiares de percolação (p_{c1} e p_{c2}), que correspondem aos pontos críticos ou às proporções de concentrações críticas dos dois componentes. Assim, no sistema considerado ocorrerão dois pontos críticos, que corresponderão aos limiares de percolação superior e inferior. O limiar de percolação inferior (p_{c1}) equivale ao momento em que o componente que se encontra em menor quantidade começa a percolar o sistema e o limiar de percolação superior (p_{c2}) ao momento em que o outro componente deixa de percolar o sistema. Entre estes dois limiares, os dois componentes considerados formam duas redes percolantes que se interpenetram, percolando, em simultâneo, o sistema na sua totalidade. Um processo de percolação de lugar puro ocorre quando todos os lugares da treliça se encontram ocupados [1, 16, 19].

* Os expoentes são referenciados por diferentes símbolos de acordo com a quantidade ou a propriedade a caracterizar.

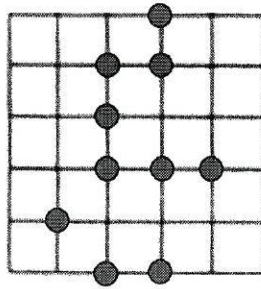


Figura 7 – Percolação de lugar numa treliça quadrática.

1.4.2 Percolação de ligação

Além da percolação de lugar existe outro tipo de percolação denominada percolação de ligação (p_{li}) e pode ser definida como uma rede contínua de ligações que se estabelecem entre os lugares ocupados. Cada ligação pode ocorrer entre dois lugares contíguos ocupados. Se a ligação se estabelecer com a probabilidade p está-se perante uma ligação “aberta”. Caso a ligação não se estabeleça [probabilidade $(1 - p)$] está-se perante uma ligação fechada (Figura 8). Tal como na percolação de lugar, para um dado valor de p , existe um momento em que ocorre uma transição na estrutura topológica da treliça, correspondente à passagem do sistema que se encontrava num estado sem ligações, para um estado de ligações abertas a percolá-lo na sua totalidade, isto encarado sob um ponto de vista macroscópico. O valor correspondente a este ponto é denominado limiar de percolação de ligação (p_{cli}). Assim, para este tipo de percolação, pode-se definir *cluster* de ligação como um conjunto de lugares unidos por ligações abertas [1, 11, 18]. Para este tipo de percolação, a probabilidade de ligação p_{li} também pode assumir valores entre 0 e 1, sendo $p_{li} = 0$ para a inexistência de qualquer ligação aberta e $p_{li} = 1$ quando estão estabelecidas todas as ligações abertas dentro do sistema [1]. Um pré-requisito para a formação de um processo de percolação de ligação é a existência de um *cluster* infinito de lugares ocupados. O processo de percolação de ligação puro só ocorre quando todos os lugares da treliça se encontram ocupados [16].

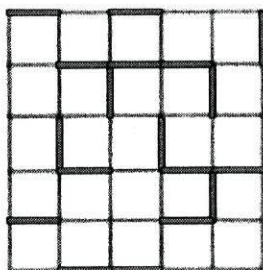


Figura 8 – Percolação de ligação numa treliça quadrática.

1.5 Outros tipos de percolação

1.5.1 Percolação de lugar-ligação

A percolação de lugar-ligação ocorre numa treliça onde os lugares envolvidos na percolação de ligação não estão todos ocupados; apenas uma fracção p destes lugares está ocupada, encontrando-se os restantes desocupados. Dado que existe a probabilidade p_{li} de se estabelecerem ligações abertas entre os lugares ocupados vizinhos, observar-se-ão *clusters* de lugares ocupados unidos por ligações abertas, formando-se em simultâneo os *clusters* de ligação. Assim o limiar de percolação de ligação (p_{cli}) diminui agora a partir de 1, se p_{lu} iguala o limiar de percolação de lugar (p_{clu}), até ao limiar de percolação de ligação normal se $p_{lu} = 1$ (Figura 9) [11].

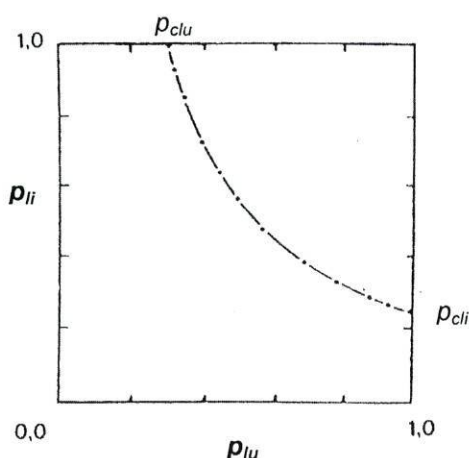


Figura 9 – Diagrama da percolação de lugar-ligação numa treliça cúbica simples. Quando $p_{lu} = 1$, então

$$p_{cli} = 0,248 \text{ e quando } p_{li} = 1, \text{ então } p_{clu} = 0,312 \text{ [1, 11, 16].}$$

1.5.2 Percolação correlacionada

Neste tipo de percolação a distribuição dos componentes do sistema não é completamente aleatória. Assim, a ocupação da treliça por um componente, está influenciada pelo estado de ocupação dos lugares vizinhos. Esta interação leva à obtenção de misturas ordenadas dos respectivos componentes [20].

1.5.3 Percolação continuum

A percolação *continuum* ocorre num sistema que não apresenta uma treliça regular. O número de coordenação varia de lugar para lugar. Por tal facto, a substância não aparece distribuída em lugares discretos da treliça. Este modelo está relacionado com a fracção de volume de cada componente e com uma função de distribuição *continuum*. A fracção de volume é expressa como uma probabilidade de ocupação de lugar, que serve para descrever o comportamento da substância [18, 21].

1.6 Número de clusters

A determinação do número de *clusters* para as principais treliças varia de acordo com a dimensão do sistema em causa.

Para exemplificar o seu cálculo considere-se a treliça mais simples, que consiste de uma cadeia linear infinitamente longa (uni-dimensional), com lugares colocados a distâncias fixas (Figura 10).



Figura 10 - *Clusters* uni-dimensionais; *cluster* central tem cinco lugares.

Cada um destes lugares é ocupado aleatoriamente com a probabilidade p , de acordo com o produto das probabilidades, válido apenas para acontecimentos estatisticamente independentes, tais como a percolação aleatória. Assim a probabilidade de dois lugares estarem ocupados é p^2 . Do mesmo modo para três lugares a probabilidade é p^3 , para cinco lugares a probabilidade é p^5 e assim sucessivamente. A existência de mais que um *cluster* nesta cadeia só é possível se na mesma existirem lugares desocupados. Estes lugares desocupados serão contíguos aos extremos do *cluster* considerado. Assim, a probabilidade de lugar desocupado ser um extremo do *cluster* é $(1 - p)$. Por exemplo, a probabilidade total que

um lugar fixo da treliça tem para ser o extremo esquerdo de um *cluster* com cinco lugares é $p^5 (1 - p)^2$. Aqui, tal como no produto das probabilidades, os dois extremos são estatisticamente independentes.

Considere-se agora, que esta cadeia uni-dimensional apresenta um comprimento L ($L \rightarrow \infty$), muito maior que o comprimento do *cluster* de cinco lugares. Quantos *clusters* com este tamanho poderão existir nesta cadeia? Sabe-se que cada lugar desocupado tem a probabilidade $p^5 (1 - p)^2$ de estar no extremo esquerdo do *cluster* com cinco lugares e que há L destes lugares na cadeia (não se considera o pequeno número de lugares nos extremos da cadeia total, visto não existir nenhum lugar à esquerda de cinco lugares ocupados e dois lugares desocupados). Assim, pode-se assumir que o número total de *clusters* de tamanho cinco, não considerando os efeitos dos extremos da cadeia, é $L p^5 (1 - p)^2$. É prático falar-se em número de *clusters* por lugar da treliça, que é no fundo o número total dividido por L . Este número de *cluster* normalizado é assim independente do tamanho L da treliça e iguala a probabilidade que um lugar fixo tem em se localizar no extremo de um *cluster*. Caso se trate de *clusters* com s lugares, pode-se definir n_s , como o número de *clusters* com s lugares por lugar da treliça. Generalizando para esta dimensão:

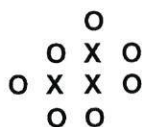
$$n_s = p^s (1 - p)^2 \quad \text{Equação 2}$$

A probabilidade que qualquer lugar arbitrário tem para pertencer a um *cluster* com s lugares, além de poder pertencer ao seu extremo esquerdo, é multiplicado pelo factor s . Assim, esse lugar passará agora a ter a probabilidade $n_s s$ para poder ser qualquer dos lugares do *cluster* com s lugares.

Para treliças de dimensões superiores, a determinação do número de *clusters* torna-se mais complexa. Considere-se, por exemplo, a treliça quadrática (bi-dimensional), em que um lugar arbitrário qualquer é um *cluster* de tamanho um ($s = 1$), i.e., um lugar ocupado isolado. Este lugar, que está ocupado com a probabilidade p , apresenta-se rodeado por quatro lugares desocupados, cada um, com a probabilidade $(1 - p)$. No entanto, considerando-se estes cinco lugares com uma probabilidade de ocupação de qualquer um deles, ocorrendo independentemente, a mesma é dada por $n_1 = p (1 - p)^4$. Para o caso de um *cluster* com dois lugares ocupados, existem em seu redor seis lugares vizinhos desocupados. O par *cluster* considerado, pode estar orientado horizontal ou verticalmente. Assim, o número médio de pares por lugar da treliça é dado por $n_2 = 2 p^2 (1 - p)^6$. Similarmente, para um *cluster* com três lugares, disposto numa linha recta, existem oito lugares vizinhos desocupados e duas

orientações possíveis. O número médio por lugar de treliça de tais *clusters* é dado por $2 p^3 (1 - p)^8$. Em geral, pode-se dizer que numa treliça quadrática o número de *clusters* com s lugares ocupados, dispostos em linha recta, é dado por $2 p^s (1 - p)^{2s+2}$, com cada *cluster* tendo $(2s + 2)$ lugares vizinhos desocupados.

“O mundo não é uma linha recta”. Três lugares de um *cluster* numa treliça quadrática não seguem necessariamente uma linha recta, podendo os mesmos formar um canto como se pode ver a seguir:



Para este caso, podem-se encontrar quatro orientações possíveis, em que o número médio de *cluster* por lugar da treliça é dado por $4p^3(1-p)^7$.

Combinando este resultado com o obtido para o *cluster* com o mesmo número de lugares ocupados, disposto em linha recta, o número médio de *clusters* por lugar da treliça é dado por $n_3 = 2p^3(1-p)^8 + 4p^3(1-p)^7$.

No caso de se tratar da treliça cúbica simples (tri-dimensional) cada *cluster* com s lugares ocupados, dispostos em linha recta, tem $(4s + 2)$ lugares vizinhos desocupados. O *cluster* considerado pode experimentar três orientações possíveis. Assim, o número médio de *cluster* por lugar da treliça é dado por $3 p^s (1 - p)^{4s+2}$.

Para uma treliça hipercúbica d -dimensional, cada lugar ocupado tem $2d$ lugares vizinhos desocupados. Além disso, $(2d - 2)$ dos lugares localizados no interior do seu *cluster*, com s lugares ocupados dispostos em linha recta, tem que estar desocupados. Assim, o *cluster* com s lugares ocupados tem $2 + (2d - 2)s$ lugares vizinhos desocupados, incluindo os dois extremos. O número médio de *cluster* para este caso é dado por $d p^s (1 - p)^{(2d-2)s+2}$.

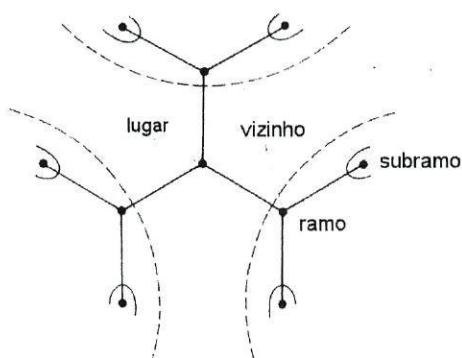


Figura 11 – Lugares vizinhos ao ponto central (origem) na treliça de Bethe.

A determinação do número médio de *clusters* para a treliça de Bethe inicia-se pelo ponto central (origem). Este lugar (ponto) apresenta z ligações, sendo z igual a 3, como pode ser observado na Figura 11. Cada uma destas ligações, com direcções diferentes, terminam noutros lugares donde emergem a partir de cada um, novas z ligações. Destas z ligações que resultam a partir destes segundos lugares, uma delas é a conexão com a origem e as outras $(z - 1)$ ligações terminam em novos lugares. Esta rede vai-se alargando à medida que se caminha em direcção aos lugares seguintes, através de um processo semelhante ao processo de ramificação. Um lugar alcançado no interior da treliça de Bethe tem $(z - 1)$ ligações noutras direcções, adicionalmente à direcção por onde se vai. O mesmo já não se verifica à sua superfície, onde cada ponto apresenta apenas uma ligação que o liga ao interior da treliça. Como neste tipo de estrutura não há ansas fechadas, os lugares alcançados são sempre novos lugares, desde que não cesse a expansão da treliça nem se inverta o sentido dessa expansão. Assim o número de lugares nesta treliça, aumenta de uma forma exponencial com a distância percorrida a partir da origem, enquanto numa estrutura d -dimensional aumenta com a (distância) ^{d} . Por exemplo, o lugar de origem, na primeira linha, está circundado por outros três lugares ($z = 3$), na segunda linha por outros seis lugares, na terceira linha por outros doze lugares e assim sucessivamente. Numa esfera de r gerações existem $1 + 3(1 + 2 + 4 + \dots + 2^{(r-1)}) = 3 \times 2^r - 2$ lugares, dos quais $3 \times 2^{(r-1)}$ lugares, correspondentes à última geração estão à superfície. Para r elevado, metade dos lugares estão à superfície e a outra metade no interior da esfera. Se forem z lugares vizinhos, em vez de três para cada lugar, a fracção de lugares de superfície aproxima-se de $(z - 2)/(z - 1)$ [11].

1.7 Perímetro do cluster

O perímetro t de um *cluster* é definido pelo número de lugares vizinhos desocupados, contíguos aos lugares ocupados que o compõem. Estes lugares circundam-no na sua totalidade e englobam também os situados no seu interior.

Caso se considere o tamanho s do *cluster* (o número de lugares ocupados) a massa desse *cluster*, então t é uma das quantidades que define a estrutura dessa massa [11].

1.8 Tamanho do cluster

Relativamente ao tamanho do *cluster* podem ocorrer duas situações consoante se trate de uma percolação de lugar ou de ligação. No caso da percolação de lugar o *cluster* formado tem que ter no mínimo dois lugares ocupados contíguos. Assim, para este tipo de percolação o

seu tamanho (dois lugares ocupados) é dois (Figura 12-A). Para a percolação de ligação um *cluster* é formado quando uma ligação se estabelece pelo menos entre dois lugares ocupados contíguos. Neste tipo de percolação o seu tamanho (ligação entre dois lugares ocupados) é um (Figura 12-B) [4, 11].

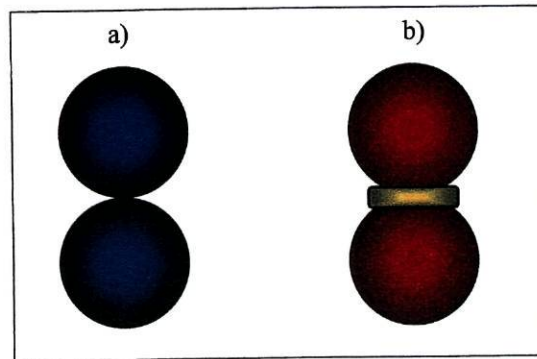


Figura 12 - Tamanho do *cluster*: a) percolação de lugar (tamanho do *cluster* = 2) e b) percolação de ligação (tamanho do *cluster* = 1)

1.9 Treliças e limiares de percolação

Existem vários tipos de treliças, algumas das quais são apresentadas a seguir (Figura 13):

Bi-dimensionais – (A) Bethe já referenciada ($Z = 3$), (B) favo de mel* ($Z = 3$), (C) quadrática ($Z = 4$), (D) Kagomé ($Z = 4$) e (E) triangular ($Z = 6$);

Tri-dimensionais - cúbica simples, cúbica de corpo centrado (os lugares desta treliça correspondem aos cantos e ao centro do cubo), cúbica de face centrada (os lugares desta treliça correspondem aos cantos e aos centros das seis faces que delineiam o cubo) e diamante;

Dimensões superiores - hipercúbica [11, 18].

* Stauffer não recomenda o uso do termo hexagonal

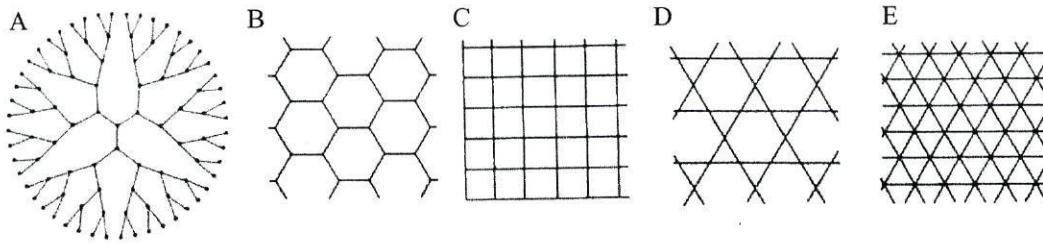


Figura 13 – Alguns exemplos de treliças: (A) Bethe, (B) favo de mel, (C) quadrática, (D) Kagomé e (E) triangular.

Cada uma das treliças mencionadas, apresenta diferentes valores para os limiares de percolação de lugar (p_{clu}) e de ligação (p_{cli}), os quais, à excepção das hipercúbicas, são apresentados nos quadros seguintes (Tabelas II e III) [11, 18].

Tabela II - Valores dos limiares de percolação de algumas treliças bidimensionais.

treliça	Z	p_{cli}	$B_c = Zp_{cli}$	p_{clu}
Favo de mel	3	0,653*	1,960	0,696
Quadrado	4	0,500*	2,000	0,593
Kagomé	4	0,522	2,088	0,652
Triangular	6	0,347*	2,084	0,500*

* Resultado exacto

Z – número de coordenação da matriz, i.e., número de ligações estabelecidas com um lugar [18].

B_c - número médio de ligações por lugar [18].

Tabela III - Valores dos limiares de percolação de algumas treliças tridimensionais.

treliça	Z	p_{cli}	$B_c = Zp_{cli}$	p_{clu}
Diamante	4	0,389	1,550	0,430
Cúbica simples	6	0,249	1,490	0,312
BCC	8	0,180	1,440	0,246
FCC	12	0,198	1,430	0,119

Os limiares de percolação para sistemas finitos, calculados por simulação em computador, são em geral mal definidos. Qualquer valor efectivo de p_c conseguido numérica ou experimentalmente necessita ser extrapolado cuidadosamente para um sistema de tamanho infinito. Esta extrapolação só é necessária, caso não exista nenhum cálculo matemático exacto (ou pelo menos plausível) para a determinação desse limiar de percolação [11].

Exemplificando para os casos mais simples (sistema uni-dimensional e treliça de Bethe), o valor do limiar de percolação de lugar (p_{clu}) pode ser encontrado do seguinte modo:

- sistema uni-dimensional - considere-se uma cadeia em que todos os lugares estão ocupados, $p = 1$, representando a cadeia total um único *cluster*. Quando o valor de p é menor que a unidade, existem lugares na cadeia que não estão ocupados. Uma cadeia de comprimento L deve apresentar em média $(1 - p) L$ lugares desocupados. Se L tender para infinito com p constante, este número aumenta também para infinito. Assim, deve existir pelo menos um lugar desocupado, algures na cadeia, que vai impedir a ocorrência de uma fila contínua de lugares ocupados, i.e., de um *cluster* uni-dimensional unindo os dois extremos. Deste modo, quando $p < 1$, pode assumir-se que não existe neste tipo de sistema qualquer *cluster* que o percole na sua totalidade e logo $p_c = 1$. Consequentemente, neste sistema não existe a região $p > p_c$ [11].
- treliça de Bethe – considere-se um ponto central e a expansão infinita da treliça a partir deste ponto. Neste caminho encontram-se $(z - 1)$ novas ligações, emergentes por cada novo lugar. Cada uma destas $(z - 1)$ ligações leva a um novo lugar vizinho que é ocupado com a probabilidade p . Assim, em média tem-se $(z - 1) p$ novos lugares vizinhos ocupados, para os quais se pode continuar a expansão. Se $(z - 1) p < 1$, o número médio dos diferentes caminhos, principais, que tendem para infinito, diminui em cada geração, devido ao facto de $(z - 1) p < 1$. Considere-se agora como ocupados todos os z lugares vizinhos de um lugar central ocupado (origem). Neste caso, vai-se ter z alternativas diferentes para a expansão. Mesmo se z for muito grande, a probabilidade de encontrar um caminho contínuo de lugares vizinhos ocupados, tende exponencialmente para zero com o comprimento da cadeia, se $p < 1/(z - 1)$. Esta situação também é válida para as ligações abertas ou fechadas, aleatoriamente, entre lugares vizinhos. Assim, para esta estrutura contendo z lugares vizinhos para cada lugar:

$$P_{cli} = P_{clu} = \frac{1}{z - 1} \quad \text{Equação 3}$$

onde z corresponde ao número de coordenação da treliça.

Para $p > 1/(z - 1)$ o ponto considerado nem sempre apresenta uma ligação ao infinito. Isto verifica-se quando este ponto depois de ocupado apresenta os seus z lugares vizinhos desocupados [11, 13, 14, 18].

1.10 Exemplos de aplicação

A Figura 6 (pág. 8) representa duas simulações feitas em computador correspondentes a uma treliça quadrática de 60×50 com a probabilidade p a aumentar de 50 a 70%. Nesta figura é perceptível o momento em que um grupo de lugares ocupados passa a percolar o sistema. Assim para $p = 0,6$ observa-se a percolação de um *cluster* através do respectivo sistema [1, 11]. Para $p = 0,5$ lugares ocupados (Figura 6-A) observam-se *clusters* que não atravessam a treliça (*clusters* finitos), o que mostra que para este valor não se forma qualquer *cluster* infinito. Logo para $p < 0,5$ os *clusters* presentes no sistema encontram-se isolados e dispersos. Na Figura 6-A podem-se observar dois *clusters* finitos, enquanto na Figura 6-B apenas se observa um *cluster* infinito.

Stauffer e Sahimi utilizaram vários exemplos para elucidar os conceitos desta teoria e tornar mais explícita a sua aplicação nos vários campos da ciência.

1.10.1 Exemplo 1

Stauffer no seu livro “Introduction to Percolation Theory” [11] utilizou a propagação dos incêndios em florestas como exemplo prático desta teoria. Para tal, considerou que cada lugar ocupado da treliça quadrática, virtual, correspondia a uma árvore e cada lugar vazio ao espaço entre as árvores. Assim, se p for a probabilidade de existência de uma árvore e $(1 - p)$ a probabilidade de encontrar um espaço vazio, é implícito que para $p = 1$ todos os quadrados são árvores. No entanto, esta descrição não corresponde a uma floresta real, uma vez que a existente na natureza, corresponde a um meio mais desordenado, permitindo a existência de espaços vazios entre as árvores. Assim, para uma floresta real, p é sempre menor que 1.

Contudo, para o fogo se propagar neste espaço, necessita que a árvore que está a arder tenha ao seu lado pelo menos uma árvore vizinha e, assim sucessivamente. Nesse sentido, pode-se afirmar que um incêndio só lava se houver *clusters* infinitos de árvores na floresta [4, 11].

1.10.2 Exemplo 2

Outro exemplo que estes autores (Stauffer e Sahimi) utilizaram, foram as jazidas de petróleo e os reservatórios de gás natural. Nas jazidas destes combustíveis fósseis, os lugares ocupados representam poros cheios de gás ou petróleo e os lugares vazios representam regiões de rocha compacta. Para estes casos, p é denominada a porosidade da rocha e representa a concentração média de petróleo na jazida, i.e., a probabilidade de ocupação dos poros. Utilizando a Figura 14, como exemplo, vai-se considerar a existência de dois poços assinalados com a letra A e a letra B. Para se extrair o petróleo no ponto B, é necessário aplicar um jacto de água no ponto A. A avaliação da rentabilidade deste processo é conseguida por conhecimento da fracção de poros que perde o seu petróleo. Esta fracção é alcançada através da teoria da percolação. Assim, se $p < p_c$, o petróleo ou gás encontra-se apenas em *clusters* finitos, não permitindo a sua extracção e inviabilizando, por isso, a execução do próprio processo. Para haver rentabilidade é necessário que $p > p_c$, ou seja, que os *clusters* de poros estejam a percolar o sistema [11, 18].

1.10.3 Exemplo 3

A difusão de átomos de hidrogénio num meio desordenado, através de uma treliça sólida irregular, foi outro exemplo apresentado. Neste caso, considerou-se que a treliça correspondia a uma amostra de um meio desordenado, onde apenas uma fracção p de todos os lugares (quadrados) estava ocupada, estando os restantes desocupados. Assumiu-se também, que este elemento se movia apenas de um lugar ocupado para um lugar vizinho também ocupado. Com base neste pressuposto, o seu movimento ficava restringido ao *cluster* ao qual o hidrogénio pertencia inicialmente. Assim, nestas condições, qualquer átomo deste elemento nunca se podia deslocar para outro *cluster*, porque para isso teria que ter um movimento superior ao espaço correspondente ao do lugar vizinho. Este problema foi comparado a uma formiga num labirinto (“ant in the labyrinth”) por Gennes em 1976 [11] e no início de 1980 tornou-se particularmente importante na interpretação de alguns dos fenómenos presentes no limiar de percolação, p_c .

1.10.4 Exemplo 4

Considere-se cada quadrado ocupado da Figura 5 (pág. 7) como uma placa de cobre e cada quadrado desocupado como um isolante. Para que a corrente eléctrica passe pelos quadrados de cobre é necessário que eles tenham um lado comum. Todos os quadrados ocupados pelo cobre, que apenas se toquem pelos cantos ou que estejam separados por

quadrados desocupados, não permitem esta passagem. Para que a corrente eléctrica passe de um lado ao outro do sistema, é necessário que os quadrados de cobre o estejam a percolar.

Tome-se como exemplo as ruas de Minneapolis da Figura 14 equivalentes a ligações entre resistências. Às ligações abertas é-lhes atribuída uma unidade de resistência e às ligações fechadas uma resistência infinita (i.e. as ligações fechadas são isolantes). Depois de se impor uma unidade de voltagem no ponto A e zero voltagem no ponto B, que fracção das ligações tem de ter uma resistência finita, para que ocorra passagem da corrente eléctrica de A a B? Se a maioria das ligações forem isolantes, nenhuma corrente eléctrica deve fluir de A para B. No entanto, se houver um número suficientemente grande de resistências com ligações abertas, haverá passagem de corrente eléctrica entre estes dois pontos [11, 17].

Recorrendo à teoria da percolação podemos justificar a ausência de passagem de corrente eléctrica, nos dois exemplos, pela inexistência de um cluster infinito de placas de cobre ou de ligações abertas, i.e., $p < p_c$. Contudo, para $p > p_c$, as placas de cobre ou as ligações abertas formam uma rede infinita, com a condutividade a aumentar linearmente com p . Quando se atinge uma concentração de $p = 1$ alcança-se a condutividade do cobre puro [11]. Tal, como no exemplo anterior, pode-se assumir que existe um valor crítico de placas de cobre ou ligações abertas que permitem a passagem de corrente eléctrica.

1.10.5 Exemplo 5

Também Sahimi no seu livro "Applications of Percolation Theory" [18] utilizou uma área de Minneapolis para uma melhor interpretação desta teoria (Figura 14). O centro universitário desta cidade está dividido pelas margens do rio Mississippi. O departamento de Engenharia Química, onde ele trabalhava como estudante, situava-se na margem Este e a sua residência na zona Sudoeste perto do lago Calhoun.

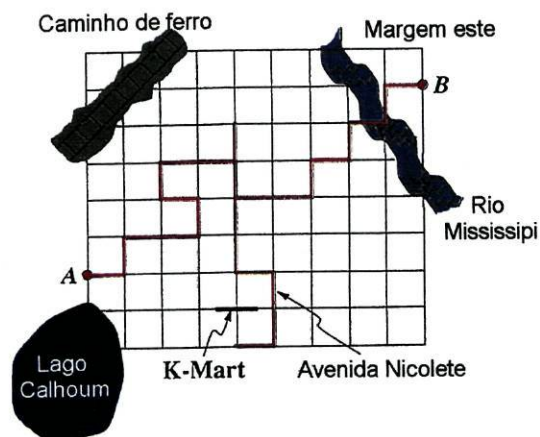


Figura 14 – Área habitacional de Minneapolis.

O Inverno em Minneapolis é bastante rigoroso, com imensos nevões, os quais frequentemente provocavam o fecho de muitas ruas, por vezes em ambas as direcções, para limpeza das mesmas. Era frequente no Verão recorrer-se ao seu encerramento para reparação dos estragos causados pelo inverno do ano anterior. Além desta particularidade, que tornava as ruas intransitáveis, ainda podiam ocorrer outros tipos de impedimentos. Por exemplo, o grande armazém K-Mart bloqueava uma das avenidas mais importantes deste centro urbano (av. Nicolete), a qual o percorria de um extremo ao outro. O caminho de ferro e os imensos lagos que existem nesta região podiam também interrompê-las ocasionalmente. Todas estas situações de bloqueio, quando ocorriam, davam a sensação de se processar de uma forma aleatória e não eram previsíveis. Diariamente, Sahimi tinha que se deslocar desde o seu apartamento até ao departamento que ficava no lado oposto da cidade. Sempre que as ruas estavam desimpedidas, era possível alcançar o seu destino a partir da sua área residencial com extrema destreza. Qualquer que fosse o percurso utilizado, chegava sempre ao local pretendido. No entanto, caso as ruas fossem fechadas pelas razões expostas anteriormente, ficava impossibilitado de alcançá-lo.

Para que esta descrição encaixe como um exemplo, no contexto desta teoria, este autor sugere que se considere as ruas desta área de Minneapolis como ligações de uma treliça quadrática. O bloqueio destas ligações, ocorria de uma forma ocasional devido a qualquer uma das situações mencionadas. Assim e, tal como nos exemplos anteriores, pode-se assumir que existe um valor crítico de ligações desimpedidas abaixo do qual, nunca se poderá alcançar o destino, mas acima do qual esse propósito é sempre concretizável. Este valor crítico corresponde ao limiar de percolação [18].

1.10.6 Aplicação dos exemplos à preparação de comprimidos

Através dos exemplos dos fogos florestais, circuitos eléctricos e ruas da cidade de Minneapolis tenta-se elucidar a importância dos lugares ocupados, contíguos, para a obtenção da forma farmacêutica em causa. Nestes exemplos, a não existência destes lugares a percolar o sistema inviabiliza qualquer um dos efeitos, quer seja o desenvolvimento do incêndio, a passagem da corrente eléctrica ou a possibilidade de ir de um extremo ao outro da cidade. Da mesma forma na formação de um comprimido a ausência de uma estrutura percolante de uma matéria-prima pode inviabilizar a sua produção. No entanto, existirá um valor crítico para a concentração desse material (limiar de percolação) a partir do qual é possível a obtenção dessa estrutura percolante [4, 8, 19].

Os exemplos das jazidas de petróleo ou de gás natural e da difusão do hidrogénio em meio poroso são extrapoláveis para a libertação da substância activa a partir dos comprimidos e demonstram a importância neste processo dos lugares ocupados contíguos que percolam o sistema. A inexistência destes lugares inviabiliza uma extracção rentável do petróleo e gás natural e impossibilita a difusão do hidrogénio. Da mesma forma no comprimido a inexistência do *cluster* percolante de substância activa inviabiliza a sua libertação completa. Contudo, existirá um valor crítico de concentração da substância activa (limiar de percolação) a partir do qual é possível a libertação total do fármaco [4, 8, 19].

1.11 Compactação e teoria da percolação

Na pré-formulação da forma farmacêutica *comprimido* as características mecânicas da substância activa devem ser consideradas. A maior parte destas substâncias não possuem as características de compactibilidade necessárias que permitam a formação do comprimido, recorrendo-se por isso à utilização de excipientes. Estes componentes caracterizados por apresentarem estas propriedades, permitem a produção desta forma farmacêutica com os requisitos exigidos. A junção dos diversos excipientes com a substância activa, a maior parte das vezes com características muito distintas, origina sistemas muito complexos, que submetidos à acção de uma força axial expressam comportamentos, por vezes, difíceis de interpretar teoricamente [17].

Estes sistemas complexos, correspondentes a misturas de pós ou grânulos, quando submetidos ao processo de compactação vão numa primeira fase ocupar o espaço da matriz da máquina de comprimir, cujo volume se pode considerar equivalente a um sistema tri-dimensional [16]. Esta ocupação da matriz é feita aleatoriamente, à medida que o material cai para o seu interior. Posteriormente, ocorre uma diminuição significativa do seu volume, como consequência da força exercida pelo punção superior. Esta redução do volume, resulta da diminuição da porosidade, por ocupação pelas partículas do espaço vazio existente entre elas e depende da própria força de compressão, da tenuidade das partículas, do seu comportamento reológico e das proporções dos respectivos componentes (Figura 15).

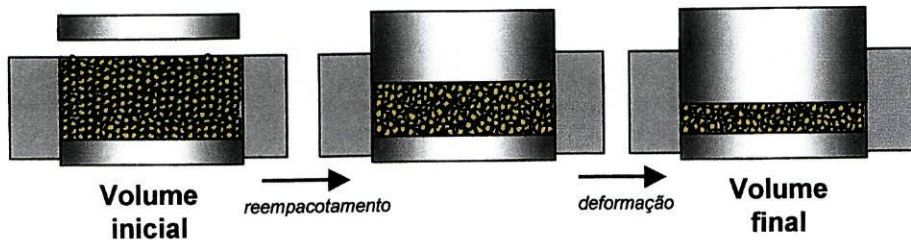


Figura 15 – Redução do volume do sistema devido ao reempacotamento e deformação das partículas por compressão.

É nesta parte da compressão, correspondente à fase de reordenamento ou reempacotamento do material, que ocorre um aumento da densidade relativa do mesmo. A força exercida pelo punção superior, no início da compressão, não se distribui de uma forma uniforme pelo seio do material, devido ao espaço existente entre as partículas. A transmissão desta força ao longo do material a comprimir, é conseguida numa primeira fase através dos poucos pontos de contacto existentes entre elas. Neste ponto ocorre uma percolação de ligação uni-dimensional (i.e., cadeia de moléculas ou de cristais). No entanto, à medida que a compressão se processa, os pontos de contacto vão-se intensificando, como consequência duma maior aproximação entre partículas, tornando assim a transmissão da força axial (F_s) mais facilitada [16, 22].

Para facilitar a interpretação da redução do volume, ao longo do processo de compressão, vai-se considerar um sistema mais simples, i.e., constituído por um único componente. A análise da redução deste parâmetro é feita através das densidades e das probabilidades de ocupação de lugares e é baseada na teoria da percolação. Para tal, considere-se o material, no início da compressão, caracterizado por uma densidade relativa ρ_r , a qual pode ser assumida como sendo equivalente à probabilidade de ocupação de lugar (p_{lu}). Durante a reorganização das partículas, na cavidade da matriz da máquina de comprimir, ocorre uma ocupação aleatória do seu espaço vazio. A ocupação, que é uma consequência de um deslizamento desordenado das partículas umas sobre as outras, decorre até ao momento em que o material começa a tomar a forma de um comprimido grosseiro, caracterizado por apresentar uma determinada densidade relativa ρ_r^* . A variação que ocorre entre a densidade relativa ρ_r e a densidade relativa ρ_r^* corresponde à probabilidade de ocupação p de lugares desocupados (lugares entre as partículas e espaço vazio da matriz da máquina de comprimir). Como a densidade vai aumentando, à medida que a pressão aumenta, é de esperar que a probabilidade de ocupação de lugares do sistema considerado tenda para um máximo

($p_{lu} \rightarrow 100\%$; i.e., $\rho_r \rightarrow 1$) e como consequência a porosidade para zero ($\varepsilon \rightarrow 0$) [16]. O fenómeno presente durante esta parte da compressão é predominantemente uma ocupação de lugar, de tal forma, que se pode comparar a densidade relativa ρ_r^* com o limiar de percolação de lugar (p_{clu}) quando se alcança $\rho_r = \rho_r^*$. Neste ponto, admite-se então a formação de um *cluster* infinito de partículas que percorre a totalidade do sistema (comprimido), como mostra a Figura 6-B. Este *cluster* representa a estrutura do comprimido. Esta parte da compressão fica completa quando $\rho_r = \rho_r^*$.

Numa segunda parte, as partículas já praticamente sem espaço vazio para se movimentarem (ρ_r^*) vão sob a acção crescente da força começar a sofrer deformação plástica e/ou fragmentação (Figura 16).

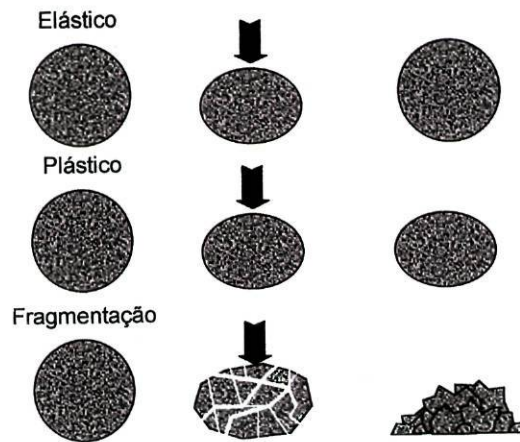


Figura 16 – Alteração da forma do conjunto das partículas por compressão.

Esta deformação e/ou fragmentação vai originar partículas com outras formas e também com menores dimensões, as quais vão ocupar a grande maioria dos poros remanescentes. Como consequência, o espaço correspondente aos poros vai ficando cada vez mais reduzido ou mesmo totalmente ocupado e num determinado momento da compressão, estes poros, deixam de formar uma rede contínua por todo o sistema, i.e., deixam de percolar o sistema (comprimido). A partir daqui o comprimido é caracterizado por apresentar uma densidade relativa ρ_{rf}^* ($\rho_r = \rho_{rf}^*$), a qual se pode assumir como sendo equivalente ao limiar de percolação do espaço ocupado pelos poros. Os poros afectam um variado número de propriedades dos comprimidos, tais como o tempo de desagregação, de dissolução da substância activa, de resistência ao esmagamento, etc.

Durante o processo de compactação ocorre também o estabelecimento das ligações entre as partículas. Estas ligações vão-se intensificando, quer em número quer em intensidade, à medida que a força de compressão aumenta, devido não só a uma maior proximidade das suas superfícies, mas também a um aumento das mesmas, resultantes da fragmentação (mais pontos de contacto \Rightarrow mais ligações). Quando todos os lugares estiverem ocupados, isto é, quando já não existir a possibilidade de mais rearranjos atinge-se o processo de percolação de ligação puro [16] (Figura 17).

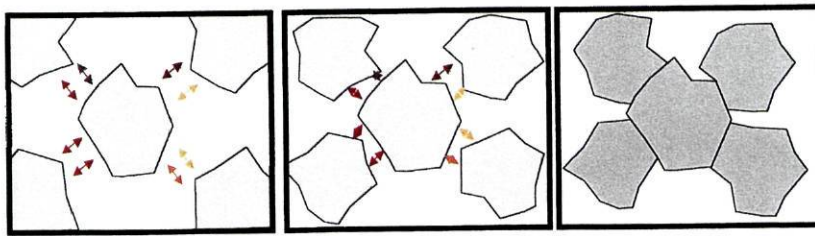


Figura 17 – Ligação entre partículas

Depois destas fases todas concluídas, o processo de compactação termina quando se atinge a força máxima de compressão, obtendo-se como resultado um compacto com dimensões e forma própria [16]. Este compacto apresenta ainda uma determinada densidade relativa, friabilidade, resistência ao esmagamento e um determinado perfil quanto à libertação da substância activa.

Para sistemas mais complexos, como é o caso de uma mistura binária, a interpretação da compressão faz-se de forma idêntica à descrita para um único componente. No entanto, convém realçar, que a ocupação dos poros existentes entre as partículas e dos espaços vazios da matriz da máquina de comprimir, é feita em simultâneo por partículas dos dois componentes, consoante as proporções de cada um na respectiva formulação. A consolidação também é influenciada, porque existem dois componentes diferentes a serem comprimidos em simultâneo, originando ligações de tipo diferente. Assim, por forma a se interpretar os resultados obtidos e a detectar os limiares de percolação tanto de lugar como de ligação, vai-se considerar a porosidade final dos comprimidos constante para este tipo de misturas. Estes limiares poderão ser identificados através da análise das propriedades dos comprimidos.

Numa mistura binária, conforme já referido, existem dois limiares de percolação de lugar, denominados limiar de percolação inferior (p_{c1}) e limiar de percolação superior (p_{c2})

[1, 11, 19]. A identificação destes limiares é de grande importância pois permite uma melhor interpretação das propriedades dos comprimidos referidos anteriormente. Por exemplo, para concentrações da substância activa correspondentes a valores de p_{lu} , inferiores a p_{c1} , o comprimido resultante, durante o ensaio de libertação, vai originar poucos canais na sua estrutura pelo facto de apresentar este componente sob a forma de *clusters* isolados. Abaixo deste limiar, a substância activa que se liberta corresponde basicamente aos *clusters* localizados à superfície do comprimido. A libertação é por isso incompleta. Quando os valores de p_{lu} correspondem aos pontos críticos ($p_{lu} = p_{c1}$, $p_{lu} = p_{c2}$), a libertação da substância apresenta um comportamento anómalo. Para concentrações da substância activa correspondentes a valores de p_{lu} superiores a p_{c2} , o excipiente formador da matriz encontra-se sob a forma de *clusters* isolados, no seio do *cluster* infinito de substância activa. A libertação é completa, com a total desagregação do comprimido [11, 13, 21].

Todas as variações nas cinéticas de libertação da substância activa atribuídas exclusivamente às propriedades dos comprimidos (características das matérias-primas e fenómenos do processo de compactação), passaram a ser melhor interpretadas pela aplicação da teoria da percolação. Esta teoria veio clarificar a origem destas variações, que ocorriam nas misturas contendo os mesmos componentes, mas numa gama de concentrações diferentes.

Num exemplo específico, pode-se citar o caso em que o aumento da taxa de libertação da substância activa, a partir da matriz insolúvel, era atribuído ao uso de partículas de menor granulometria deste componente. Para a mesma massa de substância activa, o uso de partículas com um diâmetro inferior ($< \text{diâmetro} \Rightarrow > n^\circ \text{ de partículas}$) proporciona a obtenção de um comprimido com uma melhor distribuição deste componente. Além disso, partículas com menor diâmetro apresentam uma maior superfície específica, o que favorece a dissolução do fármaco solúvel. A conjugação destes dois factores, explica o acréscimo na taxa de libertação do componente considerado, como resultado da redução do tamanho das suas partículas. Por outro lado, a utilização de partículas de maiores dimensões do excipiente, ocasiona também um acréscimo nesta taxa provocado por um aumento de porosidade e consequentemente uma possível diminuição da tortuosidade exibida por estas treliças [6]. Para a mesma massa de excipiente, o uso de partículas com diâmetro superior leva à formação de um comprimido menos consistente e mais poroso ($> \text{diâmetro} \Rightarrow < n^\circ \text{ de partículas}$). As partículas com menor diâmetro apresenta uma menor superfície específica, o que diminui o número de ligações que se estabelecem, influenciando a resistência final do comprimido. A penetração do líquido de dissolução no comprimido torna-se mais fácil nestas condições, explicando assim o aumento que se verifica na taxa de libertação do fármaco, com a utilização

de partículas de excipiente de maior granulometria. Anteriormente, a variação da cinética de libertação ocorrida neste exemplo, era da inteira responsabilidade da granulometria dos respectivos componentes. Actualmente ela pode ser explicada com base nos limiares de percolação. Assim, o uso de partículas de menor granulometria de uma dada substância activa, facilita a formação de um *cluster* infinito, proporcionando assim uma maior taxa de libertação deste componente potenciada pelo aumento da área de superfície específica das partículas. Para o caso do excipiente insolúvel, o uso de partículas com menor granulometria leva à formação de um *cluster* infinito mais consistente, o qual deve ocasionar uma menor taxa de libertação da substância activa [5, 12].

Além dos perfis de libertação, as outras propriedades dos comprimidos, tais como a resistência tensil e a friabilidade podem também ser interpretadas com base nesta teoria. Para se poder explicar as possíveis variações que podem ocorrer nestas propriedades interessa analisar o comprimido em relação ao excipiente, que é o componente formador da matriz. Assim, pode-se assumir que à medida que a concentração deste componente vai diminuindo, menos lugares do sistema passam a estar ocupados por ele. Logo, esta redução de lugares ocupados implica também, como é óbvio, uma diminuição no número de ligações entre as partículas. A diminuição do número de ligações afecta de uma forma negativa a resistência final do comprimido. Esta resistência, que vai diminuindo ao longo da gama de concentrações dos componentes atinge o colapso total, quando é alcançada a concentração de excipiente correspondente ao segundo limiar de percolação p_{c2} . A partir deste ponto crítico, este componente deixa de percolar o sistema (comprimido), apresentando este uma estrutura incapaz de suportar qualquer pressão. Apesar da substância activa intervir nas ligações (ex: substância activa ↔ substância activa e substância activa ↔ excipiente) ao longo de toda a gama de concentrações, a sua intensidade é de somenos importância para a estrutura do comprimido, comparativamente às ligações estabelecidas entre o excipiente (excipiente ↔ excipiente). Por isso, as propriedades mecânicas dos comprimidos abordadas neste parágrafo foram analisadas relativamente ao componente formador da matriz, i.e., o excipiente.

Durante o processo de compactação, além dos fenómenos inerentes à própria física da compressão, ocorrem fenómenos de percolação de lugar e de ligação explicáveis à luz da teoria da percolação. Estes fenómenos interrelacionados entre si possibilitam uma interpretação mais concisa da produção desta forma farmacêutica [13].

2 MATERIAIS E MÉTODOS

2.1 Materiais

2.1.1 Etilcelulose

A etilcelulose é uma celulose parcialmente O-etilada, insolúvel em água e não higroscópica. Contém 44 a 51% de grupos etoxi (-OC₂H₅) calculados em relação à substância seca. As suas soluções podem apresentar uma ligeira opalescência. A sua fórmula química é C₁₂H₂₃O₆(C₁₂H₂₂O₅)_nC₁₂H₂₃O₅ e a sua fórmula de estrutura pode ser vista na Figura 18 [23, 24].

A etilcelulose é usada como diluente de comprimidos e como aglutinante e material de revestimento de comprimidos, grânulos, microcápsulas e pós [25].

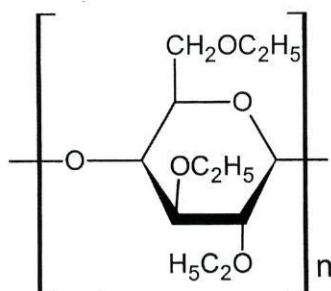


Figura 18 - Fórmula de estrutura da etilcelulose.

2.1.2 Cloridrato de Propranolol

O cloridrato de propranolol é solúvel em água e contém 99,0-101,0% de cloridrato (2RS)-1-[(1-metiletil)amino]-3-(1-oxinaftaleno)-2-propanol calculado em relação à substância seca. O espectro de absorção no U.V. apresenta um máximo de absorção aos 289 nm em HCl 0,1 M (Figura 19). A sua fórmula química é C₁₆H₂₁NO₂.HCl e a sua fórmula de estrutura é apresentada na Figura 20 [26, 27].

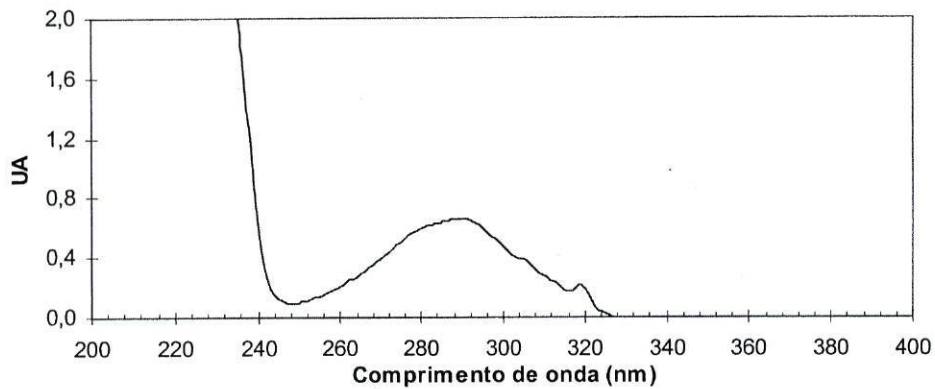


Figura 19- Espectro de absorção do cloridrato de propranolol.

O cloridrato de propranolol é um anti-hipertensor utilizado na terapêutica como bloqueador dos adrenocetores β . É usado no tratamento da *HTA* (hipertensão arterial) em doentes com angina de peito (dada a sua acção antianginosa), em doentes com antecedentes de enfarte do miocárdio (dada a sua capacidade para diminuir a mortalidade a longo prazo neste tipo de doentes), bem como em doentes com enxaquecas ou no caso de haver trémulo intencional ou glaucoma [28, 29].

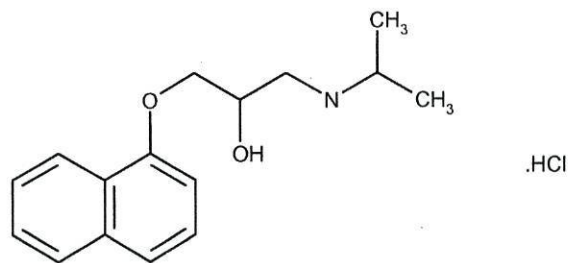


Figura 20 - Fórmula de estrutura do cloridrato de propranolol.

Tabela IV- Resumo das características das matéria-primas utilizadas.

	PROPRANOLOL.HCI	ETILCELULOSE
<i>MASSA MOLECULAR</i>	295,8	depende do valor de n
<i>ASPECTO</i>	•pó branco ou quase branco	•pó branco, inodoro ou quase inodoro e com livre escoamento.
<i>SOLUBILIDADE</i>	<ul style="list-style-type: none"> •praticamente insolúvel em éter, benzeno, etilacetato. •solúvel em água, álcool. 	<ul style="list-style-type: none"> •praticamente insolúvel em água, glicerol e propilenoglicol; •solúvel em cloreto de metileno, diclorometano e numa mistura de 20 partes de álcool e 80 partes de tolueno (p/p); •ligeiramente solúvel em etilacetato e álcool metílico; •facilmente solúvel em clorofórmio, acetato de metilo, álcool, tetraidrofurano e em misturas de hidrocarbonetos aromáticos com álcool e tolueno.
<i>INTERVALO DE FUSÃO (°C)</i>	163 - 166	<i>n.d.</i>
<i>DENSIDADE ABSOLUTA (g/cm³)</i>	1,229	1,175
<i>DENSIDADE APARENTE AREADA (g/cm³)</i>	0,632	0,388
<i>FORNECEDOR</i>	Capsifar	Fluka, BioChemika
<i>LOTE Nº</i>	9909127	417820/1 54500

n.d. - não disponível

2.2 Métodos

2.2.1 Formulações

Para este trabalho foram preparadas onze formulações da mistura binária cloridrato de propranolol/etilcelulose num intervalo de concentrações variando entre 0% e 100% de cada componente, as quais foram, respectivamente, designadas pela terminologia 0P10E a 10P0E (Tabela V).

Tabela V - Formulações utilizadas no trabalho prático.

Formulação	Propranolol.HCl (%)	Etilcelulose (%)
0P10E	0	100
1P9E	10	90
2P8E	20	80
3P7E	30	70
4P6E	40	60
5P5E	50	50
6P4E	60	40
7P3E	70	30
8P2E	80	20
9P1E	90	10
10P0E	100	0

2.2.2 Matérias-primas

2.2.2.1 Tamisação

Os dois componentes foram tamisados individualmente através de tamizes com abertura de malha situados entre 90 μm e 1,4 mm durante 10 min, numa amplitude de vibração de 2,5 mm (Retsch AS 200 digit, Alemanha – Figura 21). As fracções recolhidas corresponderam para a etilcelulose à granulometria 125 - 250 μm e para o cloridrato de propranolol à granulometria 90 - 250 μm . O critério utilizado para a escolha destas granulometrias baseou-se no parâmetro massa, i.e., foram seleccionadas as porções recolhidas em maior quantidade.



Figura 21 – Sistema de vibração de tamizes.

2.2.2.2 Avaliação microscópica

As partículas dos dois componentes também foram caracterizadas microscopicamente ($n = 50$) depois de suspensas em parafina (Olympus CHK2-F-GS, Olympus Optical Co, Ltd). Avaliaram-se os comprimentos, as larguras e calcularam-se as respectivas áreas e as relações largura/comprimento, que permitiram quantificar a forma das partículas. Foram também elaborados os respectivos histogramas frequência *versus* comprimento.

2.2.2.3 Pesagem e mistura das matérias-primas

Depois dos passos preliminares, foram efectuadas as respectivas pesagens dos dois componentes correspondentes a cada formulação (concentração variando de 0 a 100% de substância activa e do excipiente), numa balança analítica (Sartorius GmbH Gottingen, U6100, Alemanha). Em seguida procedeu-se à mistura individual de cada uma delas, num misturador de tambor, durante 7,5 min (Fisher-Kendall Scientific Co, 12-811, EUA – Figura 22).



Figura 22 - Misturador de tambor.

2.2.3 Misturas

2.2.3.1 Densidade absoluta e volume aparente das misturas

As misturas obtidas foram analisadas em relação à sua densidade absoluta num picnómetro (Accupyc 1330, Micromeritics, EUA – Figura 23-A) e em relação ao seu volume aparente (*amostra* = 30 g) num aparelho de compactação (Stampfvolumeter, Stav 2003, J. Engelsmann A. - G, Apparatebau, Ludwigshafen A. Rh, Alemanha – Figura 23-B) onde foram submetidas individualmente a 1250 batimentos [30]. As densidades aparentes areada e batida foram derivadas dos respectivos volumes aparentes areado e batido [15, 31]:

$$\text{densidade aparente} \quad \rho_g = \frac{m}{V_g} \quad \text{Equação 4}$$

m - massa da amostra

V - volume da amostra

Além das densidades aparentes foram também calculados o *índice de Carr* e a *razão de Hausner*, pelas seguintes equações:

Índice de Carr

$$IC_r = \frac{D_f - D_0}{D_f} \times 100 \quad \text{Equação 5}$$

D₀ – densidade aparente inicial (areada)

D_f – densidade aparente final (batida)

Razão de Hausner

$$RH = \frac{D_f}{D_0} \quad \text{Equação 6}$$

D₀ – densidade aparente inicial (areada)

D_f – densidade aparente final (batida).

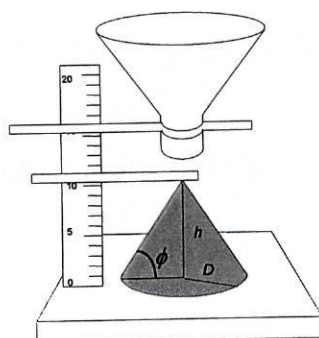


Figura 23 – (A) Picnómetro a hélio; (B) Aparelho de compactação.

2.2.3.2 Ângulo de repouso e tempo de escoamento

Estes parâmetros foram calculados sobre as várias formulações usando um funil (Figura 24) com as dimensões propostas pela Farmacopeia Portuguesa VI [32]. Durante o ensaio do ângulo de repouso (*amostra* = 30 g; *n* = 3) foi também feita a determinação do tempo de escoamento, que é uma medida indirecta das mesmas grandezas. Este ensaio relaciona o atrito entre as partículas e o atrito que elas estabelecem com a superfície por onde fluem. O ângulo de repouso pode ser calculado pela seguinte equação [33]:

$$\tan \phi = \frac{h}{r} \quad \text{Equação 7}$$



h – altura do cone

r – raio do cone

Figura 24 - Esquema para medir o ângulo de repouso e o tempo de escoamento.

2.2.4 Comprimidos

2.2.4.1 Compactação

As formulações foram compactadas numa prensa mecânica (Lloyd Instruments LR 50K, Reino Unido – Figura 25) acoplada a um computador. Esta máquina, com movimento único do punção superior, foi programada para exercer uma carga até 4000 N , com um percurso máximo do punção superior de 25 mm à velocidade de 10 mm/min . O enchimento da matriz unitária processou-se manualmente para cada uma das formulações.

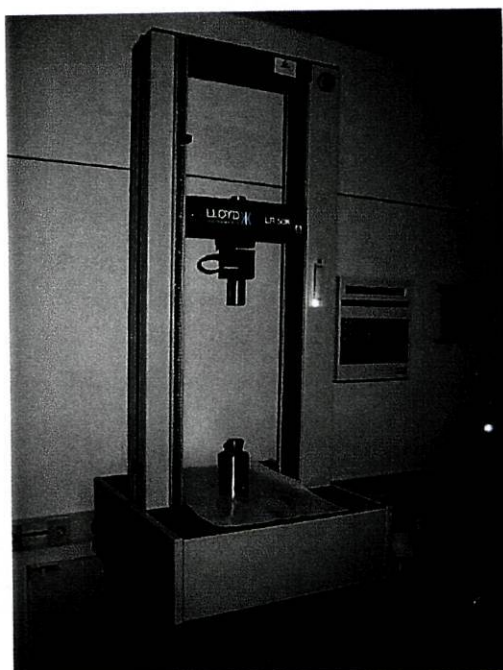


Figura 25 - Prensa mecânica.

2.2.4.1.1 Uniformidade de massa

A massa dos comprimidos ($n = 20$) foi determinada usando uma balança de precisão (Mettler Toledo AB204-S, Suíça) segundo a Farmacopeia Portuguesa VI [2].

2.2.4.1.2 Espessura

Esta medição, para análise do relaxamento axial do comprimido ($n = 42$), foi feita com uma craveira (escala de 20 cm , com divisões $0,1\text{ cm}$ e um nónio com divisões $0,02\text{ mm}$), logo depois da ejeccção, bem como passada uma hora, um dia e uma semana depois da compactação.

2.2.4.1.3 Resistência ao esmagamento

Esta medição, para análise da resistência ao esmagamento dos comprimidos ($n = 10$), foi feita num aparelho (CT5, Engineering systems, Reino Unido – Figura 26) utilizando uma célula de 50 kgf, a qual se deslocou a uma velocidade de 13,1 mm/min. Com os valores obtidos para este parâmetro foi calculada a resistência tensil (σ_t) através da seguinte fórmula [34]:

$$\sigma_t = \frac{2P}{\pi D h} \quad \text{Equação 8}$$

P – força aplicada diametralmente ao compacto (Kgf).

D - diâmetro do compacto (m).

h – espessura do compacto (m).



Figura 26 - Aparelho para determinação da resistência ao esmagamento dos comprimidos.

2.2.4.1.4 Friabilidade

Este ensaio foi feito num friabilómetro ($n = 20$) (Erweka-Apparatebau, G.m.b.H, TA 3, Alemanha) com base na Farmacopeia Portuguesa VI [35] (Figura 27). Neste trabalho foram executados 4 ciclos de 100 voltas e a friabilidade foi calculado pela seguinte equação:

$$f = \frac{M_i - M_f}{M_i} \times 100 \quad \text{Equação 9}$$

M_i – massa inicial dos comprimidos

M_f – massa final dos comprimidos



Figura 27 – Friabilómetro.

2.2.4.1.5 Densidade absoluta

Esta medição para análise da densidade dos comprimidos foi feita num picnómetro, já referido em 2.2.3.1. Os comprimidos foram colocados na célula do picnómetro previamente tarada, a qual foi pesada de novo antes de ser colocada na câmara do aparelho para determinação deste parâmetro.

2.2.4.1.6 Ensaio de dissolução

2.2.4.1.6.1 Aparelho e condições de dissolução

As cinéticas de libertação do fármaco *in vitro* a partir dos comprimidos foram avaliadas usando o aparelho de dissolução da Farmacopeia Portuguesa VI ($n = 6$) com pá agitadora (Sotax AT7, Suíça – Figura 28), com detecção em linha e em sistema fechado (espectrofotómetro U.V./Visível Jasco V-530, $\lambda = 248 \text{ nm}$, bomba para recolha automática de amostras e reposição do volume Sotax, Suíça – Figura 29), acoplado a um computador DEC Optiplex EX110. Cada célula do aparelho foi cheia com 900 ml de solução HCl 0,1 M como meio de dissolução, o qual foi mantido a $37,0 \pm 0,5^\circ \text{ C}$ durante todo o ensaio; a velocidade de agitação das pás foi de 150 rpm.

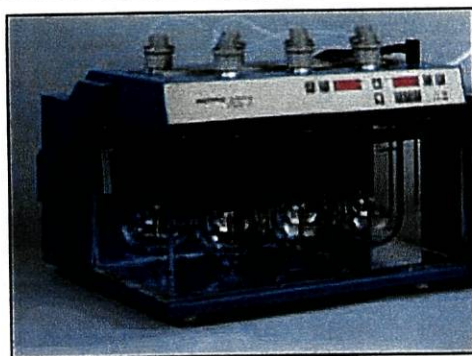


Figura 28 - Aparelho de dissolução.

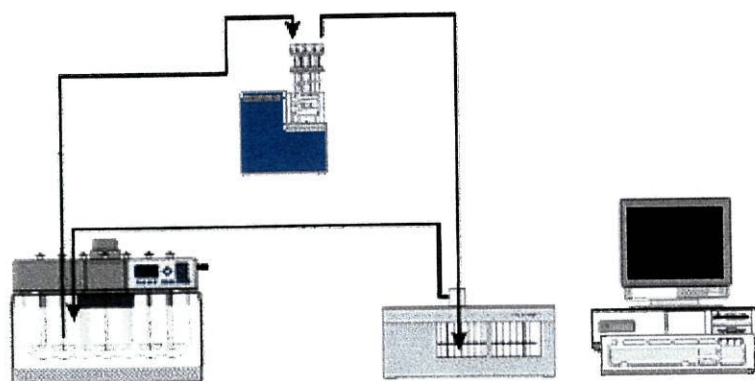


Figura 29 - Esquema de funcionamento do ensaio de dissolução.

2.2.4.1.6.2 Curva de calibração a 248 nm

A curva de calibração foi obtida a partir de 6 soluções padrão com concentrações de 0,08, 0,16, 0,24, 0,32, 0,40 e 0,48 g/ml, as quais foram preparadas de modo independente. Foi escolhido o $\lambda = 248 \text{ nm}$, porque todos os pontos dentro deste intervalo de concentrações apresentaram maior linearidade.

A recta de regressão linear obtida foi:

$$Y = 3,2215 \cdot X + 0,0102$$

Equação 10

X - Concentração (mg/ml)

Y - Absorvância

2.2.4.1.6.3 Quantificação das amostras

A intervalos de tempo determinados, as amostras foram analisadas no espectrofotômetro a 248 nm e a conversão de absorvância em quantidade de substância activa libertada foi feita através da seguinte fórmula:

$$Q_i = (A_i \times K + b) \times V_d \quad \text{Equação 11}$$

Q_i – Quantidade de substância activa libertada no tempo i

A_i – Absorvância da amostra recolhida ao tempo i

K – Declive da curva de calibração

b – Valor da ordenada na origem da curva de calibração.

V_d – Volume do liquido de dissolução

2.2.4.1.6.4 Validação do método de doseamento

O método de doseamento utilizado na quantificação do cloridrato de propranolol, no ensaio de dissolução, foi validado de acordo com o especificado nas ICH Harmonised Tripartite Guidelines [36, 37] (Anexo 1).

2.2.4.1.7 Modelos de libertação

Para analisar o mecanismo de libertação de cada formulação, foram usados alguns dos mais utilizados modelos matemáticos, que permitem avaliar os perfis de libertação de fármacos a partir de formas farmacêuticas [38 – 46]:

2.2.4.1.7.1 Modelo de Higuchi

$$Q = Q_0 + K_H \sqrt{t} \quad \text{Equação 12}$$

Q – Quantidade de fármaco cedida no tempo t

Q_0 – Quantidade inicial de fármaco na solução

K_H – Constante de Higuchi

2.2.4.1.7.2 Modelo de ordem zero

$$Q_t = Q_0 + K_0 t \quad \text{Equação 13}$$

Q_t – Quantidade de fármaco cedida no tempo t

Q_0 – Quantidade inicial de fármaco na solução

K_0 – Constante de liberação de ordem zero

2.2.4.1.7.3 Modelo de Korsmeyer-Peppas

$$Q_t/Q_\infty = Q_0/Q_t + K_k t^n \quad \text{Equação 14}$$

Q_t – Quantidade de fármaco cedida no tempo t

Q_∞ – Quantidade total de fármaco libertado

K_k – Constante cinética que incorpora as características estruturais e geométricas da forma farmacêutica

n – Expoente de liberação do fármaco

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Matérias-primas

A análise dos resultados da avaliação microscópica (Tabelas VI e VII) e dos respectivos histogramas (Figuras 30 e 32) permite assumir que o cloridrato de propranolol e a etilcelulose apresentam uma distribuição granulométrica irregular para o intervalo considerado, sendo esta mais pronunciada na substância activa. Relativamente à forma, o cloridrato de propranolol apresenta mais regularidade entre as suas partículas do que a etilcelulose (Figuras 31 e 33).

3.1.1 *Cloridrato de propranolol*

Tabela VI - Caracterização granulométrica do cloridrato de propranolol.

Cloridrato de propranolol	Comprimento (μm)	Largura (μm)	Área (μm^2)	Larg./Comp.
Média	218,60	169,80	43330,30	0,80
Desvio padrão	101,00	72,40	38150,50	0,15
Erro padrão	14,30	10,20	5395,30	0,02
Mediana	195,20	146,40	29172,60	0,83
Moda	195,20	122,00	33340,20	1,00
Curtose	0,20	1,00	1,30	1,00
Amplitude	390,40	317,20	154793,60	0,63
Máximo	488,00	390,40	161937,90	1,00
Mínimo	97,60	73,20	7144,30	0,38
Assimetria	1,00	1,10	1,50	-1,02
Intervalo de confiança (95%)	28,00	20,08	10574,58	0,04

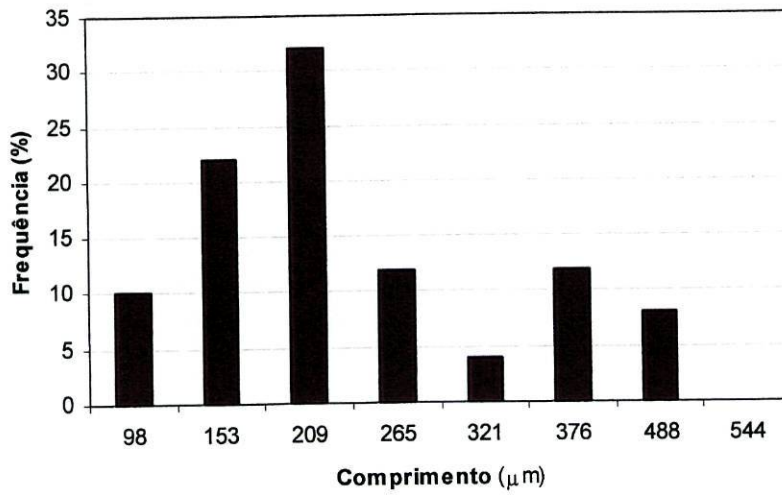


Figura 30 - Histograma do comprimento para as partículas de cloridrato de propranolol.

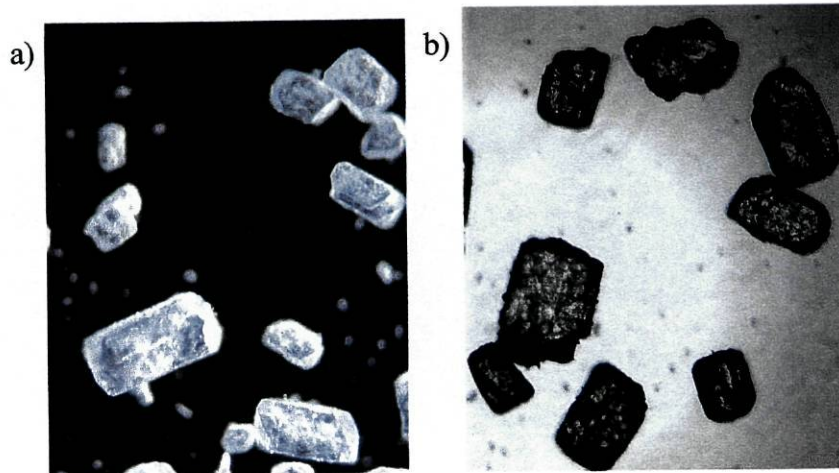


Figura 31 - Partículas de cloridrato de propranolol ao microscópio óptico: a) luz refractada e b) luz directa.

3.1.2 Etilcelulose

Tabela VII - Caracterização granulométrica da Etilcelulose.

Etilcelulose	Comprimento (μm)	Largura (μm)	Área (μm^2)	Larg./Comp.
Média	308,40	249,90	80385,50	0,82
Desvio padrão	71,20	58,90	34765,90	0,12
Erro padrão	10,100	8,300	4916,60	0,02
Mediana	317,20	244,00	76206,10	0,82
Moda	317,20	292,80	92876,20	1,00
Curtose	-0,70	-0,60	-0,60	-0,70
Amplitude	292,80	244,00	133360,60	0,43
Máximo	463,60	390,40	161937,90	1,00
Mínimo	170,80	146,6	28577,3	0,57
Assimetria	0,10	0,20	0,50	-0,29
Intervalo de confiança (95%)	19,74	16,31	9636,41	0,03

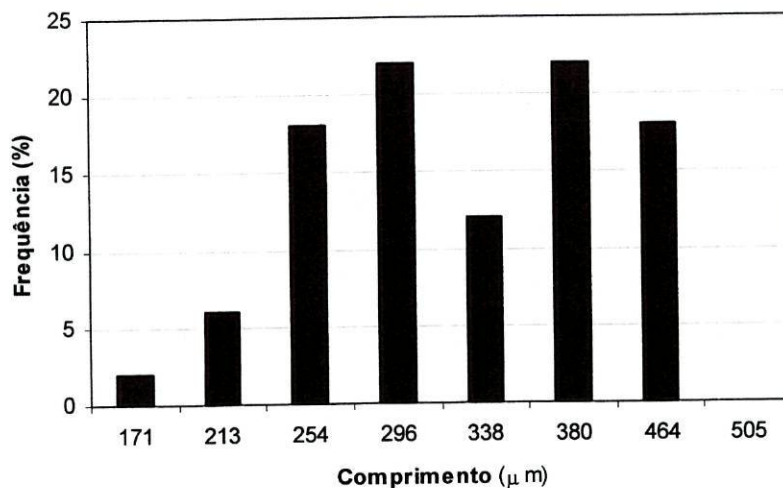


Figura 32 - Histograma do comprimento para as partículas de etilcelulose.

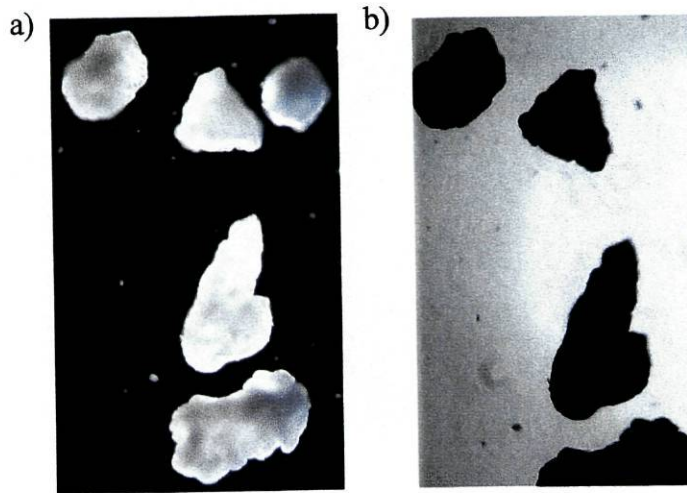


Figura 33 - Partículas de etilcelulose ao microscópio óptico: a) luz reflectada e b) luz directa.

3.1.3 Misturas

Através da densidade a granel (aparente areada e aparente batida) pode-se caracterizar um pó quanto ao empacotamento das suas partículas e determinar as suas propriedades de escoamento. As densidades a granel e as densidades absolutas das respectivas formulações são apresentadas na Tabela VIII e nas Figuras 34 – a) e b).

Tabela VIII - Densidade absoluta, densidade aparente areada e densidade aparente batida.

Formulações	Densidade absoluta (g/cm^3)	Densidade aparente areada (g/cm^3)	Densidade aparente batida (g/cm^3)
0P10E	1,175	0,388	0,451
1P9E	1,181	0,396	0,483
2P8E	1,187	0,412	0,502
3P7E	1,193	0,460	0,548
4P6E	1,198	0,468	0,557
5P5E	1,201	0,492	0,586
6P4E	1,215	0,532	0,619
7P3E	1,222	0,552	0,642
8P2E	1,228	0,572	0,665
9P1E	1,236	0,600	0,698
10P0E	1,229	0,632	0,752

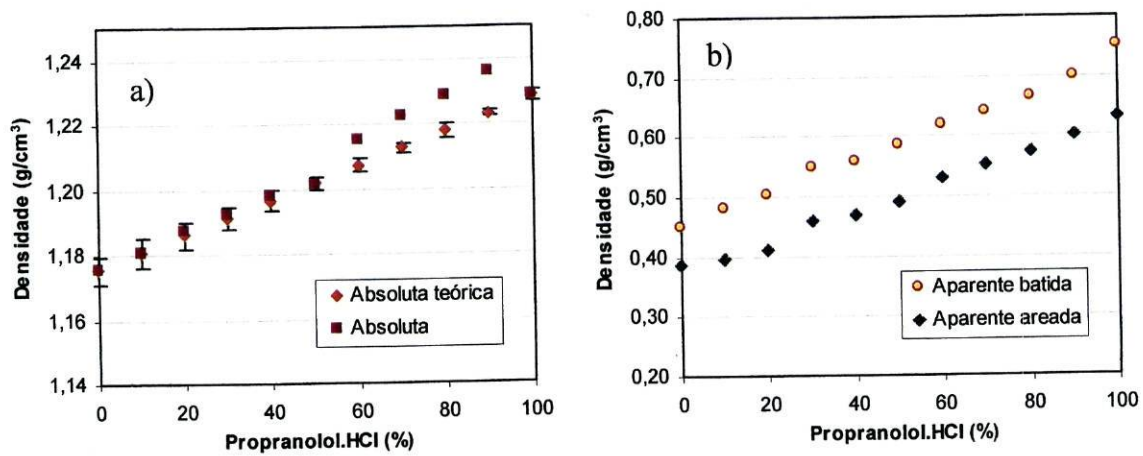


Figura 34 – a) Densidade absoluta e b) densidade aparente e aparente batida das misturas *versus* concentração de cloridrato de propranolol.

Através dos gráficos pode-se observar que todas as densidades do material a comprimir aumentam à medida que também aumenta a concentração da substância activa. Este aumento é provocado pelo cloridrato de propranolol, devido a este componente apresentar uma densidade maior do que a da etilcelulose, originando por isso misturas mais densas. O aumento das densidades aparentes, como consequência dos batimentos, resulta da eliminação do espaço vazio existente entre as partículas (porosidade), a qual provoca uma diminuição do volume do material e como consequência um aumento na sua razão massa:volume. Estas densidades fornecem indicações úteis quanto à capacidade de empacotamento das respectivas misturas e consequentemente quanto à sua compressibilidade.

Os resultados do índice de Carr e da razão de Hausner são apresentados na Tabela IX. A sua representação gráfica foi feita apenas para o índice de Carr, pelo facto do outro parâmetro originar o mesmo registo gráfico (Figura 35). Todos estes parâmetros podem ser classificados numa escala de valores (Tabela X) quanto à capacidade de fluxo do pó considerado.

Tabela IX – Valores encontrados para o índice de Carr e a razão de Hausner.

Formulações	IC _r	RH
0P10E	14	1,16
1P9E	18	1,22
2P8E	18	1,22
3P7E	16	1,19
4P6E	16	1,19
5P5E	16	1,19
6P4E	14	1,16
7P3E	14	1,16
8P2E	14	1,16
9P1E	14	1,16
10P0E	16	1,19

Tabela X - Relação entre o fluxo de pó, o índice de Carr e a razão de Hausner [47].

Índice de Carr (%)	Razão de Hausner	Descrição do fluxo
5-15	<1,2	Excelente
12-16		Muito bom
18-21	1,2 a 1,6	Bom
23-35	>1,6	Fraco
35-38		Muito fraco
>40		Mau

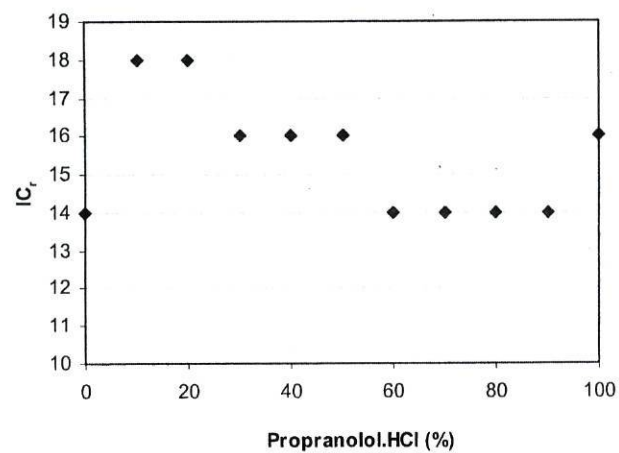


Figura 35 - Índice de Carr versus concentração cloridrato de propranolol.

Estes parâmetros que caracterizam o fluxo de pó também diminuem ao longo da gama de concentrações de cloridrato de propranolol. Esta diminuição é explicada por uma redução do volume aparente batido em relação ao seu congénere aparente areado ou por um aumento da densidade aparente batida em relação à sua congénere aparente areada. Como os parâmetros são calculados a partir destes volumes ou destas densidades, os seus valores variam de acordo com os resultados obtidos no respectivo ensaio do volume aparente. A razão destas variações prende-se com o empacotamento que as partículas sofrem quando são sujeitas ao batimento e dão uma ideia da sua capacidade de reorganização e da sua porosidade quando consideradas como um todo (os poros interiores das partículas não influenciam estes resultados).

Os valores obtidos com as respectivas formulações demonstram que ocorre uma redução no volume final das misturas à medida que o cloridrato de propranolol aumenta. Este facto é explicado, porque as partículas de cloridrato de propranolol são menos irregulares e mais densas que as da etilcelulose, proporcionando um melhor empacotamento e uma maior eliminação da porosidade.

Além destes parâmetros, o ângulo de repouso (ϕ) e o tempo de escoamento, também são utilizados para avaliar a capacidade de fluxo de um material (Figura 24). Através deles fica-se com uma noção qualitativa directa dos efeitos de coesão interna e de fricção entre as partículas de um pó submetidas a uma pressão externa reduzida.

Os valores encontrados para as respectivas formulações são apresentados a seguir (Tabela XI) e foram representados graficamente (Figuras 36 - a) e b)). Estes parâmetros também são classificados, numa escala de valores, quanto à capacidade de fluxo do pó (Tabela XII).

Tabela XI – Valores encontrados para o ângulo de repouso e para o tempo de escoamento.

Formulações	Ângulo de repouso (°)	Tempo de escoamento (s)
0P10E	25,76	4,25
1P9E	25,10	3,92
2P8E	24,36	3,46
3P7E	24,43	3,07
4P6E	24,26	3,17
5P5E	24,90	3,08
6P4E	24,80	2,63
7P3E	24,08	2,39
8P2E	23,56	1,77
9P1E	22,18	1,63
10P0E	20,97	1,46

Tabela XII - Relação entre o fluxo, o ângulo de repouso e o tempo de escoamento [15, 47].

Ângulo repouso (°)	Tempo de escoamento (s)	Descrição do fluxo
20° a 30°	< 10	Excelente
30° a 40°		Bom
40 a 50°	> 10	Fraco
> 50 ^a	-	Não escoa

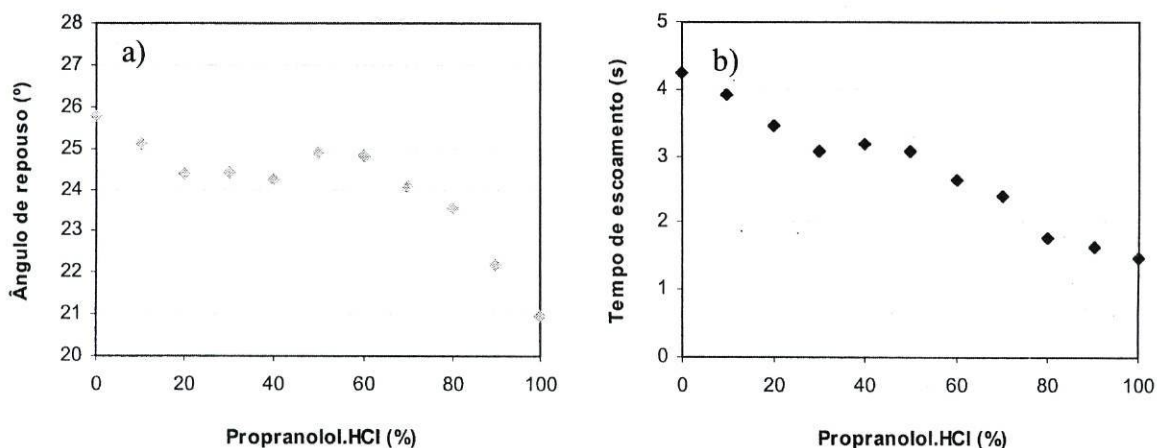


Figura 36 - a) Ângulo de repouso e b) tempo de escoamento versus concentração de cloridrato de propranolol.

Tal como nos registos anteriores, observa-se também nestes gráficos uma diminuição nestes dois parâmetros, à medida que aumenta a concentração de cloridrato de propranolol. Uma das causas desta diminuição, além da própria constituição do material, está relacionada com a forma das partículas dos dois componentes, que fazem parte das misturas das respectivas formulações. Pela observação dos gráficos pode-se deduzir que a etilcelulose apresenta uma fricção entre partículas superior ao cloridrato de propranolol. Esta maior fricção é devida especialmente à maior irregularidade da forma das suas partículas, o que motiva uma maior dificuldade no seu escoamento, quando comparado com o outro componente.

Com base nos valores encontrados para todos os parâmetros citados, as diversas misturas correspondentes às respectivas formulações, apresentam bom escoamento e boas características de compressão.

3.1.4 Comprimidos

Os valores obtidos para as massas foram analisados e são apresentados na Tabela XIII.

Tabela XIII – Uniformidade de massa.

Formulações	Massa média (mg)
<i>0P10E</i>	400,950
<i>1P9E</i>	399,550
<i>2P8E</i>	399,950
<i>3P7E</i>	401,000
<i>4P6E</i>	400,800
<i>5P5E</i>	401,050
<i>6P4E</i>	401,250
<i>7P3E</i>	401,150
<i>8P2E</i>	399,700
<i>9P1E</i>	397,850
<i>10P0E</i>	401,200

A sua análise demonstrou que as massas se mantiveram dentro dos requisitos, não havendo qualquer valor individual que ultrapassasse os limites inferiores e superiores, impostos pelo ensaio de uniformidade de massa, feita de acordo com a Farmacopeia VI [2], comprovando assim uma boa execução prática na operação de compactação. A avaliação do diâmetro de cada uma das unidades produzidas, permaneceu constante (10 mm) ao longo da produção e do tempo em que esta medição foi efectuada. Relativamente à espessura, esta variou de acordo com as formulações e com o tempo ao longo do qual se realizou este teste.

Através dos resultados obtidos para a espessura (Tabela XIV e Figura 37) é possível analisar o relaxamento axial que os respectivos comprimidos das diversas formulações sofreram. Esta análise permitiu avaliar a componente elástica, de cada um dos intervenientes da mistura binária, a qual necessita de trabalho para ser deformada. Este trabalho é posteriormente recuperado durante a fase de descompressão como trabalho realizado sobre o punção superior [15, 48].

Tabela XIV - Relaxamento axial.

Formulações	Relaxamento axial médio (mm)			
	0 min	1 h	1 dia	1 semana
0P10E	5,27	5,31	5,34	5,36
1P9E	5,39	5,40	5,47	5,49
2P8E	5,40	5,44	5,48	5,50
3P7E	5,28	5,32	5,35	5,36
4P6E	5,19	5,22	5,24	5,36
5P5E	5,09	5,12	5,14	5,16
6P4E	5,08	5,10	5,11	5,14
7P3E	5,05	5,07	5,08	5,08
8P2E	4,99	5,00	5,00	5,00
9P1E	5,07	5,06	5,06	5,05
10P0E	4,83	4,82	4,83	4,83

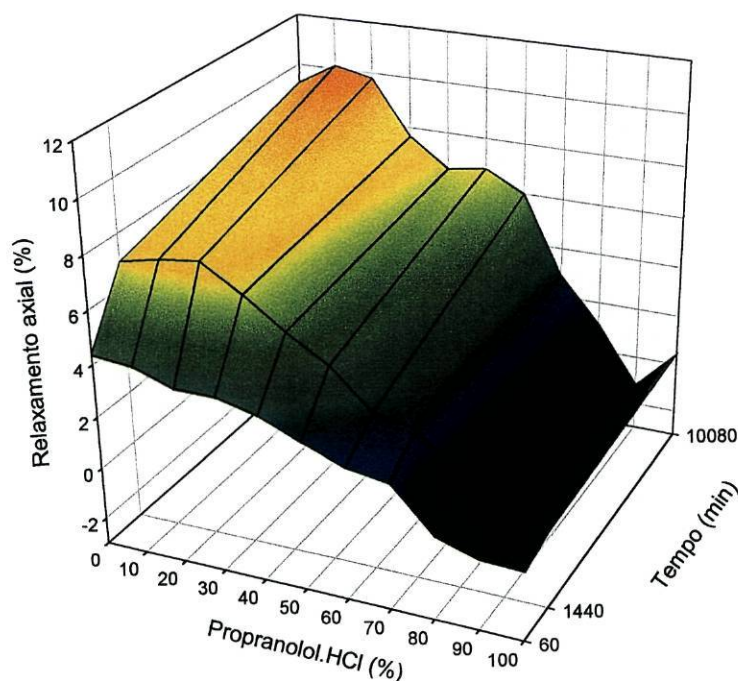


Figura 37 – Relaxamento axial *versus* concentração do cloridrato de propranolol.

Os valores obtidos para este parâmetro demonstraram que as formulações contendo maior percentagem de etilcelulose apresentaram um maior relaxamento axial. Esta situação demonstra que esta substância apresenta uma componente elástica superior à do cloridrato de propranolol. A análise do gráfico permite também verificar que este relaxamento começa a ocorrer entre os 20-30% de etilcelulose e acentua-se à medida que aumenta a concentração deste componente. Este facto, pode ser explicado porque a partir deste ponto a etilcelulose forma uma rede contínua que percola o sistema. Esta rede vai-se ramificando e intensificando ao longo da gama de concentrações de cloridrato de propranolol. Para valores de concentração de etilcelulose inferiores a este ponto, este componente existe em *clusters* finitos, que se encontram envolvidos pelo cloridrato de propranolol, não sendo, por isso, observado qualquer relaxamento axial nos comprimidos em causa.

Posteriormente a estes ensaios, os comprimidos foram analisados em relação a sua densidade absoluta. Os valores encontrados na prática e os valores esperados para as respectivas formulações são apresentados graficamente (Figura 38).

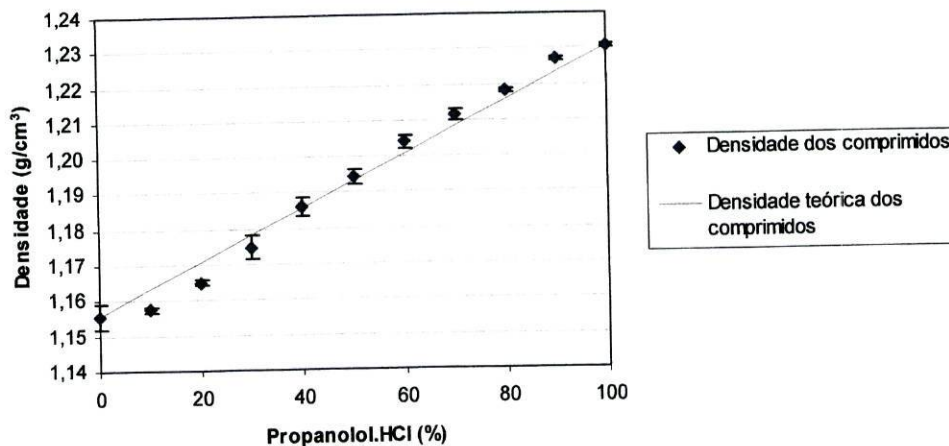


Figura 38 – Densidade versus concentração cloridrato de propranolol.

O aumento verificado na densidade é uma consequência do aumento da concentração do cloridrato de propranolol, que apresenta uma densidade superior à da etilcelulose. Além disso, o próprio comportamento mecânico destes componentes influenciam este parâmetro. Tendo o cloridrato de propranolol uma componente plástica mais pronunciada que a etilcelulose, origina para a mesma força de compressão um comportamento diferente. A fractura ocorrerá com maior intensidade e mais rapidamente com este componente (cloridrato de propranolol) originando assim partículas de menores dimensões. Estas partículas ao preencher os espaços remanescentes no comprimido diminuem a sua porosidade aumentando assim a sua densidade. Pode-se então dizer, que os poros existentes no material durante a compressão são preenchidos com maior eficácia, à medida que aumenta a concentração de cloridrato de propranolol. O aumento da densidade resulta de uma diminuição do volume, motivada pela ocupação dos poros existentes entre as partículas e pela eliminação dos poros existentes no interior das mesmas.

Depois deste ensaio terminado, amostras das várias formulações foram submetidas aos ensaios de resistência ao esmagamento e de friabilidade, de acordo com o especificado em cada método. Estes parâmetros permitem avaliar tanto a resistência do compacto a uma pressão diametral, bem como ao atrito e dão uma indicação da resistência das ligações interpartículas. Com os valores obtidos para a resistência ao esmagamento foi calculada a resistência tensil, que permite avaliar a resistência das ligações no interior do compacto (Figura 39). Estas ligações fracturam diametralmente, quando submetidas à acção de uma força que supere a sua resistência [17, 49].

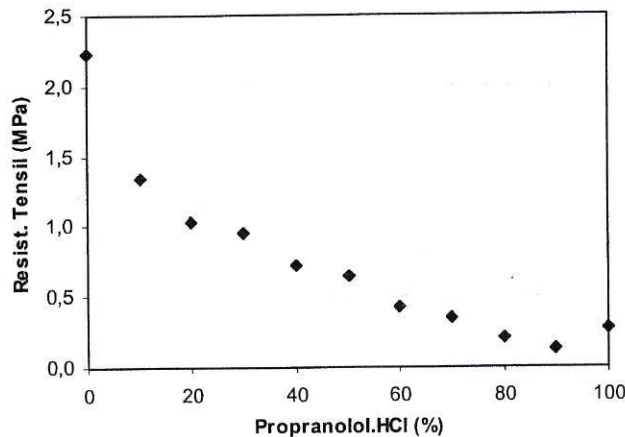


Figura 39 - Resistência tensil *versus* concentração de cloridrato de propranolol.

O registo gráfico permite demonstrar que este parâmetro diminui com o aumento da concentração do propranolol. A causa para esta diminuição está relacionada com as características intrínsecas dos dois componentes da mistura binária, tais como constituição molecular, cargas electrostáticas à superfície, estrutura, forma da própria superfície e granulometria. Estes factores são os responsáveis para as diferenças que ocorrem na resistência das ligações, que se estabelecem entre as partículas dos dois componentes dentro da mesma formulação, visto que o valor da pressão é idêntica para todas as formulações. Assim, perante os resultados obtidos pode-se afirmar que o cloridrato de propranolol, para a mesma força de compressão, origina ligações mais débeis que a etilcelulose. Além desta informação, este registo apresenta uma região onde este parâmetro sofre uma alteração brusca. Esta região que compromete a linha de tendência, ocorre entre os 70-80% da concentração de substância activa. Esta zona de inflexão deve-se a uma alteração brusca na estrutura do comprimido, que ocorre quando o componente responsável por ela deixa de percolar o sistema (comprimido). A partir desta concentração este componente (excipiente) passa a existir em *clusters* isolados, envolvidos pelos *clusters* infinitos do cloridrato de propranolol. Os comprimidos obtidos a partir destas formulações, nestas regiões de concentração, apresentam-se frágeis e fragmentam à menor pressão devido a terem perdido a sua estrutura base.

A friabilidade permite avaliar a resistência das ligações interpartículas localizadas à superfície do comprimido, i.e., na sua região mais externa e dá uma indicação da capacidade desta forma farmacêutica resistir aos manuseamentos, transporte e armazenamento. É avaliada pela perda de pó que a amostra sofre sob acção de uma força de atrito. O gráfico (Figura 40), onde se apresentam os valores obtidos para este parâmetro, demonstra um aumento

significativo da perda de pó para as formulações com concentrações de cloridrato de propranolol superiores a 60-70%.

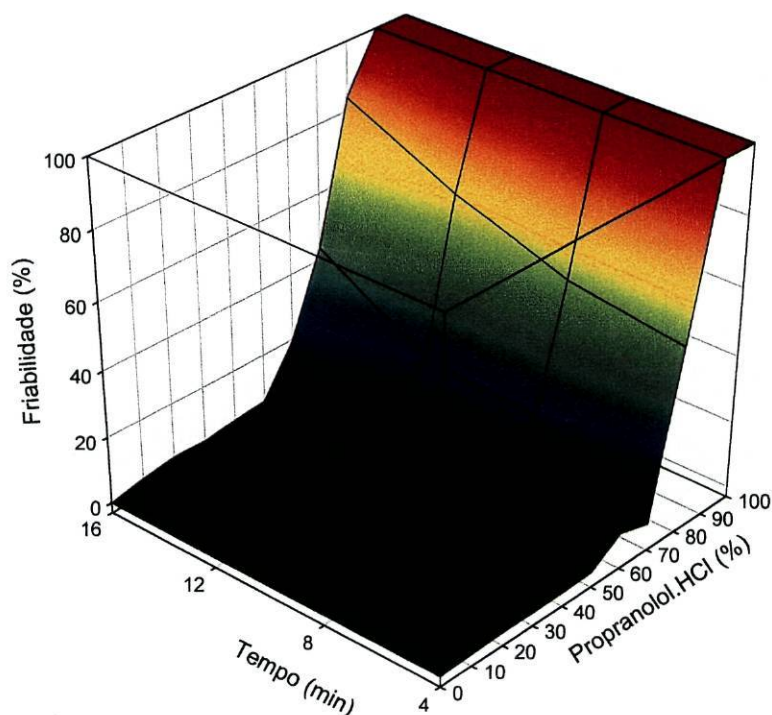


Figura 40 – Friabilidade *versus* concentração de cloridrato de propranolol.

Esta perda de pó acentuada é explicada porque é nesta região de concentrações que o componente responsável pela estrutura do comprimido deixa de percolar o sistema. Assim, para estas formulações, as partículas em maior número existentes na região mais externa do comprimido são de cloridrato de propranolol. Pelo que já ficou dito, para a resistência tensil, compreende-se o aumento brusco deste parâmetro a partir desses valores. O outro ponto de inflexão não é observável neste gráfico, porque para as concentrações de substância activa (20-30%) em causa, as partículas deste componente existentes à superfície são muito reduzidas. Nesta região e para valores inferiores de concentração, a superfície do comprimido é basicamente formada por etilcelulose, que origina ligações resistentes, não permitindo praticamente nenhuma perda de pó.

Convém no entanto realçar, que este ensaio teve o tempo de rolamento como outro factor de avaliação, demonstrando que este parâmetro aumenta com o decorrer do mesmo. Este aumento é resultado do enfraquecimento das ligações, devido a uma força de atrito repetitiva praticada nos vários ciclos ($4 \times 4 \text{ min}$). Por intermédio destes dois últimos parâmetros é possível identificar limiares de percolação de lugar e também de ligação. O

limiar de ligação está presente no segundo ponto de inflexão, em ambos os casos, ocorrendo em simultâneo com o de lugar.

A extensão durante o processo de compactação reflecte o movimento que o punção superior percorre desde que toca a superfície do material até à obtenção do compacto final. Este parâmetro vai diminuindo à medida que a concentração do cloridrato de propranolol aumenta (Figura 41 - a)). Esta diminuição resulta, porque o cloridrato de propranolol ocupa menos volume, pelo facto de ser mais denso que a etilcelulose. Assim o volume do material contido na matriz da máquina de comprimir é tanto menor quanto maior for a concentração deste componente. Do mesmo modo o volume de compactação (V_C) será influenciado (Figura 41 - b)). Este parâmetro, que mede a redução do volume que o material sofre até à obtenção do compacto final, está relacionado com a porosidade do material e com os espaços vazios da matriz, os quais diminuem à medida que a força de compressão aumenta. Dá uma indicação da capacidade de compactação do material e concomitantemente da sua porosidade e é determinado pela seguinte expressão:

$$V_C = \left(\frac{V_i - V_f}{V_i} \right) \times 100 \quad \text{Equação 15}$$

V_i - volume inicial do material contido na matriz

V_f - volume final contido na matriz

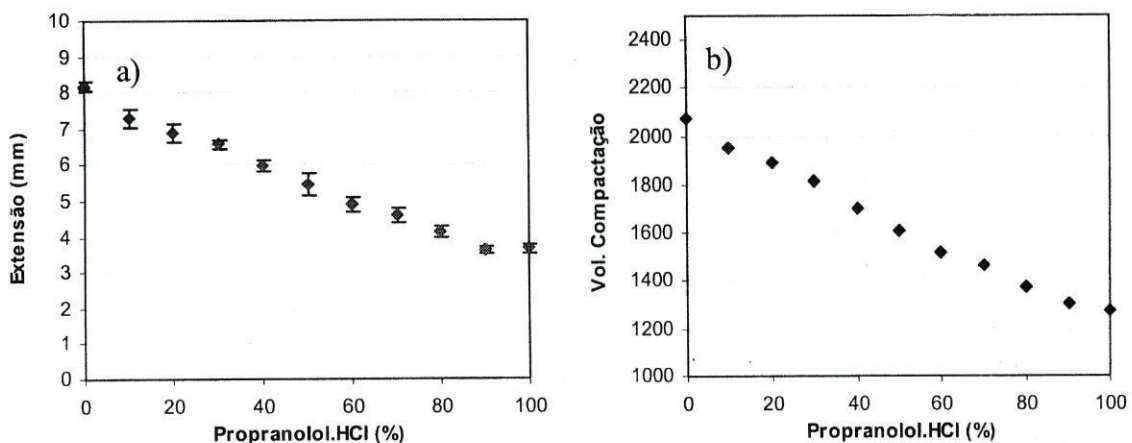


Figura 41 - a) - Extensão percorrida pelo punção superior e b) - volume de compactação versus concentração de cloridrato de propranolol.

Logo se o material ocupa menor volume na matriz, a distância percorrida pelo punção é menor. A distância percorrida pelo punção e a força exercida sobre ele permitem calcular o trabalho total envolvido na compressão W_t :

$$W_t = \int_{F=0}^{D_{\max}} F \cdot \delta D \quad \text{Equação 16}$$

Este trabalho total, traduzido na área sob a curva (ASC) do gráfico “força-deslocamento”, corresponde à energia necessária para se formar um compacto (Anexo 2). Esta energia é utilizada para vencer a fricção, deformar, fragmentar e ligar as partículas, (formação do comprimido) e corresponde também à energia de deformação elástica armazenada inicialmente no comprimido, mas libertada durante a descompressão [15, 50]. Os valores das áreas sob a curva de cada formulação (Figura 42) diminuem com o aumento da concentração de propranolol. Assim, quanto maior é a concentração deste componente na mistura, menor é a energia necessária para formar o compacto. Esta situação resulta do facto da etilcelulose apresentar uma componente elástica mais pronunciada que o cloridrato de propranolol (este comportamento é visível no relaxamento axial). Logo é compreensível o maior gasto de energia para se produzir um compacto, quando a concentração de cloridrato de propranolol diminui.

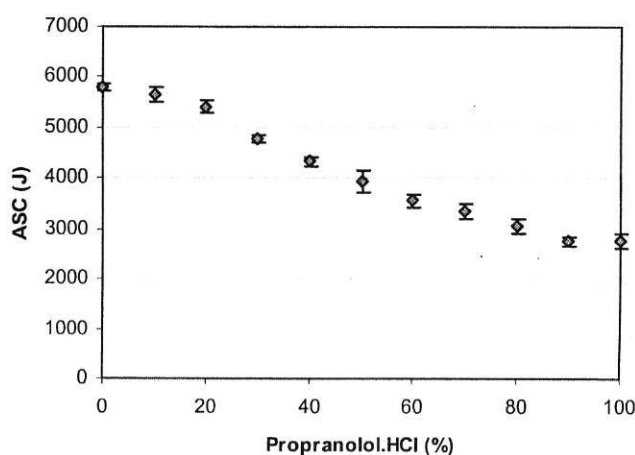


Figura 42 - ASC versus concentração do cloridrato de propranolol.

Neste gráfico pode-se observar dois pontos de inflexão situados entre os 20-30% e os 70-80% da concentração de propranolol. Estes pontos correspondentes a valores críticos de concentração de ambos os componentes, sugerem diferentes mecanismos de empacotamento e de ligação entre as suas partículas. No primeiro ponto de inflexão ocorrerá a transformação de *clusters* finitos da substância activa em pelo menos um *cluster* infinito. Esta transformação reflectiu-se nas propriedades dos comprimidos obtidos com a formulação correspondente e provocou uma alteração brusca na linha registo *ASC*. Este ponto é denominado limiar de percolação inferior (p_{c1}) (20-30% *PRO*) e corresponde ao momento onde a substância activa que existe em menor quantidade começou a percolar o sistema. No segundo ponto de inflexão ocorrerá a transformação de *clusters* infinitos de excipiente em *clusters* finitos. Esta transformação, tal como a anterior, foi observada por variações bruscas nas propriedades dos comprimidos obtidos com a formulação correspondente e provocou também uma quebra na linha registo *ASC*. Este ponto, denominado limiar de percolação superior (p_{c2}) (70-80% *PRO*), corresponde ao momento em que o excipiente, que inicialmente existia em maior quantidade, deixa de percolar o sistema. No intervalo situado entre estes dois pontos existe uma rede interpenetrante dos dois componentes que percolam o sistema em simultâneo, com as propriedades dos comprimidos a depender da concentração de cada um deles.

Além de todos os ensaios já apresentados, os comprimidos foram ainda submetidos ao ensaio de dissolução. Este ensaio foi utilizado para avaliar o perfil de dissolução do cloridrato de propranolol (componente solúvel) a partir da etilcelulose (matriz insolúvel). Os comprimidos das formulações *1P* e *2P* não desagregaram após 24 horas. Os comprimidos das formulações *3P* e *4P* desagregaram apenas parcialmente sendo ainda visíveis após 24 horas agregações pequenas da massa compactada. Os comprimidos das formulações *5P* a *10P* desagregaram completamente.

Os resultados obtidos com as várias formulações (Anexo 3) depois de tratados foram representados graficamente (Figura 43).

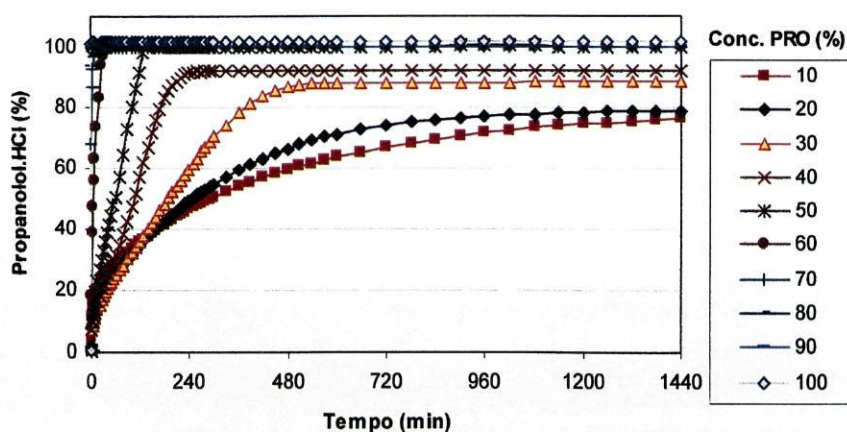


Figura 43 - Libertação do fármaco (%) versus tempo.

A análise do gráfico permite demonstrar que a liberação da substância activa ao longo do tempo não foi idêntica para as várias formulações. Assim, a liberação deste componente foi mais rápida, tendendo e atingindo os 100% à medida que a concentração de etilcelulose diminui na formulação. Esta situação, deve-se ao facto de ir diminuindo a componente insolúvel das formulações, ficando a substância activa menos aprisionada na sua rede. Também é possível observar neste registo gráfico, que as formulações 1P, 2P e 3P não libertaram a totalidade da substância activa e nas formulações 7P, 8P, 9P e 10P essa liberação foi imediata, com desagregação completa dos comprimidos, como já foi referido. Nas formulações intermédias, o cloridrato de propranolol é libertado ao longo do tempo, alcançando também os 100% de liberação. Como se pode observar existem duas regiões onde se verifica uma alteração brusca na cinética de dissolução da substância activa. A primeira região, situada entre 20-30% de cloridrato de propranolol, corresponde à zona onde as formulações começam a libertar a totalidade da substância activa. Para valores inferiores de concentração, parte do cloridrato de propranolol fica retido no seio da matriz, em ilhotas correspondentes a *clusters* finitos. Estes *clusters* estão envolvidos por *clusters* infinitos de excipiente que impedem assim a sua total liberação. Quando se atinge a concentração correspondente ao primeiro limiar de percolação (p_{c1}), a quantidade de cloridrato de propranolol passa a ser suficiente para que este componente passe a percolar o sistema (comprimido). A partir daqui, a liberação da substância activa tende e alcança os 100% para a maioria das formulações. No entanto, nesta gama de concentrações, existe uma segunda região onde esta liberação é imediata. Esta região, situada entre os 70-80%, corresponde à zona onde o excipiente deixa de percolar o sistema (comprimido). Assim para valores de concentração de cloridrato de propranolol superiores ao segundo limiar de percolação (p_{c2}) o

excipiente passa a existir em *clusters* finitos isolados envolvidos por *clusters* infinitos de substância activa. Como o componente insolúvel era o responsável pela estrutura do comprimido, neste ponto essa estrutura deixa de existir. Como resultado ocorre a desagregação completa dos comprimidos, com a libertação imediata do cloridrato de propranolol.

Noutra representação (Figura 44), onde se relaciona o tempo de libertação correspondente a 50% da libertação ($t_{50\%}$) com a concentração de cloridrato de propranolol, pode-se visualizar duas alterações neste parâmetro, ocorrendo uma entre os 20-30% e outra entre os 70-80% de concentração de substância activa.

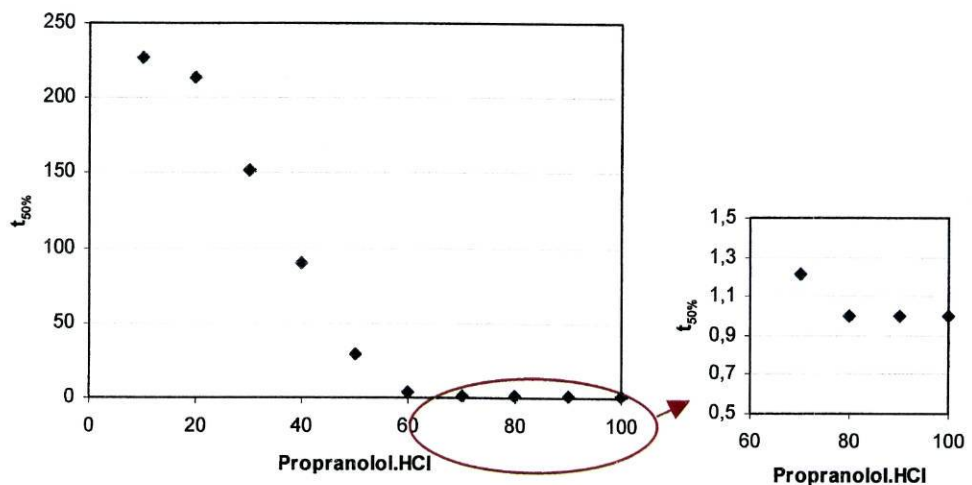


Figura 44 – $t_{50\%}$ versus concentração de cloridrato de propranolol.

A primeira variação (20-30%) resulta, como já foi referido, porque a substância activa começa a percolar o sistema (comprimido). A formação de um *cluster* infinito da mesma percorrendo a totalidade do sistema vai facilitar a sua dissolução e permitir a sua libertação completa. A segunda variação (70-80%) resulta, conforme também já referido, porque o excipiente deixa de percolar o sistema (comprimido). A partir desta concentração, este componente responsável pela estrutura do comprimido, passa a existir em *clusters* finitos envolvidos pelo(s) *cluster(s)* infinitos de substância activa. Como consequência o comprimido desagrega-se facilmente, com libertação imediata do fármaco. Assim, à medida que a dissolução se vai tornando mais facilitada (aumento da concentração de fármaco), o $t_{50\%}$, para cada formulação, diminui, como se pode comprovar graficamente. Para valores de concentração da substância activa, inferiores a p_{cl} , este valor é elevado porque a sua libertação é lenta e incompleta. Nesta gama de concentrações esta substância não percola o sistema existindo, por isso, sob a forma de *clusters* finitos e isolados.

Outra forma de tentar visualizar alterações que indiquem a existência dos limiares de percolação é a representação gráfica da quantidade de cloridrato de propranolol libertada *versus* concentração de etilcelulose fraccionada em determinados períodos de tempo.

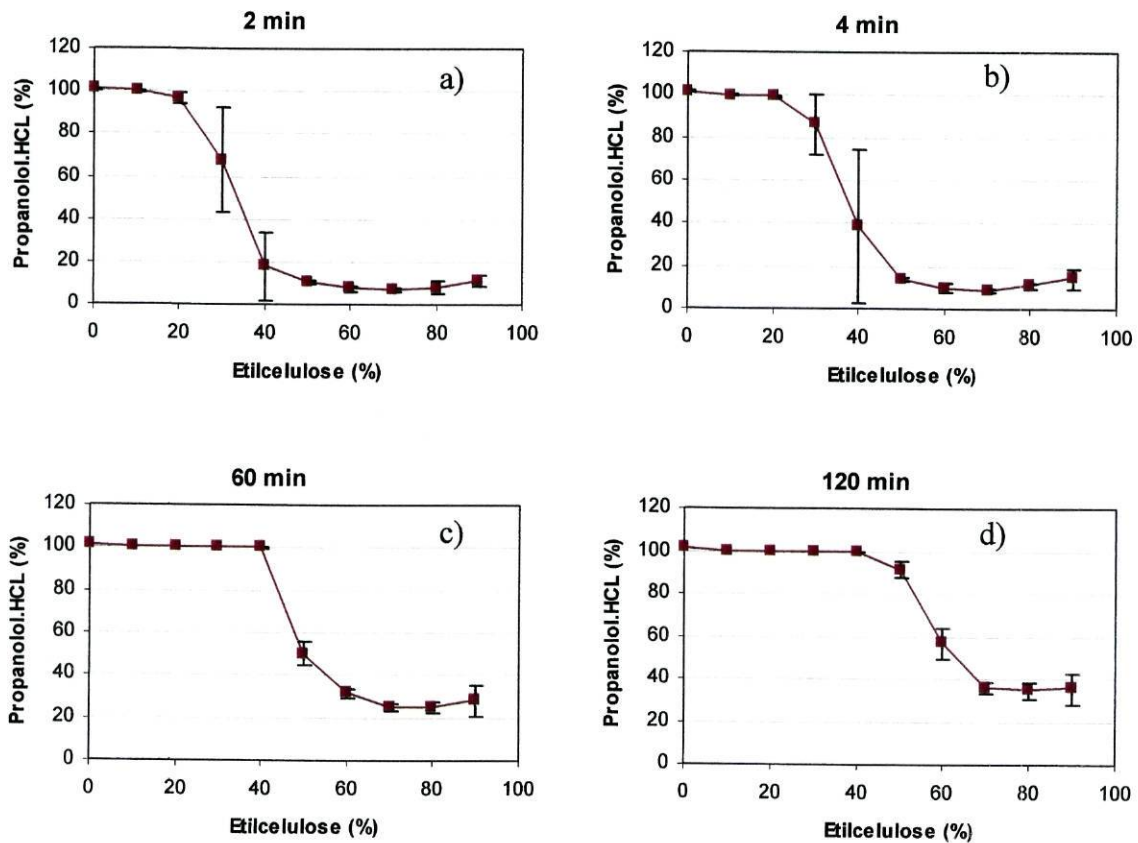


Figura 45 - Libertação do cloridrato de propranolol aos a) – 2 min, b) – 4 min, c) - 60 min e d) - 120 min.

Através da Figura 45 é possível observar as regiões de concentração dos componentes onde podem ser localizados os dois pontos críticos, correspondentes respectivamente aos limiares de percolação. A libertação é imediata e completa para as formulações 8P, 9P e 10P e para a formulação 7P este patamar é alcançado ao fim dos 10 min. A formulação seguinte só muito mais tarde é que liberta a totalidade da substância activa. Assim, perante isto, pode-se afirmar a existência de uma zona (70-80% PRO) onde ocorre uma variação brusca nos perfis de dissolução, que corresponderá ao segundo limiar de percolação (p_{c2}). Relativamente às outras formulações, pode-se observar que a libertação, apesar de lenta, vai aumentando com o decorrer do tempo. No entanto, a libertação nas formulações 1P, 2P e 3P é incompleta e mantém-se praticamente constante ao fim dos 60 min. Entre a formulação 3P e 4P é também visível uma variação nos perfis de dissolução, o que indicia a existência do outro limiar de percolação (p_{c1}) neste região de concentrações (20-30% PRO).

A complementar todos os resultados já apresentados para este ensaio foram aplicados alguns modelos matemáticos (ordem zero, Higuchi, Korsmeyer-Peppas) para interpretar os perfis de dissolução das respectivas formulações, em que a $Q(t)$ utilizada nos cálculos não excedeu os 70%. As velocidades de dissolução aparente da quantidade total de fármaco e os coeficientes de determinação obtidos para os diferentes modelos são apresentados na Tabela XV.

Tabela XV – Velocidades de dissolução aparente e coeficientes de determinação para os modelos testados.

Formulações	Ordem zero		Higuchi		Korsmeyer-Peppas		
	K_0	R^2	K_H	R^2	K_k	R^2	n
1P9E	0,071	0,885	2,115	0,985	5,450	0,995	0,390
2P8E	0,105	0,921	2,800	0,993	3,441	0,996	0,488
3P7E	0,201	0,992	3,874	0,972	0,538	0,997	0,866
4P6E	0,398	0,990	5,505	0,941	0,300	0,993	1,090
5P5E	1,599	0,992	11,591	0,972	1,874	0,996	0,922

Através destes resultados, pode-se afirmar que os modelos que melhor descrevem a libertação da substância activa a partir da matriz polimérica, das formulações 1P e 2P, foram os de Higuchi e o do Korsmeyer-Peppas. O coeficiente de determinação (R^2) para este parâmetro, com estes dois modelos, foi superior a 0,984. Em relação ao expoente (n), obtido do modelo Korsmeyer-Peppas, o valor de aproximadamente 0,5 (Figura 46-a)) vem confirmar os resultados observados com o modelo de Higuchi, mostrando que o mecanismo de libertação do PRO foi por difusão da substância activa (Fickiana) a partir da matriz polimérica. Para as formulações 3P, 4P e 5P os modelos que melhor descrevem a libertação da substância activa são os de ordem zero e os de Korsmeyer-Peppas (Figura 46-b)), onde o coeficiente de determinação (R^2) é superior ou igual a 0,990. Para estas formulações o n aproxima-se de 1,0, confirmando que o mecanismo de libertação do cloridrato de propranolol consiste na erosão da matriz polimérica e por isso não segue o modelo de Fick.

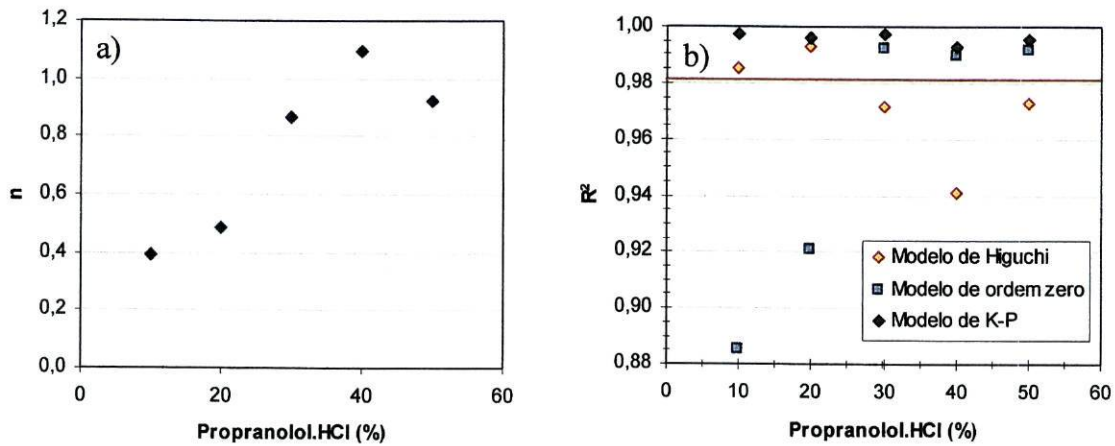


Figura 46 – a) Valores de n (modelo K-P) e b) - R^2 versus concentração de cloridrato de propranolol.

Para as formulações 7P, 8P, 9P e 10P a libertação da substância activa foi imediata e atingiu rapidamente os 100%. Este facto resulta da existência, nesta região de concentrações, de um *cluster* infinito de substância activa e da desagregação que o próprio comprimido experimenta. Esta desagregação é uma consequência do componente formador da estrutura deixar de percolar o sistema entre os 70-80%, passando a existir a partir daqui em *clusters* finitos, influenciando assim a resistência mecânica dos mesmos.

Assim, perante os valores obtidos para este ensaio, verifica-se que até ao primeiro limiar de percolação, o mecanismo de libertação da substância activa processa-se, por difusão, a partir dos seus *clusters* finitos, localizados à superfície do comprimido. Para valores de concentração superiores a este ponto crítico, a libertação deste componente ocorre principalmente por erosão, a qual se vai acentuando à medida que diminui a concentração de etilcelulose.

Com todas estas formas de tratamento a que foram sujeitos os resultados deste ensaio, fica demonstrado que os perfis de dissolução de comprimidos obtidos a partir das várias formulações obedecem a cinéticas diferentes. Através da análise dos respectivos coeficientes de determinação dos modelos utilizados e dos expoentes de libertação do modelo de Korsmeyer-Peppas, pode-se comprovar a existência de dois limiares de percolação de lugar (p_{c1} e p_{c2}), situados na regiões de concentração de 20-30% e 70-80% de concentração de substância activa.

4 CONCLUSÕES

O objectivo principal deste trabalho foi localizar os dois limiares de percolação que esta teoria propõe existirem num sistema binário tridimensional. Estes limiares de percolação correspondem aos valores críticos onde o componente A começa a percolar o sistema (p_{c1}) ou onde o componente B o deixa de o percolar (p_{c2}). A visualização destes pontos críticos nítidos pode ser difícil, devido a complexidade de fenómenos que estão envolvidos na formação do comprimido [16]. Estes pontos, definem regiões de concentração, onde os comprimidos correspondentes apresentam alterações bruscas nas suas propriedades.

A análise dos vários parâmetros obtidos a partir dos comprimidos correspondentes às diversas formulações (densidade absoluta, relaxamento axial, resistência tensil, friabilidade, curva força *versus* deslocamento e ensaio de dissolução) permitiram caracterizá-los relativamente à sua resistência e aos seus perfis de libertação.

Assim, os comprimidos apresentaram linearidade em relação à densidade absoluta, com este parâmetro a aumentar com o aumento da concentração de substância activa.

O volume de compactação decresceu com este aumento, pelo facto do cloridrato de propranolol proporcionar um melhor empacotamento, devido a ser mais denso e com partículas menos irregulares que a etilcelulose.

O relaxamento axial, indicativo da componente elástica dos comprimidos, demonstrou que as formulações com maior concentração de etilcelulose apresentaram valores mais elevados para este parâmetro. Este ensaio, feito ao longo do tempo, apresentou no seu registo gráfico um ponto de inflexão na região de concentração 70-80% de cloridrato de propranolol, indicativo do fim da percolação da etilcelulose. Neste ponto, as partículas deste componente, deixam de percolar o sistema ficando os comprimidos sem praticamente relaxamento axial.

A resistência tensil e a friabilidade, parâmetros que variam inversamente, demonstraram à luz da física da compressão que a etilcelulose é o componente responsável pela estrutura base do comprimido. A resistência e a perda de pó do compacto depende basicamente das ligações que se estabelecem entre as partículas deste componente. Os registos gráficos destes dois parâmetros apresentaram um ponto de inflexão, situado na mesma região de concentração de cloridrato de propranolol (70-80% PRO). Este ponto, à luz da teoria da percolação, corresponde ao limiar de percolação superior, tanto de lugar como de ligação.

Outro parâmetro, que permitiu demonstrar o comportamento das respectivas formulações em relação ao trabalho necessário para serem compactadas, foi a ASC, extraída dos gráficos força *versus* deslocamento. A linearidade deste parâmetro, que diminuiu à

medida que aumentou a concentração do propranolol, componente mais fácil de comprimir, foi interrompida em dois pontos. Estes pontos, situados nas regiões de concentração 20-30% e 70-80% de cloridrato de propranolol, vieram confirmar a existência dos dois limiares de percolação, o inferior e o superior.

As variações bruscas, nas regiões de concentração já referidas, foram também observadas nos perfis de libertação da substância activa a partir da matriz polimérica. Os gráficos obtidos para este parâmetro, demonstraram alterações significativas na cinética de dissolução das respectivas formulações. Estas alterações, foram interpretadas por aplicação dos modelos matemáticos, que permitiram caracterizar os perfis de libertação de todas as formulações, através dos coeficientes de determinação (R^2), expoente de libertação (n) e velocidades aparentes (K).

Com base nas observações e resultados de todos os ensaios conclui-se que para valores de p (probabilidade de ocupação de lugar) expressos em concentração, inferiores ao primeiro limiar de percolação, os comprimidos apresentam-se bastante resistentes e com libertação incompleta da substância activa. Nesta região de concentrações (0-30% PRO) a elevada resistência é devida à existência de uma grande quantidade do componente insolúvel formador da matriz, i.e., a etilcelulose. A maior parte dos lugares estão ocupados por partículas deste componente, que se encontra a percolar o sistema, sob a forma de um cluster infinito. Pelo facto do comprimido possuir uma grande percentagem destas partículas, mais ligações se estabelecem, resultando daí uma resistência mais acentuada. Em relação à libertação da substância activa, a partir de formulações com concentrações situadas nesta região, esta é incompleta, devido à sua existência no compacto sob a forma de *clusters* finitos e isolados. A sua quantidade não é suficiente para formar um *cluster* infinito que percole o sistema. Assim, a forma como se encontra no comprimido, rodeada por *clusters* infinitos de excipiente, impede a sua total libertação, ficando a outra parte aprisionado na rede intrincada formada pela matriz polimérica. A parte que se liberta corresponde unicamente aos *clusters* finitos existentes à superfície do compacto. Para valores de p , expressos em concentração, superiores ao segundo limiar, os comprimidos apresentam-se bastante frágeis, com libertação imediata e completa da substância activa. A resistência muito baixa nesta região de concentrações (70 - 100% PRO) é devida a uma baixa quantidade do componente insolúvel, formador da matriz, visto que, o componente solúvel tem pouca influência nesta propriedade. Existindo pouca quantidade de excipiente, menos lugares estão ocupados, implicando por isso um menor número de ligações, o que leva à obtenção de um compacto pouco resistente por falta da sua estrutura base. Nesta gama de concentrações, a sua quantidade não é suficiente

para formar um *cluster* infinito existindo, por isso, sob a forma de *clusters* finitos envolvidos pelo componente solúvel. A libertação imediata e completa da substância activa, para concentrações acima deste limiar é uma consequência da ocupação de um grande número de lugares do sistema por parte deste componente. Existindo sob a forma de *cluster* infinito, a água dissolve-o, criando poros e canais, os quais acabam por provocar a desagregação completa do comprimido. Esta desagregação origina a libertação imediata de toda a substância activa. Os comprimidos obtidos a partir das formulações, com concentrações dos dois componentes situadas entre os limiares de percolação, apresentam-se com uma resistência mais adequada a esta forma farmacêutica e com uma libertação completa da substância activa. Esta situação resulta dos dois componentes nesta região se encontrarem em quantidade suficiente para percolar o sistema em simultâneo. As diferenças que se observam nas formulações analisadas, dependem de um ou outro componente ocupar mais ou menos lugares do sistema. Consoante esta proporção, os comprimidos serão ou mais resistentes e com libertação mais lenta (mais componente insolúvel) ou menos resistentes e com libertação mais rápida (mais componente solúvel). Nos limiares de percolação e perto deles, os fenómenos críticos que ocorrem são anómalos, podendo qualquer propriedade X do comprimido ser descrita pela lei escalar [16].

Perante todas as análises efectuadas, pode-se afirmar que ao longo de toda a gama de concentrações (*OP10E-10P0E*) a resistência dos comprimidos vai diminuindo, enquanto a quantidade libertada de substância activa, que se vai tornando mais rápida, aumenta à medida que aumenta a concentração de cloridrato de propranolol. Esta tendência, no registo gráfico, é interrompida pela ocorrência de duas inflexões correspondentes aos limiares de percolação. A localização destes limiares resultou da interligação de todos ensaios e análises efectuadas, os quais demonstraram a existência de dois pontos críticos, ocorrendo entre 20-30% e 70-80% da concentração de cloridrato de propranolol, que correspondem efectivamente ao primeiro e segundo limiar de percolação:

p_{c1} – limiar de percolação inferior

p_{c2} – limiar de percolação superior.

Com este estudo, tentou-se demonstrar a utilidade da teoria da percolação na preparação da forma farmacêutica comprimidos. A interpretação que foi conseguida sobre todos os resultados obtidos, demonstraram que a formação de um comprimido pode ser vista como uma combinação de fenómenos de percolação de lugar e de ligação [1, 16]. Esta teoria, com base nos seus fundamentos e conceitos, revela-se de extrema importância na pré-formulação

desta forma farmacêutica. É a localização dos respectivos limiares de percolação, que permite ao pré-formulador restringir a região de concentrações dos componentes, a partir da qual, se obtêm comprimidos com as características desejadas. Estes limiares são também muito importantes no estudo das cinéticas de dissolução da substância activa a partir de matrizes poliméricas inertes. O seu conhecimento, permite uma análise e uma interpretação mais pormenorizada da dose de fármaco, despendido a partir deste tipo de preparações. Esta situação, revela-se de extrema importância, nas formulações onde a dose do fármaco merece atenção particular, durante o desenvolvimento farmacêutico.

5 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Leuenberger, H., Leu, R., Bonny, J., Application of percolation theory and fractal geometry to tablet compaction, *In Pharmaceutical Powder Compaction Technology*, Edited by Alderborn, G., Nyström, C., Marcel Dekker, Inc., New York, Basel and Hong-Kong, 133-165 (1996).
2. Uniformidade de massa das preparações apresentadas em formas farmacêuticas unitárias (2.9.5.), *In Farmacopeia Portuguesa VI, INCM-INFARMED*, Lisboa, 121 (1997).
3. Uniformidade de teor das preparações apresentadas em formas farmacêuticas unitárias (2.9.6.), *In Farmacopeia Portuguesa VI, INCM-INFARMED*, Lisboa, 121-122 (1997).
4. Leuenberger, H., Holman, L., Usteri, M., Winzap, S., Percolation theory, fractal geometry, and dosage form design, *Pharm. Acta Helv.*, 64, 34-39 (1989).
5. Caraballo, I., Arévalo-Fernandez, M., Holgado, M., Rabasco, A., Leuenberger, H., Study of the release mechanism of carteolol inert matrix tablets on the basis of percolation theory, *Int. J. Pharm.*, 109, 229-236 (1994).
6. Caraballo, I., Arévalo-Fernandez, M., Holgado, M., Rabasco, A., Percolation theory: application to the study of the release behavior from inert matrix systems, *Int. J. Pharm.*, 96, 175-181 (1993).
7. Bonny, J., Leuenberger, H., Matrix Type Controlled Release Systems: I. Effect of Percolation on Drug Dissolution Kinetics, *Pharm. Acta Helv.*, 66 (5-6), 160-164 (1991).
8. Bonny, J., Leuenberger, H., Matrix type controlled release systems, II Percolation effects in non-swellable matrices, *Pharm. Acta Helv.*, 68, 25-33 (1993).
9. Hastedt, J., Wright, J., Diffusion in porous materials above the percolation threshold, *Pharm. Res.*, 7, 893-901 (1990).
10. Caraballo, I., Arévalo-Fernandez, M., Millán, M., Fuentes-Alvarez, J., Rabasco, A., Influence of the disintegrant on the drug percolation threshold in tablets, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 23, 665-669 (1997).
11. Stauffer, D., Aharony, A., Introduction to Percolation Theory, Revised Second Edition, Taylor & Francis Ltd, London, ou Philadelphia, (1994).
12. Caraballo, I., Holgado, M., Arévalo-Fernandez, M., Millán, M., Rabasco, A., Application of percolation theory to characterize the release behavior of carteolol matrix systems, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 23, 1-8 (1997).
13. Leuenberger, H., Ineichen, L., Percolation theory and physics of compression, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 44, 269-272 (1997).

14. Leuenberger, H., Bonny, J., Kolb, M., Percolation effects in matrix-type controlled drug release systems, *Int. J. Pharm.*, 115, 217-224 (1995).
15. Marshal, K., Compression and consolidation of powdered solids, *In The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*, 3th Ed., Lieberman, H.A., Lachman, L., Kanig, J.L., Edited by Lea & Febiger, Philadelphia, 66-99 (1986)
16. Leuenberger, H., Leu, R., Formation of a tablet: a site and bond percolation phenomenon, *J. Pharm. Sci.*, 81, 976-982 (1992).
17. Kuentz, M., Leuenberger, H., A new theoretical approach to tablet strength of a binary mixture consisting of a well and a poorly compactable substance, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 49, 151-159 (2000).
18. Sahimi, M., *Applications of Percolation Theory*, Taylor & Francis Ltd, London (1994).
19. Blatter, D., Kolb, M., and Leuenberger, H., Percolation theory and compactibility of binary powder systems, *Pharm. Res.*, 7, 113-116, (1990).
20. Caraballo, I., Millan, M., Rabasco, A., Relationship between drug percolation threshold and particle size in matrix tablets, *Pharm. Res.*, 13, 387-390, (1996).
21. Caraballo, I., Millán, M., Fini, A., Rodriguez, L., Cavallari, C., Percolation thresholds in ultrasound compacted tablets, *J. Control. Rel.*, 69, 345-355 (2000).
22. Hiestand, E.N., Principles, tenets and notions of tablet bonding and measurements of strength, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 44, 229-242 (1997).
23. Etilcelulose, *In Farmacopeia Portuguesa VI, INCM-INFARMED, suplemento*, Lisboa, 321-323 (1998).
24. Ethylcellulose, *In Handbook of Pharmaceutical Excipients, Third Edition*, Edited by Arthur H. Kibbe, Ph.D., 195-200 (2000).
25. Ethylcellulose, *In The Merck Index Thirteenth Edition*, Merck & Co., Inc, Whitehouse Station, Nj, 673 (2001).
26. Cloridrato de propranolol, *In Farmacopeia Portuguesa VI, INCM-INFARMED, suplemento*, Lisboa, 704-705 (1997).
27. Propranolol Hydrochloride, *In USP 25 NF 20, The official Compendia of Standards*, United States Pharmacopeial Convention Inc, 1474-1475 (2002).
28. Propranolol Hydrochloride, *In The Merck Index, Thirteenth Edition*, Merck & Co, Inc, Whitehouse Station, Nj, 1403-1404 (2001).
29. Oswald, W., Guimarães, S., *Terapêutica medicamentosa e as suas bases farmacológicas (Manual de Farmacologia e Farmacoterapia)*, Porto Editora, 504-505, 545, (2001).

-
30. Volume aparente (2.9.15.), *In Farmacopeia Portuguesa VI*, INCM-INFARMED, Lisboa, 128-129 (1997).
 31. Prista, L., Alves, A., Morgado, R. *Tecnologia Farmacêutica*, Vol I, 5º Ed. Fundação Calouste Gulbenkian, Lisboa, 410-413 (1995).
 32. Escoamento (2.9.16.), *In Farmacopeia Portuguesa VI*, INCM-INFARMED, Lisboa, 129-130 (1997).
 33. Prista, L., Alves, A., Morgado, R., *Tecnologia Farmacêutica*, Vol I, 5º Ed. Fundação Calouste Gulbenkian, Lisboa, 290-295 (1995).
 34. Fell, J, Newton, J., Determination of tablet strength by the diametral-compression test, *J. Pharm. Sci.*, 59, 688-691 (1970).
 35. Friabilidade dos comprimidos não revestidos (2.9.7.), *In Farmacopeia Portuguesa VI*, INCM-INFARMED, suplemento, Lisboa, 35-36 (2000).
 36. CPM/ICH/381/95 - International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for registration of Pharmaceuticals for Human Use, Validation of analytical procedures: Definition and Terminology, ICH Harmonised Tripartite Guidelines (1995).
 37. CPM/ICH/281/95 - International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for registration of Pharmaceuticals for Human Use, Validation of analytical procedures: Methodology, ICH Harmonised Tripartite Guidelines (1996).
 38. Costa, P., *Formas Farmacêuticas Sólidas; Estudo Comparativo de Cinéticas de Libertação*, Tese de Doutoramento, Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto (1999).
 39. Costa, P., Sousa Lobo, J.M., Modeling and comparison of dissolution profiles. *Eur. J. Pharm. Sci.*, 13, 123-133 (2001).
 40. Higuchi, T., Rate of release of medicaments from ointment bases containing drugs in suspension., *J. Pharm. Sci.*, 50, 874-875 (1961).
 41. Higuchi, T., Mechanism of sustained-action medication. Theoretical analysis of rate of release of solid drugs dispersed in solid matrices, *J. Pharm. Sci.*, 52, 1145-1149 (1963).
 42. Cobby, J., Mayersohn, M., Walker, G.C., Influence of shape factors on kinetics of drug release from matrix tablets II: Experimental, *J. Pharm. Sci.*, 63, 732-737 (1974).
 43. Korsmeyer, R.W., Peppas, N.A., Macromolecular and modeling aspects of swelling controlled systems, *In Controlled Release Delivery Systems*; Roseman, T.J.; Mansdorf, S.Z., Eds., Marcel Dekker, Inc: New York and Basel, 77-90 (1981).
 44. Korsmeyer, R.W.; Gurny, R.; Doelker, E.M.; Buri, P.; Peppas, N.A. Mechanism of solute release from porous hydrophilic polymers, *Int. J. Pharm.*, 15, 25-35 (1983).
-

45. Peppas, N.A., Analysis of Fickian and non-Fickian drug release from polymers. *Pharm. Acta Helv.*, 60, 110-111 (1985).
46. Harland, R.S., Gazzaniga, A., Sangalli, M.E., Colombo, P., Peppas, N.A., Drug/polymer matrix swelling and dissolution, *Pharm. Res.*, 5, 488-494 (1988).
47. Staniforth, N.J., Powder flow, *In* *Pharmaceutics, The Science of Form Design*, Ed. Aulton, M.E., Edinburgh, London, Melbourne and New York, 600-615 (1988).
48. Ragnarson, G., Force-Displacement and Network Measurements, *In* *Pharmaceutical Powder Compaction Technology*, Edited by Alderborn, G., Nyström, C., Marcel Dekker, Inc., New York, Basel and Hong Kong, 77-97 (1996).
49. Jarosz, P., Parrott, E., Factors influencing axial and radial tensile strengths of tablets, *J. Pharm. Sci.*, 71, 607-614 (1982).
50. Ragnarson, G., Force-Displacement and Network Measurements, *In* *Pharmaceutical Powder Compaction Technology*, Edited by Alderborn, G., Nyström, C., Marcel Dekker, Inc., New York, Basel and Hong Kong, 77-97 (1996).

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 - Etapas do processo de libertação da(s) substância(s) activas a partir de comprimidos.	2
Figura 2 - Distribuição das forças no decorrer da compressão.	3
Figura 3 - Treliça de Bethe.	5
Figura 4 - Fluxo dos componentes solúveis do café num percolador.	6
Figura 5 - Visualização de um <i>cluster</i> como um grupo de quadrados contíguos ocupados.	7
Figura 6 - Exemplo de percolação numa treliça quadrática de 60×50 com (A) $p = 0,50$ (esquerda) e (B) $p = 0,60$ (direita). Os locais ocupados são mostrados por “*” e os locais desocupados são ignorados. ...	8
Figura 7 - Percolação de lugar numa treliça quadrática.	10
Figura 8 - Percolação de ligação numa treliça quadrática.	11
Figura 9 - Diagrama da percolação de lugar-ligação numa treliça cúbica simples. Quando $p_{lu} = 1$, então $p_{cli} = 0,248$ e quando $p_{li} = 1$, então $p_{clu} = 0,312$ [1, 11, 16].	11
Figura 10 - <i>Clusters</i> uni-dimensionais; <i>cluster</i> central tem cinco lugares.	12
Figura 11 - Lugares vizinhos ao ponto central (origem) na treliça de Bethe.	14
Figura 12 - Tamanho do <i>cluster</i> : a) percolação de lugar (tamanho do <i>cluster</i> = 2) e b) percolação de ligação (tamanho do <i>cluster</i> = 1)	16
Figura 13 - Alguns exemplos de treliças: (A) Bethe, (B) favo de mel, (C) quadrática, (D) Kagomé e (E) triangular.	17
Figura 14 - Área habitacional de Minneapolis.	21
Figura 15 - Redução do volume do sistema devido ao reempacotamento e deformação das partículas por compressão.	24
Figura 16 - Alteração da forma do conjunto das partículas por compressão.	25
Figura 17 - Ligação entre partículas.	26
Figura 18 - Fórmula de estrutura da etilcelulose.	29
Figura 19- Espectro de absorção do cloridrato de propranolol.	30
Figura 20 - Fórmula de estrutura do cloridrato de propranolol.	30
Figura 21 - Sistema de vibração de tamizes.	33
Figura 22 - Misturador de tambor.	33
Figura 23 - (A) Picnómetro a hélio; (B) Aparelho de compactação.	35
Figura 24 - Esquema para medir o ângulo de repouso e o tempo de escoamento.	35
Figura 25 - Prensa mecânica.	36
Figura 26 - Aparelho para determinação da resistência ao esmagamento dos comprimidos.	37
Figura 27 - Friabilómetro.	38
Figura 28 - Aparelho de dissolução.	39
Figura 29 - Esquema de funcionamento do ensaio de dissolução.	39
Figura 30 - Histograma do comprimento para as partículas de cloridrato de propranolol.	43
Figura 31 - Partículas de cloridrato de propranolol ao microscópio óptico: a) luz refractada e b) luz directa.	43
Figura 32 - Histograma do comprimento para as partículas de etilcelulose.	44

Figura 33 - Partículas de etilcelulose ao microscópio óptico: a) luz refractada e b) luz directa.	45
Figura 34 – a) Densidade absoluta e b) densidade aparente e aparente batida das misturas <i>versus</i> concentração de cloridrato de propranolol.	46
Figura 35 - Índice de Carr <i>versus</i> concentração cloridrato de propranolol.	47
Figura 36 - a) Ângulo de repouso e b) tempo de escoamento <i>versus</i> concentração de cloridrato de propranolol.	49
Figura 37 – Relaxamento axial <i>versus</i> concentração do cloridrato de propranolol.	52
Figura 38 – Densidade <i>versus</i> concentração cloridrato de propranolol.	53
Figura 39 - Resistência tensil <i>versus</i> concentração de cloridrato de propranolol.	54
Figura 40 – Friabilidade <i>versus</i> concentração de cloridrato de propranolol.	55
Figura 41 - a) - Extensão percorrida pelo punção superior e b) - volume de compactação <i>versus</i> concentração de cloridrato de propranolol.	56
Figura 42 - ASC <i>versus</i> concentração do cloridrato de propranolol.	57
Figura 43 - Liberação do fármaco (%) <i>versus</i> tempo.	59
Figura 44 - $ASC_{dissol.}$ <i>versus</i> concentração de cloridrato de propranolol.	60
Figura 45 - Liberação do cloridrato de propranolol aos a) – 2 min, b) – 4 min, c) - 60 min e d) - 120 min.	61
Figura 46 – a) Valores de n (modelo K-P) e b) - R^2 <i>versus</i> concentração de cloridrato de propranolol.	63

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela I- Expoentes de percolação para treliças $d = 2, 3$ e para a treliça <i>de Bethe</i> [1].....	9
Tabela II - Valores dos limiares de percolação de algumas treliças bidimensionais.	17
Tabela III - Valores dos limiares de percolação de algumas treliças tridimensionais.....	17
Tabela IV- Resumo das características das matéria-primas utilizadas.....	31
Tabela V - Formulações utilizadas no trabalho prático.....	32
Tabela VI - Caracterização granulométrica do cloridrato de propanolol.	42
Tabela VII - Caracterização granulométrica da Etilcelulose.	44
Tabela VIII - Densidade absoluta, densidade aparente areada e densidade aparente batida.	45
Tabela IX – Valores encontrados para o índice de Carr e a razão de Hausner.	47
Tabela X - Relação entre o fluxo de pó, o índice de Carr e a razão de Hausner [47].	47
Tabela XI – Valores encontrados para o ângulo de repouso e para o tempo de escoamento.	49
Tabela XII - Relação entre o fluxo, o ângulo de repouso e o tempo de escoamento [15, 47].....	49
Tabela XIII – Uniformidade de massa.	50
Tabela XIV - Relaxamento axial.	51
Tabela XV – Velocidades de dissolução aparente e coeficientes de determinação para os modelos testados.....	62

ÍNDICE DE EQUAÇÕES

$X = S(p - p_c)^q$	Equação 1	8
$n_s = p^s (1 - p)^2$	Equação 2	13
$p_{cli} = p_{clu} = \frac{1}{z-1}$	Equação 3	18
$\rho_g = \frac{m}{V_g}$	Equação 4	34
$IC_r = \frac{D_f - D_0}{D_f} \times 100$	Equação 5	34
$RH = \frac{D_f}{D_0}$	Equação 6	34
$\tan \phi = \frac{h}{r}$	Equação 7	35
$\sigma_t = \frac{2P}{\pi D h}$	Equação 8	37
$f = \frac{M_i - M_f}{M_i} \times 100$	Equação 9	37
$Y = 3,2215 \cdot X + 0,0102$	Equação 10	39
$Q_i = (A_i \times K + b) \times V_d$	Equação 11	40
$Q = Q_0 + K_H \sqrt{t}$	Equação 12	40
$Q_t = Q_0 + K_0 t$	Equação 13	41
$Q_i/Q_\infty = Q_0/Q_t + K_k t^n$	Equação 14	41
$V_C = \left(\frac{V_i - V_f}{V_i} \right) \times 100$	Equação 15	56
$W_t = \int_{F=0}^{D_{máx}} F \cdot \delta D$	Equação 16	57

ANEXOS

Validação do método de doseamento.

A validação do método de doseamento utilizado na quantificação do cloridrato de propranolol no ensaio de dissolução foi feita de acordo com o especificado nas ICH Harmonised Tripartite Guidelines (Tabela I).

Tabela I - Procedimentos necessários para a validação dos métodos utilizados.

Tipo de procedimento analítico	Identificação	Impurezas		Doseamento - dissolução
		quantificação	limite	- conteúdo / potência
<i>Exactidão</i>	-	+	-	+
<i>Precisão - Repetibilidade</i>	-	+	-	+
<i>Precisão intermédia</i>	-	+	-	+
<i>Especificidade</i>	+	+	+	+
<i>Limite de detecção</i>	-	-	+	-
<i>Limite de quantificação</i>	-	+	-	-
<i>Linearidade</i>	-	+	-	+
<i>Amplitude</i>	-	+	-	+

A validação consiste na comprovação, para um dado procedimento analítico, de uma série de características (exactidão, precisão-repetibilidade, precisão intermédia, especificidade, linearidade e amplitude) com o objectivo de demonstrar que o mesmo é apropriado para os fins pretendidos.

Especificidade

A especificidade é a capacidade de avaliar inequivocamente a substância problema na presença de outros componentes que possam estar presentes. No doseamento em causa (espectrofotometria), o sinal obtido é apenas devido ao cloridrato de propranolol, pelo facto da etilcelulose ficar retida no filtro do aparelho por ser insolúvel.

Exactidão

A exactidão mostra a proximidade entre o valor que é aceite como valor verdadeiro convencional, ou um valor referência e o valor encontrado. Esta característica é expressa através da exactidão média, a qual foi obtida utilizando os padrões correspondentes a 20%, 40%, 60%, 80%, 100% e 120% da concentração máxima esperada (400 mg/ml). Os valores da concentração dos padrões, da absorvância lida e da absorvância teórica são apresentados na Tabela II.

Tabela II - Valores da concentração dos padrões, da absorvância lida e da absorvância teórica.

Padrões (mg/ml)	ABS_{Lida}	ABS_{Teórica}	Exactidão
0	0	0,1020	-
0,0801	0,2731	0,2682	101,8
0,1611	0,5307	0,5291	100,3
0,2390	0,7870	0,7801	100,9
0,3200	1,0486	1,0410	100,7
0,4000	1,2931	1,2988	99,6
0,4810	1,5546	1,5597	99,7

Para este doseamento o valor da exactidão média foi de $100,5$, com um desvio padrão de $0,77$. O intervalo de confiança ($\alpha = 0,05$) foi de $0,62$.

Precisão

A precisão de um procedimento analítico indica o grau de dispersão entre uma série de medições (amostragem múltipla) feitas sobre a mesma amostra homogénea nas condições prescritas. Esta característica pode ser considerada em três níveis tais como, repetibilidade, precisão intermédia e reprodutibilidade. A precisão deste método de doseamento feita para dez determinações sobre uma amostra a 100% de substância activa apresentou um desvio padrão de $0,016$ e um coeficiente de variação de $0,6\%$.

Linearidade

A linearidade de um procedimento analítico é a capacidade de obter resultados (dentro de uma dada amplitude), que são directamente proporcionais à concentração (quantidade) de um analito na amostra. Esta característica foi assegurada através da curva de calibração ($\lambda = 248 \text{ nm}$) onde a interpolação de qualquer valor de absorvância problema se situa dentro da região de concentrações consideradas (Figura 1 - A). O valor da inclinação da recta (K) foi de $3,2215$, o valor da ordenada na origem (b) foi de $0,0102$, o coeficiente de regressão linear (R) foi de $0,9999$ e a soma dos quadrados dos desvios (SQD) foi de $2,92 \times 10^{-4}$.

Esta linearização permitiu um bom ajuste entre o modelo teórico e os dados obtidos como pode ser visto pelo elevados valores de R e pela distribuição aleatória dos desvios (Figura 1 - B).

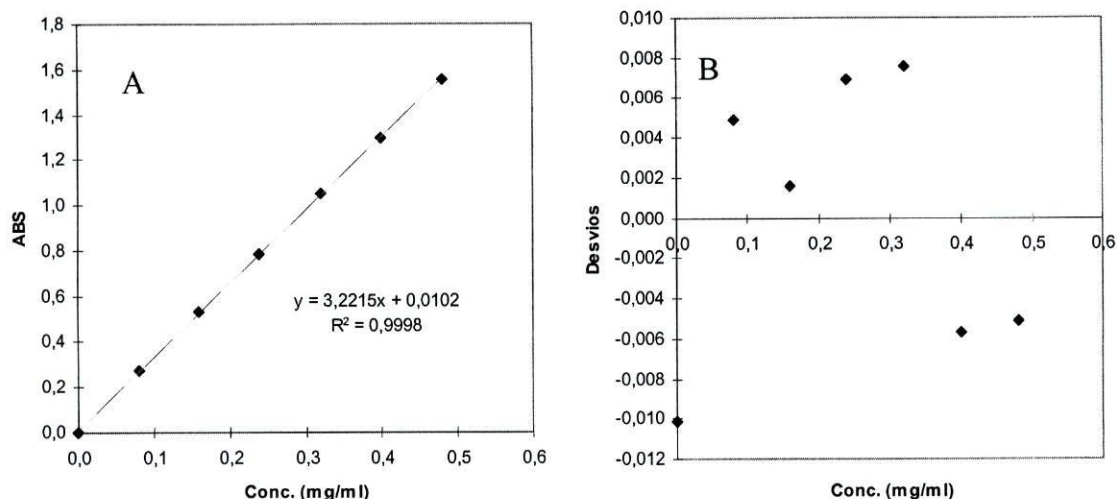
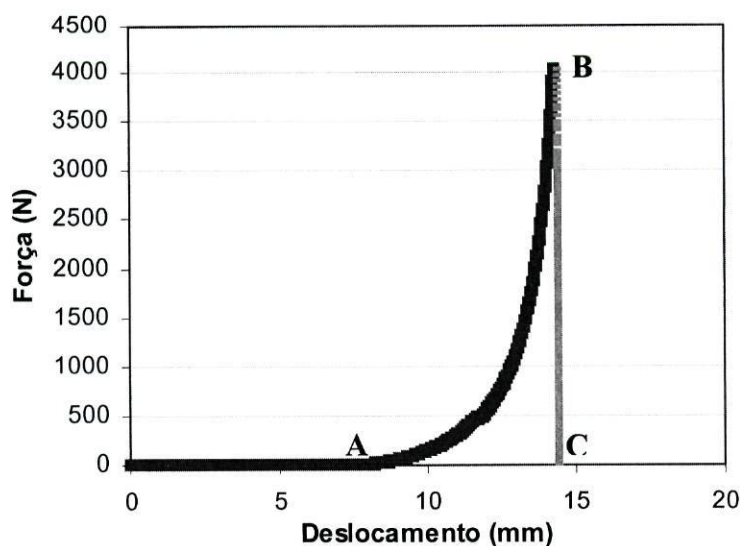


Figura 1 - Estudo da linearidade do método cromatográfico. (A) Gráfico resposta do detector (ABS) versus concentração (mg/ml); (B) Gráfico desvios versus concentração (mg/ml).

Amplitude

A amplitude de um procedimento analítico, corresponde ao intervalo de concentrações (quantidades) do analito na amostra, para o qual, foi demonstrado que o método tem um nível de precisão, exactidão e linearidade adequado. Para avaliar esta característica em relação ao ensaio de dissolução é proposto $\pm 20\%$ da gama de concentrações esperadas. No ensaio de libertação onde a a quantidade de substância activa abrange uma região de 0 a 100% a amplitude a validar deve ser 0 a 120% da concentração máxima.

Exemplo de uma curva força *versus* deslocamento (1 comprimido da formulação 4P6E).



- 0A – Deslocamento do punção superior até tocar a superfície superior do material contido na matriz da máquina de comprimir.
- ABC – Área sob a curva do gráfico força *versus* deslocamento equivalente ao trabalho total (W_T) necessário para compactar o material contido na matriz da máquina de comprimir.
- AB – Força exercida pelo punção superior sobre o material contido na matriz da máquina de comprimir.
- BC – Remoção da força (punção superior) sobre o compacto contido na matriz da máquina de comprimir.

Quantidade libertada de cloridrato de propranolol (%) versus tempo (min).

Tempo	9E1P		8E2P		7E3P		6E4P		5E5P	
	média	dp	média	dp	média	dp	média	dp	média	dp
0	3,63	0,36	1,97	0,05	1,16	0,17	0,78	0,33	0,49	0,06
2	11,47	2,73	8,07	3,28	7,03	0,76	7,36	1,62	10,28	0,85
4	14,30	4,47	10,86	1,51	8,74	1,05	9,64	2,03	13,62	0,81
6	16,05	5,54	12,18	1,40	9,96	1,13	11,24	2,17	15,84	0,56
8	17,33	6,08	12,95	1,50	10,97	1,27	12,50	2,23	17,76	0,53
10	18,20	6,46	13,65	1,57	11,86	1,28	13,60	2,27	19,45	0,56
15	20,09	6,57	15,16	1,68	13,79	1,38	16,19	2,30	23,19	0,93
20	21,51	6,70	16,61	1,91	15,39	1,54	18,36	2,21	26,52	1,52
25	22,41	6,70	17,96	2,05	16,88	1,55	20,28	2,24	29,83	1,76
30	23,45	6,83	19,04	2,17	18,17	1,58	22,06	2,27	32,79	1,92
35	24,39	6,72	20,26	2,25	19,33	1,59	23,82	2,26	35,69	2,24
40	25,25	6,79	21,33	2,37	20,76	2,01	25,48	2,32	38,38	2,64
45	25,88	6,88	22,37	2,52	21,63	1,85	27,04	2,35	41,18	2,83
50	26,78	6,99	23,23	2,56	22,62	1,81	28,48	2,35	43,84	3,46
55	27,53	7,04	24,12	2,66	23,61	1,90	30,23	2,51	47,76	5,93
60	28,16	7,20	25,02	2,66	24,67	1,93	31,48	2,18	49,97	5,39
70	29,40	7,09	26,70	2,76	26,29	1,83	34,68	2,05	57,11	7,94
80	30,81	7,26	28,42	2,92	28,03	1,95	38,26	2,46	64,18	8,43
90	32,09	7,33	30,07	3,00	29,94	2,20	42,56	3,68	72,50	9,54
100	33,39	7,50	31,63	3,37	31,78	2,31	46,99	4,72	79,78	9,13
110	34,33	7,31	33,22	3,52	33,61	2,57	51,39	6,38	85,76	7,36
120	35,49	7,40	34,65	3,67	35,49	2,69	56,64	7,31	91,39	3,59
130	36,55	7,68	36,13	3,92	37,56	2,80	61,43	8,12	98,14	1,62
140	37,66	7,57	37,43	4,07	39,62	3,20	66,22	8,74	99,53	0,12
150	38,56	7,71	38,75	4,31	41,50	3,78	71,06	8,71	100,50	2,02
160	39,55	7,87	40,01	4,43	43,54	4,18	75,37	8,51	100,47	2,11
170	40,51	8,02	41,26	4,55	45,66	4,83	79,24	8,11	99,71	0,14
180	41,29	7,99	42,41	4,76	47,62	5,22	82,60	7,70	99,88	0,17
190	42,27	8,18	43,58	5,08	49,88	6,04	85,05	6,96	99,84	0,13
200	43,13	8,36	44,74	5,08	51,87	6,78	86,91	6,50	100,00	0,29
210	43,85	8,40	45,84	5,11	53,80	7,08	88,47	6,10	100,02	0,23
220	44,72	8,54	46,96	5,20	55,60	7,30	89,68	5,77	99,81	0,11
230	45,43	8,69	48,06	5,31	57,47	7,68	90,54	5,70	100,02	0,25
240	46,25	8,72	49,06	5,59	59,36	8,13	91,08	5,55	99,90	0,19
250	46,95	8,89	49,95	5,70	61,31	8,41	91,33	5,39	100,05	0,12
260	47,64	8,92	51,10	6,12	63,06	8,60	91,59	5,25	99,93	0,12
270	48,26	9,04	52,00	6,22	65,08	8,73	91,51	5,25	99,79	0,14
280	48,90	9,11	52,88	6,26	66,68	8,90	91,76	5,16	99,81	0,16
290	49,55	9,21	53,74	6,38	68,49	9,08	91,73	5,21	99,89	0,10
300	50,17	9,22	54,54	6,43	70,13	9,06	91,76	5,18	99,99	0,17
330	51,89	9,45	56,80	6,57	73,93	9,05	91,60	5,17	99,69	0,10
360	53,80	9,85	59,09	6,99	77,80	8,14	91,60	0,00	99,75	0,16
390	55,24	9,91	61,10	7,08	80,76	6,66	91,60	0,00	99,81	0,11
420	56,85	10,45	62,79	7,32	83,33	4,77	91,60	0,00	99,88	0,14
450	57,82	10,35	64,53	7,42	85,02	3,44	91,60	0,00	99,87	0,08
480	59,30	10,18	66,12	7,59	86,20	2,72	91,60	0,00	99,81	0,03
510	60,24	10,67	67,47	7,76	86,86	2,59	91,60	0,00	99,84	0,10
540	61,34	10,78	68,84	7,78	87,41	2,85	91,60	0,00	99,86	0,06
570	62,24	10,86	69,93	7,83	87,67	3,11	91,60	0,00	99,99	0,20
600	63,23	10,94	70,89	7,66	87,70	3,13	91,60	0,00	99,92	0,14
660	64,85	11,19	72,52	7,39	87,72	3,14	91,60	0,00	99,95	0,08
720	66,37	11,39	73,83	6,92	87,78	3,14	91,60	0,00	100,00	0,13
780	67,86	11,58	74,78	6,58	87,78	3,11	91,60	0,00	100,03	0,10
840	69,02	11,69	75,69	6,21	87,85	3,20	91,60	0,00	99,95	0,10
900	70,12	11,83	76,38	5,94	87,87	3,18	91,60	0,00	100,04	0,01
960	71,22	12,06	76,78	5,78	87,93	3,04	91,60	0,00	100,10	0,00
1020	72,16	12,27	77,25	5,62	87,91	3,12	91,60	0,00	100,11	0,01
1080	72,94	12,17	77,65	5,50	88,03	3,13	91,60	0,00	100,12	0,03
1140	73,65	12,52	77,98	5,52	88,04	3,12	91,60	0,00	100,00	0,00
1200	74,07	12,54	78,11	5,47	88,04	0,00	91,60	0,00	100,00	0,00
1260	74,63	12,70	78,37	5,49	88,04	0,00	91,60	0,00	100,00	0,00
1320	75,07	12,81	78,49	5,47	88,04	0,00	91,60	0,00	100,00	0,00
1380	75,62	12,94	78,71	5,47	88,04	0,00	91,60	0,00	100,00	0,00
1440	75,88	12,94	78,74	5,45	88,04	0,00	91,60	0,00	100,00	0,00

Tempo (min)	4E6P		3P7E		2E8P		1E9P		0E10P	
	média	dp	média	dp	média	dp	média	dp	média	dp
0	0,55	0,18	0,37	0,05	0,37	0,07	0,49	0,19	0,36	0,15
2	17,91	15,86	67,45	24,63	96,77	2,87	99,95	0,36	100,85	0,45
4	38,53	35,94	86,23	14,11	99,12	0,73	99,81	0,20	101,26	0,51
6	47,35	38,26	92,46	9,84	99,73	0,31	99,92	0,19	101,43	0,48
8	55,77	37,51	96,49	4,62	100,01	0,23	100,06	0,18	101,52	0,55
10	62,92	37,80	98,10	2,78	100,04	0,17	100,15	0,15	101,56	0,59
15	73,12	30,96	99,25	0,92	99,79	0,14	99,81	0,12	101,17	0,60
20	82,57	23,01	99,65	0,32	99,76	0,11	99,76	0,14	101,16	0,54
25	93,60	9,02	99,81	0,20	99,77	0,12	99,80	0,11	101,24	0,68
30	96,48	5,47	99,85	0,17	99,78	0,04	99,83	0,17	101,24	0,72
35	98,23	2,92	99,86	0,19	99,81	0,09	99,86	0,16	101,34	0,68
40	99,17	1,61	99,91	0,18	99,85	0,06	99,87	0,05		
45	99,52	0,99	100,00	0,00	99,93	0,09	99,81	0,08		
50	99,74	0,56			100,00	0,00	100,00	0,00		
55	99,85	0,30								
60	99,93	0,30								
70	99,70	0,18								
80	99,67	0,07								
90	99,73	0,14								
100	99,68	0,09								
110	99,74	0,15								
120	99,77	0,12								
130	99,79	0,08								
140	99,80	0,11								
150	99,72	0,08								
160	99,73	0,07								
170	99,79	0,05								
180	99,84	0,07								
190	99,83	0,05								
200	99,88	0,07								
210	99,83	0,05								
220	99,86	0,06								
230	99,88	0,06								
240	99,85	0,04								
250	99,92	0,04								
260	99,92	0,03								
270	99,89	0,05								
280	99,95	0,04								
290	100,00	0,00								