

Influência das propriedades de granulados de lactose nas características físicas dos comprimidos

Cury, B.S.F.¹; Bueno, J.H.F.¹; Silva Júnior, N.P.¹; Castro, A.D.^{1*}; Gremião, M.P.D.¹

¹Departamento de Fármacos e Medicamentos, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual Paulista, UNESP, Araraquara, SP, Brasil.

Recebido 22/12/06 / Aceito 14/05/07

RESUMO

As propriedades físico-químicas dos excipientes podem predominar nas características físicas do sistema sólido particulado e influenciar decisivamente o comportamento de compactação, já que, muitas vezes, estes se apresentam em proporções muito maiores que o fármaco nas formulações de comprimidos. O objetivo deste trabalho foi avaliar a influência do tamanho de granulados de lactose nas características físicas de comprimidos obtidos em diferentes diâmetros de punção, uma vez que tal relação não tem sido explorada na literatura. Granulados de diferentes tamanhos foram produzidos por via úmida e compactados em punções de diferentes diâmetros por aplicação de diferentes forças. Avaliou-se distribuição granulométrica, densidade aparente e fluxo dos granulados e características físicas dos comprimidos (peso, dureza, friabilidade e tempo de desintegração). Os resultados indicam que para os comprimidos produzidos em punções de 7mm de diâmetro, situação em que há predomínio das características do excipiente em razão da baixa dose do fármaco, a seleção do tamanho dos grânulos torna-se fundamental para a resistência mecânica do compacto. Por outro lado, foi possível obter comprimidos de maiores dimensões, punções 9, 11 e 13mm, a partir de grânulos de todos os tamanhos estudados.

Palavras-chave: tamanho de partícula; comprimidos; lactose; granulado.

INTRODUÇÃO

Comprimidos são obtidos através da compactação de sistemas sólidos particulados por aplicação de uma pressão até que o sistema se rearranje e deforme, dando origem a uma massa compacta de forma bem definida (Marshall, 2001).

As propriedades físico-químicas dos fármacos e

excipientes que compõem as formulações de comprimidos influenciam decisivamente o comportamento de compactação do sistema particulado (Narayan & Hancock, 2003). Considerando-se que, em muitos casos, a quantidade de fármaco presente na formulação é muito menor que a do excipiente (Pifferi et al., 1999), as propriedades deste último devem predominar no comportamento de compactação durante o processo de obtenção de comprimidos.

A lactose destaca-se como um dos excipientes mais utilizados, pois se dissolve rapidamente, não é higroscópica, apresenta boa compressibilidade e baixa reatividade química, embora reaja com compostos que contém grupamentos amina primária (Kibbe, 2000; Alderborn, 2005).

O processo de compactação de pós e granulados resulta de uma seqüência de eventos que se inicia pelo rearranjo das partículas e aumento da densidade aparente do leito de partículas, seguida por uma deformação elástica. Quando o limite elástico do material é superado, ocorre uma deformação permanente plástica e/ou destrutiva, originando então novas ligações e consolidando o compacto (Marshall, 2001; Narayan & Hancock, 2003).

A granulação úmida é um método freqüentemente empregado para obtenção de comprimidos (Litster et al., 2002; Simons et al., 2003), porque os granulados formados apresentam boas características de fluxo e coesividade (Takano et al., 2002). Assim sendo, os respectivos granulados devem originar comprimidos com características físicas (peso, resistência mecânica e desintegração) adequadas e constantes (Arnaud et al., 1998; Miyamoto et al., 1998).

A distribuição de tamanho de partícula dos materiais particulados afeta vários processos e parâmetros, como compressão, mistura, fluxo das partículas, peso, tempo de desintegração, dureza, friabilidade, velocidade de dissolução e biodisponibilidade (Veesler et al., 1992; Yajima et al., 1996).

As propriedades de fluxo do material exercem influência sobre as operações industriais envolvidas no processamento de formas farmacêuticas sólidas como tamisação, mistura, granulação e compactação, enquanto a densidade influencia a compressibilidade, a porosidade e a

*Autor correspondente: Ana Dóris de Castro - Departamento de Fármacos e Medicamentos - Faculdade de Ciências Farmacêuticas - Universidade Estadual Paulista, UNESP - Rodovia Araraquara-Jaú, km 1 - CEP: 14801-902 - Araraquara - SP, Brasil - Telefone: (16) 3301-6973 - Fax: (16) 3301-6960 - E-mail: adcastro@fcfar.unesp.br

dissolução dos comprimidos (Banker & Anderson, 2001).

Conjuntamente, as referidas propriedades podem influenciar decisivamente as características físicas dos comprimidos produzidos, como homogeneidade de peso, friabilidade, dureza e desintegração (Marshall, 2001).

Com base nos fatos apresentados o objetivo do trabalho foi avaliar a influência das propriedades dos diferentes tamanhos de grânulos de lactose nas características físicas dos comprimidos obtidos em diferentes diâmetros de punções mediante a aplicação de diferentes forças.

MATERIAL E MÉTODOS

Matérias-primas

Lactose, talco, estearato de magnésio (grau USP) e amido de milho (Refinações de milho Brasil).

Métodos

Obtenção dos granulados

Granulados de lactose foram obtidos por granulação via úmida utilizando goma de amido a 10% como agente agregante/aglutinante. A mistura do pó com o líquido granulante foi realizada em misturador duplo sigma (LUFERCO) para obtenção da massa úmida e a granulação em granulador-tamisador rotativo (NEUBERGER - abertura da malha 4mm). Os granulados foram secos em estufa com circulação forçada de ar (FABBE) a 40°C, até que atingissem umidade de 1,5%, a qual foi avaliada em balança para determinação de umidade com unidade de infravermelho (METTLER PL200/LP11). A partir dos granulados secos foram obtidas quatro frações granulométricas: tamis 10, tamis 20, tamis 30 e tamis 40 (Tabela 1).

Tabela 1 - Tamises utilizados na obtenção dos granulados e na análise de distribuição granulométrica e suas respectivas aberturas de malha

Número do tamis	Abertura de malha (mm)
10	2,000
20	0,840
30	0,590
40	0,420
50	0,297
60	0,250
70	0,210
80	0,177

Avaliação dos granulados

A distribuição granulométrica foi avaliada através do método da tamisação, em vibrador de tamises (PRODUTEST). O tempo de vibração foi de 15 minutos,

com reostato ajustado na intensidade 8. Foram utilizados cinco tamises, iniciando-se pelo tamis utilizado na calibração (Tabelas 1 e 2). O diâmetro médio da partícula foi calculado segundo a equação (Parrot, 1970):

$$d_m = \frac{\sum(X * m\%)}{100}$$

onde d_m : média aritmética das aberturas de malha dos tamises de passagem e retenção e $m\%$: massa (%) retida no tamis de retenção.

O ângulo de repouso foi calculado pela técnica de funil fixo (Train, 1958), a partir da equação: $\tan \alpha = \frac{h}{r}$, onde: h = altura do cone e r = raio da base do cone.

Para o cálculo da velocidade de fluxo, considerou-se o tempo necessário para o granulado escoar através do orifício do funil de aço inoxidável com abertura de escoamento de 1,4 cm.

Tabela 2 - Jogos de tamises utilizados na avaliação da distribuição granulométrica.

Calibração	Distribuição granulométrica
10	10/20/30/40/50
20	20/30/40/50/60
30	30/40/50/60/70
40	40/50/60/70/80

Para avaliação das densidades aparentes bruta e compactada dos granulados, amostras de cada granulado foram introduzidas em uma proveta graduada até completar o volume de 100ml. A compactação foi efetuada, submetendo-se a proveta à queda de uma altura de 3cm. Foram realizadas séries de 10 compactações sobre uma superfície firme até que a redução de volume do leiteo particulado não ultrapassasse 2%. As densidades foram determinadas através das relações:

$$d_b = \frac{m}{V_b} \quad \text{e} \quad d_c = \frac{m}{V_c}$$

Onde; d_b : densidade aparente bruta (g/mL), d_c : densidade aparente compactada (g/mL), m : massa (g), V_b : volume bruto (mL) e V_c : volume compactado (mL).

O índice de compressibilidade percentual foi calculado a partir das densidades bruta e compactada, através da relação $IC = \frac{d_c - d_b}{d_c} \times 100$ (Fiese & Hagen, 2001). Onde; IC: índice de compressibilidade percentual, d_c : densidade compactada (g/mL) e d_b : densidade bruta (g/mL)

Obtenção e avaliação dos comprimidos

A cada fração granulométrica foi adicionada uma mistura lubrificante de estearato de magnésio e talco (1:1) na concentração de 1,5%, em misturador em V (FABBE) durante 20 minutos. A compressão dos granulados foi realizada em máquina de compressão de excêntrico

(FABBE), utilizando punções planos de quatro diferentes diâmetros (7mm, 9mm, 11mm, 13mm) e, em, no mínimo, em três ajustes de força aplicada (escala do equipamento), os quais foram definidos entre a força mínima (formação de compacto com dureza mensurável) e máxima (limite de funcionamento do equipamento) necessárias para a obtenção dos comprimidos.

A homogeneidade de peso foi determinada a partir da pesagem de 50 comprimidos em balança semi-analítica (GEHAKA PL400), segundo especificações da Farmacopéia Americana (USP 29, 2006).

O teste de friabilidade foi realizado segundo especificações da Farmacopéia Americana (USP 29, 2006), em friabilômetro (ÉTICA - mod. 300).

A dureza foi medida em durômetro (SCHLEUNIGER PHARMATRON Modelo 6D) e indicou a força radial (N) necessária para fraturar o comprimido.

O teste de desintegração foi realizado segundo especificações da Farmacopéia Americana (USP 29, 2006) em desintegrador (ÉTICA - mod. 301).

RESULTADOS

A Tabela 3 mostra a distribuição granulométrica dos diferentes tamanhos de grânulos. Os valores de diâmetro médio, densidade aparente, ângulo de repouso e índice de compressibilidade das amostras estudadas são apresentados na Tabela 4.

A variação de peso dos comprimidos obtidos em diferentes diâmetros de punção, a partir dos diferentes tamanhos de grânulos é exibida na Figura 1.

Os resultados de dureza e tempo de desintegração dos comprimidos em função da variação de tamanho de grânulos e diâmetro de punção são apresentados nas Figuras 2 e 3, respectivamente. Os dados de friabilidade das amostras estudadas são apresentados na Tabela 5.

DISCUSSÃO

Os dados de densidade aparente dos granulados apresentam diferenças estatisticamente significativas entre si ($P < 0,001$) (Tabela 4) e mostram que houve uma tendência de aumento da densidade à medida que o tamanho das partículas foi reduzido. Tal comportamento pode ser atribuído ao fato dos granulados de menores tamanhos resultarem em um empacotamento mais fechado, resultante do contato mais íntimo entre as partículas constituintes do leito particulado.

O fluxo das partículas (Tabela 4) não foi marcadamente influenciado pela variação do tamanho dos granulados, pois embora os valores obtidos (Tabela 4) apresentem diferenças estatisticamente significativas entre si ($P < 0,001$), todos eles são indicativos de fluxo livre das amostras estudadas, uma vez que os valores dos ângulos não atingiram 30° (Santomaso et al., 2003).

Os valores referentes ao índice de compressibilidade (Tabela 4) indicam, mais uma vez, que os granulados

Tabela 3 - Distribuição granulométrica dos granulados de lactose. Média (% de peso retida) / Desvio padrão. (n=5)

Número do tamis	Frações granulométricas			
	Tamis 40	Tamis 30	Tamis 20	Tamis 10
Tamis 10				98,440/0,4827
Tamis 20			95,860/0,7701	0,978/0,4152
Tamis 30		95,3401/1,0065	3,500/0,6245	0,096/0,0089
Tamis 40	85,880/1,4755	3,828/0,7739	0,086/0,0219	0,042/0,0164
Tamis 50	7,260/0,3286	0,092/0,0179	0,040/0,0400	0,138/0,0390
Tamis 60-	4,400/1,0233	0,044/0,0183	0,240/0,0549	
Tamis 70	0,880/0,1643	0,290/0,114		
Tamis 80	1,060/0,1517			

Tabela 4 - Valores de diâmetro médio de partícula (d_m), ângulo de repouso (ângulo), velocidade de fluxo (v_{fluxo}) densidades aparentes bruta (d_b) e compactada (d_c), índice de compressibilidade percentual (IC %). Média \pm desvio padrão.

Granulado	d_m (mm)	ângulo ($^\circ$)	v_{fluxo} (g/s)	d_b (g/mL)	d_c (g/mL)	IC (%)
Tamis 40	$0,35 \pm 0,005$	$28 \pm 0,71$	$30,27 \pm 0$	$0,52 \pm 0,008$	$0,58 \pm 0$	10,34
Tamis 30	$0,49 \pm 0,006$	$29 \pm 1,43$	$30,30 \pm 0$	$0,52 \pm 0$	$0,59 \pm 0,005$	11,86
Tamis 20	$0,69 \pm 0,005$	$28 \pm 1,04$	$22,80 \pm 0$	$0,51 \pm 0,003$	$0,57 \pm 0,005$	10,52
Tamis 10	$1,38 \pm 0,004$	$26 \pm 0,88$	$16,78 \pm 0$	$0,46 \pm 0$	$0,53 \pm 0,005$	13,20

Granulados de lactose: propriedades e compressão

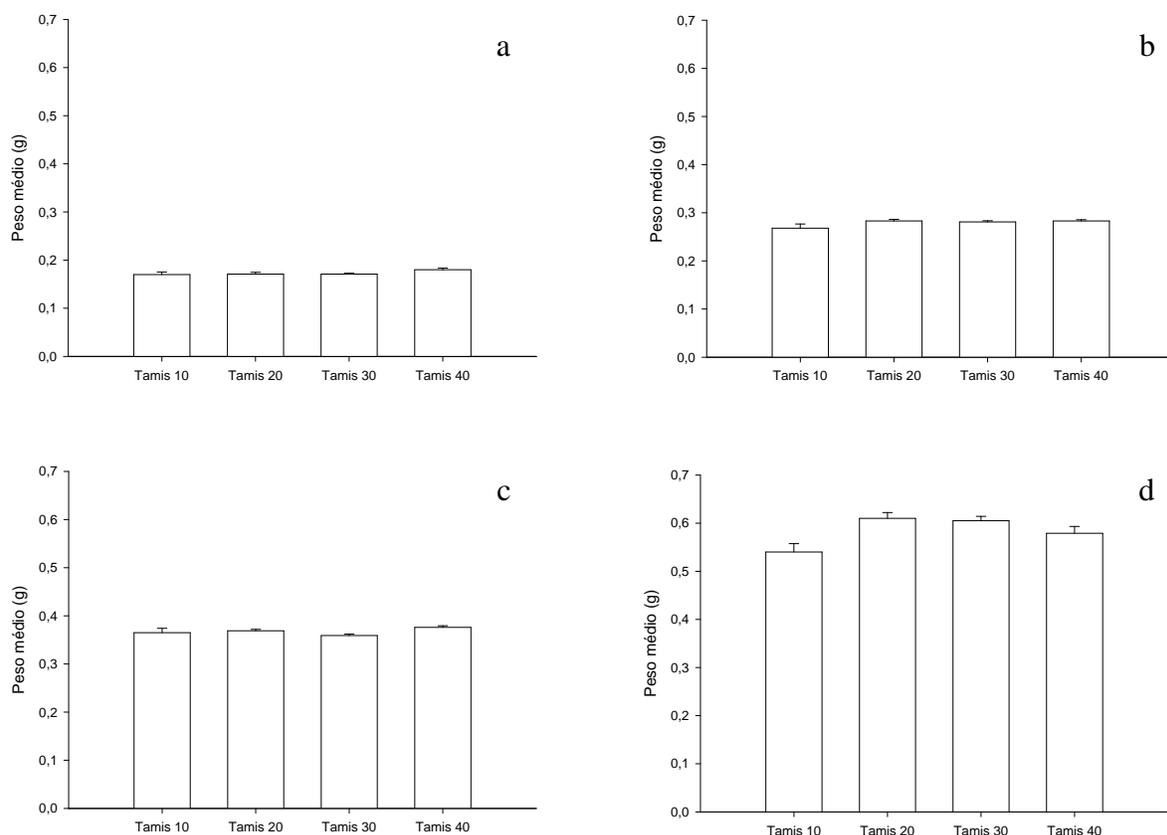


Figura 1. Homogeneidade de peso x tamanho de partícula

a) Punção 7mm b) Punção 9mm c) Punção 11mm d) Punção 13mm

Tabela 5 - Friabilidade dos comprimidos obtidos com diferentes frações granulométricas, forças aplicadas e diâmetros de punção.

Punção	Força	Tamis 40	Tamis 30	Tamis 20	Tamis 10
7 mm	1,3	<i>capping</i>	<1,0%	<1,0%	<1,0%
	1,4	<i>capping</i>	<i>capping</i>	<i>capping</i>	<i>capping</i>
	1,5	<i>capping</i>	<i>capping</i>	<i>capping</i>	<i>capping</i>
9 mm	1,3	<1,0%	<1,0%	<1,0%	<1,0%
	1,4	<i>capping</i>	<i>capping</i>	<i>capping</i>	<1,0%
	1,5	<i>capping</i>	<i>capping</i>	<i>capping</i>	<i>capping</i>
11 mm	1,1	<1,0%	<1,0%	<1,0%	<1,0%
	1,2	<1,0%	<1,0%	<1,0%	<1,0%
	1,3	<1,0%	<1,0%	<1,0%	<1,0%
13 mm	1,2	<1,0%	-	-	-
	1,3	<1,0%	<1,0%	<1,0%	>1,0%
	1,4	<1,0%	<1,0%	<1,0%	<1,0%
	1,5	-	<1,0%	<1,0%	<1,0%

apresentam fluxo excelente, pois se apresentaram entre 10,34 e 13,2 (Fiese & Hagen, 2001), estando assim em concordância com os dados de ângulo de repouso.

A homogeneidade de peso apresentada por todos os comprimidos obtidos a partir dos diferentes tamanhos de grânulos e em diferentes diâmetros de punção (Figura 1) mostra-

se coerente, já que os granulados estudados apresentaram fluxo livre e regular, devendo proporcionar o preenchimento homogêneo da câmara de compressão. Tais resultados evidenciam que, para as condições estudadas, foi possível a obtenção de comprimidos com peso homogêneo, qualquer que seja o tamanho de partícula e o diâmetro de punção utilizado.

Os resultados apresentados na Figura 2 mostram que para os comprimidos produzidos em punções de 7mm, 9mm e 11mm (Figura 2-a,b,c) não se observa uma relação diretamente proporcional entre os parâmetros dureza e tamanho de partícula e força aplicada, o que sugere que, nas condições estudadas, o principal mecanismo de consolidação do compacto deve ser a fragmentação, a qual deve estar ocorrendo de forma intensa, levando à formação de inúmeras novas superfícies livres e, assim, o tamanho original da partícula não apresentou influência direta na dureza dos compactos formados (Duberg & Nystrom, 1982; Alderborn, 1988).

Quanto aos comprimidos obtidos em punção de 13mm (Figura 2-d), observa-se uma tendência de aumento da dureza em função da redução do tamanho da partícula, o que indica que, para este maior diâmetro de punção, as forças utilizadas não foram suficientes para promover a intensa fragmentação da lactose, de modo que, a consolidação do compacto deve ter ocorrido predominantemente por deformação plástica. Assim sendo, o tamanho de partícula influenciou diretamente a dureza dos comprimidos, pois as menores partículas exibem maior área superficial disponível para o estabelecimento das ligações interparticulares (Vromans et al., 1985; Alderborn, 1988).

É possível observar, ainda, que para os punções de 11mm e 13mm foi possível a obtenção de comprimidos de elevada dureza aplicando forças menores ou mesmo com

dureza mais elevada para uma mesma força, em comparação com os punções de 7 e 9mm. Este comportamento pode ser atribuído ao fato das partículas terem assumido um empacotamento mais livre (ou aberto), no momento da alimentação da câmara de compressão, nos maiores diâmetros de punção. Desta forma, a existência de maiores espaços interparticulares deve possibilitar um maior rearranjo do sistema particulado e, conseqüentemente, a deformação plástica ocorreu em maior extensão e somente a partir de então deve ter ocorrido determinado grau de fragmentação das partículas. A partir desses dados é coerente admitir que, para as condições estudadas, a extensa deformação plástica deve levar à formação de compactos mais resistentes do que quando ocorre um elevado grau de fragmentação.

Em relação à força aplicada, para os punções 7mm e 9mm, novamente não se observa uma relação direta com a dureza dos comprimidos. No entanto, para os punções de 11mm e 13mm, para cada tamanho de partícula estudado, o aumento da força levou ao aumento da dureza, o que mais uma vez indica um mecanismo de consolidação do compacto diferente dos punções 7 e 9mm e que, quando a deformação plástica predomina (punções de 13mm), o aumento da força deve permitir mais íntimo contato entre as superfícies das partículas.

Os dados de friabilidade apresentados na Tabela 5 mostram que os comprimidos produzidos em punções de 7mm e 9mm, de modo geral, não se apresentaram dentro das

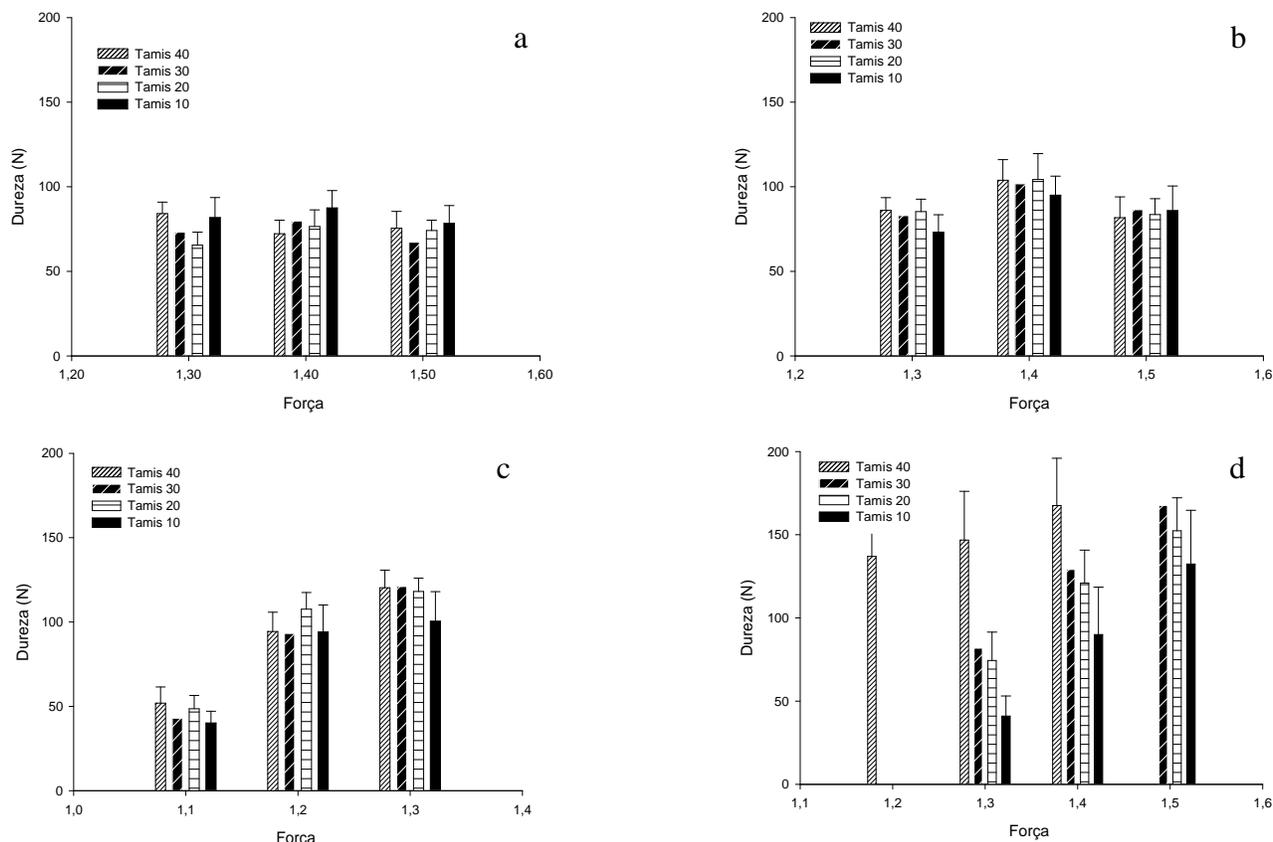


Figura 2. Relação dureza x força aplicada x tamanho de partícula
a) Punção 7mm b) Punção 9mm c) Punção 11mm d) Punção 13mm

especificações farmacopeicas, devido à manifestação do *capping*, o qual pode ser atribuído ao fato de, nesses menores diâmetros de punção, as forças aplicadas serem suficientemente elevadas para promover não somente a intensa fragmentação da lactose, mas também uma demasiada recuperação elástica axial do compacto que resultou em falhas na sua estrutura e, conseqüentemente, na perda da porção superior do mesmo (Tanino et al., 1995).

No caso dos comprimidos obtidos nos punções de 11mm e 13mm, a grande maioria dos valores de friabilidade apresentaram-se dentro dos limites farmacopeicos, ou seja, abaixo de 1%, o que novamente aponta para outro mecanismo de consolidação do compacto em relação aos punções de menores diâmetros. Nesse sentido, nos punções de maiores diâmetros, as forças aplicadas devem ter promovido a adequada aglutinabilidade interparticular e estabilização do compacto sem provocar uma excessiva recuperação elástica axial. Tais resultados estão em concordância com o comportamento de dureza analisado anteriormente, pois a formação desses compactos mais estáveis pode resultar da extensa deformação plástica, sugerida anteriormente para os comprimidos obtidos nos punções de 11 e 13mm, por possibilitar uma maior extensão de superfícies contínuas fortemente ligadas entre si, enquanto que, quando a fragmentação prevalece (punções de 7mm e 9mm), deve-se ter um maior número de menores superfícies de ligação, podendo resultar em um maior número de falhas na

estrutura do compacto.

Em relação à resistência mecânica dos comprimidos, para os punções de 7mm (exceto Tamis 40), somente os granulados compactados com menor força mostraram-se adequados. Nos demais casos, principalmente para os punções 11 e 13mm, foi possível obter-se comprimidos resistentes mecanicamente a partir de todos os tamanhos de grânulos estudados, o que mostra a possibilidade de se obter comprimidos adequados mesmo nas menores forças aplicadas, o que pode evitar o desgaste precoce do equipamento.

Considerando que fármacos de baixa dose são veiculados em comprimidos de pequenas dimensões e devem requerer formulações em que o excipiente figura em maiores proporções, a escolha do tamanho dos grânulos deve ser criteriosa porque exerce influência direta na resistência mecânica dos comprimidos.

O tempo de desintegração exibido pelos comprimidos produzidos nos punções de 7mm e 9mm (Figura 3-a, b) não apresentou relação direta com os parâmetros tamanho de partícula e força aplicada, o que novamente indica uma intensa fragmentação da lactose nessas condições.

No caso dos comprimidos obtidos nos punções de 11mm e 13mm (Figuras 3-c,d) observa-se uma tendência de aumento do tempo de desintegração dos comprimidos obtidos com granulados de menores tamanhos o que, mais uma vez, aponta para o fato de não ter havido intensa fragmentação

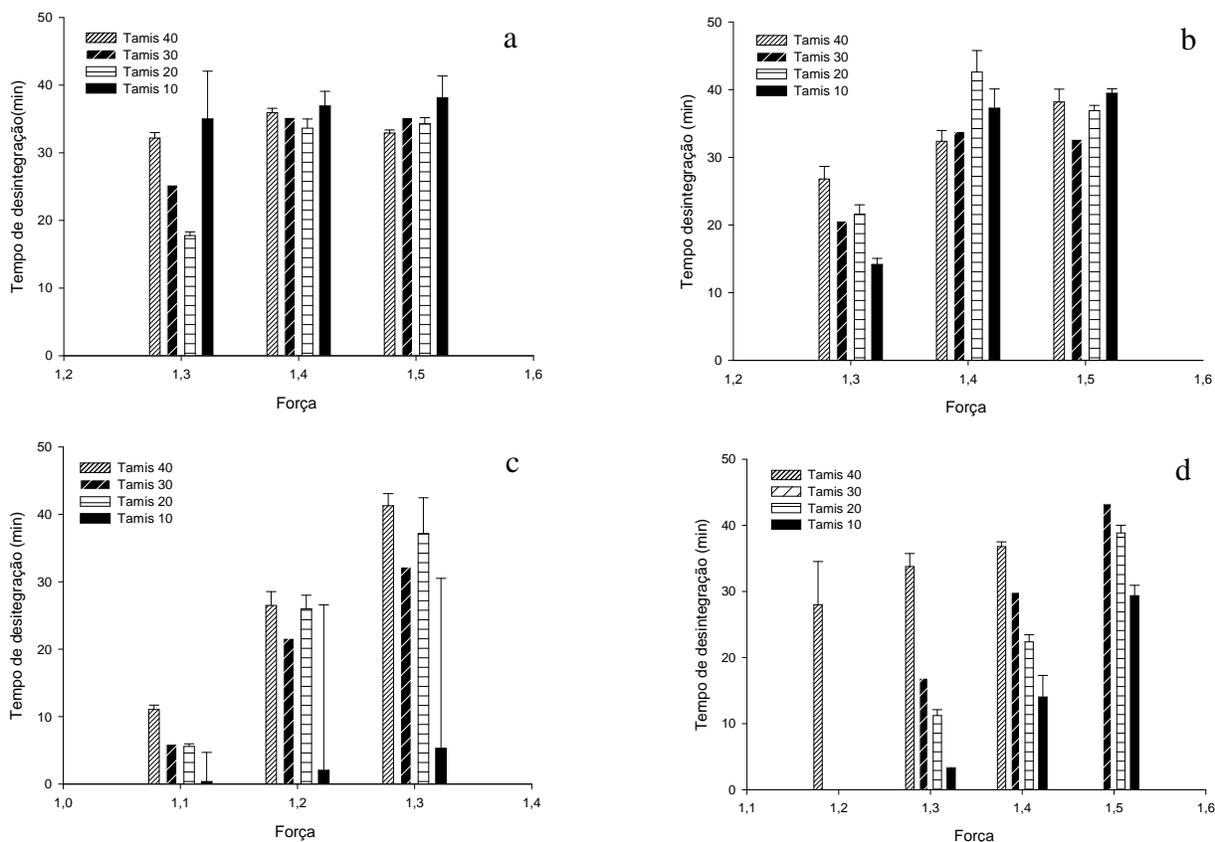


Figura 3. Relação tempo de desintegração x força aplicada x tamanho de partícula
 a) Punção 7mm b) Punção 9mm c) Punção 11mm d) Punção 13mm

do material e, assim, o tamanho original da partícula influenciou o tempo de desintegração. Os granulados de menores dimensões e maiores densidades aparentes, por promoverem um empacotamento mais fechado das partículas, devem originar, no momento da compactação, compactos com porosidade mais reduzida, dificultando a penetração de água e, conseqüentemente, resultando nos mais elevados tempos de desintegração. Nesses casos, o aumento da força aplicada deve, além de aumentar a resistência mecânica dos compactos, acentuar a redução da porosidade por permitir o contato interparticular mais íntimo, contribuindo, também para o aumento do tempo de desintegração.

O conjunto de resultados obtidos neste trabalho aponta para a importância da seleção do tamanho de grânulos para produzir comprimidos de pequenas dimensões.

ABSTRACT

Influence of properties of lactose granules on the physical characteristics of tablets

The compaction behavior of powdered solids used in tablets can be dominated by the physical-chemical properties of the excipients because, frequently, they are present in much larger amounts than the drug in tablet formulation. The aim of this study was to evaluate the influence of the size of lactose granules on the physical characteristics of tablets produced in punches of various diameters, since this relation has not been explored in the literature. Granules were produced in several sizes by wet granulation and compressed in punches of different diameters by applying different forces. Size distribution, apparent density and flow of granules were evaluated, as well as the physical characteristics of the tablets (weight, friability, hardness and disintegration time). The results indicate that in situations where excipient characteristics predominate due to low drug content, as in the 7 mm punch, the selection of granule size is important for the mechanical strength of tablet. On the other hand, with the 9, 11 and 13mm punches, it was possible to produce strong tablet from all sizes of granules.

Keywords: particle size; tablets; granule; lactose.

REFERÊNCIAS

- Alderborn G. Granule properties of importance to tableting. *Acta Pharm Suec* 1988; 25: 229-38.
- Alderborn G. Comprimidos e compressão. In: Aulton, M.E. *Delineamento de formas farmacêuticas*. 2.ed. Porto Alegre: Artmed; 2005. p.410-1.
- Arnaud Ph, Brossard D, Chaumeil, JC. Effect of the granulation process on Nitrofurantoin granule characteristics. *Drug Dev Ind Pharm* 1998; 24:57-66.
- Banker GS, Anderson NR. Comprimidos. In : Lachman L, Lieberman H, Kanig JL. *Teoria e prática na indústria farmacêutica*. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian; 2001. v.2. p.509-97.
- Duberg M, Nystrom C. Studies on direct compression of tablets. VI. Evaluation of methods for the estimation of particle fragmentation during compaction. *Acta Pharm Suec* 1982; 19:421-36.
- Fiese EF, Hagen TA. Pré-formulação. In: Lachman L, Lieberman H, Kanig JL. *Teoria e prática na indústria farmacêutica*. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian; 2001. v.1. p.295-339.
- Kibbe AH. *Handbook of pharmaceutical excipients*. 3rd. ed. London: Pharmaceutical Press; 2000. p.283.
- Litster JD, Hapgood KP, Michaeles JN, Sims A, Roberts M, Kameneni SK. Scale-up of mixer granulators for effective liquid distribution. *Powder Tech* 2002; 124:272-80.
- Marshall K. Compressão e consolidação de sólidos em pó. In: Lachman L, Lieberman H, Kanig JL. *Teoria e prática na indústria farmacêutica*. Lisboa: Fundação Calouste GulbenkianL; 2001.v.1. p.121-4.
- Miyamoto Y, Ryu A, Sugauara S, Miyajima M, Ogawa S, Matsui M, Takayama K, Nagai T. Simultaneous optimization of wet granulation process involving factor of drug content dependency on granule size. *Drug Dev Ind Pharm* 1998; 24:1055-65.
- Narayan P, Hancock BC. The relationship between the particle properties, mechanical behavior, and surface roughness of some pharmaceutical excipient compacts. *Mat Sci Eng A* 2003; 355:24-36.
- Parrot EL. *Pharmaceutical technology: fundamental pharmaceuticals*. Minneapolis: Burgess Publishing Company; 1970. p.11-3.
- Pifferi G, Santoro P, Massimo P. Quality and functionality of excipients. *Farmaco* 1999; 54:1-14.
- Santomaso A, Lazzaro P, Canu P. Powder flowability and density ratios: the impact of granules packing. *Chem Eng Sci* 2003; 58:2857-74.
- Simons SJR, Pepin X, Rossetti D. Predicting granule behavior through micro-mechanistic investigations. *Int J Miner Process* 2003; 72:263-75.
- Takano, K, Nishii, K, Mukoyama, A, Iwadate, Y, Kamiya, H, Horio M. Binderless granulation of pharmaceutical lactose powders. *Powder Tech* 2002; 122:212-21.
- Tanino, T, Aoki, Y, Furuya, Y, Sato, K, Takeda, T, Mizuta, T. Occurrence of capping due to insufficient air escape during tablet compression and a method to prevent it. *Chem Pharm Bull* 1995; 43:1772-9.
- The United States Pharmacopeia. 29th.ed. Rockville, United States Pharmacopeial Convention, 2006. p.3092.

Granulados de lactose: propriedades e compressão

Train D. Some aspects of the property of angle of repose of powders. *J Pharm Pharmacol* 1958; 10S:127T-35T.

Veesler S, Boistelle R, Delacourte A, Guyot JC, Guyot-Hermann AM. Influence of structure and size of crystalline aggregates on their compression ability. *Drug Dev Ind Pharm* 1992; 539-60.

Vromans H, De Boer AH, Bolhuis GK, Lerk F, Kussendrager KD. Studies on tableting properties of lactose. Part I. The effect of initial partical size on binding properties and dehydration characteristics of lactose. *Acta Pharm Suec* 1985; 22:163-72.

Yajima T, Itai S, Hayashi H, Takayama K, Nagai T. Optimization of size distribution of granules for tablet compression. *Chem Pharm Bull* 1996; 44:1056-60.