UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

FACULDADE DE ENGENHARIA QUÍMICA

ÁREA DE CONCENTRAÇÃO
ENGENHARIA DE PROCESSOS

"RECOBRIMENTO GASTRORRESISTENTE DE *PELLETS* DE DICLOFENACO DE SÓDIO EM LEITO FLUIDIZADO TIPO WURSTER"

Autor: Roberta Albanez
Orientador: Prof. Dr. Osvaldir Pereira Taranto
Co-Orientador: Prof. Dr. Marcello Nitz

Dissertação de Mestrado apresentada à Faculdade de Engenharia Química como parte dos requisitos exigidos para a obtenção do título de Mestre em Engenharia Química na área de concentração Engenharia de Processos.

Campinas - São Paulo
Fevereiro/2012

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA ÁREA DE ENGENHARIA E ARQUITETURA - BAE - UNICAMP

AL13r

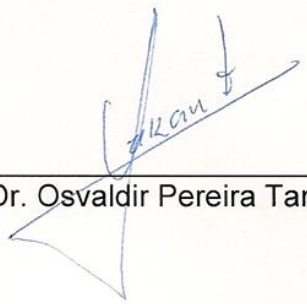
Albanez, Roberta
Recobrimento gastrorresistente de pellets de diclofenaco de sódio em leito fluidizado tipo Wurster / Roberta Albanez. --Campinas, SP: [s.n.], 2012.

Orientadores: Osvaldir Pereira Taranto, Marcello Nitz.
Dissertação de Mestrado - Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Engenharia Química.

1. Revestimento. 2. Leito fluidizado. 3. Medicamentos - Formas farmacêuticas. 4. Diclofenaco. I. Taranto, Osvaldir Pereira. II. Nitz, Marcello. III. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Engenharia Química. IV. Título.

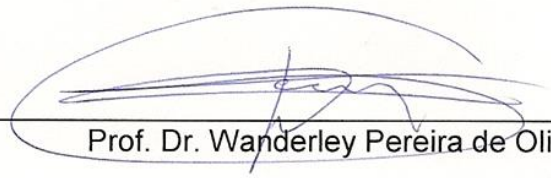
Título em Inglês: Aqueous enteric coating of diclofenac sodium pellets in a fluidized bed coater column with a Wurster insert
Palavras-chave em Inglês: Coating, Fluidized bed, Medicines - Pharmaceutical forms, Diclofenac
Área de concentração: Engenharia de Processos
Titulação: Mestre em Engenharia Química
Banca examinadora: Sandra Cristina dos Santos Rocha, Wanderley Pereira de Oliveira
Data da defesa: 07-02-2012
Programa de Pós Graduação: Engenharia Química

Dissertação de Mestrado defendida por Roberta Albanez e aprovada em 07 de fevereiro de 2012 pela banca examinadora constituída pelos doutores:



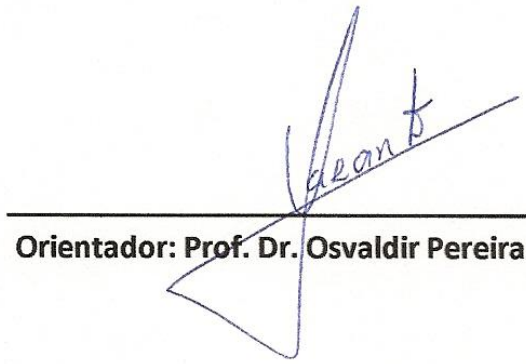
Prof. Dr. Osvaldir Pereira Taranto

Profa. Dra. Sandra Cristina dos Santos Rocha



Prof. Dr. Wanderley Pereira de Oliveira

ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO FINAL DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO EM ENGENHARIA QUÍMICA DEFENDIDA PELA ALUNA ROBERTA ALBANEZ, E ORIENTADA PELO PROF.DR. OSVALDIR PEREIRA TARANTO.



Orientador: Prof. Dr. Osvaldir Pereira Taranto

CAMPINAS, 2012

Dedico esta dissertação aos meus pais, Nilza e Luis, que sempre me apoiaram e me incentivaram a realizar todos os meus sonhos.

AGRADECIMENTOS

A **Deus** pela oportunidade que me deu de sonhar, encontrar as pessoas certas em meu caminho e, acima de tudo, conseguir realizar todo o projeto com saúde e alegria.

Aos meus pais, **Nilza** e **Luis**, pela cumplicidade na luta por esse ideal.

Ao meu namorado, **Daniel**, por acreditar no meu potencial, me incentivando mesmo nos momentos mais difíceis.

À Reitoria e Direção da **Escola de Engenharia Mauá**, que tanto apoiaram o desenvolvimento deste trabalho, dando todas as condições necessárias ao sucesso da pesquisa.

À **FAPESP,** pelo suporte financeiro essencial para a realização deste projeto.

Ao **Prof. Dr. Osvaldir Pereira Taranto**, meu orientador, que dedicou seu tempo com atenção, paciência e confiança.

Ao **Prof. Dr. Marcello Nitz**, que me ofereceu a oportunidade de me lançar nessa caminhada com confiança, amizade e palavras encorajadoras, tornando-se primordial em todo o processo do Mestrado.

À **banca examinadora** pela disponibilidade e contribuição com este trabalho.

Ao técnico de laboratório **Sidnei Moraes**, da Escola de Engenharia Mauá, que tanto auxiliou na manutenção e cuidado dos equipamentos com profissionalismo e amizade.

Aos **colegas e alunos de iniciação científica** que trabalham no Laboratório da Escola de Engenharia Mauá, principalmente à **Grace** e ao **Paulo**, que me auxiliaram em alguns ensaios com responsabilidade, alegria e empenho.

À **Colorcon®** e à **International Specialty Products Inc. (ISP)** pelo apoio e fornecimento dos polímeros de recobrimento usados, sem os quais seria impossível a realização deste trabalho.

RESUMO

Os *pellets* apresentam muitas vantagens biofarmacêuticas e são ideais para aplicação de recobrimento. Quando o recobrimento é funcional, um dos principais objetivos é formação de uma barreira que modifique o perfil de liberação da droga (liberação controlada ou gastrorresistente). Neste trabalho *pellets* de diclofenaco de sódio foram produzidos por extrusão/esferonização e, em seguida, foram recobertos em leito fluidizado tipo Wurster. Esse tipo de leito é um dos sistemas mais adequados para o recobrimento de partículas. Dentre suas vantagens destaca-se a não formação de zonas mortas. Este trabalho teve como objetivo estudar o recobrimento dos *pellets* produzidos com duas suspensões poliméricas aquosas comerciais entéricas, Advantia® Performance e Acryl-Eze® MP. O estudo do processo de recobrimento foi realizado por meio de um planejamento experimental 2^3. As variáveis estudadas foram: temperatura do ar de entrada, vazão da suspensão e polímero de recobrimento. As variáveis de resposta foram: eficiência do processo, resultados acima de 78,2%, e fração de aglomerados, resultados inferiores a 8%. O efeito do tipo de polímero de recobrimento foi o que mais influenciou as variáveis de resposta, sendo que o Advantia® Performance resultou numa maior eficiência e uma maior fração de aglomerados. Determinou-se também o ganho de massa mínimo para atingir a gastrorresistência – Acryl-Eze® MP: 9,7% e Advantia® Performance: 8,6%. Os *pellets* revestidos passaram por testes de teor, dissolução e estabilidade. No teste de estabilidade os *pellets* recobertos com Advantia® Performance mantiveram seu perfil gastrorresistente. Porém, os *pellets* recobertos com Acryl-Eze® MP apresentaram um aumento da gastrorresistência após a exposição às condições de estabilidade, o que pode indicar que a coalescência das partículas do polímero aconteceu durante a estocagem. As suspensões foram caracterizadas quanto à sua reologia e ângulo de contato. O tempo de instantaneização do pó polimérico também foi testado.

Palavras-chave: *pellets*, recobrimento, leito fluidizado tipo Wurster, liberação entérica, suspensões comerciais.

ABSTRACT

Pellets have many biopharmaceutical advantages and are suitable for coating. When the coating is performed for functional purpose, one of the major goal is to form a barrier that modifies the drug release profile (controlled or enteric release). In this work, diclofenac sodium *pellets* were produced by the extrusion / spheronisation process and then coated in a fluidized bed coater column with a Wurster insert. This type of bed is one of the best suited systems for the coating of particles. One of the main advantages is that it avoids dead zones. This work aimed to study the coating of *pellets* produced with two commercial aqueous enteric polymer suspensions, Advantia® Performance and Acryl-Eze® MP. The study of the coating process was accomplished through a 2^3 experimental design. The variables studied were: inlet air temperature, suspension flow rate and coating polymer. The response variables were: process efficiency, results above 78.2%, and agglomeration fraction, values below 8%. The effect of polymer coating type was the variable that influenced the response variables the most. The polymer Advantia ® Performance resulted in a better efficiency and increased the agglomerate fraction. The minimum mass gain to achieve the enteric profile was also determined - Acryl-Eze® MP: 9.7% and Advantia® Performance: 8.6%. The coated *pellets* were tested for content, dissolution and stability. In the stability test, *pellets* coated with Advantia® Performance maintained the enteric profile. However, the *pellets* coated with Acryl-Eze® MP presented a better enteric profile after the exposure to conditions of stability, which may indicate that coalescence of the polymer particles occurred during storage. The suspensions were characterized by rheology and contact angle. The static wettability of the polymeric powder was also tested.

Keywords: *pellets*, coating, fluidized bed coater with Wurster insert, enteric release, polymeric commercial suspensions.

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS XIII

LISTA DE TABELAS XVII

NOMENCLATURA XVIII

1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS 1

1.1 OBJETIVOS 3

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA 5

2.1 FORMAS FARMACÊUTICAS 5

2.1.1 SISTEMAS DE LIBERAÇÃO DE FÁRMACOS 5

2.2 MULTIPARTICULADOS (*PELLETS*) 8

2.3 PRODUÇÃO DE *PELLETS* POR EXTRUSÃO/ESFERONIZAÇÃO 9

2.3.1 EXTRUSÃO 11

2.3.1.1 Qualidade do Produto de Extrusão 14

2.3.2 ESFERONIZAÇÃO 15

2.3.2.1 Influência da Velocidade e Tempo de Esferonização no Produto Final 17

2.4 FORMULAÇÃO 19

2.4.1 ATIVO UTILIZADO 19

2.4.1.1 Diclofenaco de Sódio 19

2.4.2 DILUENTES (*FILLERS*) 21

2.4.2.1 Celulose Microcristalina (Avicel PH) 22

2.4.2.2 D – Manitol (Mannitol) 23

2.4.3 LIGANTES (*BINDERS*) 23

2.4.3.1 Polietileno glicol (PEG) 24

2.4.4 DESINTEGRANTE 25

2.4.5 AUXILIAR DE ESFERONIZAÇÃO 26
2.5 RECOBRIMENTO DE PARTÍCULAS POR PELÍCULA 26
2.5.1 RECOBRIMENTO EM LEITO FLUIDIZADO TIPO "WURSTER" 29
2.5.2 VARIÁVEIS DO PROCESSO DE RECOBRIMENTO EM LEITO FLUIDIZADO 34
2.6 SUSPENSÕES DE RECOBRIMENTO POR PELÍCULA 39
2.6.1 POLÍMEROS DE LIBERAÇÃO MODIFICADA 40
2.6.2 SUSPENSÕES COMERCIAIS 42
2.6.2.1 Acryl-Eze® MP 42
2.6.2.2 Advantia® Performance 43
2.6.3 CARACTERIZAÇÃO DAS SUSPENSÕES DE RECOBRIMENTO 44
2.6.3.1 Reologia 44
2.6.3.2 Ângulo de Contato 47
2.6.3.3 Instantaneização 49

3. MATERIAIS E MÉTODOS 51

3.1 MATERIAIS PARA PRODUÇÃO DE *PELLETS* 51
3.1.1 MATÉRIAS-PRIMAS 51
3.1.2 EQUIPAMENTOS 51
3.1.2.1 Extrusor Laboratorial (Zelus, EX 30, Brasil) 52
3.1.2.2 Esferonizador Laboratorial (Zelus, ES 30, Brasil) 52
3.2 MATERIAIS PARA RECOBRIMENTO 53
3.2.1 MATÉRIAS-PRIMAS 53
3.2.2 EQUIPAMENTOS 53
3.2.2.1 Descrição da estrutura do Leito Fluidizado tipo Wurster usado 55
3.3 MÉTODO DE PRODUÇÃO DE *PELLETS* 60
3.3.1 MALAXAGEM 60
3.3.2 EXTRUSÃO 61
3.3.3 ESFERONIZAÇÃO 61
3.3.4 SECAGEM 62
3.4 MÉTODOS RELACIONADOS AO PROCESSO DE RECOBRIMENTO 62
3.4.1 PREPARO DAS SUSPENSÕES POLIMÉRICAS 62
3.4.2 AVALIAÇÃO DO RECOBRIMENTO 63

3.4.3 RECOBRIMENTO DOS *PELLETS* DE DICLOFENACO DE SÓDIO EM LEITO FLUIDIZADO TIPO WURSTER 65
3.4.3.1 Estudo do Processo de Recobrimento 68
3.4.3.2 Determinação do Ganho de Massa para *Pellets* de Diclofenaco de Sódio 70
3.5 ANÁLISES DOS POLÍMEROS DE RECOBRIMENTO 72
3.5.1 REOLOGIA 72
3.5.1.1 Materiais 72
3.5.1.2 Método 72
3.5.2 ÂNGULO DE CONTATO 73
3.5.2.1 Materiais 73
3.5.2.2 Método 74
3.5.3 TEMPO DE INSTANTANEIZAÇÃO 74
3.5.3.1 Materiais 74
3.5.3.2 Método 75
3.6 ANÁLISES QUANTITATIVAS E QUALITATIVAS DOS *PELLETS* PRODUZIDOS 76
3.6.1 DETERMINAÇÃO DO TEOR DE DICLOFENACO DE SÓDIO NOS *PELLETS* 76
3.6.1.1 Materiais 76
3.6.1.2 Método 77
3.6.2 TESTES DE DISSOLUÇÃO – AVALIAÇÃO DA GASTRORRESISTÊNCIA DOS *PELLETS* DE DICLOFENACO DE SÓDIO 77
3.6.2.1 Materiais 78
3.6.2.2 Método 78
3.6.3 ESTABILIDADE ACELERADA 80
3.6.3.1 Materiais 80
3.6.3.2 Método 80
3.6.4 ANÁLISES FÍSICAS DOS *PELLETS* 81
3.6.4.1 Granulometria 81
3.6.4.1.1 Materiais 82
3.6.4.1.2 Método 82
3.6.4.2 Densidade real (ρ_{real}) 82
3.6.4.3 Esfericidade 83
3.6.4.4 Análise de Imagem - Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV) 83

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO 84

4.1 FORMULAÇÕES DE *PELLETS* DE DICLOFENACO DE SÓDIO 84
4.1.1 FORMULAÇÃO 1 84
4.1.2 FORMULAÇÃO 2 88
4.1.2.1 Caracterização Física dos *Pellets* da Formulação 2 94
4.1.2.1.1 Densidade Real 94
4.1.2.1.2 Esfericidade 94
4.2 RECOBRIMENTO DE *PELLETS* DE DICLOFENACO DE SÓDIO 94
4.2.1 FLUIDODINÂMICA 94
4.2.2 ANÁLISE DO PROCESSO DE RECOBRIMENTO 95
4.2.3 ANÁLISE DO GANHO DE MASSA 102
4.2.4 CARACTERIZAÇÃO DOS POLÍMEROS DE RECOBRIMENTO 106
4.2.4.1 Reologia 106
4.2.4.2 Ângulo de contato 108
4.2.4.3 Tempo de Instantaneização 109
4.3 ESTABILIDADE ACELERADA 110
4.4 MICROSCOPIA ELETRÔNICA DE VARREDURA 118

5. CONCLUSÕES 123

6. SUGESTÕES PARA TRABALHOS FUTUROS 127

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS 128

ANEXO 1 137

ANEXO 2 138

ANEXO 3 139

ANEXO 4 140

LISTA DE FIGURAS

Figura 2.1 Perfis plasmáticos em diferentes condições de administração (Modificado de VEIGA,1988). 6
Figura 2.2 Tipos de *pellets*. 8
Figura 2.3 Diagrama de blocos do processo de produção de *pellets* por extrusão/esferonização. 10
Figura 2.4 Vista lateral da representação esquemática do extrusor de parafuso-sem-fim (adaptado de SANTOS *et al.*, 2004). 12
Figura 2.5 frontal da representação esquemática do extrusor de tamis (adaptado de SANTOS *et al.*, 2004) 12
Figura 2.6 Esquema estrutural do extrusor de rolos (adaptado de SANTOS *et al.*, 2004). 13
Figura 2.7 Vista lateral da representação esquemática do extrusor de pistão (adaptado de SANTOS *et al.*, 2004). 14
Figura 2.8 (a) *Shark-Skinning* Severa (b) *Shark-Skinning* (SELLASSIE e KNOCH, 2007). 15
Figura 2.9 Superfície Enrugada (SELLASSIE e KNOCH, 2007). 15
Figura 2.10 Superfície Perfeita (SELLASSIE e KNOCH, 2007). 15
Figura 2.11 Configuração de placas de esferonização: a) de ranhuras perpendiculares e b) de ranhuras radiais (adaptado de SANTOS et al., 2004). 16
Figura 2.12 Mecanismo de Formação de *Pellets* por Esferolização. (a) Modelo Sugerido Por Rowe (1985); (b) Modelo Sugerido por Baert e Remon (1993) (SANTOS *et al.*, 2004). 17
Figura 2.13 Fórmula estrutural do Diclofenaco de Sódio. 19
Figura 2.14 Fórmula estrutural da Celulose Microcristalina. 22
Figura 2.15 Fórmula estrutural do Manitol. 23
Figura 2.16 Fórmula estrutural do monômero de polietileno glicol. 24
Figura 2.17 Formação de camada de revestimento a partir da aspersão de uma suspensão (GLATT GROUP, 2010) 27
Figura 2.18 Grânulos de Omeprazol Mups® Astra-Zeneca (KRATZ; MAYORG e PETROVICK, 2001). 28
Figura 2.19 Grânulos de Omeprazol Omep® Azupharma (KRATZ; MAYORGA e PETROVICK, 2001). 29
Figura 2.20 Leito fluidizado tipo Wurster (GLATT GROUP, 2010) 31
Figura 2.21 Representação esquemática do leito tipo Wurster para um processo de recobrimento. 32

Figura 2.22 Interdependência entre as variáveis do processo de recobrimento em leito fluidizado (NITZ, 2006) 35
Figura 2.23 Fórmula estrutural do Eudragit® L100-55. 43
Figura 2.24 Curvas características de fluidos com propriedades reológicas independentes do tempo (modificada de SKELLAND, 1967) 46
Figura 2.25 Curvas características de fluidos de propriedades reológicas dependentes do tempo (modificada de SKELLAND, 1967) 47
Figura 2.26 Ângulo de contato do sistema sólido-líquido-gás 48
Figura 3.1 Extrusor fabricado pela Zelus, Modelo EX 30, Brasil (Laboratório da Escola de Engenharia Mauá) 52
Figura 3.2 Esferonizador fabricado pela Zelus, Modelo EX 30, Brasil (Laboratório da Escola de Engenharia Mauá) 53
Figura 3.3 Leito fluidizado usado para o recobrimento de partículas (Laboratório da Escola de Engenharia Mauá). 54
Figura 3.4 Base Cônica do Leito Fluidizado tipo Wurster – a) Vista frontal; b) Corte em seção A-A; c) Vista Superior; d) Perspectiva Isométrica. 55
Figura 3.5 Placa de distribuição de ar do Leito Fluidizado tipo Wurster a) Vista frontal; b) Vista Superior; c) Perspectiva Isométrica. 56
Figura 3.6 Tubo interno do Leito Fluidizado tipo Wurster a) Vista Frontal; b) Vista Lateral Esquerda; c) Vista Superior; d) Perspectiva Isométrica 57
Figura 3.7 Disposição da base cônica, placa de distribuição de ar e tubo interno no leito fluidizado tipo Wurster 58
Figura 3.8 Cilindro de vidro do Leito Fluidizado tipo Wurster a) Vista frontal; b) Vista Superior; c) Perspectiva Isométrica..... 58
Figura 3.9 Bico de atomização duplofluido de mistura externa 59
Figura 3.10 Disposição do bico atomizador no leito fluidizado tipo Wurster 59
Figura 3.11 Instantaneizador – Laboratório da Faculdade de Engenharia de Alimentos da UNICAMP 75
Figura 3.12 Dissolutor Nova Ética, modelo 299 (Brasil), e Aparatos 1(cesto) (Laboratório da Escola de Engenharia Mauá) 78
Figura 4.1 Distribuição Granulométrica Percentual da Formulação 1 85
Figura 4.2 Curva de dissolução dos *pellets* de diclofenaco de sódio em meio tampão pH 6,8 – Formulação 1 86

Figura 4.3 Curva de dissolução dos *pellets* de diclofenaco de sódio com troca de meio – Formulação 1 87
Figura 4.4 Distribuição Granulométrica Percentual da Formulação 2 90
Figura 4.5 Curva de dissolução dos *pellets* de diclofenaco de sódio em meio tampão pH 6,8 – Formulação 2 91
Figura 4.6 Curva de dissolução dos *pellets* de diclofenaco de sódio com troca de meio – Formulação 2 92
Figura 4.7 Fluidodinâmica Leito Wurster – 350 g de *pellets* 95
Figura 4.8 Diagrama de Pareto para avaliação da influências das variáveis independentes do processo de recobrimento 98
Figura 4.9 Perfil de dissolução dos *pellets* de diclofenado de sódio recobertos polímeros de recobrimento gastrorresistente – Determinação do Ganho de massa mínimo. 103
Figura 4.10 Curva pseudoreológica para o Acryl-Eze® MP 107
Figura 4.11 Curva pseudoreológica para o Advantia® Prformance 107
Figura 4.12 Perfis de dissolução durante a estabilidade *pellets* sem recobrimento 111
Figura 4.13 Perfis de dissolução durante a estabilidade do Ensaio 1 - (φ%)real = 19,1% - Acryl-Eze® MP 112
Figura 4.14 Perfis de dissolução durante a estabilidade do Ensaio 2 - (φ%)real = 18,7% - Acryl-Eze® MP 112
Figura 4.15 Perfis de dissolução durante a estabilidade do Ensaio 3 - (φ%)real = 8,8% - Acryl-Eze® MP 113
Figura 4.16 Perfis de dissolução durante a estabilidade do Ensaio 4 - (φ%)real = 9,7% - Acryl-Eze® MP 113
Figura 4.17 Perfis de dissolução durante a estabilidade do Ensaio 5 - (φ%)real = 20,2% - Advantia® Performance 114
Figura 4.18 Perfis de dissolução durante a estabilidade do Ensaio 6 - (φ%)real = 20,3% - Advantia® Performance 114
Figura 4.19 Perfis de dissolução durante a estabilidade do Ensaio 7 - (φ%)real = 9,3% - Advantia® Performance 115
Figura 4.20 Perfis de dissolução durante a estabilidade do Ensaio 8 - (φ%)real = 8,6% - Advantia® Performance 115
Figura 4.21 Imagem do *pellet* sem recobrimento com aumento de 150 vezes 118
Figura 4.22 Imagem da superfície de *pellet* sem recobrimento com aumento de 500 vezes ... 119
Figura 4.23 Imagem do *pellet* Recoberto com Acryl-Eze® MP com aumento de 150 vezes ... 119

Figura 4.24 Imagem do *pellet* Recoberto com Advantia® Performance com aumento de 150 vezes 120
Figura 4.25 Imagem de um *Pellet* Recoberto com Acryl-Eze® MP cortado – A) Aumento de 150 vezes B) Aumento de 1000 vezes..... 121
Figura 4.26 Imagem de um *Pellet* Recoberto com Advantia® Performance cortado – A) Aumento de 150 vezes B) Aumento de 1000 vezes..... 122

LISTA DE TABELAS

Tabela 2.1 Fórmula estrutural e peso molecular dos polímeros típicos de polietileno glicol (adaptado de ROWE; SHESKEY e QUINN, 2009) 24
Tabela 2.2 Exemplos de polímeros solúveis em água (adaptado de AVIS; SHUKLA; CHANG, 1998) 41
Tabela 2.3 Exemplos de polímeros usados em formulações de liberação prolongada (adaptado de AVIS; SHUKLA; CHANG, 1998) 41
Tabela 2.4 Exemplos de polímeros usados em formulações de liberação entérica (adaptado de AVIS; SHUKLA; CHANG, 1998) 41
Tabela 2.5 Tipos de copolímeros de ácido metacrílico (USP XXXII, 2009) 42
Tabela 3.1 Matérias-Primas utilizadas na produção dos *pellets* 51
Tabela 3.2 Distribuição granulométrica dos *pellets* de diclofenaco de sódio utilizada no recobrimento 67
Tabela 3.3 Valores das variáveis utilizadas no planejamento experimental para análise do processo de recobrimento dos *pellets* de diclofenaco de sódio 69
Tabela 3.4 Matriz de experimentos do processo de recobrimento de *pellets* de diclofenaco de sódio 70
Tabela 3.5 Análise do Ganho de Massa dos *Pellets* de Dilofenaco de Sódio com Acryl-Eze® MP e Advantia® Performance 71
Tabela 3.6 Análise da estabilidade dos *pellets* de diclofenco de sódio recobertos 81
Tabela 4.1 Formulação 1 84
Tabela 4.2 Quantificação do teor de diclofenaco de sódio – *pellets* da formulação 1 86
Tabela 4.3 Formulação 2 89
Tabela 4.4 Quantificação do teor de diclofenaco de sódio – *pellets* da formulação 2 90
Tabela 4.5 Resultados dos Ensaios de Recobrimento de *pellets* de diclofenaco de sódio visando a análise do processo. 96
Tabela 4.6 Quantificação do Teor e Teste de Dissolução dos Ensaios de Recobrimento 101
Tabela 4.7 Ganhos de massa - Acryl-Eze® MP e Advantia® Performance 102
Tabela 4.8 Liberação no Ponto Crítico da Dissolução dos *Pellets* de Diclofenaco de Sódio Recobertos 104
Tabela 4.9 Ângulo de Contato das suspensões de recobrimento em uma superfície de vidro 108
Tabela 4.10 Teor dos *Pellets* Durante a Análise de Estabilidade 110

NOMENCLATURA

A	Acryl-Eze® MP
A_{esp}	Área específica de 1 *pellet* (cm^2/g)
A_{rec}	Área total a ser recoberta (cm^2)
A_{sm}	Área superficial média de 1 *pellet* (cm^2)
B	Advantia® Performance
C_{pol}	Concentração de sólidos da suspensão polimérica (g/g)
d	Diâmetro dos *pellets* (mm)
d_{cap}	Diâmetro do tubo capilar (m)
d_{cc}	Diâmetro circunscrito (mm)
d_{ic}	Diâmetro inscrito (mm)
d_m	Diâmetro médio dos *pellets* (Diâmetro de Sauter) (mm)
L	Comprimento do tubo capilar (m)
m_p	Massa média de um *pellet* (g)
m	Índice de consistência (Ns^n/m^2)
m_{agl}	Massa de aglomerados (g)
m_{agl}%	Fração de Aglomerados
m_{ip}	Massa de *pellets* inicial (g)
m_{ip}	Massa de *pellets* inicial (g)
m_{pel}	Massa de *pellets* perdida devido ao atrito (g);
m_{pr}	Massa de *pellets* com recobrimento (g)
m_{pt}	Massa de *pellets* total antes do recobrimento (g)

m_{susp}	Massa de suspensão polimérica aplicada (g)
n	Índice de comportamento
P	Polímero de recobrimento
Q	Vazão de ar de entrada (kg/min)
Q_{min}	Vazão de mínima fluidização (kg/min)
T_{ent}	Temperatura do ar de entrada (ºC)
v	Velocidade do fluido no capilar (m/s)
V_m	Volume médio de 1 *pellet* (cm^3)
V_{susp}	Vazão da suspensão (g/min)

Letras Gregas

$(\varphi\%)_{real}$	Ganho de massa real
$(\varphi\%)_{teórico}$	Ganho de massa teórico
ΔP	Queda de pressão (Pa)
γ	Taxa de deformação (1/s)
γ_{lv}	Tensão superficial do líquido-vapor;
γ_{sl}	Tensão superficial sólido-líquido;
γ_{sv}	Tensão superficial do sólido-vapor;
$\eta\%$	Eficiência do processo de recobrimento
θ	Ângulo de contato (º)
ρ_{real}	Densidade real (kg/m^3)
τ	Tensão de Cisalhamento (kg/ms^2)

1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

As indústrias farmacêuticas tem necessidade de inovar e isso as impulsiona a investir em desenvolvimento de novos produtos. Porém, o custo da pesquisa e desenvolvimento de novas entidades químicas é muito elevado, as moléculas candidatas a novos fármacos são cada vez mais complexas e o período médio estimado entre a descoberta de novos fármacos e seu lançamento no mercado é de aproximadamente 12 anos. Assim, é grande o interesse dessas indústrias no desenvolvimento de novas formas farmacêuticas, como *pellets*, e diferentes sistemas de liberação de fármacos com princípios ativos já existentes. Esses produtos são diferenciados e devem solucionar problemas, como baixa absorção, diminuição de efeitos colaterais e não adesão ao tratamento (ALLEN; POPOVICH e ANSEL, 2007; ZERBINI e FERRAZ, 2010).

Os *pellets* apresentam muitas vantagens biofarmacêuticas se comparados com os comprimidos e cápsulas (HAMDANI *et al*., 2002). Dentre as vantagens apresentadas por esse tipo de forma farmacêutica destacam-se: ótimas propriedades de escoamento, devido, principalmente, à sua forma esférica; estreita distribuição de tamanho de partículas; dispersão uniforme pelo trato gastrintestinal, maximizando a absorção do fármaco; redução das flutuações dos níveis plasmáticos; diminuição dos potenciais efeitos adversos sem reduzir a biodisponibilidade do fármaco (SANTOS *et al*., 2004; ZARONI, 2006; AULTON, 2005).

Além dessas vantagens citadas, os *pellets* são ideais para aplicação de recobrimento, devido a sua forma esférica. A aplicação de recobrimento em formas farmacêuticas pode ser por razões estéticas ou funcionais. No caso dos *pellets* com recobrimento funcional, o objetivo é a formação de uma barreira que os proteja das condições ambientes e/ou modifique o perfil de liberação da droga. Neste trabalho o recobrimento foi realizado para modificar o perfil de liberação do ativo. Essa alteração no perfil de liberação teve a finalidade de direcionar o ativo para o sítio de melhor absorção (liberação gastrorresistente).

Na aplicação de revestimentos para mudança de perfil de liberação, os *pellets* também apresentam vantagens em relação às doses unitárias. Nas doses unitárias, o recobrimento deve permanecer intacto durante a fase de liberação do fármaco. Danos a esse revestimento resultariam em perda das propriedades da liberação modificada e em áreas com maior concentração de ativo no organismo, o que poderia causar efeitos colaterais. Como os *pellets* são partículas muito menores que um comprimido (dose unitária), problemas por falhas no revestimento só causariam alteração no perfil de liberação se uma quantidade considerável de *pellets*, administrados pelo paciente, apresentassem danos na camada de recobrimento. Outra importante vantagem dos sistemas multiparticulados é a possibilidade de combinar vários perfis de liberação em uma mesma cápsula, apenas misturando *pellets* com diferentes características de liberação.

O recobrimento de *pellets* em leito fluidizado consiste na aspersão e secagem de gotas de uma suspensão sobre sua superfície. O maior desafio desse processo é formar uma camada contínua e uniforme de recobrimento na superfície dos *pellets*. A complexidade está no grande número de variáveis envolvidas no processo, o que torna estudos sobre recobrimento importantes para a indústria farmacêutica (KRANZ e GUTSCHE, 2009).

Formas farmacêuticas multiparticuladas revestidas apresentam menores riscos de irritações e efeitos colaterais ao paciente, além de tornar o tratamento mais fácil e eficaz.

Existem várias suspensões poliméricas comerciais de recobrimento prontas para aplicação. Essas suspensões são muito bem aceitas pela indústria farmacêutica, pois diminuem os custos do desenvolvimento e são fáceis de preparar. As suspensões poliméricas aquosas são preferidas por apresentarem menores danos ao meio ambiente e não oferecerem riscos de intoxicação.

O diclofenaco de sódio, ativo utilizado neste trabalho, é um antiinflamatório não esteróide (NSAID) facilmente absorvido após a administração oral e pode causar efeitos colaterais como indigestão, erosão da mucosa e ulceração. Por isso é recomendado

que este medicamento seja comercializado na forma gastrorresistente (HOSNY; AL-HELW; AL-DARDIRI, 1997), mas essa não é a única razão para o recobrimento entérico. O diclofenaco é pouco solúvel em meio ácido e PALOMO; BALLESTEROS e FRUTOS (1999) mostraram que a exposição do diclofenaco de sódio a condições ácidas promove a perda do Na^+ presente em sua molécula, o que prejudica a biodisponibilidade da droga quando submetida a meios com pH mais altos. Assim, a proteção desta droga do fluido gástrico é necessária para diminuir os efeitos colaterais e para evitar a perda da biodisponibilidade do ativo.

1.1 Objetivos

O objetivo geral deste trabalho é o estudo do recobrimento de *pellets* de diclofenaco de sódio em leito fluidizado tipo Wurster com duas suspensões poliméricas aquosas comerciais entéricas – Advantia® Performance e Acryl-Eze® MP. Os objetivos específicos são os seguintes:

- Determinar uma formulação adequada de *pellets* contendo diclofenaco de sódio como ativo;
- Produzir *pellets* pelo processo de extrusão-esferonização;
- Recobrir os *pellets* produzidos com diferentes suspensões poliméricas comerciais aquosas disponíveis no mercado em leito fluidizado tipo Wurster. Os *pellets* de diclofenaco de sódio foram recobertos com Acryl-Eze® MP e Advantia® Performance, com o objetivo de atingir a gastrorresistência;
- Avaliar e analisar o processo de recobrimento, quanto à eficiência e ocorrência de aglomeração. Varáveis do processo analisadas: temperatura do ar de entrada, vazão da suspensão e polímero de recobrimento;
- Determinar o ganho de massa mínimo necessário para atingir o perfil de dissolução desejado;

- Verificar a qualidade dos *pellets* revestidos por meio de testes de teor, dissolução e microscopia eletrônica de varredura;
- Analisar e comparar os polímeros comerciais utilizados;
- Verificar a estabilidade dos *pellets* revestidos.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Formas Farmacêuticas

A administração via oral de formas farmacêuticas é a mais conveniente e o método mais comumente empregado. Mais de 50% dos medicamentos disponíveis no mercado são de uso oral. Esses sistemas são dotados de vantagens óbvias como fácil administração e aceitação do paciente (DESHPANDE *et al*., 1996). Dos medicamentos administrados oralmente, as formas sólidas são as preferidas, pois os comprimidos e cápsulas constituem formas farmacêuticas unitárias permitindo a precisão de uma única dose por fármaco. As formas líquidas exigem que o consumidor meça a quantidade certa da medicação, o que causa erro, normalmente entre 20 e 50%. Outras duas desvantagens dos medicamentos nas formas líquidas são o transporte e a maior facilidade de danificação de seu recipiente (SEITZ; MEHTA e YEAGER, 1986).

As formas farmacêuticas sólidas de uso oral podem constituir sistemas monolíticos ou multiparticulados. Nos sistemas monolíticos, a unidade funcional de liberação é única (comprimido ou cápsula). As formas multiparticuladas contêm o fármaco dividido em várias subunidades funcionais de liberação, que podem ser grânulos ou *pellets* (aglomerados de partículas sólidas com formato esférico) ou minicomprimidos (comprimidos com diâmetro inferior a 3 mm). Essas subunidades, por sua vez, são veiculadas em cápsulas gelatinosas duras ou em comprimidos (nesse caso, as subunidades são misturadas a excipientes e submetidas à compressão), que desintegram rapidamente após a administração, liberando as subunidades no transporte gastrointestinal (PEZZINI; SILVA e FERRAZ, 2007).

2.1.1 Sistemas de Liberação de Fármacos

As formas farmacêuticas sólidas administradas via oral dependem da sua liberação no organismo, ou seja, dos processos de dissolução e solubilização do fármaco e de sua permeabilidade através das membranas biológicas presentes no trato gastrointestinal. O fármaco deve estar disponível em quantidades adequadas para ser absorvido e alcançar a circulação sanguínea. Qualquer alteração no perfil de liberação

do fármaco pode impactar na quantidade e proporção do fármaco disponível para absorção (LIMA, 2008).

Existem fármacos que são de ação prolongada, e basta uma dose diária para manter os níveis plasmáticos adequados e o efeito terapêutico necessário. Esses medicamentos são confeccionados de modo que a liberação seja imediata, ou seja, de modo convencional. Porém, muitos outros fármacos não são de ação prolongada e, portanto, precisam de múltiplas doses diárias para atingir os níveis plasmáticos e efeitos terapêuticos necessários. Além disso, existem fármacos que precisam ser gastrorresistentes para agirem de maneira ótima no organismo. Para estes dois últimos casos as formas farmacêuticas de liberação modificadas são as mais adequadas, pois possibilitam a liberação do ativo no local de melhor absorção e facilitam a adesão do paciente ao tratamento (ALLEN; POPOVICH e ANSEL, 2007). A Figura 2.1 mostra os perfis de liberação convencionais e modificados de formas farmacêuticas sólidas de uso oral.

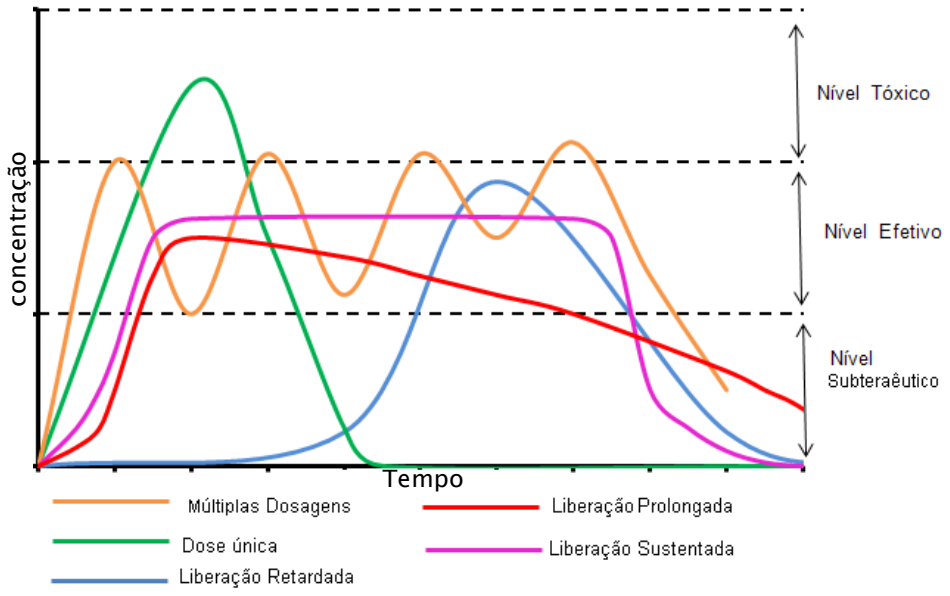


Figura 2.1 Perfis plasmáticos em diferentes condições de administração (Modificado de VEIGA,1988).

A curva verde representa a forma farmacêutica convencional, em que o ativo é liberado imediatamente no organismo para que seja absorvido o mais rapidamente

possível, sendo caracterizado pelo aparecimento de um pico plasmático (ALLEN; POPOVICH e ANSEL, 2007; LYRA *et al.*, 2007; VEIGA, 1988).

A curva laranja representa a forma farmacêutica que contém, na mesma unidade, várias doses de ativo que serão liberados em tempos diferentes. Esta curva é idêntica às resultantes da administração de múltiplas doses diárias de medicamento de liberação convencional, sendo que a administração de uma nova dose ocorre cada vez que a concentração do ativo chega ao seu nível mais baixo, o que resulta em um novo pico. A administração de múltiplas doses é inconveniente ao paciente e pode resultar em esquecimento e não adesão ao tratamento (ALLEN; POPOVICH e ANSEL, 2007; LYRA *et al.*, 2007; VEIGA, 1988).

A forma farmacêutica de liberação retardada (curva azul) é desenvolvida para que o ativo seja liberado com atraso, que pode ser determinado pelo tempo ou pela influência das condições do meio. Alguns dos motivos para o uso dessa forma de liberação baseiam-se no fato de o fármaco ser destruído pelo suco gástrico ou de ser muito irritante para a mucosa estomacal ou causar náuseas, ou ainda, de ser mais bem absorvido no intestino do que no estômago. Assim, o termo liberação retardada não proporciona necessariamente uma ação prolongada. Essa liberação é destinada, principalmente, às formas farmacêuticas gastrorresistentes ou entéricas (ALLEN; POPOVICH e ANSEL, 2007; VEIGA, 1988).

A curva vermelha mostra o comportamento das formas de liberação prolongada que são constituídas por duas doses de fármaco. A primeira dose tem uma concentração maior de ativo para permitir que inicialmente seja liberada uma quantidade suficiente para gerar um efeito farmacológico ou mesmo um excesso que não chega a causar danos ao organismo. A segunda dose é liberada de forma gradual para prolongar o efeito farmacológico desejado, porém, de uma maneira não constante (velocidade de liberação nem sempre igual à da eliminação) (VEIGA, 1988).

A curva rosa também representa uma forma farmacêutica de liberação prolongada (ou sustentada). Essa forma farmacêutica é caracterizada por manter constante a concentração plasmática do fármaco por um longo período – geralmente 8

a 12 horas. Logo após a administração existe uma liberação de fármaco de efeito farmacológico e depois ocorre a sustentação do efeito, por intermédio da liberação gradual e contínua do fármaco. O objetivo é manter uma concentração plasmática praticamente constante, ou seja, em que a liberação é de ordem zero (VEIGA, 1988).

2.2 Multiparticulados (*Pellets*)

Pellets são microgrânulos esféricos originados da aglomeração de pós finos. No caso de medicamentos, esses *pellets* contêm um ativo. O ativo pode estar no núcleo do *pellet* ou esse *pellet* pode ter um núcleo inerte com o ativo depositado em sua superfície, como ilustrado na Figura 2.2.

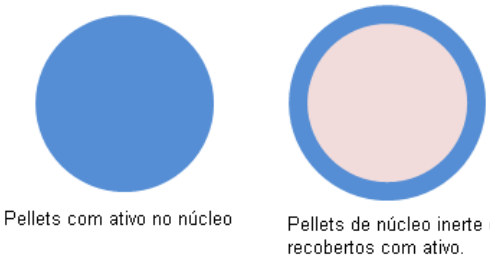


Figura 2.2 Tipos de *pellets*.

Os *pellets* manufaturados na indústria possuem um tamanho entre 500 e 1500 µm, e comumente preenchem cápsulas de gelatina dura, podendo também ser compactados na forma de comprimidos (ZARONI, 2006).

Os *pellets* apresentam muitas vantagens tecnológicas e terapêuticas, o que tem despertado grande interesse das indústrias farmacêuticas. Dentre essas vantagens destacam-se (AULTON, 2005; SANTOS *et al.*, 2004):

- Possibilidade de obtenção de sistemas de liberação imediata ou modificada por meio da aplicação de um revestimento por película ou a presença de sistemas matriciais em sua composição;
- Maior facilidade de se obter um revestimento uniforme em toda superfície, devido ao seu formato esférico;

- Ótimas propriedades de escoamento (fluxo livre) devido, principalmente, ao seu formato esférico, resultando em uma melhor absorção da droga e diminuição de efeitos colaterais devido ao acúmulo do ativo no organismo;
- Estreita distribuição do tamanho das partículas;
- Possibilidade de combinar em uma mesma unidade medicamentosa *pellets* de substâncias incompatíveis ou com diferentes perfis de liberação;
- No caso de *pellets* revestidos, caso ocorram danos na camada de revestimento a quantidade de ativo liberada será tão pequena que não irá causar efeitos colaterais por superdosagem, nem irritações na mucosa do trato gastrointestinal, no caso de revestimento entéricos;
- Além de os *pellets* serem empregados no enchimento de cápsulas duras, também podem ser aplicados na fabricação de comprimidos, por compressão;
- Possibilidade de usar a mesma formulação para adultos e crianças, apenas variando a quantidade de *pellets* oferecida nas cápsulas destinadas para cada tipo de paciente. Portanto, com a mesma formulação pode-se ter cápsulas com diferentes concentrações de ativo.

2.3 Produção de *Pellets* por Extrusão/Esferonização

O processo de produção de *pellets*, denominado *peletização*, consiste na aglomeração de pós finos de substância ativa e excipientes em pequenas unidades esféricas – *pellets* (SANTOS *et al.*, 2004).

Os *pellets* podem ser produzidos de diferentes maneiras: atomizando uma solução ou suspensão de um agregante e do fármaco em uma matriz inerte, construindo o *pellet* camada por camada; atomizando ceras e gorduras derretidas para dentro de uma torre fria (*spray-congealing*) formando *pellets* devido ao endurecimento das gotículas fundidas; atomizando uma solução ou suspensão formadora de *pellet* para dentro de um secador (*spray-drying*) capaz de conduzir a formação do *pellet* devido a evaporação da fase fluida; atomizando uma solução agregante em um

turbilhão de pó usando o leito fluidizado. Dentre os vários processos de *peletização* estudados, o que recorre à extrusão e esferonização é o mais divulgado (ZARONI, 2006).

O método de fabricação de *pellets* por extrusão/esferonização é o mais amplamente aceito (SELLASSIE e KNOCH, 2007), e é método de fabricação de *pellets* utilizado neste trabalho.

A técnica de extrusão/esferonização envolve, preliminarmente, a mistura de pós secos, ou seja, a droga e os excipientes são misturados. Essa mistura segue para malaxagem, em que é umedecida até se obter uma massa plástica. Essas duas primeiras etapas podem ser realizadas com o auxílio de batedeira planetária. Essa massa de pós umidificados passa pelo extrusor de rolos, onde é comprimida e passada por orifícios de diâmetro conhecido para se obter segmentos cilíndricos de diâmetro uniforme. O produto da extrusão será transformado em pequenas esferas, *pellets*, por meio da esferonização, em que os cilindros obtidos são cortados e sujeitos a rolamento até a obtenção de esferas consistentes. Essas esferas seguem para o processo de secagem, e finalmente tem-se o produto final (SOUSA, J. J.; SOUSA, A . e NEWTON, 1995; O'CONNOR; HOLINEJ e SCHWARTZ, 1984).

A Figura 2.3 apresenta o diagrama de blocos da produção de *pellets* por extrusão seguida de esferonização.

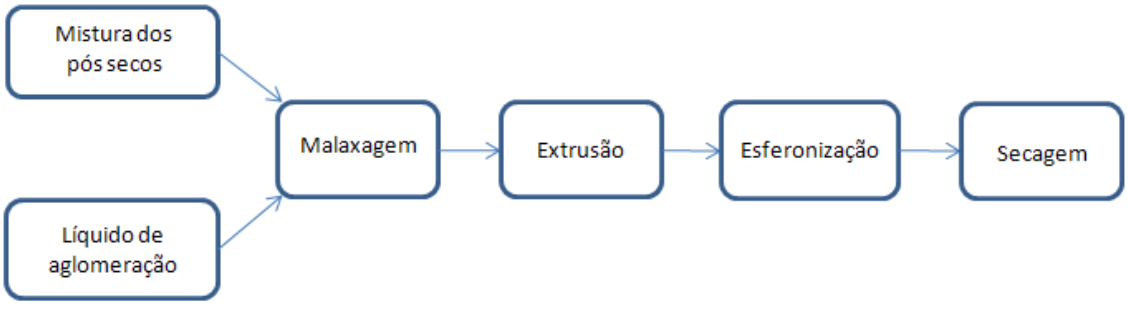


Figura 2.3 Diagrama de blocos do processo de produção de *pellets* por extrusão/esferonização.

Apesar de ser um processo de fabricação muito bem aceito, ele pode falhar com pequenas mudanças na formulação e/ou no processo. Assim, a *peletização* é um

processo bastante complexo e com muitas variáveis. Um grande número de fatores pode influenciar nas características do produto final, incluindo as propriedades físico-químicas das matérias-primas, tanto da droga quanto dos excipientes, a composição e quantidade relativa de cada componente das formulações, bem como os parâmetros do processo de fabricação (PUND *et al.*, 2009).

2.3.1 Extrusão

A extrusão é o processo responsável por modelar a massa úmida (originada na malaxagem) por compactação, formando estruturas cilíndricas (tipo espaguete), de diâmetro regular. Inicia-se com a alimentação do equipamento, em que a massa é forçada a passar por uma malha ou placa de orifícios. Sua geometria e as propriedades da massa são responsáveis pelas características do produto final (SANTOS *et al.*, 2004; VERVAET; BAERT e REMON, 1994). Porém, é muito difícil quantificar a influência do processo de extrusão na qualidade dos *pellets* formados na esferonização, já que nem todos os extrudados com superfície lisa e bem compactados formam boas esferas (WILSON e ROUGH, 2007).

Para a indústria farmacêutica, os extrusores são classificados de acordo com o design dos orifícios e com os mecanismos de alimentação. Dentre os extrusures existentes no mercado destacam-se: extrusor de parafuso-sem-fim, extrusor de tamis (peneira) e de cesto, extrusor de rolos e extrusor de pistão.

1) Extrusor de Parafuso-sem-fim ou Parafuso de Arquimedes

Consiste em um ou dois parafusos de Arquimedes que alimentam a massa úmida a uma tela radial ou axial, posicionada perpendicularmente no fim do parafuso, que força a passagem do material pelos orifícios da rede. Esse equipamento permite processo contínuo e redes de extrusão de diferentes razões comprimento/raio, e é ilustrado na Figura 2.4 (SANTOS *et al.*, 2004).

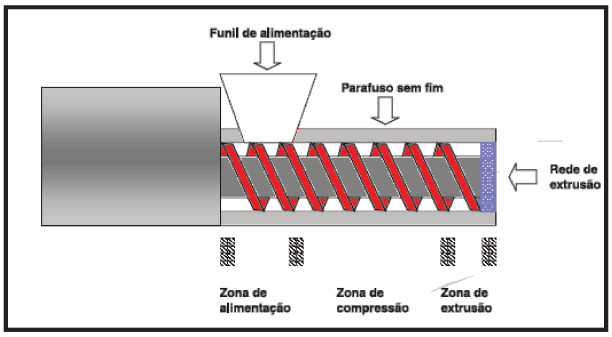


Figura 2.4 Vista lateral da representação esquemática do extrusor de parafuso-sem-fim (adaptado de SANTOS *et al.*, 2004).

2) Extrusor de Tamis e de Cesto

Nos extrusores de tamis (Figura 2.5) e de cesto a massa úmida é forçada a passar pela rede de orifícios por um mecanismo rotatório ou oscilatório. A diferença entre os dois equipamentos é dada pela posição da rede na câmara, estando no fundo do extrusor de tamis e nas próprias paredes do extrusor de cesto. Este tipo de extrusor promove baixa compactação, se comparado aos demais (VERVAET; BAERT e REMON, 1994; SANTOS *et al.*, 2004).

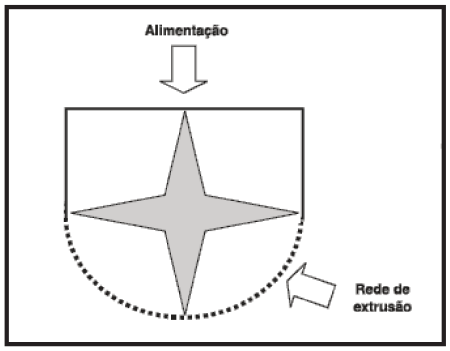


Figura 2.5 frontal da representação esquemática do extrusor de tamis (adaptado de SANTOS *et al.*, 2004).

3) Extrusor de Rolos

Existem três tipos de extrusor de rolos (Figura 2.6). O primeiro é constituído por uma rede circular perfurada, que gira em torno dos rolos e esses, em torno dos próprios eixos, sendo que o sentido de rotação é sempre o mesmo. A massa úmida é alimentada e a ação dos rolos força a passagem desta massa pelos orifícios, formando

o produto desejado. Em uma outra versão deste tipo de extrusor, o rolo encontra-se na parte externa da rede de extrusão ou dois rolos são perfurados e denteados (semelhantes a engrenagens). Na terceira versão, os rolos estão sobre a placa perfurada de extrusão que é imóvel (SANTOS *et al.*, 2004).

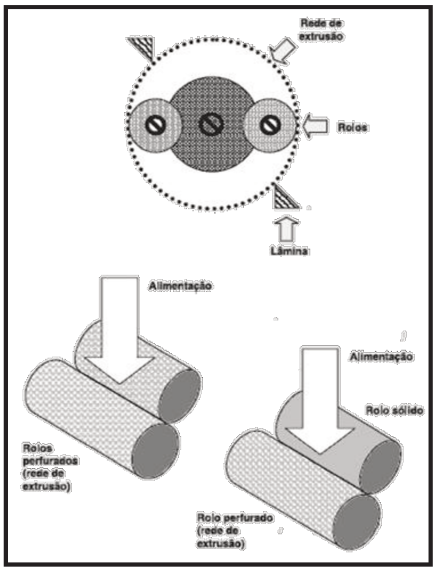


Figura 2.6 Esquema estrutural do extrusor de rolos (adaptado de SANTOS *et al.*, 2004).

4) Extrusor de Pistão

Nesse equipamento, a massa úmida é forçada a passar pelos orifícios da malha por meio da compressão de um pistão, em uma câmara cilíndrica. Esta é preenchida completamente pelo material, para então o extrusar. O sistema não é contínuo e a extrusão acontece pela carga exercida sobre o pistão (SANTOS *et al.*, 2004; VERVAET; BAERT e REMON, 1994). Na Figura 2.7 está a representação esquemática do extrusor de pistão.

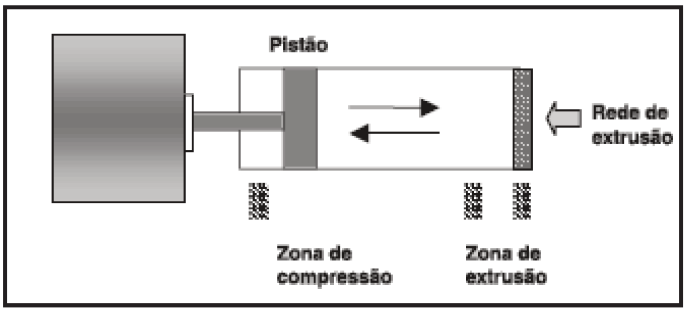


Figura 2.7 Vista lateral da representação esquemática do extrusor de pistão (adaptado de SANTOS *et al.*, 2004).

O tipo de extrusor influencia principalmente a densidade do produto final (*pellets*). Extrusor de pistão produz grânulos relativamente duros e densos, extrusor radial, como o de rolos, produz grânulos de média densidade e extrusor de cesto produz *pellets* de menor densidade e tem o menor aumento da temperatura durante o processo de extrusão (WILSON e ROUGH, 2007).

Neste trabalho foi utilizado um extrusor de rolos, de malha fixa e rolos lisos de rotação em torno do próprio eixo e pela rede de orifícios, extrusão radial.

2.3.1.1 ***Qualidade do Produto de Extrusão***

O produto de extrusão pode ser caracterizado pelo aspecto de sua superfície.

Uma superfície imperfeita causa quebras irregulares de tamanho nos estágios seguintes. Na esferonização, o resultado de um extrudado imperfeito causa a produção de esferas imperfeitas e de diâmetros variados. O principal problema é conhecido como *shark-skinning*, mostrado na Figura 2.8b. Uma superfície imperfeita, porém não tão severa como a *shark-skinning*, é chamada de superfície enrugada (Figura 2.9). Na Figura 2.10 tem-se a representação de uma superfície perfeita, completamente lisa. As imperfeições da superfície podem ocorrer pelas variáveis de formulação, geometria dos orifícios do extrusor e velocidade de extrusão (SELLASSIE e KNOCH, 2007; WILSON e ROUGH, 2007).

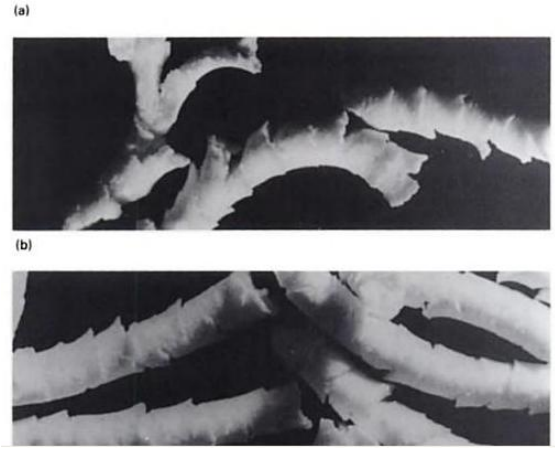


Figura 2.8 (a) *Shark-Skinning* Severa (b) *Shark-Skinning* (SELLASSIE e KNOCH, 2007).

Figura 2.9 Superfície Enrugada (SELLASSIE e KNOCH, 2007).

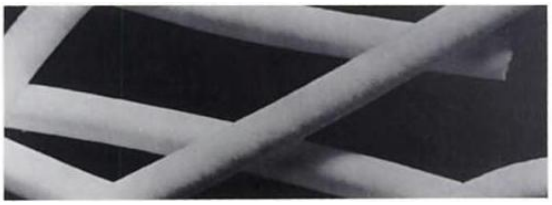


Figura 2.10 Superfície Perfeita (SELLASSIE e KNOCH, 2007).

Apesar de a superfície lisa ser tida como perfeita, uma superfície com essa característica acaba dificultando a esferonização, pois o extrudado acaba sendo muito rígido e difícil de ser quebrado, formando *pellets* não esféricos com estreita distribuição granulométrica. A presença de pequenas rachaduras favorece a formação de grânulos esféricos. Por outro lado, quanto mais quebradiça a superfície maior a distribuição de tamanho de *pellet* (WILSON e ROUGH, 2007).

2.3.2 Esferonização

A esferonização é a operação responsável por conferir forma esférica ao produto de extrusão, geralmente cilíndrico.

Em geral os esferonizadores mantêm o padrão de uma câmara cilíndrica de parede lisa e polida com uma placa rotatória de ranhuras perpendiculares ou radiais (Figura 2.10) no fundo. Suas dimensões variam de acordo com a escala produtiva (SANTOS *et al.*, 2004).

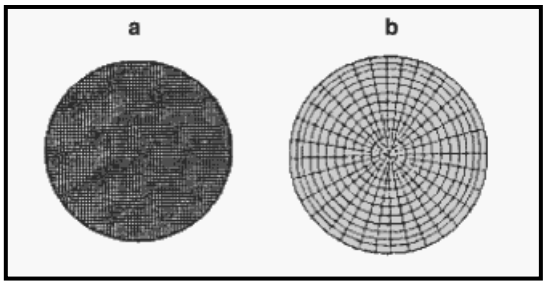


Figura 2.11 Configuração de placas de esferonização: a) de ranhuras perpendiculares e b) de ranhuras radiais (adaptado de SANTOS et al., 2004).

Para esse equipamento, são sugeridos dois mecanismos sequenciais para a formação das esferas. No primeiro mecanismo, apresentado por ROWE (1985), os cilindros são quebrados a comprimentos iguais aos seus diâmetros, têm suas extremidades arredondadas, formando estruturas de halteres, em seguida, elípticas e, por fim, esféricas. Já no segundo mecanismo, apresentado por BAERT e REMON (1993), os cilindros, sem alteração em seu comprimento, têm suas extremidades arredondadas, que sofrem torção central e se quebram em duas porções semi-esféricas, quando finalmente são esferonizadas e polidas devido à ação das forças centrípeta e de atrito, proporcionadas pelas ranhuras da grelha. Devido ao acúmulo de umidade na parede da câmara, pode haver aglomeração de massa, resultando na perda de produto. A fim de se evitar esse inconveniente, pode-se aquecer a parede, promovendo a evaporação da água ou solvente em excesso, ou ainda resfriá-la quando se trabalha com ingredientes termossensíveis (SANTOS *et al.*, 2004; VERVAET; BAERT e REMON, 1994). A Figura 2.12 mostra os mecanismos de esferonização descritos anteriormente.

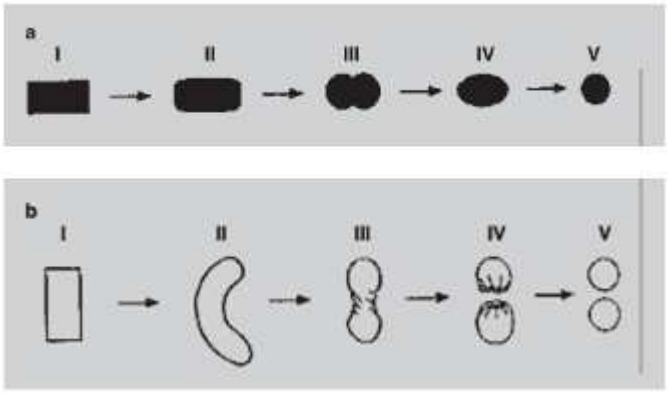


Figura 2.12 Mecanismo de Formação de *Pellets* por Esferolização. (a) Modelo Sugerido Por Rowe (1985); (b) Modelo Sugerido por Baert e Remon (1993) (SANTOS *et al.*, 2004).

O'Connor, Holinej e Schwartz (1984) concluíram que o produto da esferonização é mais denso, mais esférico e apresenta uma distribuição granulométrica mais estreita, se comparado com uma granulação úmida convencional.

2.3.2.1 *Influência da Velocidade e Tempo de Esferonização no Produto Final*

Segundo Santos *et al.* (2004), o aumento da velocidade de esferonização se relaciona à diminuição do diâmetro médio dos *pellets* produzidos, assim como ao aumento da produção de pós finos durante a esferonização. A utilização de velocidades muito altas pode resultar na produção de *pellets* de pequeno tamanho. O estudo de Malinowski e Smith (1975) também mostrou que o aumento da velocidade de esferonização é inversamente proporcional ao diâmetro médio dos *pellets*. Wilson e Rough (2007) mostram que baixas velocidades de esferonização mudam a forma do extrudado lentamente, enquanto altas velocidades resultam em uma redução do tamanho da partícula por quebra indesejada do extrudado.

Outra observação feita por Santos *et al.* (2004) é que a melhoria da esfericidade dos *pellets* está relacionada com o aumento do tempo de residência do produto no esferonizador.

No trabalho de O'Connor, Holinej e Schwartz (1984), após 1 minuto de esferonização 90,11% a 98,93% dos *pellets* apresentaram diâmetro entre 12 e 30 mesh e após 2 minutos 93,62% a 98,55% dos *pellets* continuaram na mesma faixa de

diâmetros. Portanto, foi concluído que, nesse caso, não existiu vantagem em aumentar o tempo de esferonização. Nesse mesmo trabalho os autores afirmam que com o aumento do tempo de esferonização existe um decréscimo na friabilidade do produto final.

Woodruff e Nuessle (1972) foram mais a fundo no estudo da influência da velocidade e tempo de esferonização. Eles estudaram três diferentes velocidades de rotação – 1210, 905 e 610 rpm – com 3 minutos de tempo de processo e, com a velocidade que apresentou melhores resultados (610 rpm) foi testado, também, 6 minutos de tempo de processo. Assim, as conclusões referentes a tempo e velocidade de esferonização foram as seguintes:

- A variação da velocidade do disco do esferonizador produz *pellets* com diferentes características;
- Materiais esferonizados a 610 rpm apresentaram a melhor distribuição granulométrica, aproximadamente 90% do material tiveram partículas entre 20 e 40 mesh;
- O tempo de processo não influencia as características do produto final quando a velocidade de rotação é baixa – 610 rpm.

A carga de esferonização, ou seja, a massa de produto de extrusão destinada ao processamento de esferonização, constitui um outro fator relevante para o processo. Uma baixa carga não proporciona contato suficiente entre as partículas, e uma carga muito grande não permite uma interação suficiente entre a placa de esferonização e o extrudado (WILSON e ROUGH, 2007; SANTOS *et al.*, 2004). Assim, é necessário definir uma carga de extrudados, tempo e velocidade de esferonização que combinados proporcionem a formação de *pellets* esféricos e com estreita distribuição de tamanhos. Todos esses parâmetros são influenciados pelas características dos extrudado e da formulação.

2.4 Formulação

Os excipientes empregados na formulação de *pellets* são tipicamente aqueles utilizados na fabricação de comprimidos. São responsáveis por conferir forma, friabilidade, dureza e podem influenciar nas características de dissolução (HARRIS e GHEBRE SELLASSIE, 1989). Os principais tipos de excipientes empregados na fabricação de *pellets* são os diluentes, os ligantes, e ainda os desintegrantes, lubrificantes, tensoativos e antiaderentes.

A seguir encontra-se uma revisão a respeito do fármaco usado neste trabalho e alguns excipientes-base comuns à indústria farmacêutica.

2.4.1 Ativo Utilizado

2.4.1.1 *Diclofenaco de Sódio*

O diclofenaco de sódio é uma droga sintética, antiinflamatória não esteróide (NSAID), especialmente indicada para o tratamento de artrite reumatóide, crise aguda de gota, espondilartrite, espondilite anquilosante, artrose e reumatismo não articular. Possui ainda propriedades antipiréticas e analgésicas. O diclofenaco de sódio é um pó branco, sem odor e levemente higroscópico (GUIA DOS REMÉDIOS, 2006/2007, ADEYEYE e LI, 1990). Sua administração é realizada via oral, por ser rapidamente absorvido dessa forma (KRAMAR; TURK e VRECER, 2003).

A substância sal sódico do ácido 2-[2-{(2',6'-diclorofenil)amino}fenil]acético é comercialmente conhecida como Diclofenaco de sódio (PALOMO; BALLESTEROS e FRUTOS, 1999) e sua fórmula estrutural é apresentada na Figura 2.13.

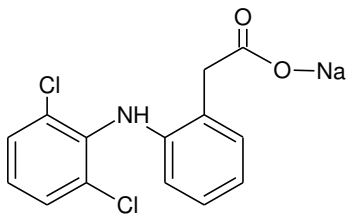


Figura 2.13 Fórmula estrutural do Diclofenaco de Sódio.

O diclofenaco apresenta uma baixa solubilidade e por esse motivo é comercializada como diclofenaco de sódio (PALOMO; BALLESTEROS e FRUTOS, 1999).

A viabilidade do uso das drogas NSAIDs, como o diclofenaco de sódio, é limitada pela alta incidência de efeitos colaterais no trato gastrointestinal, como indigestão, hemorragia, erosão da mucosa e ulceração. Este é apenas um dos motivos para que produtos com revestimento entérico sejam desenvolvidos (YANG e FASSIHI, 1997).

No trabalho de YANG e FASSIHI (1997) tem-se que o diclofenaco de sódio é um derivado do ácido fenilacético com pKa 4,0 e sua solubilidade depende do pH do meio, mostrando-se menor que 1 mg/mL em meio ácido e aumentado sua solubilidade em pHs maiores que 6,5. Essa dependência do pH também é citada nos trabalhos de PALOMO; BALLESTEROS e FRUTOS (1999), SAMANI; MONTASERI e KAZEMI (2003) e KAKISH *et al.* (2002). O diclofenaco de sódio tem uma alta solubilidade em metanol, mostrando-se maior que 24 mg/mL (ADEYEYE e LI, 1990).

Kincl, Vrecer e Veber (2004) estudaram os efeitos de diferentes parâmetros físico-químicos da dissolução na liberação do diclofenaco de sódio contido em *tablets* de liberação prolongada. As varáveis estudadas foram: tipo de aparato utilizado na dissolução, velocidade de rotação dos elementos em agitação, pH do meio de dissolução, força iônica relativa, tipo de sal usado no meio de dissolução e tipo de sistema de dissolução. Os experimentos confirmaram que a liberação do diclofenaco de sódio contido nos *tablets* de liberação prolongada depende principalmente do pH do meio. A liberação também é influenciada pela velocidade de rotação dos elementos em agitação. Eles concluíram que, como a solubilidade do ativo diclofenaco de sódio é extramamente dependente do pH, não foi surpresa a liberação do ativo contido no *tablet* ser dependente do pH do meio.

Outro aspecto importante da molécula de diclofenaco de sódio é a mudança de sua molécula após o contato com meios ácidos, o que pode causar sua inativação (KAITH *et al.*, 2011). Palomo; Ballesteros e Frutos (1999) analisaram a modificação da molécula de diclofenaco de sódio, quando exposta a condições ácidas, o que faria sua

solubilidade diminuir ou implicaria na sua inativação. Inicialmente, eles trabalharam com a hipótese de que aconteceria uma ciclização intramolecular quando o diclofenaco de sódio fosse submetido ao meio ácido, como o suco gástrico. Essa ciclização poderia ocorrer tanto apenas na superfície da forma farmacêutica, como em todo o diclofenaco de sódio existente nela. Como consequência da ciclização intramolecular, ocorreria perda de Na^+, o que seria a causa da diminuição de sua solubilidade. Se essa ciclização em meio ácido fosse reversível, quando o meio de dissolução mudasse para básico ou neutro, com uma alta proporção de Na^+, aconteceria a reconstrução da estrutura original do diclofenaco de sódio e não seria necessário protegê-lo da ação do suco gástrico. Porém, não existia nenhuma evidência de que isso ocorra.

Palomo; Ballesteros e Frutos (1999) mostraram o comportamento do diclofenaco de sódio quando submetido ao meio ácido e depois ao meio básico (NaOH 0,2M) e ao meio tampão fosfato pH 6,8. Eles submeteram o diclofenaco de sódio a 24 horas de agitação constante em meio ácido (HCl 0,2M – pH 1,3). Após esse tempo, o precipitado foi retirado e dividido em duas partes iguais. Uma parte foi submetida ao tratamento com uma solução de NaOH 0,2M (pH 12,65) e a outra foi submetida a um tratamento com tampão fosfato pH 6,8. Os dois produtos sólidos obtidos foram analisados e eles chegaram à conclusão que, ao contrário do que era esperado, o diclofenaco de sódio não sofre ciclização intramolecular. Na realidade ele apenas perde Na^+, o que faz diminuir sua solubilidade. Também foi concluído que o diclofenaco de sódio só volta a sua forma original se for exposto a uma solução apropriada, já que só foi observada a reconstrução quando o precipitado foi submetido ao tratamento com NaOH 0,2M.

Então, pode-se dizer que é importante proteger o diclofenaco de sódio do suco gástrico para evitar a perda de biodisponibilidade da droga e para diminuir os efeitos colaterais no trato gastrointestinal.

2.4.2 Diluentes (*Fillers*)

Diluentes são substâncias, solúveis ou não em água, incorporadas aos *pellets* e que representam a maior parte do grânulo. São, literalmente, preenchedores da massa. Sua escolha depende das propriedades que se busca no *pellet* final. A quantidade de

diluente na formulação depende da quantidade de ativo, das propriedades físicas finais do produto e do processo de fabricação, podendo variar de 1% a 99%. Quando representa o ingrediente principal da micro-esfera, suas propriedades determinam essencialmente as propriedades do *pellet* (HARRIS e GHEBRE SELLASSIE, 1989).

2.4.2.1 ***Celulose Microcristalina (Avicel® PH)***

A celulose microcristalina é funcionalmente enquadrada nas categorias: adsorvente, agente de suspensão, diluente de comprimidos e cápsulas e desintegrante de comprimidos. Apresenta-se como pó branco, poroso, insípido e incolor. É comercializada em diferentes tamanhos de partículas e graus de umidade que têm diferentes propriedades e aplicações. Apesar de higroscópica, a celulose microcristalina é estável e deve ser armazenada em local fechado e seco e é incompatível com agentes fortemente oxidantes (ROWE; SHESKEY e QUINN, 2009). Sua fórmula estrutural é vista na Figura 2.14.

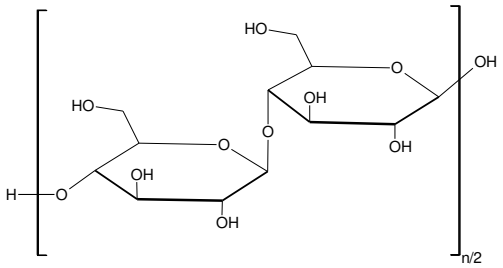


Figura 2.14 Fórmula estrutural da Celulose Microcristalina.

Muito utilizada pela indústria farmacêutica, a celulose microcristalina é principalmente empregada como diluente/ligante em comprimidos de ingestão via oral e em formulações de cápsulas em processos de granulação úmida e compressão direta. Apresenta baixas propriedades lubrificante e desintegrante, úteis em comprimidos. Quando administrada oralmente, a celulose não é absorvida e apresenta baixo potencial tóxico. Quando em grande quantidade pode provocar efeito laxante, embora seja improvável sua ocorrência quando usada como excipiente de formulações farmacêuticas. O uso excessivo por ingestão ou inalação provoca formação de granulomas de celulose (ROWE; SHESKEY e QUINN, 2009).

2.4.2.2 ***D – Manitol (Mannitol)***

O Manitol é enquadrado nas características funcionais como diluente, plastificante, agente adoçante, agente terapêutico e agente tônico. Apresenta-se como pó branco ou grânulo de escoamento livre branco, cristalino, inodoro e de sabor adocicado. É estável em seu estado sólido e em solução aquosa. Deve ser armazenado em local fechado e seco (ROWE; SHESKEY e QUINN, 2009). Sua fórmula estrutural está apresentada na Figura 2.15.

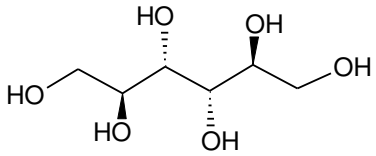


Figura 2.15 Fórmula estrutural do Manitol.

Manitol é muito usado em formulações farmacêuticas e em produtos alimentícios. Na indústria farmacêutica é normalmente usado como diluente. Nas formulações farmacêuticas, seu principal valor está no fato de não ser higroscópico, podendo assim, ser usado com ingredientes ativos sensíveis à umidade. Terapeuticamente, Manitol administrado por via parentérica é usado como um diurético osmótico, como um agente diagnóstico para a função renal, como um adjunto no tratamento da insuficiência renal aguda, e como um agente para reduzir a pressão intracraniana, tratamento de edema cerebral, e reduzir a pressão intra-ocular. Se administrado via oral, Manitol não é significativamente absorvido pelo trato gastrointestinal, mas em altas doses pode causar diarréia (ingestão de mais de 20 g). A quantidade usada como excipiente em formulações farmacêuticas apresenta dosagem de baixa ocorrência de reação adversa, no entanto, podem ocorrer reações alérgicas e de hipersensibilidade (ROWE; SHESKEY e QUINN, 2009).

2.4.3 Ligantes (*Binders*)

Ligantes são materiais adesivos, indispensáveis aos *pellets*, pois servem para dar liga aos ingredientes e manter a integridade do grânulo. Podem ser adicionados

secos ou em solução, sendo esta a forma mais eficiente de fazê-lo (HARRIS e GHEBRE SELLASSIE, 1989).

2.4.3.1 *Polietileno glicol (PEG)*

Este polímero age não só como ligante, mas também como lubrificante, permitindo a redução do coeficiente de fricção entre as partículas e mesmo entre as partículas e as superfícies dos equipamentos de processo. Esta propriedade se mostra importante nas principais etapas da produção – na extrusão e na esferonização (HARRIS e GHEBRE SELLASSIE, 1989).

O polietileno glicol é utilizado como solvente, plastificante, lubrificante de comprimidos e cápsulas. Por ser um polímero, apresenta diversas configurações. O polietileno glicol é usado em uma grande variedade de formulações farmacêuticas, incluindo medicamentos administrados via parenteral, oral, retal, uso tópico e oftalmológico. É também usado em matrizes poliméricas biodegradáveis usadas em sistemas de liberação controlada (ROWE; SHESKEY e QUINN, 2009). Sua fórmula estrutural é apresentada na Figura 2.16 e seus polímeros típicos, com respectiva massa molecular, são apresentados na

Tabela 2.1.

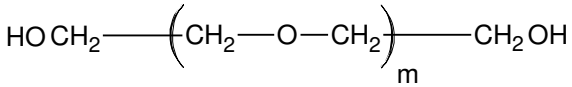


Figura 2.16 Fórmula estrutural do monômero de polietileno glicol.

Tabela 2.1 Fórmula estrutural e peso molecular dos polímeros típicos de polietileno glicol (adaptado de ROWE; SHESKEY e QUINN, 2009)

Grau	m	Peso molecular médio
PEG 200	4,2	190 – 210
PEG 1000	22,3	950 – 1050
PEG 4000	69,0 – 84,0	3000 – 4800
PEG 8000	181,4	7000 – 9000

Polímeros de polietileno glicol de graus 200 – 600 se apresentam como líquidos viscosos, incolores ou levemente amarelados, têm um leve sabor e odor de fumaça. Já entre os graus 600 e 1000, o polímero se apresenta em sua forma sólida, a temperatura ambiente. Enquanto os de grau maior que 1000 se mostram com consistência pastosa a semelhante a flocos de cera, branca ou esbranquiçada, de odor tênue e doce. Graus acima de 6000 se apresentam como pós de escoamento livre. O polietileno glicol é estável em sua forma natural ou em solução, embora os polímeros de grau menor que 2000 sejam higroscópicos. Deve ser armazenado em locais secos e fechados. Os polímeros líquidos devem ser armazenados preferencialmente em recipientes de aço sem tinta, alumínio ou vidro (ROWE; SHESKEY e QUINN, 2009).

Em formulações sólidas, o PEG de maior peso molecular se mostra efetivo como ligante em comprimidos e plastificante em grânulos. No entanto, possui ação ligante limitada quando usado sozinho, e pode prolongar sua desintegração quando em concentrações maiores que 5%. Quando em graus maiores ou iguais a 6000, o polietileno glicol pode ser usado como lubrificante, particularmente para comprimidos. Em geral, esse polímero é considerado atóxico e não-irritante. Quando administrado em excesso via oral, pode ocorrer efeito laxante (ROWE; SHESKEY e QUINN, 2009).

2.4.4 Desintegrante

Os desintegrantes são adicionados à formulação a fim de promover e acelerar a desintegração das formas farmacêuticas quando em contato com meio aquoso ou sucos digestivos. O objetivo é obter uma liberação mais acelerada do ativo. Existem três diferentes mecanismos de atuação dos desintegrantes: por intumescimento quando em contato com líquidos aquosos; dissolução em água,originando canais capilares, o que facilita a entrada de fluidos; e reação com água, no caso de comprimidos efervescentes – liberação de gás, geralmente CO_2 (SAUSEN, 2007).

A croscarmelose sódica é um derivado sódico da celulose. É um desintegrante que atua pelo mecanismo de intumescimento quando em contato com líquidos aquosos, favorecendo a separação das partículas da forma farmacêutica, causando um aumento na superfície específica e consequente aumento na velocidade de dissolução.

A croscarmelose pode aumentar seu volume inicial de quatro até oito vezes e por isso é chamada de um superdesintegrante. Uma outra vantagem na sua utilização é que ela exerce pouca influência nas características tecnológicas dos *pellets* ou comprimidos, como dureza e friabilidade. Ela também pode influenciar no poder de intumescimento da celulose microcristalina (SAUSEN, 2007).

A croscarmelose é um pó branco ou cinzento sem odor, insolúvel em água e praticamente insolúvel em acetona, etanol e tolueno. Consumida em grandes quantidades pode ter efeitos laxativos, mas as quantidades usadas em formulaçãoes não oferecem esse perigo (ROWE; SHESKEY e QUINN, 2009).

2.4.5 Auxiliar de Esferonização

O dióxido de silício (SiO_2) é um adsorvente e é utilizado como auxiliar de esferonização. É usado para evitar perda de material por aglomeração devido ao excesso de umidade durante a esferonização.

O dióxido de silício, em seu estado natural, pode ser encontrado em diversas formas. É um dos óxidos mais abundantes que existe.

2.5 Recobrimento de Partículas por Película

Simplificadamente, recobrimento é uma operação unitária que envolve a secagem de uma suspensão aspergida continuamente sobre a superfície de partículas em movimento ou em um regime de fluidização.

Esse processo é utilizado no processamento de uma grande variedade de produtos e possui inúmeras operações nas indústrias químicas, de alimentos, agrícolas e farmacêuticas. O objetivo é a aplicação de uma camada uniforme de um material sobre a superfície de uma partícula com diversas finalidades. O maior desafio do recobrimento é conseguir que as gotículas aspergidas sejam secas sobre as partículas uniformemente a uma taxa adequada, formando uma camada lisa e continua e evitando aglomeração (AVIS; SHUKLA e CHANG, 1998).

A Figura 2.17 ilustra a formação de uma camada de revestimento ideal.

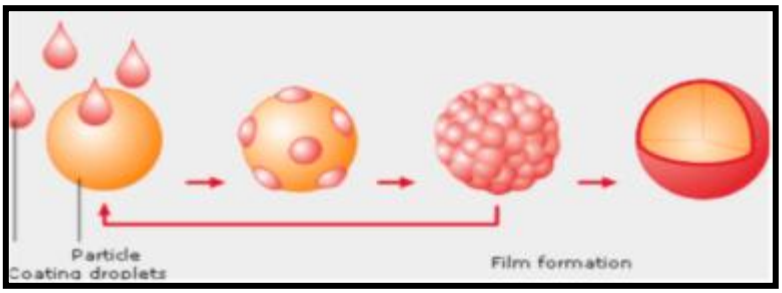


Figura 2.17 Formação de camada de revestimento a partir da aspersão de uma suspensão (GLATT GROUP, 2010)

A aplicação de revestimentos em formas farmacêuticas aumenta o custo do produto. Assim, a decisão de aplicar o recobrimento é baseada em vários objetivos, como: permitir que a forma farmacêutica seja ingerida mais facilmente; mascarar o sabor, odor ou cor de um fármaco; proteger a droga contra ação do ambiente; conferir uma proteção física ou química ao fármaco; controlar a quantidade liberada do fármaco no organismo; proteger o fármaco no estômago com um revestimento gastrorresistente; incorporar outro fármaco na fórmula do revestimento para evitar incompatibilidade química ou para proporcionar uma liberação faseada; para melhorar o aspecto numa perspectiva de marketing (CONCEIÇÃO FILHO *et al.*, 1998; SEITZ; MEHTA e YEAGER, 1986).

No caso da liberação modificada, o recobrimento atribui uma barreira ao transporte de massa, ou seja, o fármaco que antes seria diluído imediatamente após a ingestão, agora será recoberto por um polímero que forma um filme que dificulta o transporte de massa, modificando a liberação do fármaco no organismo.

A aplicação da técnica de leito fluidizado para o revestimento de partículas visa à fabricação, lote por lote de um produto de qualidade e morfologia uniformes. Isto é determinado, em grande parte, pelo próprio estado físico das gotículas. A aplicação de uma camada de revestimento sobre um sólido é realmente muito complexa. Ela depende de várias passagens através da zona de revestimento para recobrir totalmente a superfície. A formação da gotícula, a aspersão, o contato com as partículas, a coalescência e a evaporação ocorrem quase simultaneamente durante todo o processo (DEWETTINCK e HUYGHEBAERT, 1999).

No âmbito deste trabalho é discutido o recobrimento por película em leito fluidizado tipo Wurster de formas farmacêuticas multiparticuladas – *pellets*.

Um exemplo de medicamento administrado em forma de *pellets* revestidos é apresentado no trabalho de Kratz, Mayorga e Petrovick (2001), que trás o caso do omeprazol, um fármaco utilizado no tratamento de desordens ácido-gástricas comercializado sob a forma de grânulos esféricos (*pellets*) com revestimento entérico. É um fármaco altamente instável em meio ácido e justamente devido às suas propriedades químicas, foi necessário assegurar a sua estabilidade por meio de inovações farmacotécnicas. O produto comercializado pela companhia sueca Astra-Zeneca com o nome de Losec®, ganhou o prêmio de medicamento do ano em 1999 na Alemanha. Estes *pellets* são formados por um núcleo contendo o ativo (omeprazol), revestido por uma camada isolante de hidromelose (hidróxipropilmetilcelulose) que, por sua vez, encontra-se revestida com um derivado de ácido metacrílico (Eudragit 30 D 55). Esse medicamento foi campeão de vendas em 1999, vendendo 5,9 bilhões de dólares, mantendo a liderança em 2000. Esses ótimos resultados de aceitação mostram a oportunidade existente em inovações na área farmacêutica e o sucesso conseguido pelos *pellets* revestidos. A Figura 2.18 mostra o *pellet* produzido pela Astra-Zeneca.

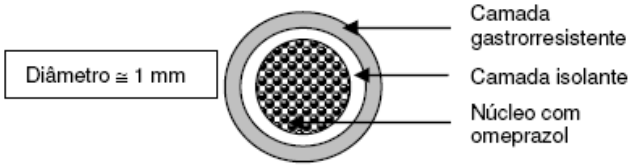


Figura 2.18 Grânulos de Omeprazol Mups® Astra-Zeneca (KRATZ; MAYORG e PETROVICK, 2001).

Ainda citando o trabalho apresentado por Kratz; Mayorga e Petrovick (2001), existe uma outra solução para administração do omeprazol que foi encontrada pela empresa Azupharma. Nesse caso os *pellets* são constituídos por um núcleo inerte recoberto por uma camada contendo o fármaco e posteriormente revestido com uma camada isolante de hidromelose e outra de derivado ácido-resistente poliacrílico. A Figura 2.19 mostra o *pellet* produzido pela Azupharma.

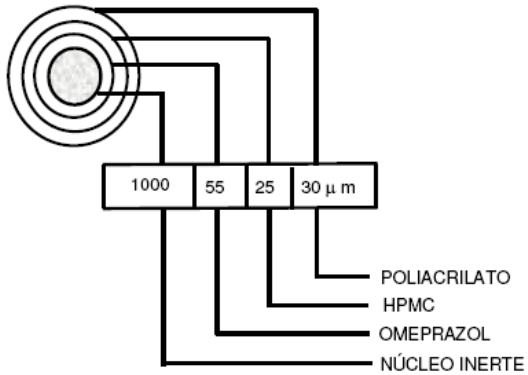


Figura 2.19 Grânulos de Omeprazol Omep® Azupharma (KRATZ; MAYORGA e PETROVICK, 2001).

Kranz e Gutsche (2009), Rujivipat e Bodmeier (2012), Marucci *et al.* (2011) e Körber *et al.* (2011) são alguns exemplos de trabalhos recentes que tiveram como parte de seus estudos o recobrimento de pellets em leito fluidizado, mostrando que a aplicação e o estudo deste processo continua sendo de grande interesse.

2.5.1 Recobrimento em Leito Fluidizado tipo "Wurster"

A fluidização é uma operação unitária em que um leito de partículas sólidas é submetido à passagem ascendente de um fluido (gás ou liquido) e após atingir a fluidização, o leito se comporta como um líquido em ebulição.

A fluidização é uma operação unitária complexa, principalmente por não se conseguir prever a trajetória das partículas no leito durante o processo (TEUNOU e PONCELET, 2002).

O uso comercial do leito fluidizado para recobrimento começou no final da década de 1950 com a introdução do processo de suspensão de ar, Wurster (AVIS; SHUKLA e CHANG, 1998).

O leito fluidizado tem o objetivo de fazer com que as partículas sólidas entrem em regime de fluidização, impedindo a existência de gradientes de temperatura, regiões estagnadas ou pontos com uma atividade maior. Pelo fato de as partículas serem pequenas e possuírem uma área superficial maior de contato, o transporte de calor e

massa é facilitado. Este equipamento também promove uma boa mistura e homogeneização do material.

Existem três configurações básicas de leito fluidizado usados para recobrimento de partículas. Eles têm origem nos secadores de leito fluidizado, são eles: leito *Top-Spray*, *Bottom-Spray*, *Tangential-Spray*. O *Top-Spray* é eficiente para recobrir partículas de até 100 mm de diâmetro, porém, por conta da sua configuração, é impossível controlar com precisão a distância percorrida pelas gotículas da suspensão antes que elas se depositem sobre as partículas, o que pode causar falhas e imperfeições no recobrimento devido à evaporação prematura do solvente. O *Bottom-Spray* é conhecido como sistema Wurster e também pode ser usado para partículas pequenas de até 100 mm de diâmetro. O processo é mais facilmente controlado, pois sua configuração faz com que o caminho percorrido pelas gotículas da suspensão aspergida seja muito mais curto, evitando a evaporação prematura do solvente e permitindo a formação de um filme mais homogêneo, regular e firme. O *Tangential-Spray* também pode ser chamado de Leito Fluidizado Rotatório e promove um recobrimento de mesma qualidade que o *Bottom-Spray* (DEWETTINCK e HUYGHEBAERT, 1999).

Outro equipamento muito bem aceito para o processo de recobrimento é o leito de jorro, pois oferece algumas vantagens como alto nível de transporte de calor e massa e o estabelecimento de movimento cíclico das partículas no leito, melhorando o contato fluido-partícula, o que facilita o recobrimento e a secagem (CONCEIÇÃO FILHO *et al.*, 1998).

Essas vantagens podem ser estendidas para leito fluidizado tipo Wurster, pois esse tipo de leito possui características muito semelhantes ao leito de jorro, apesar de ser um leito fluidizado modificado. Como se pode observar na Figura 2.20 as partículas em um leito fluidizado tipo Wurster têm um movimento cíclico.

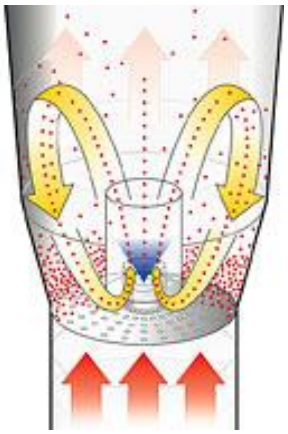


Figura 2.20 Leito fluidizado tipo Wurster (GLATT GROUP, 2010)

Como pode ser observado na Figura 2.20, o recobrimento em leito fluidizado tipo Wurster acontece da seguinte maneira: ar quente é injetado na base do leito e é responsável por manter as partículas a serem recobertas em suspensão. Nesse caso, esse ar é distribuído de tal maneira, por uma placa distribuidora, que as partículas mantêm um movimento cíclico. Simultaneamente, a suspensão ou solução de recobrimento é aspergida por um bico atomizador, que se encontra centralizado na base do leito e dentro do tubo interno característico deste tipo de equipamento. Esse tubo interno também é responsável por direcionar o ar para que ocorra a movimentação cíclica das partículas e por ajudar a fazer com que todas as partículas passem pela zona de recobrimento igualmente.

O tubo interno consiste em um tubo cilíndrico concêntrico dentro de uma câmara cilíndrica ou cônica. Existe uma distância entre esse tubo e a placa distribuidora de ar presente no fundo do leito. A distribuição e tamanho dos furos presentes na placa de distribuição e o diâmetro do próprio tubo determinam a quantidade de ar que flui em direção ao jorro central e em direção a região anular. A velocidade do ar através da região de jorro central é significativamente maior que a da região anular (SHELUKAR *et al.*, 2000).

Durante o revestimento, as partículas sólidas são transportadas pneumaticamente através da região de jorro, em que recebem o revestimento de um bico de atomização localizado na parte inferior e central da placa distribuidora. As

partículas são secas durante o percurso de subida até chegarem a região da fonte, onde elas desaceleram-se e caem na região anular. Então, as partículas passam a ter um fluxo descendente. Em seguida, as partículas são novamente direcionadas à região central, através do espaço existente entre o tubo e a placa de distribuição, onde serão jorradas e recobertas mais uma vez. Essa circulação de partículas é repetida até que o montante desejado de revestimento seja depositado sobre a superfície dessas partículas sólidas (SHELUKAR *et al.*, 2000). A Figura 2.21 mostra o caminho dos *pellets* durante o recobrimento e regiões do leito.

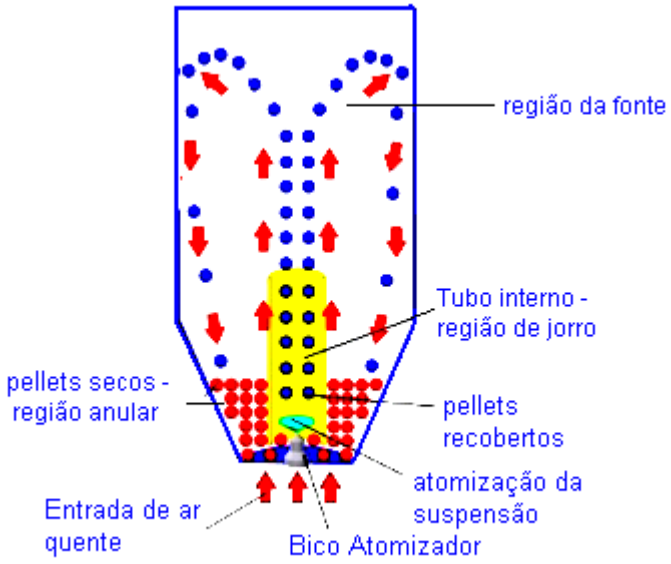


Figura 2.21 Representação esquemática do leito tipo Wurster para um processo de recobrimento.

No trabalho de Teunou e Poncelet (2002), uma revisão sobre recobrimento em leitos fluidizados, foi apresentado que o leito fluidizado tipo Wurster é o sistema mais adequado para o recobrimento de partículas. Eles descrevem o funcionamento do sistema de recobrimento em leito fluidizado tipo Wurster e mostram que, para atingir um excelente recobrimento, as partículas úmidas devem ser secas durante o trajeto de subida, pois se as partículas chegarem úmidas na região anular irá acontecer aglomeração entre elas. A aglomeração acontece pelo fato das partículas, na região

anular, estarem muito perto umas das outras e a velocidade do ar nessa região ser muito menor se comparada com a velocidade na região de dentro do tubo interno.

No leito fluidizado tipo Wurster as partículas passam pela zona de recobrimento rapidamente e a suspensão é aspergida muito próxima a essas partículas. Isso faz com que a evaporação prematura dessas gotas não ocorra facilmente, assim maiores espessuras são conseguidas com essa configuração de leito, se comparada com outras configurações de leito fluidizado como a *Top-Spray* (DEWETTINCK e HUYGHEBAERT, 1999).

Outra vantagem importante desse tipo de configuração é que mesmo na região anular existe ar quente passando entre as partículas, evitando aglomeração e potencializando a secagem, o que não acontece em leitos de jorros convencionais.

Apesar de todas as vantagens já citadas, existem algumas desvantagens no recobrimento em leitos fluidizados tipo Wurster, decorrentes do atrito causado pela grande movimentação das partículas. Esse atrito ocorre entre as próprias partículas em fluidização e entre elas e as paredes do leito e as paredes do tubo interno, o que pode acarretar em defeitos no revestimento e a eventual necessidade de uma operação de polimento. Esse atrito entre as próprias partículas e entre elas e as paredes do leito é uma desvantagem encontrada em qualquer outro tipo de leito fluidizado.

A escolha do sistema de leito fluidizado depende do tipo e volume de produto final requerido, as caracterizações dos produtos finais de cada configuração de leito fluidizado foram estudadas por JONES (1985). As variáveis que influenciam o processo de recobrimento também foram alvo de seu estudo. JONES (1985) afirma que o processo de recobrimento de partículas em leitos tipo Wurster resulta em partículas com recobrimento muito mais uniforme do que partículas revestidas em leito tipo *Top-Spray*.

No caso de recobrimento de drágeas e comprimidos, o equipamento convencional usado é a drageadeira ou panela rotatória, que são equipamentos que operam em batelada. O funcionamento desse tipo de equipamento é simples. Suspensão de recobrimento é aspergida continuamente sobre as partículas enquanto

ar quente escoa através do leito. A uniformidade do recobrimento é obtida pelo movimento das partículas causado pelo giro da panela em torno de um eixo levemente inclinado. As drageadeiras são preferidas quando se deseja recobrir comprimidos ou drágeas, mas estão sendo substituídas pelos leitos tipo Wurster no recobrimento de grânulos (CONCEIÇÃO FILHO *et al.*, 1998; NITZ, 2006).

2.5.2 Variáveis do Processo de Recobrimento em Leito Fluidizado

O maior desafio do processo de recobrimento por película, citado anteriormente, é aplicar sobre o substrato as gotículas aspergidas uniformemente e secar todas essas gotículas na temperatura de evaporação apropriada. A aspersão deve conter um nível de líquido apropriado quando atinge a superfície da partícula a ser recoberta. Se a aspersão contiver muito líquido a partícula irá ficar mais úmida do que o necessário e se tiver pouco líquido a partícula não será recoberta uniformemente (AVIS; SHUKLA e CHANG, 1998). Um número grande de variáveis influencia o processo, e algumas serão discutidas a seguir.

No processo de recobrimento em leito fluidizado as variáveis do ambiente e as do processo estão envolvidas. A temperatura de evaporação do solvente da suspensão polimérica afeta consideravelmente a formação do filme, sendo que esta taxa é determinada, principalmente, por três variáveis de processo: velocidade, temperatura e umidade do ar de entrada (DEWETTINCK e HUYGHEBAERT, 1999). A Figura 2.22 ilustra as variáveis que influenciam o processo de recobrimento e como elas interagem.

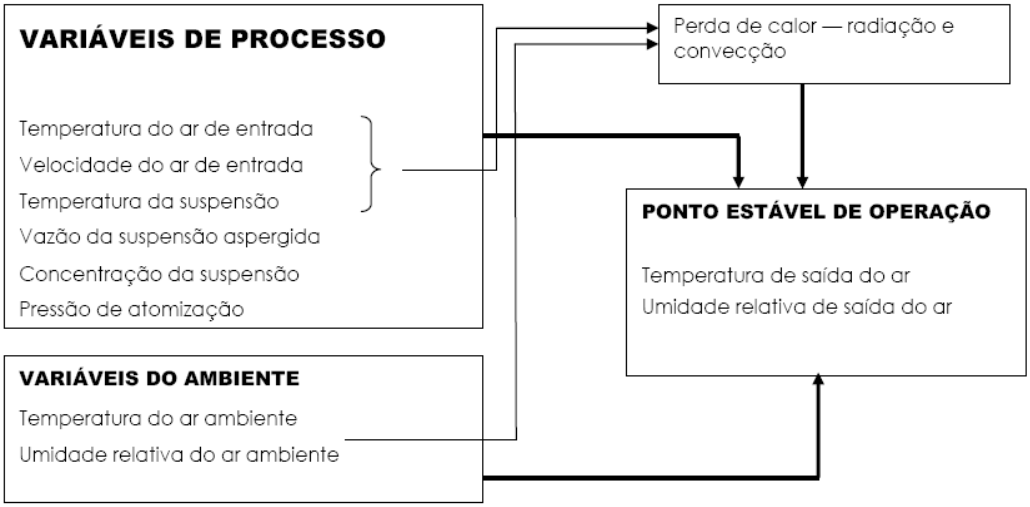


Figura 2.22 Interdependência entre as variáveis do processo de recobrimento em leito fluidizado (NITZ, 2006)

O ponto estável da operação de recobrimento acontece quando as variáveis do ambiente e as variáveis de processo ficam constantes, ou seja, as propriedades termodinâmicas do ar entram em regime permanente. Na Figura 2.22 o ponto estável da operação é representado pelas variáveis temperatura e umidade relativa do ar de saída, que são os indicadores de possíveis ajustes no sistema durante a operação. Este ponto estável determina a eficiência térmica da operação de secagem, além da qualidade do produto final. Ainda conforme a Figura 2.22, algumas variáveis influenciam indiretamente o ponto estável por intermédio de perdas de calor para o ambiente por radiação e convecção (DEWETTINCK e HUYGHEBAERT, 1999)

A vazão da suspensão aspergida é selecionada com base na capacidade de evaporação do ar de fluidização, da adesão da suspensão polimérica ao substrato e da velocidade que as partículas passam dela zona de recobrimento (DEWETTINCK e HUYGHEBAERT, 1999).

O tamanho das gotículas da solução de recobrimento deve ser selecionado com base no tamanho das partículas a serem revestidas. Sendo que o tamanho destas gotículas depende do volume e pressão do ar de atomização e das propriedades físicas da suspensão, como: viscosidade e tensão superficial, que por sua vez dependem da

temperatura e composição da solução. As variáveis do ambiente também podem influenciar muito no processo de recobrimento, já que estas, muitas vezes, não podem ser controladas (DEWETTINCK e HUYGHEBAERT, 1999; JONES, 1985; NITZ, 2006).

Shelukar *et al.* (2000) estudaram os fatores que controlam a uniformidade do recobrimento de comprimidos em leito tipo Wurster, esses fatores são: distribuição do recobrimento por passagem na região de jorro e distribuição do tempo de circulação. O objetivo foi entender a influencia do *design* e das variáveis do processo no tempo de circulação das partículas, na quantidade de vezes que as partículas passam pelo jorro e na distribuição total do recobrimento. Uma das conclusões a que eles chegaram foi que o aumento da vazão do ar do processo diminui o tempo de circulação das partículas e também diminui a variação desse tempo de circulação. Uma grande variação do tempo de circulação indica que existe uma formação de zonas mortas ou zonas com menor movimentação das partículas, o que aumenta a distribuição total do recobrimento. Outra conclusão foi a de que a distribuição total do recobrimento depende principalmente da quantidade de vezes que as partículas passam pelo jorro. Sendo que a variação da quantidade de recobrimento recebido pelos comprimidos por passagem pelo jorro depende:

- Da proximidade que os comprimidos passam do bico de atomização, quanto mais próximo maior a quantidade de recobrimento recebida;
- Da não uniformidade do fluxo dos comprimidos quando passam pela região de recobrimento, já que o fluxo não é continuo e sim pulsado;
- Da maneira como os comprimidos estão posicionados durante a passagem pelo jorro, já que uma grande quantidade de comprimidos passa por essa zona ao mesmo tempo.

Portanto, as condições ótimas do processo de recobrimento, segundo Shelukar *et al.* (2000), são aquelas que promovem uma estreita distribuição de tempo de circulação e uma estreita distribuição de quantidade de recobrimento recebida por passagem pelo jorro.

O trabalho de Guignon *et al.* (2003) relaciona parâmetros de processo de recobrimento e as propriedades dos produtos a serem recobertos. Eles usaram leito fluidizado tipo Wurster na operação de recobrimento. As partículas usadas foram semolina de trigo, esferas de alumina, vidro, resina de poliestireno DVB e polimetilmetacrilato PMMA. As suspensões de recobrimento usadas foram feitas de cloreto de sódio, maltodextrina, ou goma arábica dissolvida em água (20% w/w). Eles chegaram às seguintes conclusões:

- A distância entre a placa distribuidora de ar e o tubo interno é um parâmetro de controle da duração do número de ciclos percorridos pelas partículas sendo recobertas, que consequentemente influencia o tamanho da camada e a uniformidade do recobrimento;
- Quando a distância entre a placa distribuidora e o tubo interno é fixada, o que determina o número de ciclos é a velocidade do ar do processo. A velocidade do ar do processo depende do tamanho da partícula e da sua densidade aerodinâmica. Eles observaram que para uma boa circulação das partículas, a velocidade do ar dentro do tubo deve ser pelo menos duas vezes maior que a velocidade terminal das partículas, em todos os casos testados;
- A aglomeração das partículas depende da vazão da suspensão, sendo que a vazão máxima para que não ocorra a aglomeração depende da partícula e da suspensão de recobrimento.

Durante os ensaios de recobrimento, Guignon *et al.* (2003) observaram grande ocorrência de erosão das partículas e perda de material de recobrimento por elutriação. A elutriação ocorreu pela secagem prematura das suspensões, ou seja, as suspensões secavam antes de atingir as partículas. Eles sugeriram que em trabalhos futuros fosse estudada a otimização da eficiência do processo de recobrimento e que o produto do recobrimento fosse analisado.

Ao investigar a influência da velocidade do ar de entrada, do ar de atomização, da vazão do líquido de recobrimento, da concentração do líquido, da massa inicial de

partículas a serem recobertas e do tamanho dessas partículas no mecanismo de crescimento de partículas de areia em leito fluidizado convencional, Saleh, Cherif e Hemati (1999) observaram que, para um dado tamanho de partícula, a velocidade do ar de entrada foi o fator mais importante na cinética e estabilidade do recobrimento. O aumento da velocidade do ar diminui a ocorrência de aglomeração, pois aumenta o movimento das partículas e facilita a quebra das pontes formadas entre as partículas aglomeradas. Também foi constatado que a diminuição do tamanho inicial das partículas aumenta a formação de aglomerados, isso acontece devido às fortes forças de interação adesivas entre partículas finas.

Donida, Rocha e Bartolomeu (2004) conseguiram atingir eficiências de recobrimento superiores à 75% no recobrimento de esferas de vidro com suspensões poliméricas aquosas em leito de jorro. O crescimento das partículas aumentou com a concentração de sólidos das suspensões de recobrimento e com a energia de adesão. As propriedades reológicas das suspensões também influenciaram no crescimento das partículas. A adesão da suspensão sobre a partícula foi responsável pela primeira camada de recobrimento, mas, após esta primeira camada, a interação ocorre entre a gota de suspensão e o filme já aderido à partícula. Portanto, também é importante a verificação do trabalho de coesão suspensão-partícula recoberta para processos de recobrimento, com a finalidade de prever o desempenho do processo.

Silva e Rocha (2004) investigaram os efeitos das variáveis do processo de recobrimento em leito fluidizado convencional, em dois níveis de operação – pressão de atomização (68,95 e 209,6,84 kPa), vazão da suspensão (6,4 e 16,5 g/min), temperatura do ar de entrada (50 e 70 ºC) e diâmetro das partículas (0,200 e 0,329 mm). Foram recobertas partículas de MICROCEL (celulose microcristalina), carga de 0,7 kg, com uma suspensão polimérica aquosa de Eudragit L30-D55 (12% de concentração de sólidos). As varáveis de resposta foram a eficiência do processo e o crescimento relativo das partículas. Dentro do intervalo estudado, eles observaram que a pressão de atomização foi o parâmetro com maior efeito sobre a eficiência do processo e sobre o crescimento relativo das partículas, principalmente quando foram recobertas partículas de maior diâmetro. A vazão da suspensão de recobrimento não

influenciou nas variáveis de respostas. O aumento da pressão de atomização implicou em uma diminuição das gotas aspergidas, facilitando a secagem dessas gotas antes de atingirem a superfície das partículas. Isso fez com que a eficiência do processo diminuísse. Essa evaporação prematura das gotas aspergidas também foi obtida com o aumento da temperatura do processo.

2.6 Suspensões de Recobrimento por Película

O processo de recobrimento por película teve origem em 1950 com o aparecimento de novos materiais. Filmes aquosos para recobrimento foram introduzidos na década de 1970 (AVIS; SHUKLA e CHANG, 1998).

Uma solução polimérica de recobrimento é constituída basicamente por um polímero, um plastificante – ambos podem ser solúveis ou insolúveis em água – e um solvente, que pode ser aquoso ou orgânico. Outros aditivos são comumente adicionados a suspensão de revestimento. Alguns exemplos são: dióxido de titânio (TiO_2), que exerce a função de opacificante, o talco neutro que proporciona brilho e polimento a película e inibe a aglomeração, e o estearato de magnésio que é usado como um agente antiaderente (NITZ, 2006).

Os polímeros têm a função de formar uma barreira de proteção à partícula, sendo que a escolha do polímero a ser usado é em função da finalidade da barreira (gastrorresistência, liberação prolongada, mascar sabor e/ou odor, melhorar aspectos estético, conservar as propriedades das partículas).

O plastificante promove maior adesão da película à partícula a ser revestida, aumenta a flexibilidade e maciez dessa película, além de reduzir o tempo de processamento, por diminuir a temperatura de formação do revestimento. Os plastificantes também podem funcionar como aditivos e influenciar na liberação da droga, sendo escolhidos devido à interação com o polímero. Quantidade excessiva desse material pode causar aglomeração (AVIS; SHUKLA e CHANG, 1998; NITZ, 2006).

O solvente deve facilitar a adesão dos materiais em suspensão na superfície das partículas, portanto na seleção do solvente deve-se levar em conta o processo e o polímero empregado (NITZ, 2006).

Polímeros usados em recobrimento de formas farmacêuticas sólidas podem ser divididos em dois grupos: polímeros derivados de celulose ou acrílicos. No grupo dos polímeros acrílicos estão o Kollicoat® e Eudragit® – nomes comerciais – e a maioria dos que têm uma base de celulose, usados para liberação prolongada, o polímero utilizado é a etilcelulose. Muitos desses polímeros são formulados na forma de dispersão aquosa para evitar problemas associados ao uso de soluções poliméricas orgânicas, como riscos de intoxicação e poluição do meio ambiente (DASHEVSKY; KOLTER e BODMEIER, 2004).

Existem várias suspensões comerciais de recobrimento. A escolha da composição é baseada em como o ativo deve ser liberado no organismo. A indústria farmacêutica vem aceitando muito bem a utilização dessas suspensões no recobrimento de medicamentos, pois o custo benefício é vantajoso, já que estas vêm praticamente prontas para o uso e aumentam o valor comercial do produto final (NITZ e TARANTO, 2008).

Quando as suspensões comerciais não são usadas procuram-se usar suspensões com características e propriedades semelhantes a elas (NITZ, 2006).

2.6.1 Polímeros de Liberação Modificada

Os polímeros usados para recobrimento de medicamentos, com o objetivo de apresentar uma liberação modificada, podem ser insolúveis durante todo trato gastrointestinal, ter solubilidade independente do pH ou serem degradados por enzimas específicas (SIEPMANN *et al.,* 2009).

Conforme o perfil de liberação da droga que se deseja obter, podem-se misturar dois ou mais tipos de polímeros. Abaixo estão alguns exemplos de polímeros usados com diferentes finalidades em processos de recobrimento:

Tabela 2.2 Exemplos de polímeros solúveis em água (adaptado de AVIS; SHUKLA; CHANG, 1998)

Polímero	Propriedades Físicas	pH de Solubilidade	Outros
Hidroxipropil metilcelulose (HPMC)	Solúvel tanto em água como em diversos solventes orgânicos	Solúvel em pH ácido ou em pH básico	Usado comumente em formulações de liberação imediata
Metilcelulose (MC)	Solúvel tanto em água como em diversos solventes orgânicos	Solúvel em pH ácido ou em pH básico	Filmes possuem menor temperatura de gel do que HPMC
Hidroxipropil celulose (HPC)	Solúvel tanto em água como em diversos solventes orgânicos	Solúvel em pH ácido ou em pH básico	Produz filme com aderência melhor do que HPMC
Polivinilpirrolidona	Solúvel tanto em água como em diversos solventes orgânicos	pH independente	Usado como ligante em processos de granulação
Amido Modificado (AM)	Insolúvel em água fria e em solventes orgânicos	pH independente	Filmes à base de AM não requerem adição de plastificantes

Tabela 2.3 Exemplos de polímeros usados em formulações de liberação prolongada (adaptado de AVIS; SHUKLA; CHANG, 1998)

Polímero	Propriedades Físicas	pH de Solubilidade	Outros
Etilcelulose	Produz membrana de difusão controlada solúvel em solventes orgânicos, mas é inerte a álcalis	pH independente	Disponível como suspensão aquosa comercial
Copolímeros de ácido metacrílico	Eudragit® RL/RS produz liberação prolongada	pH independente	Disponível como Eudragit® da Röhm Tech Inc.

Tabela 2.4 Exemplos de polímeros usados em formulações de liberação entérica (adaptado de AVIS; SHUKLA; CHANG, 1998)

Polímero	Propriedades Físicas	pH de Solubilidade	Outros
Ftalato de Hodroxipropil metilcelulose (HPMCP)	Melhor solubilidade em soluções de cloretos/álcool ou cetona/álcool	Meio alcalino ou tampão USP com pH 5,0 ou maior	
Ftalato de acetato de celulose (CAP)	Solúvel em cetonas, ésteres e etanol	Tampão USP com pH>=6,2	Disponível como dispersão aquosa comercial
Ftalato de acetato polivinílico	Solúvel em diversos solventes orgânicos	Tampão USP com pH>=5,0	Disponível como dispersão aquosa comercial
Copolímeros de ácido metacrílico	Eudragit® L/S confere liberação entérica	Eudragit® L solúvel em solução tampão com pH>=5,0 e Endragit® S solúvel em pH>=7,0	Disponível em pó, solução orgância, aquosa ou dispersão

As Tabelas 2.2, 2.3 e 2.4 podem ser consideradas atuais, mesmo tendo sido elaboradas há mais de dez anos.

2.6.2 Suspensões Comerciais

Existem muitos polímeros, plastificantes e solventes usados na formulação de suspensões de recobrimento disponíveis no mercado. Com isso, há uma grande dificuldade em ajustar a formulação de suspensões para se obter o perfil de liberação desejado. O crescente interesse em formas farmacêuticas revestidas fez com que algumas empresas passassem a fornecer suspensões prontas concentradas.

As suspensões comerciais, com função gastrorresistente, utilizadas neste trabalho estão descritas nos itens seguintes.

2.6.2.1 ***Acryl-Eze® MP***

Acryl-Eze® MP, fabricado pela Colorcon, é um sistema de revestimento entérico acrílico em pó, pronto para o uso, dispersível em água e destinado à aplicação de um revestimento entérico para formulações multiparticuladas. É resistente ao meio ácido encontrado no estômago e se solubiliza em pH 5,5. A base desse sistema é o polímero entérico Eudragit® L100-55 (copolímero do ácido metacrílico tipo C).

O copolímero de ácido metacrílico é um copolímero totalmente polimerizado de ácido metacrílico e um éster acrílico ou metacrílico. O Tipo C pode conter alguns tensoativos adequados. A viscosidade é diferente para cada tipo, como mostrado na Tabela 2.5 (USP XXXII, 2009).

Tabela 2.5 Tipos de copolímeros de ácido metacrílico (USP XXXII, 2009)

Tipo	% Ácido Metacrilíco (base seca)	Viscosidade (cps)
A	46,0 - 50,6	50 – 200
B	27,6 - 30,7	50 – 200
C	46,0 - 50,6	100 – 200

Para ser utilizado, deve se misturar água destilada ou deionizada ao Acryl-Eze® MP a 20% p/p de dispersão de sólidos. Segundo o fabricante, é recomendado um

ganho de massa de 10 a 30% dependendo da forma, tamanho e área superficial dos multiparticulados.

A fórmula estrutural do Eudragit® L100-55 está apresentada na Figura 2.23.

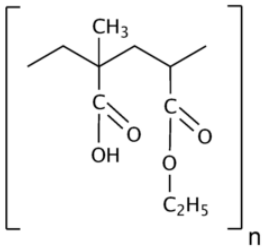


Figura 2.23 Fórmula estrutural do Eudragit® L100-55.

Segundo o fabricante, o Acryl-Eze® MP é composto por um copolímero de ácido metacrílico, talco, polietilenoglicol, sílica, bicarbonato de sódio e laurilsulfato de sódio.

2.6.2.2 *Advantia® Performance*

O Advantia® Performance é um sistema revestimento em pó pronto para uso à base de copolímero de ácido metacrílico e acrilato de etila. É indicado para recobrimento entérico (gastrorresistente) de formulações farmacêuticas sólidas de administração oral e é fabricado pela International Specialty Products, Inc (ISP).

Para ser utilizado, deve-se preparar uma suspensão aquosa com uma concentração de 20 % de sólidos.

Segundo o fabricante, o Advantia® performance é composto por um copolímero à base de 2-metil-ácido-2-propenóico e 2-propenoato de etila, talco ($Mg_3H_2(SiO_3)_4$), dióxido de titânio e sílica amorfa.

A base desse sistema é um copolímero de ácido metacrílico e acrilato de etila 1:1(tipo B). Segundo o fabricante, é recomendado um ganho de massa de 8 a 12% podendo ser ajustado dependendo do desempenho desejado.

2.6.3 Caracterização das Suspensões de Recobrimento

2.6.3.1 *Reologia*

A reologia das suspensões de recobrimento influencia muito o processo de atomização da suspensão, já que a qualidade do sistema de dispersão gás-líquido é afetada pelas propriedades físicas do líquido – densidade, tensão superficial e viscosidade (reologia). A propriedade que tem um maior efeito sobre a qualidade de dispersão é a viscosidade (FILKOVA e CEDIK, 1984).

O comportamento reológico dos fluidos, extensivamente descrito na literatura, pode ser expresso pela relação entre a tensão de cisalhamento e a taxa de deformação. Os fluidos de comportamento reológico mais simples seguem a lei da viscosidade de Newton – equação [2.1] – e são chamados fluidos newtonianos. Os fluidos newtonianos apresentam uma relação linear entre a tensão de cisalhamento e a taxa de deformação, em que o coeficiente linear é equivalente a viscosidade do fluido. Líquidos mais complexos como líquidos poliméricos, suspensões e pastas não seguem essa lei e são chamados fluidos não-newtonianos.

$$\tau = \mu\gamma \qquad [2.1]$$

Em que,

τ – tensão de cisalhamento (kg/ms^2);

μ – viscosidade dinâmica do fluido (kg/ms);

γ – taxa de deformação ($1/s$).

Para descrever o comportamento de fluidos não-newtonianos têm sido propostas diferentes funções empíricas. Dentre esses modelos reológicos para fluidos não-newtonianos, um dos mais simples é o da Lei da Potência, ou de Ostwald-de-Waele – equação [2.2]. A lei da potência serve para descrever o comportamento de fluidos não-newtonianos do tipo pseudoplástico e do tipo dilatante.

$$\tau = m\gamma^n \qquad [2.2]$$

Em que,

τ – tensão de cisalhamento (kg/ms^2);

m – índice de consistência ($kg/ms^{(2-n)}$);

γ – taxa de deformação (1/s);

n – índice de comportamento (adimensional).

Quando n<1 o fluido é do tipo pseudoplástico e quando n>1 o fluido é do tipo dilatante. Suspensões e soluções poliméricas são exemplos de fluidos pseudoplásticos e dilatantes. No caso de n = 1, o fluido é newtoniano e a equação [2.2] fica idêntica à equação [2.1].

Outro tipo de fluido não-newtoniano é o plástico de Bingham, que é um fluido que necessita de uma tensão inicial para começar a escoar e depois disso se comporta com um fluido newtoniano. O comportamento reológico desse tipo de fluido é descrito pela equação [2.3], em que τ_0 é a tensão residual (inicial) e λ é o coeficiente de rigidez.

$$\tau = \tau_0 + \lambda\gamma \qquad [2.3]$$

A Figura 2.24 mostra o gráfico do comportamento reológico dos fluidos discutidos até o momento.

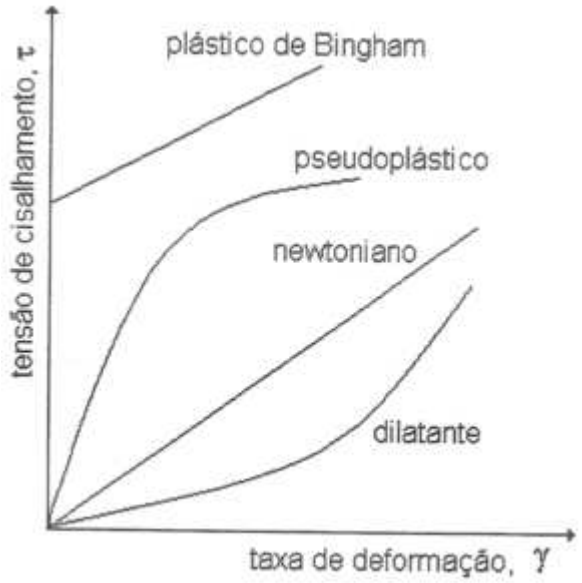


Figura 2.24 Curvas características de fluidos com propriedades reológicas independentes do tempo (modificada de SKELLAND, 1967)

Para fluidos newtonianos trabalha-se com viscosidade dinâmica (absoluta) μ, pois ela é bem definida como função da temperatura, pressão e composição. Porém, para fluidos não-newtonianos trabalha-se com viscosidade aparente μ_{ap}, já que ela também varia com a taxa de deformação.

Nos fluidos não-newtonianos do tipo pseudoplástico, dilatante e de Bingham a viscosidade aparente não varia com o tempo, mas existem fluidos que a viscosidade, para um gradiente de velocidade constante, varia com o tempo. Os fluidos dependentes do tempo são os tixotrópicos ou reopéticos, sendo que para o primeiro a viscosidade diminui com o tempo e para o segundo aumenta – Figura 2.25.

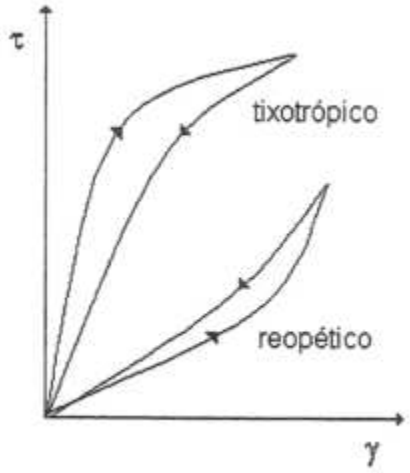


Figura 2.25 Curvas características de fluidos de propriedades reológicas dependentes do tempo (modificada de SKELLAND, 1967)

2.6.3.2 *Ângulo de Contato*

As características dos materiais de recobrimento e das partículas que estão sendo recobertas influenciam no desempenho do processo de recobrimento. A adesão das gotas do material de revestimento na partícula envolve a característica da molhabilidade sobre o sólido. E a molhabilidade de um sólido por um líquido pode ser quantificada pelo ângulo de contato entre as três fases presentes: sólido-líquido-gás (MARQUES, 2007).

Quando um líquido é colocado na superfície de um sólido, normalmente uma gota é formada. Essa gota forma um ângulo de contato, θ, bem definido com o sólido em que está depositada. Esse ângulo formado entre a superfície sólida, o líquido e o gás determina a capacidade de uma gota molhar e se espalhar sobre uma superfície, ou seja, determina a molhabilidade de um sólido por um líquido. O ângulo θ é o ângulo subtendido pela tangente da fronteira gás-líquido a partir do ponto trifásico e a tangente à fronteira sólido-líquido a partir desse mesmo ponto – Figura 2.26 (ADAMSON, 1997; KWOK e NEUMANN, 1999).

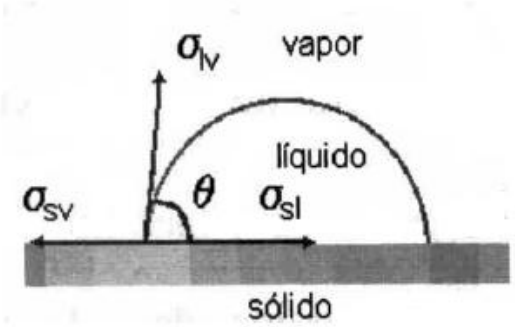


Figura 2.26 Ângulo de contato do sistema sólido-líquido-gás

Quando a superfície sólida é receptiva ao líquido, o ângulo de contato é inferior a 90°, portanto o sólido é molhado pelo líquido. Assim, ângulo de contato maior que 90° indica que as superfícies não são receptivas, ou seja, o líquido não molha bem o sólido. Para θ=0° a molhabilidade é completa e para θ=180° não existe molhabilidade. O ângulo de contato é relacionado pela interação sólido-líquido-gás por meio da equação de Young – equação [2.4] (ADAMSON, 1997; KWOK e NEUMANN, 1999).

$$\gamma_{lv}\cos\theta = \gamma_{sv} - \gamma_{sl} \qquad [2.4]$$

Em que:

γ_{lv} – tensão superficial do líquido-vapor;

γ_{sv} – tensão superficial do sólido-vapor;

γ_{sl} – tensão superficial sólido-líquido;

θ – ângulo de contato.

A goneometria permite a análise da forma com que um líquido se deposita sobre a superfície de um sólido, através da medição do ângulo de contato. A medida do ângulo de contato em um goniômetro é obtida diretamente pela tangente formada entre o líquido e a superfície do sólido. Esse ângulo medido só é confiável quando a superfície do sólido é ideal, ou seja, a superfície deve ser lisa, homogênea, não entumecer e nem sofrer reação com o líquido. Além disso, quando a superfície não tem

as características citadas o ângulo de contato não obedece a equação de Young (ADAMSON, 1997; KWOK *et al.* 1997; KWOK e NEUMANN, 1999).

Dreu *et al.* (2005) mostraram uma maneira de determinar indiretamente o ângulo de contato de soluções aquosas em um filme de celulose microcristalina (MCC). A MCC entumece quando em contato com água e por esse motivo não foi possível a determinação direta do ângulo de contato e nem a utilização da equação de Young. Então, a equação utilizada por Dreu *et al.* (2005) foi a proposta por Wu combinada com a equação de Young (Wu e Brzozowski, 1971 apud Dreu e*t al.* 2005). A determinação indireta dos ângulos de contato das soluções aquosas na superfície de celulose microcristalina só foi possível quando se determinaram as energias livres de superfície da MCC e das soluções aquosas. Para a obtenção da energia livre de superfície da MCC eles tiveram que produzir uma superfície lisa de celulose microcristalina e determinar ângulos de contato com suspensões que não fizessem a superfície entumecer. Após essa determinação dos ângulos de contato, eles relacionaram os resultados obtidos na equação de Wu e conseguiram o valor da energia livre da MCC. As energias livres das soluções aquosas foram obtidas da mesma maneira, porém em uma superfície de Teflon.

Outro trabalho interessante é o de Kwok *et al.* (1997), que mostra que se deve ter cautela na medição e interpretação dos resultados de ângulo de contato medidos em goniômetros quando a superfície do sólido não é inerte.

2.6.3.3 ***Instantaneização***

As composições poliméricas utilizadas são comercializadas na forma de pó. Esse pó é dispersado e solubilizado em água para que seja formada uma suspensão de recobrimento. Essa suspensão será aspergida sobre os *pellets* no leito fluidizado utilizado no recobrimento. O processo de dispersão de um pó em um líquido é analisado através da instantaneização. Para garantir que todo pó seja aplicado durante o processo de recobrimento, é importante que as composições poliméricas tenham boas propriedades de instantaneização.

O processo de dispersão de um pó seco em um líquido pode ser dividido em quatro etapas (SCHUBERT,1993):

1- Embebição – Penetração do líquido no núcleo da estrutura porosa, pela influência de forças capilares;

2- Imersão – Imersão das partículas ou de parte delas no líquido;

3- Dispersão – Dispersão do pó no líquido;

4- Solubilização – Dissolução das partículas no líquido, quando solúveis.

As quatro etapas acontecem na ordem indicada, com ocasional sobreposição de duas fases. As propriedades físicas do pó associadas com essas quatro etapas são usualmente denominadas propriedades de instantaneização (SCHUBERT,1993).

Depois de embebidas e imersas, as partículas com boas propriedades de instantaneização devem se desintegrar rapidamente, preferencialmente precisando de apenas um pouco ou de nenhuma agitação. Também é desejado que as partículas se dispersem lentamente o bastante para evitar a sedimentação (FREUDIG, HOGEKAMP e SCHUBERT,1999).

3. MATERIAIS E MÉTODOS

Nesta seção estão apresentadas as matérias-primas, equipamentos e métodos utilizados no desenvolvimento, no processo de recobrimento e nas análises dos *pellets* produzidos.

3.1 Materiais para Produção de *Pellets*

3.1.1 Matérias-Primas

A Tabela 3.1 apresenta as matérias-primas para produção de *pellets* caracterizadas quanto a sua função, fabricante e país de origem. Além dos materiais citados na Tabela 3.1, foi usada água destilada como líquido de granulação.

Tabela 3.1 Matérias-Primas utilizadas na produção dos *pellets*

Matéria-Prima	Função	Fabricante	País de Origem
Diclofenaco de Sódio	Ativo	Suzhow Ausum Chemical	China
Celulose Microcristalina pH 101 (MCC 101)	Diluente	Mingtai Chemical	Taiwan
Mannitol PO	Ligante	Quingdao Bright Moon	China
Methocel E5 Premium LV	Ligante	Colorcon	Brasil
Polietileno Glicol 4000 (PEG 4000)	Ligante e Lubrificante	Oxiteno	Brasil
Dióxido de Silício	Antiaderente	Degussa AG	Alemanha
Croscarmelose de Sódio	Superdesintegrante	Amishi Drugs	Índia

3.1.2 Equipamentos

Para a produção de *pellets* por extrusão-esferonização foram usados os seguintes equipamentos: batedeira planetária (Arno, modelo Ciranda Chrome Automatic, Brasil), extrusor laboratorial (Zelus, modelo EX 30, Brasil), esferonizador laboratorial (Zelus, modelo ES 30, Brasil) e estufa com controle de temperatura (Nova Ética, modelo 420.4D, Brasil).

Para pesagem das matérias-primas foram usadas balança semianalítica (Micronal, B200, Brasil) e balança analítica (Shimadzu do Brasil Comércio LTDA., AY220, Brasil).

Os equipamentos principais utilizados na produção dos *pellets* estão descritos nos itens seguintes.

3.1.2.1 ***Extrusor Laboratorial (Zelus, EX 30, Brasil)***

O extrusor usado neste projeto – Figura 3.1 – é composto por dois rolos de rotação livre que são movidos por um eixo. Os rolos comprimem a massa inserida no equipamento contra uma placa com orifícios de diâmetro de 1,00 mm, resultando em cilindros que são o produto de extrusão. A rotação é regulável e varia de 0 a 80 rpm. O valor é mostrado em um display.

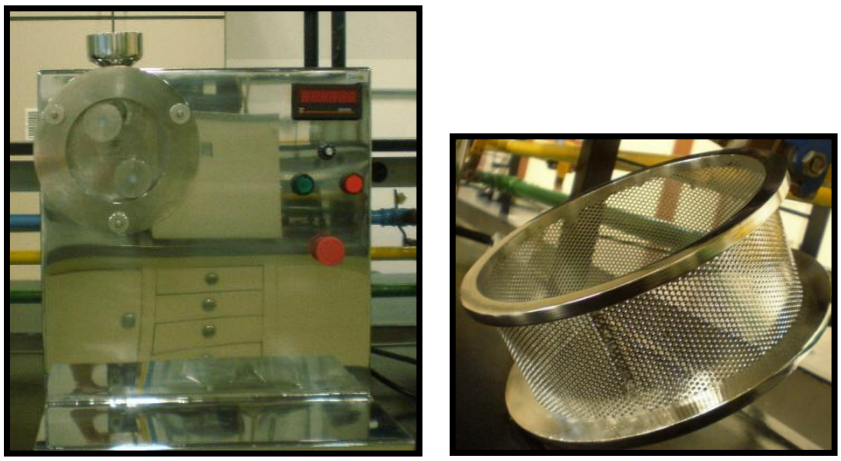


Figura 3.1 Extrusor fabricado pela Zelus, Modelo EX 30, Brasil (Laboratório da Escola de Engenharia Mauá)

3.1.2.2 ***Esferonizador Laboratorial (Zelus, ES 30, Brasil)***

O esferonizador usado neste projeto – Figura 3.2 – é composto por um cilindro de 30 cm de diâmetro e um disco com ranhuras longitudinais e transversais, formando pequenos quadrados, localizado no fundo do cilindro. A rotação desse disco varia entre 0 e 1100 rpm. As esferas produzidas são retiradas do equipamento por uma abertura lateral próxima ao disco (Figura 3.2).

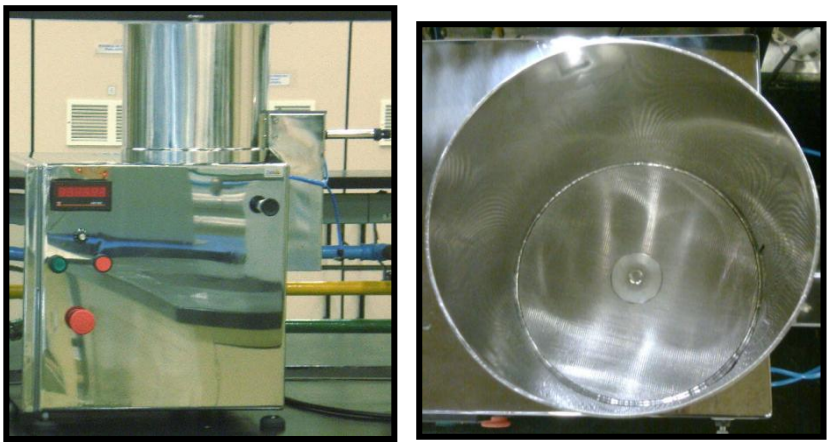


Figura 3.2 Esferonizador fabricado pela Zelus, Modelo EX 30, Brasil (Laboratório da Escola de Engenharia Mauá)

3.2 Materiais para Recobrimento

3.2.1 Matérias-Primas

Os polímeros comerciais usados foram:

- Acryl-Eze® MP – Colorcon: promove gastrorresistência. Comercializado na forma de pó e tem como base o Eudragit L100-55 (copolímero do ácido metacrílico tipo C);
- Advantia® Performance – International Specialty Products, Inc (ISP): comercializado em pó e tem como objetivo promover a gastrorresistência. Tem como base o copolímero ácido metacrílico e acrilato de etila.

Mais informações sobre esses polímeros foram apresentadas no item 2.6.2 da revisão bibliográfica.

3.2.2 Equipamentos

O principal equipamento utilizado para o recobrimento de *pellets* foi o leito fluidizado tipo Wurster (Figura 3.3) e seus principais componentes são: bomba peristáltica (Provitec, DM7900, Brasil), para o transporte da suspensão de recobrimento com regulagem de rotação, bico atomizador de duplo fluido de mistura externa, com orifício de 0,5 mm, painel de controle e monitoração das variáveis de processo,

resistência para aquecimento do ar de fluidização controlada por controlador PID, válvulas e manômetros para regulagem das vazões de ar de fluidização e ar de atomização, tubo interno (coluna Wurster) para indução de jorro na região central do leito de partículas. A capacidade máxima do leito é de recobrir até 500 g de *pellets*. O leito fluidizado tipo Wurster é da marca Zelus, modelo LF-50, com alimentação de 220 V e potência de 700 W (Brasil).

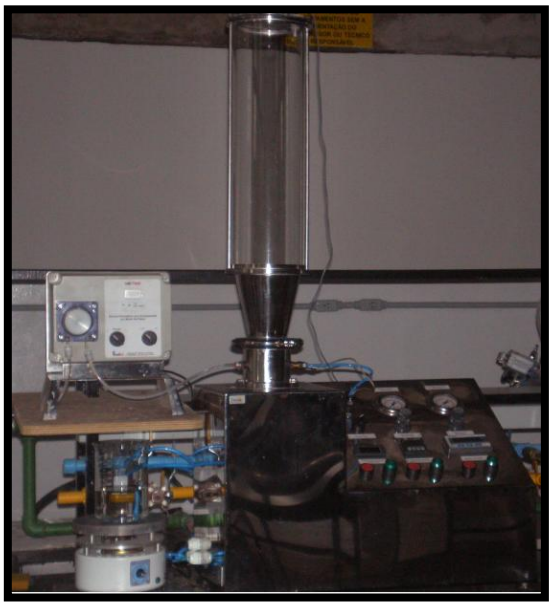


Figura 3.3 Leito fluidizado usado para o recobrimento de partículas (Laboratório da Escola de Engenharia Mauá).

As variáveis operacionais que podem ser reguladas são: temperatura do ar de entrada, vazão do ar de fluidização, pressão do ar de atomização e vazão de injeção da suspensão de recobrimento pela bomba. A temperatura do ar de saída apenas pode ser monitorada.

Para a preparação das soluções poliméricas foram usados: balança semianalítica (Micronal, B200, Brasil), agitador magnético (Quimis Aparelhos Científicos LTDA., Q250-CV2, Brasil) e agitador mecânico (Quimis, Q250-CV2, Brasil).

No item seguinte está uma descrição detalhada da estrutura do leito utilizado.

3.2.2.1 ***Descrição da estrutura do Leito Fluidizado tipo Wurster usado***

As principais peças que compõem o leito fluidizado tipo Wurster usado são: a base cônica, uma placa de distribuição de ar, o tubo interno, o cilindro de vidro e o bico de atomização duplofluido de mistura externa. Esses elementos estão descritos a seguir.

A base cônica do leito está apresentada na Figura 3.4, as dimensões estão em milímetros.

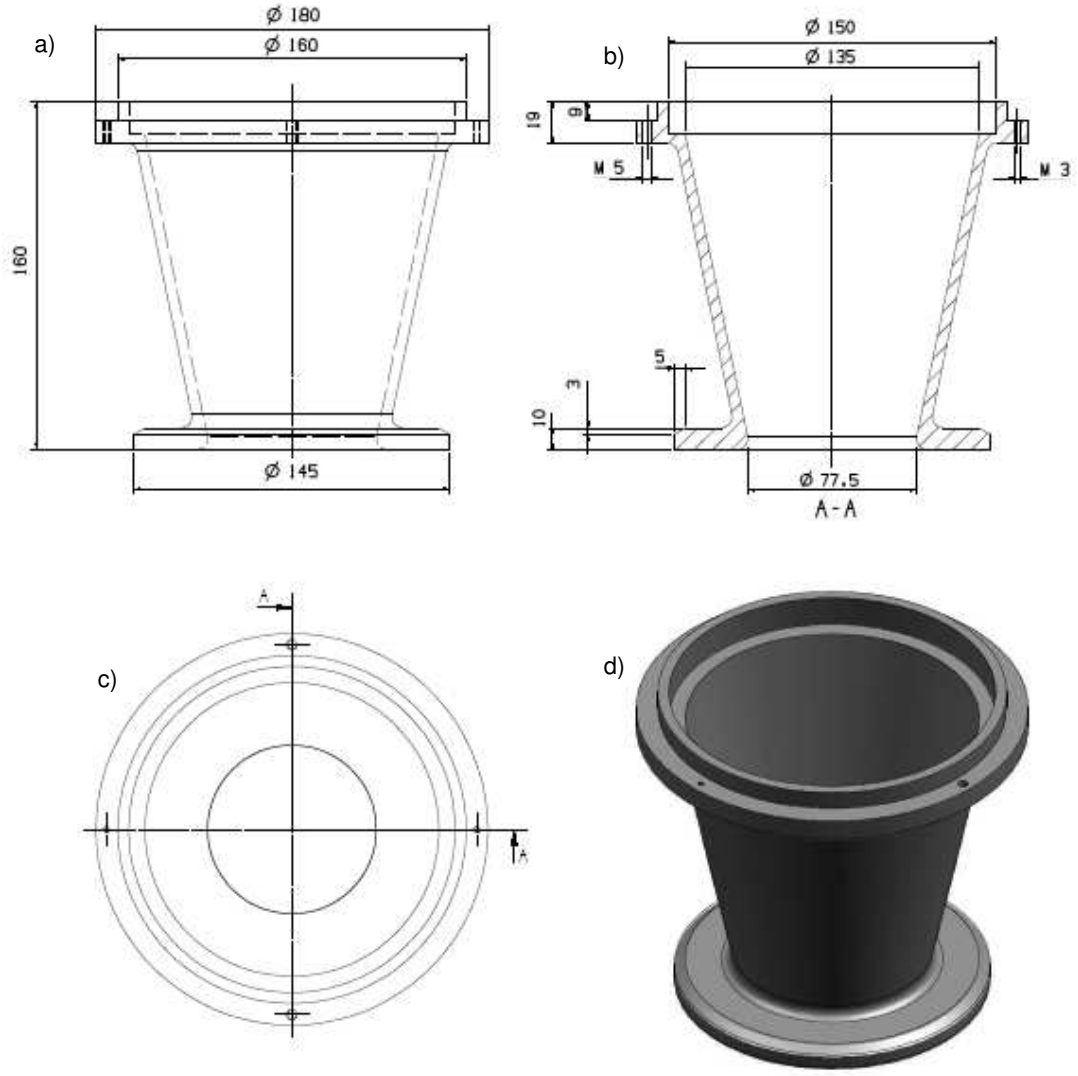


Figura 3.4 Base Cônica do Leito Fluidizado tipo Wurster – a) Vista frontal; b) Corte em seção A-A; c) Vista Superior; d) Perspectiva Isométrica.

A placa de distribuição de ar tem 108 mm de diâmetro e possui a configuração de furos mostrada na Figura 3.5.

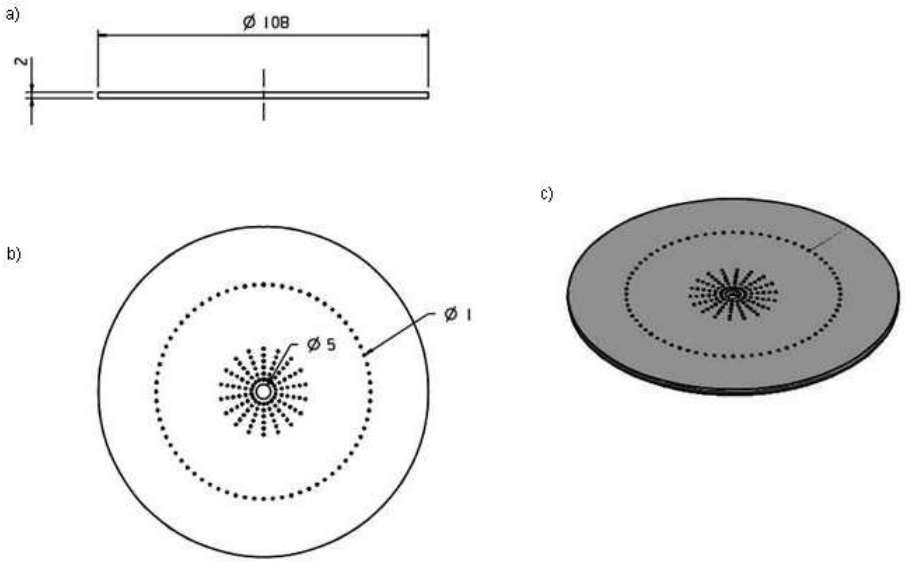


Figura 3.5 Placa de distribuição de ar do Leito Fluidizado tipo Wurster a) Vista frontal; b) Vista Superior; c) Perspectiva Isométrica.

O tubo interno Wurster tem 153,5 mm de altura, 33 mm de diâmetro interno e 2 mm de espessura. Ele é posicionado acima da placa distribuidora de ar, a uma altura fixa de 7 mm.

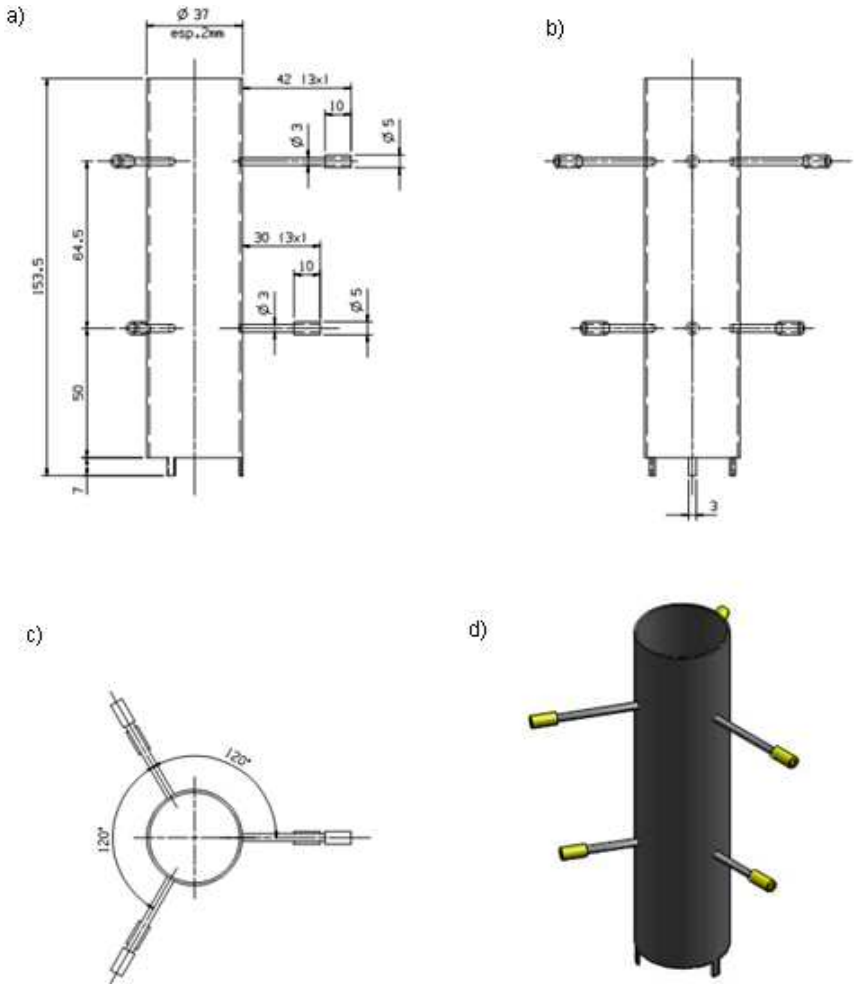


Figura 3.6 Tubo interno do Leito Fluidizado tipo Wurster a) Vista Frontal; b) Vista Lateral Esquerda; c) Vista Superior; d) Perspectiva Isométrica

A Figura 3.7 mostra como a base cônica, a placa de distribuição de ar e o tubo interno são dispostos no leito fluidizado tipo Wurster.

Figura 3.7 Disposição da base cônica, placa de distribuição de ar e tubo interno no leito fluidizado tipo Wurster

A seção cilíndrica, de diâmetro interno 140 mm, que fica acima da base cônica está apresentada na Figura 3.8. Esse cilindro é de vidro com espessura de 5 mm.

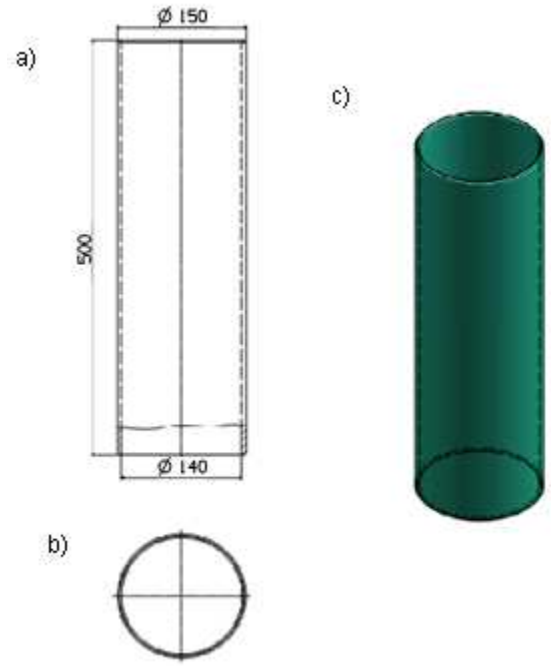


Figura 3.8 Cilindro de vidro do Leito Fluidizado tipo Wurster a) Vista frontal; b) Vista Superior; c) Perspectiva Isométrica.

Na Figura 3.9 está apresentado o bico de atomização com as indicações das entradas e saídas de líquido e ar de atomização. Além disso, está indicada a região de atomização do líquido.

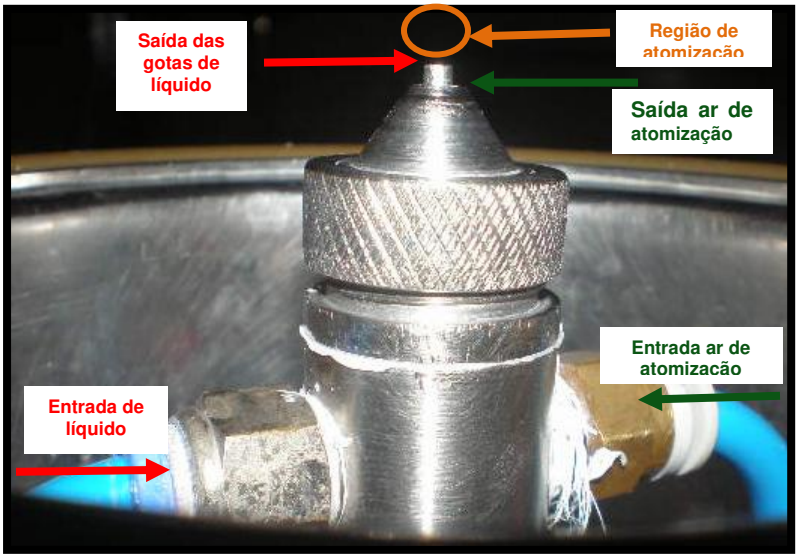


Figura 3.9 Bico de atomização duplofluido de mistura externa

O bico atomizador duplo fluido de mistura externa fica localizado abaixo da placa de distribuição de ar, de modo que o orifício do bico fique encaixado no centro da placa. A Figura 3.10 mostra a disposição do bico atomizador no leito.

Figura 3.10 Disposição do bico atomizador no leito fluidizado tipo Wurster

3.3 Método de Produção de *Pellets*

As etapas do processo de produção encontram-se descritas a seguir.

3.3.1 Malaxagem

A malaxagem é a mistura dos materiais sólidos da formulação com o líquido de granulação.

Primeiramente, os excipientes sólidos e o ativo foram pesados – conforme formulações apresentadas na Tabela 3.2 – em balança semianalítica e misturados em uma batedeira planetária, com exceção do dióxido de silício e do Methocel. O dióxido foi pesado separadamente dos outros sólidos, não sendo adicionado nessa etapa. Já o Methocel foi adicionado da mesma maneira que o líquido de granulação (água destilada), já que foi utilizado em solução aquosa de concentração 0,5%.

Após a mistura dos sólidos, a solução aquosa de Methocel foi adicionada. Em seguida, adicionou-se o líquido de granulação. Tanto a solução de Methocel quanto a água destilada, foram adicionadas de maneira homogênea e com a batedeira ligada.

A quantidade de líquido de granulação foi definida pela observação da consistência da massa. Na realidade, essa consistência foi determinada pela experiência do formulador, adquirida durante os ensaios.

A consistência da massa determina a qualidade do produto de extrusão e, consequentemente, a qualidade do produto da esferonização. Portanto, a quantidade de líquido de granulação foi estabelecida para que a massa apresentasse uma plasticidade que permitisse sua passagem pelos orifícios do extrusor, resultando em cilindros com uma superfície com algumas escamas – ver item 2.3.1.1 – ideal para formar esferas durante a etapa de esferonização

As formulações testadas estão apresentadas na Tabela 3.2. Sendo que a quantidade de líquido de granulação usado nas duas formulações foi de 0,1 mL de água destilada/g de sólido.

Tabela 3.2 Formulações testadas para *pellets* com diclofenaco de sódio como ativo

	% Sólios	
Matéria-Prima	**F1**	**F2**
Diclofenaco de Sódio	28,0%	27,0%
MCC 101	47,0%	42,1%
Mannitol	14,9%	12,9%
PEG 4000	10,0%	12,6%
Methocel	0,1%	0,1%
Croscarmelose	-	5,2%

As formulações testadas são discutidas no item 4.1.

3.3.2 Extrusão

O extrusor foi preparado com uma malha de orifícios de 1,00 mm de diâmetro e a velocidade dos rolos usada foi 50 rpm.

Ao fim dessa etapa foi adicionado ao produto da extrusão o dióxido de silício, auxiliar da esferonização. Para formulação 1 foi utilizado 0,05 g de dióxido de silício/g de extrudado e para formulação 2 foi utilizado 0,03 g de dióxido de silício/g de extrudado. Foram esperados, no mínimo, 3 minutos para que o dióxido de silício agisse absorvendo um pouco da umidade do extrudado. Esse tempo foi estabelecido após testes preliminares que indicaram que, com menos de 3 minutos, o extrudado ainda está muito úmido para seguir para esferonização. O excesso de umidade no extrudado influencia no tempo de esferonização e causa maior perda de massa durante a esferonização, pois a massa fica aderida nas paredes do esferonizador.

3.3.3 Esferonização

A esferonização é a terceira etapa da *peletização*. A carga estabelecida para que o esferonizador fosse operado nas condições descritas neste trabalho foi de, aproximadamente, 600 g. A capacidade máxima do equipamento é 700 g.

A rotação usada no esferonizador foi de (900 ± 10) rpm. O sistema foi mantido em rotação por 2 minutos. Foi observado que esse tempo foi suficiente para se obter *pellets* arredondados, sem que houvesse aglomeração.

A determinação das condições dessa etapa do processo de produção dos *pellets* de diclofenaco de sódio foi importante para que as características do produto final fossem mantidas.

É importante lembrar que as condições de operação do processo de esferonização dependem muito das características do extrudado, ou seja, dependem muito da formulação dos *pellets*, da plasticidade da massa, das características da superfície do extrudado e da umidade desses cilindros.

O produto dessa etapa são *pellets* úmidos.

3.3.4 Secagem

A secagem dos *pellets* úmidos, produto da esferonização, foi realizada em estufa de circulação forçada (Nova Ética, 420-4D, Brasil), pré-aquecida e mantida a 50 ºC. Os *pellets* úmidos foram distribuídos em bandejas de alumínio e colocados na estufa. O tempo de secagem estabelecido foi 36 horas.

3.4 Métodos Relacionados ao Processo de Recobrimento

Neste trabalho foi avaliado o processo de recobrimento e o ganho de massa necessário para se obter *pellets* com o perfil de dissolução desejado.

Ensaios de recobrimento com *pellets* de diclofenaco de sódio foram realizados com a aplicação de dois polímeros comerciais diferentes, o Acryl-Eze® MP e o Advantia® Performance.

A estabilidade dos *pellets* com e sem revestimento também foi analisada

3.4.1 Preparo das Suspensões Poliméricas

Neste item estão os métodos de preparo das suspensões poliméricas utilizadas para o revestimento dos *pellets* produzidos, conforme a orientação do fabricante.

- Acryl-Eze® MP: a suspensão é aquosa com 20% de sólidos. Para garantir uma suspensão homogênea utilizou-se um agitador mecânico. A

suspensão permanecia em agitação por 60 minutos e depois era filtrada em peneira de 250 µm de abertura;

- Advantia® Performance: a suspensão também é aquosa com 20% de sólidos. A suspensão era homogeneizada em um agitador mecânico por 20 minutos e depois era filtrada em uma peneira de 250 µm de abertura;

3.4.2 Avaliação do Recobrimento

A eficiência do processo (η%) e a fração de aglomerados (m_{agl}%) foram os parâmetros de avaliação do processo de recobrimento. Na avaliação do ganho de massa necessário para atingir o perfil de dissolução desejado, o parâmetro considerado foi o ganho de massa real dos *pellets* $(\varphi\%)_{real}$. O ganho de massa real corresponde à quantidade de massa de polímero que realmente aderiu ao *pellet* após o recobrimento.

O ganho de massa teórico $(\varphi\%)_{teórico}$ corresponde ao ganho de massa de polímero calculado sem considerar as perdas durante o processo de recobrimento. O ganho de massa teórico também será um parâmetro muito usado no decorrer deste trabalho.

Esses parâmetros devem ser calculados da seguinte maneira:

$$m_{agl}\% = \frac{m_{agl}}{m_{pr}}.100 \qquad [3.1]$$

$$m_{ip} = m_{pt} - m_{pel} \qquad [3.2]$$

$$(\varphi\%)_{real} = \frac{m_{pr} - m_{ip}}{m_{ip}}.100 \qquad [3.3]$$

$$(\varphi\%)_{teórico} = \frac{m_{susp}.C_{pol}}{m_{ip}}.100 \qquad [3.4]$$

$$\eta\% = \frac{(\varphi\%)_{real}}{(\varphi\%)_{teórico}}.100 \qquad [3.5]$$

Em que :

m_{ip}= massa de *pellets* inicial (g) ;

m_{pt}= massa de *pellets* total antes do recobrimento (g);

m_{pel}= massa de *pellets* perdida devido ao atrito – pó é perdido por elutriação (g);

m_{pr}= massa de *pellets* com recobrimento (g);

m_{susp}= massa de suspensão polimérica aplicada (g);

m_{agl}= massa de aglomerados (g);

C_{pol}= concentração de sólidos da suspensão polimérica (g/g).

Todos os valores foram calculados em base seca e a massa inicial dos *pellets* considera a perda de massa por elutriação que está descrita no item 3.4.3. Essa perda de massa se refere ao tempo que os *pellets* ficam em fluidização no leito antes de receber a suspensão polimérica.

A massa de aglomerados é a massa de *pellets* revestidos retida na peneira de abertura 1,40 mm.

Também foi usado na discussão dos resultados deste trabalho um parâmetro chamado de ganho de camada de polímero de recobrimento. Esse parâmetro mostra a quantidade de polímero de recobrimento por área superficial de *pellet*, que está diretamente ligado ao ganho de massa real dos *pellets*. Portanto, para sua determinação é necessário o diâmetro médio das partículas (d_m, diâmetro de Sauter), a densidade real dos *pellets* (ρ_{real}), a quantidade total de *pellets* antes do recobrimento (m_{ip}) e o ganho de massa real atingido com o recobrimento ($(\varphi\%)_{real}$). A seguir está a descrição detalhada do cálculo desse parâmetro.

$$A_{sm} = \pi(d_m)^2 \qquad [3.6]$$

$$V_m = \frac{4}{3}\pi\left(\frac{d_m}{2}\right)^3 \qquad [3.7]$$

$$m = \rho_{real}.V_m \qquad [3.8]$$

$$A_{esp} = \frac{A_{sm}}{m} \qquad [3.9]$$

$$A_{rec.} = A_{esp.}.m_{ip} \qquad [3.10]$$

$$Ganho\ de\ camada\ de\ polímero = \frac{(\varphi\%)_{real}.m_{ip}.10^{-3}}{A_{rec.}} \qquad \left(\frac{mg}{cm^2}\right) \quad [3.11]$$

Em que:

d_m = diâmetro médio dos *pellets*, diâmetro de Sauter (cm);

A_{sm}= área superficial média de 1 *pellet* (cm²);

V_m= volume médio de 1 *pellet* (cm³);

m = massa média de um *pellet* (g);

A_{esp}= área específica de 1 *pellet* (cm²/g);

A_{rec}= área total a ser recoberta (cm²);

m_{ip}= massa de *pellets* inicial (g).

3.4.3 Recobrimento dos *Pellets* de Diclofenaco de Sódio em Leito Fluidizado Tipo Wurster

As variáveis do processo de recobrimento avaliadas foram: temperatura do ar de entrada e vazão da suspensão. Os polímeros de recobrimento – Acryl-Eze® MP e Advantia® Performance – também foram tratados como parâmetros do processo, para que fosse possível determinar sua influência no processo.

A pressão absoluta do ar de atomização teve um valor fixo de 2,5 bar. Esse valor foi determinado com base em ensaios preliminares, que mostraram que com pressões de atomização menores o spray não era completamente formado, ou seja, gotas maiores de suspensão se formavam fazendo com que ocorresse aglomeração dos *pellets*. Por outro lado, usando uma pressão de atomização maior que 2,5 bar observou-se um grande aumento de saída de pó por elutriação, podendo ter sido

causado pelo atrito, que é maior com o aumento da pressão de atomização, ou pela suspensão aspergida não ter sido aderida suficientemente à partícula. Dewettinck e Huyghebaert (1998) mostraram que quanto maior a pressão de atomização menor é o tamanho da gota formada, porém altas pressões de atomização facilitam a evaporação prematura da suspensão. A evaporação prematura da suspensão dificilmente acontece em leito fluidizado tipo Wurster, pois a suspensão é aspergida muito próxima da partícula.

A vazão do ar de entrada (Q) foi de aproximadamente 0,49 kg/min, valor que representa 1,5 vezes a vazão mínima de fluidização. A vazão mínima de fluidização foi obtida construindo uma curva de queda de pressão por vazão mássica de ar. Essa curva foi construída realizando medidas de vazão crescente de ar de entrada e o correspondente valor de queda de pressão no leito, com auxílio de um manômetro de tubo em U. O processo foi repetido para as medidas de vazão decrescente de ar de entrada. A carga de *pellets* usada para essa análise foi de 350 g com a mesma granulometria usada nos ensaios de recobrimento – Tabela 3.3.

A vazão de ar de 0,49 kg/min foi determinada com base em testes preliminares. A vazão de ar de processo, como visto no item 2.5.1 da revisão bibliográfica, deve ser suficiente para promover uma movimentação cíclica das partículas, ou seja, as partículas sobem pela região central e, após alcançarem a região da fonte e perderem a força, caem pelas laterais na região anular. As partículas recebem o revestimento e devem ser secas durante o percurso de subida, chegando à região da fonte praticamente secas. Se isso não ocorrer, as partículas se aglomeram na região anular, o que impossibilita o recobrimento completo. Assim, com vazões de ar de processo menores que 0,49 kg/min, as partículas chegavam úmidas na região anular, o que implicava no empacotamento do leito e impedia o recobrimento completo dos *pellets*.

A distribuição granulométrica dos *pellets* para o recobrimento está na Tabela 3.3. Essa distribuição foi estabelecida com base na proporção de diâmetros obtida com o processo de produção de *pellets*, visando a um maior aproveitamento dos *pellets* produzidos.

Tabela 3.3 Distribuição granulométrica dos *pellets* de diclofenaco de sódio utilizada no recobrimento

Diâmetro – d (mm)	%	Massa (g)
0,85 < d < 1,00	16	55
1,00 < d < 1,18	62	218
1,18 < d < 1,40	22	77
Total	100	350

Essa distribuição foi mantida em todos os ensaios de recobrimento. Assim, o diâmetro médio (diâmetro de Sauter) das partículas submetidas ao recobrimento foi de 1,10 mm. A área superficial média de um *pellet* é 3,78 mm^2 e o volume médio de um *pellet* é de 0,69 mm^3.

Após a alimentação do leito com os *pellets* – conforme distribuição granulométrica da Tabela 3.3 – foi acionada a alimentação de ar comprimido e do ar de atomização. Depois, ligou-se o indicador de temperatura de saída e o controlador da temperatura de entrada. A temperatura de entrada foi ajustada para o valor desejado e esperou-se até que essa temperatura fosse atingida – neste caso as temperaturas testadas foram 55 e 65ºC. Então se iniciou o recobrimento ligando a bomba peristáltica. Foi verificado que o tempo para o início da aplicação do recobrimento foi de 8 minutos.

Ao fim do recobrimento desligou-se a bomba de alimentação da suspensão e os *pellets* foram deixados em fluidização por 15 minutos para secagem. Durante esse tempo a temperatura do ar de entrada foi mantida na temperatura de operação do recobrimento (55 ou 65ºC). Após essa secagem, os *pellets* foram retirados do leito e pesados.

Para que os parâmetros de recobrimento fossem calculados em base seca, os *pellets* foram deixados em estufa com circulação interna a 50ºC por 72 horas. Foi verificado que não houve mudança na massa dos *pellets* após este tempo de secagem em estufa. Assim, pode-se dizer que os *pellets* já saem secos do leito fluidizado.

Para separar os aglomerados, os *pellets* recobertos foram peneirados utilizando a peneira de abertura 1,40 mm e a massa retida foi pesada.

Percebeu-se que existe uma perda de massa dos *pellets* por elutriação devido ao atrito entre as próprias partículas e entre elas e o leito durante os 8 minutos em que ficam em fluidização no leito, antes de receber a suspensão polimérica. Assim, para verificar essa massa perdida foram realizados 4 testes em que os *pellets* ficaram 8 minutos em fluidização, nas mesmas condições em que foram submetidos antes de receber a suspensão polimérica. Após esses 8 minutos, os *pellets* foram pesados e foi verificada que a quantidade de massa perdida por elutriação foi de (9,7 ± 0,1) g. Essa massa foi descontada da massa inicial dos *pellets* nos cálculos das varáveis de resposta – conforme equação [3.2], item 3.4.2.

3.4.3.1 ***Estudo do Processo de Recobrimento***

As variáveis avaliadas no recobrimento dos *pellets* de diclofenaco de sódio foram: temperatura do ar de entrada (T_{ent}), vazão de injeção da suspensão de recobrimento pela bomba (V_{susp}) e polímero de recobrimento gastrorresitente (P).

Para que fosse possível a análise do processo de recobrimento por meio do produto final, foi elaborado um planejamento fatorial 2^3 em que duas varáveis são quantitativas – temperatura do ar de entrada e a vazão da suspensão – e uma variável é qualitativa – polímero de recobrimento. Esse planejamento fatorial consiste em 8 ensaios, que foram realizados em duplicata (BOX, HUNTER e HUNTER, 1978, HINES *et al.*, 2006). As variáveis de resposta analisadas foram: eficiência de recobrimento (η%) e fração de *pellets* aglomerados (m_{agl}%).

Esse tipo planejamento experimental com variáveis quantitativas e qualitativas também foi usado no trabalho de Kincl, Vrecer e Veber (2004).

O ganho de massa teórico foi de 13% e o que determinou o tempo de aplicação da suspensão foi sua vazão de aplicação.

Na Tabela 3.4 encontram-se os valores das variáveis independentes do planejamento experimental.

Tabela 3.4 Valores das variáveis utilizadas no planejamento experimental para análise do processo de recobrimento dos *pellets* de diclofenaco de sódio

Variáveis	Unidades	Níveis	
		-1	+1
Temperatura do ar de entrada ($T_{ent.}$)	ºC	55	65
Vazão da Supensão ($V_{susp.}$)	g/min	2,5	5,7
Polímero (P)	-	A	B

Polímero: A= Acryl-Eze® MP e B= Advantia® Performance

Foram realizados ensaios preliminares com a finalidade de encontrar condições operacionais adequadas para o processo de recobrimento, estabelecendo limites confiáveis às variáveis de interesse para execução dos experimentos.

O intervalo de trabalho para a variável temperatura do ar de entrada foi baseado nas informações encontradas na literatura (DONIDA; ROCHA e BARTHOLOMEU, 2004; NITZ *et al*., 2009; NITZ e TARANTO, 2006; SILVA e ROCHA, 2004), nas informações fornecidas pelos fabricantes dos polímeros e em testes preliminares.

A faixa operacional da vazão da suspensão foi determinada nos testes preliminares. A vazão máxima foi determinada para a menor temperatura de entrada (55ºC), pois essa seria a condição de operação mais crítica para se trabalhar com vazões mais elevadas. Para o Acryl-Eze® MP a vazão máxima encontrada foi 7,0 g/min e para o Advantia® Performance a vazão máxima foi 5,7 g/min, acima desses valores de vazão a fração de aglomerados era muito alta e não era possível a realização completa do recobrimento – empacotamento do leito. Para que fosse possível a análise estatística do processo de recobrimento, definiu-se uma vazão para o limite superior que permitisse o recobrimento com os dois polímeros estudados, ou seja, 5,7 g/min.

A menor vazão de suspensão foi determinada após alguns ensaios preliminares que mostraram que vazões inferiores a 2,5 g/min causavam eletroestática no leito, não permitindo realizar o processo de recobrimento.

Os dezesseis ensaios, oito ensaios do planejamento fatorial em duplicata, foram realizados de forma aleatória, para que erros experimentais devidos a qualquer variável não controlável não influenciassem a análise estatística dos resultados. A Tabela 3.5

representa a matriz de experimentos com as indicações das variáveis de resposta – η%:eficiência de recobrimento; m_{agl}%: porcentagem de *pellets* aglomerados.

Tabela 3.5 Matriz de experimentos do processo de recobrimento de *pellets* de diclofenaco de sódio

Ensaios	Tent. (ºC)	Vsusp. (g/min)	P	η%	m_{agl}%
1	-1	+1	+1	η1	$m_{agl}1$
2	+1	+1	+1	η2	$m_{agl}2$
3	-1	-1	+1	η3	$m_{agl}3$
4	+1	-1	+1	η4	$m_{agl}4$
5	-1	+1	-1	η5	$m_{agl}5$
6	+1	+1	-1	η6	$m_{agl}6$
7	-1	-1	-1	η7	$m_{agl}7$
8	+1	-1	-1	η8	$m_{agl}8$
9	-1	+1	+1	η9	$m_{agl}9$
10	+1	+1	+1	η10	$m_{agl}10$
11	-1	-1	+1	η11	$m_{agl}11$
12	+1	-1	+1	η12	$m_{agl}12$
13	-1	+1	-1	η13	$m_{agl}13$
14	+1	+1	-1	η14	$m_{agl}14$
15	-1	-1	-1	η15	$m_{agl}15$
16	+1	-1	-1	η16	$m_{agl}16$

A análise estatística dos resultados foi realizada utilizado o aplicativo *Statistica® v.8.*

3.4.3.2 ***Determinação do Ganho de Massa para Pellets de Diclofenaco de Sódio***

Os fabricantes dos polímeros sugeriram uma faixa de ganho de massa para atingir o perfil de dissolução desejado – Acryl-Eze® entre 10 e 30% e Advantia® Performance entre 8 e 12%. Essas faixas não são específicas para multiparticulados. Assim, o objetivo dessa etapa foi verificar o mínimo ganho de massa para que o perfil de dissolução desejado fosse alcançado.

Para a determinação do ganho de massa, as variáveis do processo foram fixadas em:

- Temperatura de entrada (Tent): 55ºC;
- Vazão da suspensão (Vsusp): 5,7 g/min;
- Vazão do ar do processo: 0,49 kg/min;
- Pressão absoluta do ar de atomização: 2,5 bar.

Esses valores de temperatura de entrada e vazão de suspensão foram determinados com base em ensaios preliminares. Essa condição proporcionou uma fácil operação do leito, as eficiências alcançadas foram altas e a fração de aglomerados baixa.

Foram realizados ensaios de recobrimento com ganhos de massa teóricos diferentes, até que se determinou o ganho de massa mínimo suficiente para atingir o perfil de dissolução gastrorresistente para cada polímero. Os ganhos de massa testados estão relacionados na Tabela 3.6.

Tabela 3.6 Análise do Ganho de Massa dos *Pellets* de Dilofenaco de Sódio com Acryl-Eze® MP e Advantia® Performance

Ensaios	Polímero de Recobrimento	$(\varphi\%)_{teórico}$
1	A	8
2	A	9
3	A	10
4	B	7
5	B	8
6	B	9

Polímero: A= Acryl-Eze® MP e B= Advantia® Performance

3.5 Análises dos Polímeros de Recobrimento

3.5.1 Reologia

3.5.1.1 *Materiais*

A reologia das suspensões foi realizada no reômetro capilar do laboratório de Fluidodinâmica e Secagem da Faculdade de Engenharia Química da UNICAMP.

3.5.1.2 *Método*

O comportamento reológico dessas suspensões foi determinado por meio da curva pseudo-reológica, que avalia a reologia pela medição de diferentes vazões mássicas de suspensão em um capilar de comprimento conhecido, para diferentes valores de queda de pressão de escoamento em regime laminar.

Como visto no item 2.6.3.1 o modelo da lei da potência – Equação [3.12] – é um dos modelos mais simples propostos para fluidos não-newtonianos. Além disso, sabe-se que a maioria das suspensões poliméricas são pseudoplásticos ou dilatantes.

$$\tau = m\gamma^n \qquad [3.12]$$

Para n =1 o fluido é Newtoniano e para n≠1 o comportamento do fluido é *Power-Law*, que segue a equação [3.12]. Sendo que quando n >1 o fluido é classificado como dilatante, e quando n <1 é classificado como pseudoplástico. O parâmetro reológico m é o índice de consistência.

A curva pseudo-reológica foi construída de acordo com a Equação [3.13].

$$\ln(\tau) = \ln(K) + n'\ln(\gamma) \qquad [3.13]$$

A tensão de cisalhamento τ foi determinada pela equação [3.14] e a equação [3.15] determina a pseudo-taxa de deformação γ.

$$\tau = \frac{d_c \Delta P}{4L} \qquad [3.14]$$

$$\gamma = \frac{8v}{d_{cap}} \qquad [3.15]$$

Em que:

d_{cap}= diâmetro do tubo capilar (m);

ΔP= queda de pressão (Pa);

L= comprimento do tubo capilar (m);

v = velocidade média do fluido no capilar (m/s).

Os parâmetros reológicos do modelo *Power-Law* são obtidos com base nos coeficientes angular e linear da regressão da curva psedoreológica por meio das equações [3.16] e [3.17], chamadas de equações de RABINOWISCHT (BIRD; STEWART e LIGHTFOOT, 1960).

$$n' = n \qquad [3.16]$$

$$K = m\left(\frac{3n+1}{4n}\right)^n \qquad [3.17]$$

Todas as análises foram realizadas em duplicata.

3.5.2 Ângulo de Contato

Essa análise foi realizada para comparar a molhabilidade das duas suspensões poliméricas.

3.5.2.1 ***Materiais***

Para determinar ângulo de contato do sistema *pellet*-suspensão de recobrimento-ar foi utilizado o goniômetro manual da Tentec Contact Angle Meter, USA, instalado no laboratório de Fluidodinâmica e Secagem da Faculdade de Engenharia Química da UNICAMP.

Para realização dessa análise foram necessárias seringas de 5 mL e agulhas para seringas.

3.5.2.2 ***Método***

A gonometria consiste na medição do ângulo de uma gota de suspensão depositada sobre um sólido de superfície lisa. A imagem dessa gota é projetada sobre um anteparo graduado, em que o ângulo de contato é medido. Para determinação do ângulo de contato foram realizadas 40 medidas para cada suspensão polimérica estudada.

O ângulo de contato foi determinado para as suspensões de Acryl-Eze® MP e Advantia® Performance em uma placa de vidro, que foi escolhido por ser um material inerte e com uma alta energia superficial. Não foi possível realizar essa análise em uma superfície plana composta por *pellets* de diclofenaco de sódio, pois os *pellets* têm aproximadamente 40% da sua composição de celulose microcristalina e ela entumece quando em contato com água. Além disso, não foi possível a obtenção de uma superfície plana lisa e homogênea de *pellets*, o que impossibilitou a determinação indireta do ângulo de contato, como realizado no trabalho de Dreu *et al.* (2005). – ver item 2.6.3.2 da revisão bibliográfica.

3.5.3 Tempo de Instantaneização

O tempo de instantaneização é o tempo necessário para a submersão de todas as partículas após serem colocadas sobre a superfície de um líquido.

Essa análise verifica a facilidade de umedecimento dos polímeros estudados em água. Quanto menor o tempo de instantaneização, melhor são as propriedades de instantaneização dos polímeros.

Essa análise foi realizada com o objetivo de se comparar a facilidade de dispersão em água do Acryl-Eze® MP e do Advantia® Performance. Já que os polímeros comerciais estudados são comercializados em pó.

3.5.3.1 ***Materiais***

O equipamento usado na determinação do tempo de instantaneização foi o instantaneizador proposto por Dacanal (2009), localizado no laboratório de Engenharia de Alimentos da UNICAMP. Esse equipamento teve como base o esquema do teste de

umedecimento estático, apresentado no trabalho de Freudig, Hogekamp e Schubert (1999).

O aparelho consiste de um recipiente de 80 cm^3, para o líquido, e um compartimento para a amostra de pó. O compartimento contendo o pó fica localizado acima do recipiente do líquido. Uma lâmina separa os dois compartimentos. A Figura 3.11 mostra o equipamento usado.

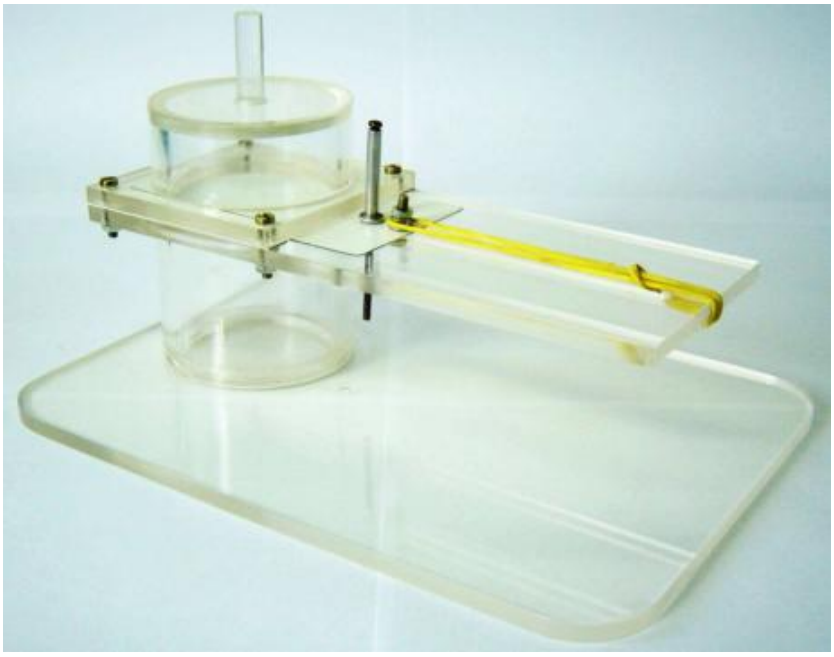


Figura 3.11 Instantaneizador – Laboratório da Faculdade de Engenharia de Alimentos da UNICAMP

3.5.3.2 *Método*

A determinação do tempo de instantaneização foi realizada da seguinte maneira:

- Completou-se com 80 mL de água o recipiente do líquido;
- Tampou-se o recipiente com a lâmina e colocou-se 4 g de pó sobre a lâmina;
- Garantiu-se que todo o pó fosse distribuído uniformemente pela superfície;
- Deslocou-se rapidamente a lâmina, para que todo o pó entrasse em contato com a água ao mesmo tempo;

- Acionou-se um cronômetro no momento em que o pó entrou em contato com o líquido;
- O teste foi finalizado quando ocorreu a imersão completa da camada de partículas ou a formação de uma camada estável de sobrenadante.

Essa análise foi realizada em triplicata.

3.6 Análises Quantitativas e Qualitativas dos *Pellets* Produzidos

Neste item são apresentadas as análises de caracterização dos *pellets* produzidos, recobertos ou não.

3.6.1 Determinação do Teor de Diclofenaco de Sódio nos *Pellets*

A quantificação do teor determina a porcentagem real do ativo no *pellet*.

O valor real do teor de ativo no *pellet* também é importante para determinação do perfil de liberação, já que indica qual é o máximo de ativo que estará disponível para liberação. Além disso, nas amostras da estabilidade, o teor é mais um indicador da degradação dos *pellets*, pois a diminuição do teor pode indicar que o ativo está sendo liberado, degradado e/ou o *pellet* está adquirindo umidade durante o armazenamento.

3.6.1.1 ***Materiais***

O principal equipamento para quantificação do teor é o espectrofotômetro UV/VIS. Neste trabalho o espectrofotômetro UV/VIS usado é da Varian, modelo Cary IE (USA).

Para essa análise também foram necessárias a utilização de balança analítica (Shimadzu do Brasil Comércio LTDA., AY220, Brasil), balões volumétricos de 100 mL, almofariz e pistilo, banho de ultrassom (UNIQUE, UltraSonic Cleaner, Brasil), seringas de 10 mL e filtros para seringas (Sartorius, 0,45 µm).

A solução utilizada para determinação do teor foi metanol:água (70:30).

3.6.1.2 ***Método***

O método utilizado para realização dessa análise foi baseado na Farmacopeia Americana (USP XXXII, 2009). As análises foram realizadas em duplicata ou triplicata.

Para quantificação do teor de diclofenaco de sódio, aproximadamente 200 mg de *pellets* foram macerados com auxílio de almofariz e pistilo até pó.

Desses 200 mg de microgânulos macerados, 10 mg foram pesados em balança analítica e transferidos quantitativamente para um balão de 100 mL.

Após a transferência dos *pellets* macerados para o balão de 100 mL, adicionaram-se, aproximadamente, 50 mL de solução metanol:água (70:30). O balão foi submetido a banho de ultrassom por 6 minutos, para que o diclofenaco de sódio existente nos *pellets* fosse completamente dissolvido na solução. Só depois de passar pelo ultrassom que o volume do balão foi completado com a solução metanol:água (70:30).

Antes da leitura em espectrofotômetro, a solução contida no balão foi homogeneizada e filtrada em um filtro para amostra em seringa (Sartorius, 0,45 µm). A leitura da solução filtrada foi realizada em comprimento de onda de 281 nm no espectrofotômetro UV/VIS.

Para se obter o valor do teor do diclofenaco de sódio dos *pellets*, a leitura foi confrontada com uma curva calibração previamente preparada com a mesma solução metanol:água (70:30) (ANEXO1).

O valor do comprimento de onda de 281 nm para leitura das amostras foi obtido após a análise de varredura, realizada no mesmo espectrofotômetro com uma solução padrão (ANEXO 2).

3.6.2 Testes de Dissolução – Avaliação da Gastrorresistência dos *Pellets* de Diclofenaco de Sódio

Os testes de dissolução foram baseados na Farmacopéia Americana (USP XXXII, 2009) e caracterizam a análise *in vitro* do comportamento dos microgrânulos no trato gastroinstetinal.

3.6.2.1 ***Materiais***

Os principais equipamentos utilizados nessa análise foram: dissolutores Nova Ética, modelo 299 (Brasil), com os aparatos 1(cesto) e 2 (pá) – Figura 3.12 – e espectrofotômetro UV/VIS Varian, modelo Cary IE (USA).

Figura 3.12 Dissolutor Nova Ética, modelo 299 (Brasil), e Aparatos 1(cesto) (Laboratório da Escola de Engenharia Mauá)

Para essa análise, também foi necessário o uso de balança analítica (Shimadzu do Brasil Comércio LTDA., AY220, Brasil), cubetas de quartzo, seringas de 10 mL e filtro para amostra em seringa (Sartorius, 0,45 µm).

As soluções usadas foram: HCl 0,1 N, Tampão pH 6,8 e NaOH 5 N.

3.6.2.2 ***Método***

Para verificar a gastrorresistência, os *pellets* de diclofenaco de sódio primeiro entram em contato com o meio ácido – simulando ao meio estomacal – e depois com o meio tamponado com pH = 6,8 – simulando o meio encontrado no intestino.

Para a determinação do perfil de dissolução, aproximadamente 200 mg de *pellets* foram pesados em balança analítica e transferidos para o aparato 1(cesto). Esses *pellets* foram imersos em uma cuba contendo 900 mL de uma solução HCl 0,1 N por 2 horas. Depois dessas 2 horas, o cesto com os *pellets* foi retirado dessa cuba com

meio ácido e transferido para outra cuba contendo 900 mL de uma solução tampão pH 6,8. O aparato contendo os *pellets* foi mantido em uma rotação de 100 rpm e a temperatura das cubas foi mantida em 37 ºC.

As alíquotas foram retiradas das cubas com auxílio de seringa, e antes de serem lidas em espectrofotômetro, foram filtradas em um filtro para amostra em seringa (Sartorius, 0,45 µm). A leitura da solução filtrada foi realizada em comprimento de onda de 276 nm em espectrofotômetro UV/VIS, conforme estabelecido pela Farmacopeia Americana (USP XXXII, 2009).

Apenas uma amostra é retirada da cuba contendo meio ácido. Essa amostra é retirada ao fim das duas horas de dissolução e depois de os *pellets* serem transferidos para a cuba contendo meio tamponado. Antes de ser retirada essa amostra, foram adicionados 20 mL de solução NaOH 5 N na cuba contendo a solução de HCl 0,1 N.

As amostras da cuba contendo meio tamponado foram retiradas, com auxílio de seringa, com 15 minutos e depois a cada 30 minutos, até que a dissolução máxima do ativo fosse alcançada. Sempre que foram retiradas amostras da cuba com meio tamponado, adicionou-se o mesmo volume de solução tampão pH 6,8.

Para obtenção das porcentagens de ativo liberadas nos meios de dissolução foram necessários o valor do teor dos *pellets* e as curvas de calibração previamente preparadas com as soluções de HCl 0,1 N:NaOH 5 N (900:20) e tampão pH 6,8 (ANEXOS 3 e 4).

A solução tampão pH 6,8 foi obtida dissolvendo 76 g de fosfato tribásico dodecahidratado em 1000 mL de água destilada e misturando essa solução a 3000 mL de solução HCl 0,1 N. Depois de homogeneizada, ajustou-se o pH para 6,8 com auxílio de solução NaOH 2 N ou HCl 2 N.

Para comparação de resultados, foram feitos testes de dissolução de amostras de *pellets* somente no meio tampão pH 6,8, ou seja, sem passar pelas 2 horas de liberação em ácido.

Para que uma forma farmacêutica seja considerada gastrorresistente a liberação do ativo deve ser de no máximo 10 % após 2 horas de exposição ao meio ácido e de no mínimo 75 % após 45 minutos de exposição ao meio tampão pH 6,8. Formas farmacêuticas que não estejam dentro das especificações não podem ser consideradas gastrorresistentes (USP XXXII, 2009).

3.6.3 Estabilidade Acelerada

De acordo com o Guia para Realização de Estudos de Estabilidade, publicado na Resolução - RE nº. 560 de 2 de abril de 2002 da ANVISA – o estudo de estabilidade acelerada foi realizado mantendo as amostras à temperatura de 40 ± 2 °C e umidade relativa (UR) 75 ± 5%. Os testes tiveram duração de seis meses, com análises comparativas em 30, 60, 90, e 180 dias. Caso seja comprovada a estabilidade, o prazo de validade do produto é estabelecido em 24 meses. É necessária posterior comprovação do resultado pelo teste de estabilidade de longa duração.

3.6.3.1 ***Materiais***

Para este teste foi usada estufa FANEM, Orion ® 515 (Brasil).

Para manter a umidade relativa em 75 ± 5%, as amostras foram colocas em recipientes fechados dentro de um dessecador com solução de NaCl saturada no fundo.

3.6.3.2 ***Método***

Foi testada a estabilidade dos *pellets* de diclofenaco de sódio com e sem recobrimento. Os *pellets* com recobrimento testados foram recobertos com Acryl-Eze® MP e com Advantia® Performance.

Foram utilizados nessa etapa os *pellets* revestidos na determinação do ganho de massa (item 3.4.3.2) que atingiram o perfil gastrorresistente desejado. Além desses *pellets*, também foram testados *pellets* recobertos com ganhos de massa de aproximadamente 20%. Esses *pellets* foram revestidos nas mesmas condições de operação do item 3.4.3.2.

A Tabela 3.7 mostra os testes de estabilidade realizados.

Tabela 3.7 Análise da estabilidade dos *pellets* de diclofenco de sódio recobertos

Teste	P	$(\varphi\%)_{real}$
1	A	19,1
2	A	18,7
3	A	8,8
4	A	9,7
5	B	20,2
6	B	20,3
7	B	9,3
8	B	8,6
9	Sem rec.	0

Polímero: A= Acryl-Eze® MP e B= Advantia® Performance

Os *pellets* com ganho de massa de aproximadamente 20% foram testados para que fosse possível a comparação da estabilidade dos *pellets* com ganho de massa mínimo com a estabilidade de *pellets* com quase o dobro de ganho de massa.

A estabilidade dos *pellets* foi verificada por meio de testes de quantificação do teor e dissolução. Todos os testes foram realizados em duplicata.

3.6.4 Análises Físicas dos *Pellets*

As análises físicas dos *pellets* estão descritas nos itens a seguir. Essas análises foram importantes para caracterização dos *pellets*, principalmente para realização do recobrimento. Além disso, foram importantes na discussão dos resultados.

3.6.4.1 ***Granulometria***

Após a última etapa de produção dos *pellets* – secagem – foi realizada uma classificação dos grânulos produzidos de acordo com seu diâmetro. Isso é necessário pela importância de se obter *pellets* com uma faixa estreita de diâmetros tanto para que seja possível um recobrimento uniforme das partículas, como para facilitar o preenchimento das cápsulas.

No caso do recobrimento em leito fluidizado, *pellets* com uma variedade muito grande de diâmetro resultam em *pellets* com diferentes ganhos de massa ao final do processo de recobrimento, podendo fazer com que o perfil de liberação desejado não seja reprodutível.

3.6.4.1.1 Materiais

Para realização das análises granulométricas utilizaram-se peneiras padronizadas da série Tyler e um vibrador de peneiras da marca Abronzinox (Brasil).

Para granulometria dos *pellets* secos e sem recobrimento utilizaram-se tamises de abertura 1,40, 1,18, 1,00 e 0,85 mm e vibrador de peneiras.

Para a pesagem dos *pellets* foi utilizada balança semi-analítica (Micronal B2000, Brasil).

3.6.4.1.2 Método

Para a análise granulométrica foi determinado um tempo de vibração de 15 minutos a uma frequência de 15 Hz. A carga de *pellets* foi de aproximadamente 250 g.

Após o término dos 15 minutos de vibração, a massa de *pellets* retida em cada peneira foi pesada em balança semi-analítica.

3.6.4.2 ***Densidade real (ρ_{real})***

O equipamento utilizado foi o Picnômetro a Gás Hélio, modelo AccuPyc 1330 (USA), instalado no Laboratório de Caracterização do Departamento de Termofluidodinâmica, da Faculdade de Engenharia Química da UNICAMP.

A densidade real das partículas, definida como a razão entre a massa da partícula e o volume que a estrutura da mesma ocupa excluindo os poros do sólido, foi realizada por picnometria a gás Hélio.

Foram realizadas 10 corridas para determinação da densidade real dos *pellets*.

3.6.4.3 ***Esfericidade***

A esfericidade das partículas foi determinada pelo método de Peçanha e Massarani (1986), que a define como a razão entre o maior diâmetro inscrito e o menor diâmetro circunscrito na área projetada da partícula em um plano estável, Equação [3.18].

A esfericidade dos *pellets* foi determinada por meio da Microcospia Eletrônica de varredura, LEO modelo 440i (Inglaterra), com aumento de 32 vezes. Foram realizadas medidas de 24 partículas aleatórias, sendo considerado o valor da esfericidade média obtida. O número de partículas foi determinado com base no desvio padrão obtido. O equipamento fica localizado no Laboratório de Recursos Analíticos e de Calibração da Faculdade de Engenharia Química da UNICAMP.

$$Esfericidade = \frac{d_{ic}}{d_{cc}} \qquad [3.18]$$

Em que:

d_{ic}= diâmetro inscrito;

d_{cc}= diâmetro circunscrito.

3.6.4.4 ***Análise de Imagem - Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)***

A análise de imagem da superfície dos *pellets* foi importante para verificação da qualidade do filme de recobrimento e da morfologia dos *pellets*, e para caracterização da superfície desses *pellets*. As amostras analisadas foram escolhidas aleatoriamente.

Essa análise foi realizada por microscopia eletrônica de varredura (MEV). Esse equipamento fornece informações estruturais e químicas de diversas amostras.

A metalização das amostras foi feita com ouro e espessura de 10 a 15 μm. O material foi fixo em fita de carbono dupla-face e disposto em "*stub*" de alumínio.

O equipamento pertence ao Laboratório de Recursos Analíticos e de Calibração da Faculdade de Engenharia Química da UNICAMP, marca LEO modelo 440i (Inglaterra).

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 Formulações de *Pellets* de Diclofenaco de Sódio

Na fase de desenvolvimento dos *pellets* de diclofenaco de sódio foram estudadas formulações que têm como massa-base o ativo (diclofenaco de sódio), como diluente principal a celulose microcristalina – MCC 101 – e dois ligantes.

Essa massa base foi determinada após experimentos preliminares.

O objetivo dessa fase do projeto foi desenvolver uma formulação que apresentasse facilidade de produção e verificar a necessidade de aplicação de um revestimento polimérico. Para verificar a necessidade desse recobrimento foram realizadas análises de quantificação do teor e dissolução.

4.1.1 Formulação 1

A formulação 1 (Tabela 4.1) contém como ligantes o PEG 4000 e o Methocel. O Methocel foi adicionado em solução aquosa de concentração 0,5 % de sólidos. Essa formulação tem mais um diluente, o d-mannitol. O líquido de granulação usado foi água, e a quantidade utilizada foi de aproximadamente 0,1 mL de água/g de sólido. Dióxido de silício foi utilizado como auxiliar de esferonização. A quantidade usada foi de 0,05 g de dióxido de silício/g de extrudado. O dióxido de silício não foi colocado como parte da formulação, pois é acrescentado apenas sobre o extrudado e quase todo dióxido é perdido por elutriação durante o processo de esferonização.

Tabela 4.1 Formulação 1

Matéria-Prima	% Sólidos
Diclofenaco de Sódio	28,0
MCC 101	47,0
Mannitol	14,9
PEG 4000	10,0
Methocel	0,1

Depois da determinação adequada da quantidade de líquido de granulação e do dióxido de silício, essa formulação não apresentou dificuldades na produção de *pellets* por extrusão/esferonização.

A distribuição granulométrica dos *pellets* obtidos a partir da formulação 1 (Figura 4.1) foi realizada com as peneiras de abertura de 1,40, 1,18, 1,00 e 0,85 mm.

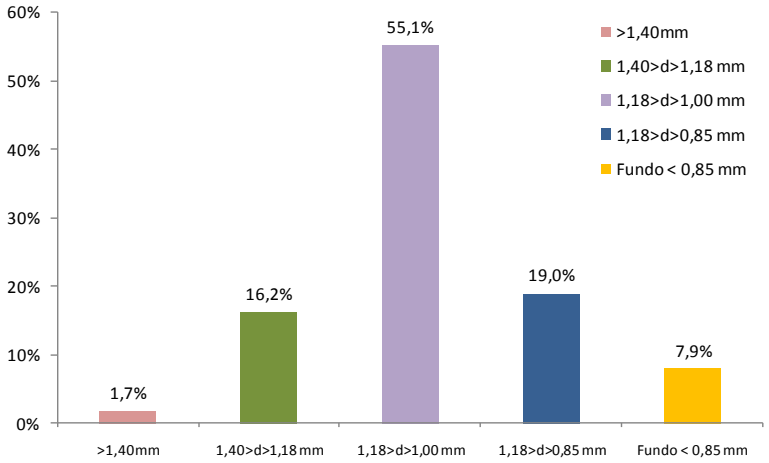


Figura 4.1 Distribuição Granulométrica Percentual da Formulação 1

A granulometria dessa formulação apresentou uma faixa estreita de diâmetros – 90,3% dos *pellets* têm diâmetro entre 1,40 e 0,85 mm – o que facilita o aproveitamento dos *pellets* produzidos para aplicação do revestimento.

Com uma amostra de *pellets* retidos na peneira de 18 mesh (diâmetro entre 1,18 e 1,00 mm), foram realizados os testes de quantificação e dissolução.

A quantificação do teor de diclofenaco de sódio foi realizada em duplicata. Os resultados estão na Tabela 4.2.

Tabela 4.2 Quantificação do teor de diclofenaco de sódio – *pellets* da formulação 1

Amostra	% Diclofenaco de Sódio
Amostra1	25,1
Amostra2	25,3
Média	25,2
Erro Médio	0,1

O teor médio de diclofenaco de sódio da formulação 1 foi de 25,2%. O valor esperado era de 28,0%, como mostrado na Tabela 4.1. Essa diferença pode ser explicada pela umidade adquirida pelos *pellets* durante o armazenamento e pela eventual perda de diclofenaco de sódio durante a produção dos *pellets*, já que o diclofenaco de sódio é um pó muito fino. O erro médio, que é a média das diferenças dos valores da duplicata em relação ao valor médio, foi de 0,1%, o que mostra uma boa reprodutibilidade do método.

Os testes de dissolução foram realizados em meio tamponado e com troca de meio. Os perfis de dissolução encontrados estão apresentados na Figura 4.2 e na Figura 4.3. Esses testes foram realizados em duplicata.

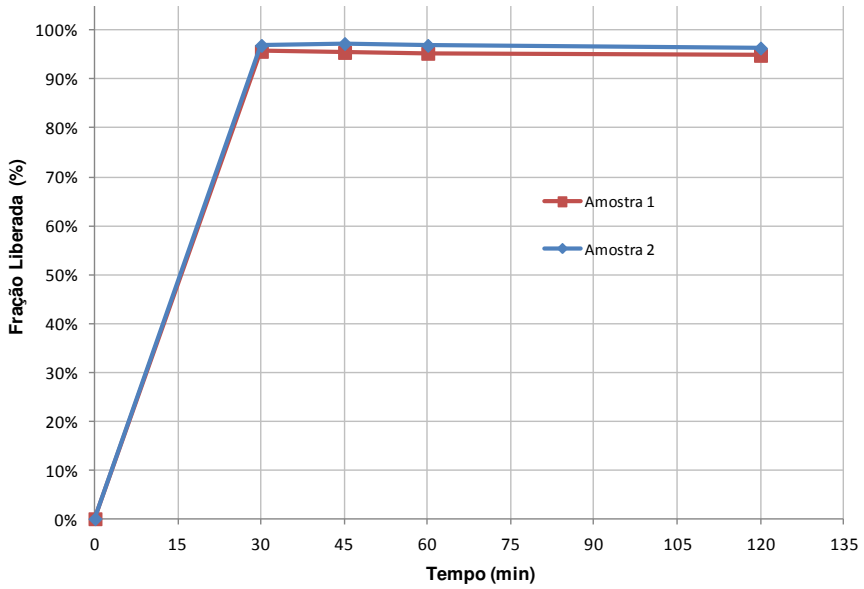


Figura 4.2 Curva de dissolução dos *pellets* de diclofenaco de sódio em meio tampão pH 6,8 – Formulação 1

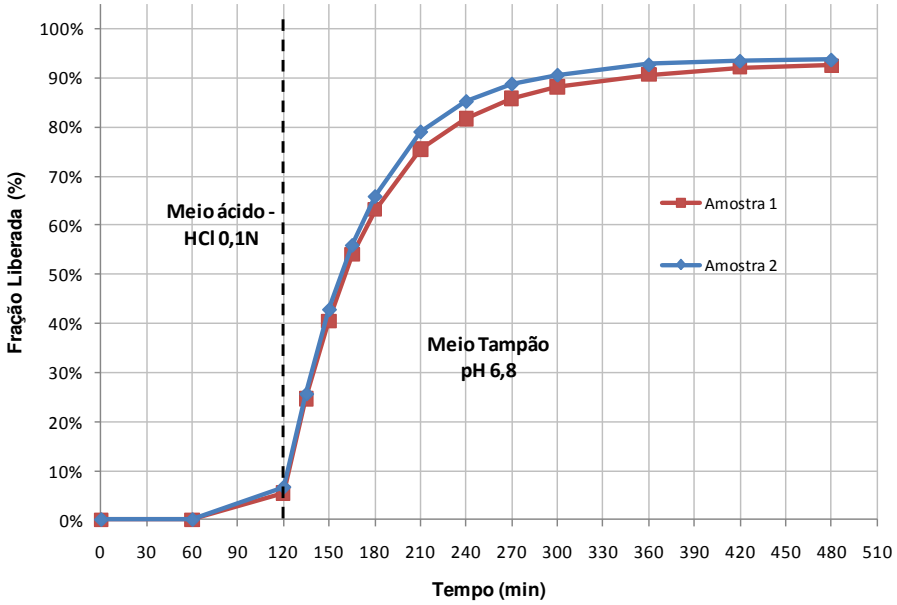


Figura 4.3 Curva de dissolução dos *pellets* de diclofenaco de sódio com troca de meio – Formulação 1

Analisando as curvas de liberação das duplicatas na Figura 4.2 e na Figura 4.3, observa-se a reprodutibilidade do método adotado.

No gráfico de liberação com troca de meios, apresentado na Figura 4.3, os primeiros 120 minutos representam a liberação em meio ácido e o restante do tempo a liberação em meio tampão pH 6,8.

A análise de dissolução dos *pellets* mostra que, quando disposto diretamente no meio tamponado – Figura 4.2 – em média 96,3% do ativo foram liberados nos primeiros 30 minutos, com erro médio de 0,6%. Porém, quando a dissolução foi feita com troca de meios – Figura 4.3 – no meio ácido foram liberados em média 6,0% de ativo com erro médio de 0,6%, e no meio tampão pH 6,8 a liberação nos primeiros 45 minutos foi em média de 55,0% com erro médio de 0,9%. A baixa liberação no meio ácido já era esperada pelo fato do diclofenaco de sódio ter baixa solubilidade em pH ácido, como Kincl, Vrecer e Veber (2004) concluíram em seu trabalho sobre os fatores que influenciam a liberação do diclofenaco de sódio contido em uma forma farmacêutica de

liberação modificada – ver item 2.4.1.1 da Revisão Bibliográfica. Devido à liberação após a mudança para o meio tamponado ser menor que 75% (conforme USP XXXII, 2009) os *pellets* dessa formulação não são classificados como gastrorresistentes.

Quando os *pellets* da formulação 1 foram expostos diretamente ao meio tamponado – Figura 4.2 – a liberação aconteceu nos primeiros 30 minutos, mas quando os *pellets* passaram pelo meio ácido e depois foram para o meio tamponado – Figura 4.3 – a liberação só chegou aos 90% com aproximadamente 4 horas de dissolução em meio tampão pH 6,8. Esse retardamento da liberação do ativo no meio tamponado, depois da passagem pelo meio ácido, pode ser consequência da própria composição do *pellet* e/ou pela interação dos *pellets* com o meio ácido. O estudo realizado por Palomo; Ballesteros e Frutos (1999), discutido no item 2.4.1.1 da revisão bibliográfica, apresenta uma discussão sobre a diminuição da solubilidade do diclofenaco de sódio depois de ter sua molécula alterada pela exposição ao meio ácido. Os resultados encontrados na dissolução dos *pellets* sem recobrimento da formulação 1 indicam que essa alteração na molécula, e consequente diminuição de solubilidade, pode realmente ter acontecido, afetando seu perfil de dissolução no meio tampão pH 6,8.

Com os resultados encontrados na dissolução com troca de meios, pode se dizer também que a molécula de diclofenaco de sódio alterada após a passagem pelo meio ácido foi reconstituída no meio tamponado, porém essa reconstituição levou aproximadamente 4 horas para acontecer. Essa demora fez com que os *pellets* não pudessem ser caracterizados como gastrorresistentes, justificando a procura por uma nova formulação e talvez o estudo do recobrimento desses *pellets*.

4.1.2 Formulação 2

Alguns autores sugeriram que a ação do meio ácido nas moléculas de diclofenaco de sódio acontece apenas na superfície da forma farmacêutica. A baixa solubilidade dessa superfície impede a dissolução e liberação do ativo nesse pH baixo (FINI *et al.*, 1992 apud PALOMO; BALLESTEROS e FRUTOS, 1999). Assim, quando o pH aumenta, essa fina camada pode passar a ser uma barreira para a liberação, pois a liberação só aconteceria após a reconstrução da molécula de diclofenaco de sódio que

estava na superfície. Como na formulação 1 o problema está na liberação no meio tamponado, que apresentou um perfil de dissolução muito lento, se pensou em adicionar a essa formulação um excipiente que desintegrasse o *pellet*, fazendo com que essa camada da superfície modificada pelo meio ácido fosse quebrada ao atingir o meio tamponado e o ativo fosse liberado mais facilmente. Além disso, o desintegrante também auxiliaria caso a composição dos *pellets* estivesse dificultando a liberação no meio tamponado. Foi esse excipiente que diferenciou a formulação 1 da formulação 2.

Assim, a formulação 2 (Tabela 4.3) contém os mesmos excipientes da Formulação 1 mais a Croscarmelose de Sódio, um superdesintengrante. O Methocel foi adicionado em solução aquosa de concentração 0,5 % de sólidos e a quantidade de líquido de granulação usada também foi 0,1 mL de água/g de sólido. Como na formulação 1, o dióxido de silício foi utilizado como auxiliar de esferonização, porém a quantidade usada foi de 0,03 g de dióxido de silício/g de extrudado. Como já explicado anteriormente, o dióxido de silício não foi colocado como parte da formulação por ser adicionado sobre o extrudado e ser quase totalmente perdido por elutriação durante o processo de esferonização.

Tabela 4.3 Formulação 2

Matéria-Prima	% Sólidos
Diclofenaco de Sódio	27,0%
MCC 101	42,1%
Mannitol	12,9%
PEG 4000	12,6%
Methocel	0,1%
Croscarmelose	5,2%

Essa formulação também não apresentou dificuldades na produção por extrusão/esferonização, depois de se determinar a quantidade de água e de dióxido de silício necessária.

A granulometria da formulação 2 foi realizada com as peneiras de abertura de 1,40, 1,18, 1,00 e 0,85 mm (Figura 4.4).

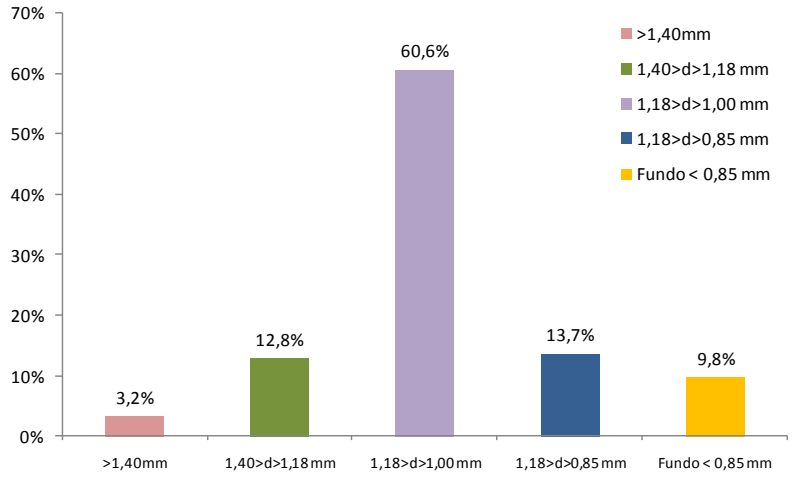


Figura 4.4 Distribuição Granulométrica Percentual da Formulação 2

A distribuição granulométrica dessa formulação teve um resultado parecido com o da formulação 1, 87,1% dos *pellets* tem diâmetro entre 1,40 e 0,85 mm. Essa faixa estreita de diâmetros facilita a escolha da faixa granulométrica e é possível um maior aproveitamento dos *pellets* produzidos para aplicação do revestimento.

Com uma amostra de *pellets* retidos na peneira de 18 mesh (diâmetro entre 1,18 mm e 1,00 mm), foram realizados os testes de quantificação do teor e dissolução.

A quantificação do teor de diclofenaco de sódio foi realizada em duplicata. Os resultados são dados na Tabela 4.4.

Tabela 4.4 Quantificação do teor de diclofenaco de sódio – *pellets* da formulação 2

Amostra	% Diclofenaco de Sódio
Amostra1	25,9
Amostra2	25,6
Média	25,7
Erro Médio	0,2

Os resultados para teor dos *pellets* da formulação 2 da Tabela 4.4, mostra que o teor médio foi de 25,7% de diclofenaco de sódio, o esperado era 27%, como mostrado na Tabela 4.3. Essa diferença já era esperada, já que para formulação 1 também foi

encontrada diferença entre o teor real e o esperado. A explicação é a mesma dada anteriormente, presença de umidade e perda de ativo durante o processo de produção.

O método usado para determinação do teor se mostra reprodutível quando se observam os erros médios encontrados na quantificação do teor dos *pellets* das duas formulações (Tabela 4.2 e Tabela 4.4) – erro médio de 0,1% para formulação 1 e 0,2% para formulação 2.

Os testes de dissolução foram realizados sem e com troca de meios. Os resultados dos testes de dissolução estão apresentados na Figura 4.5 e na Figura 4.6. Esses testes foram realizados em duplicata.

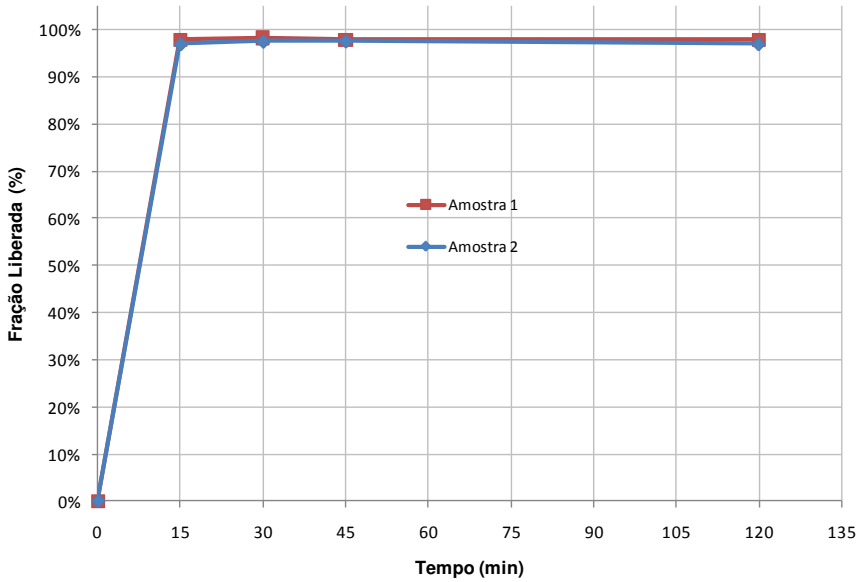


Figura 4.5 Curva de dissolução dos *pellets* de diclofenaco de sódio em meio tampão pH 6,8 – Formulação 2

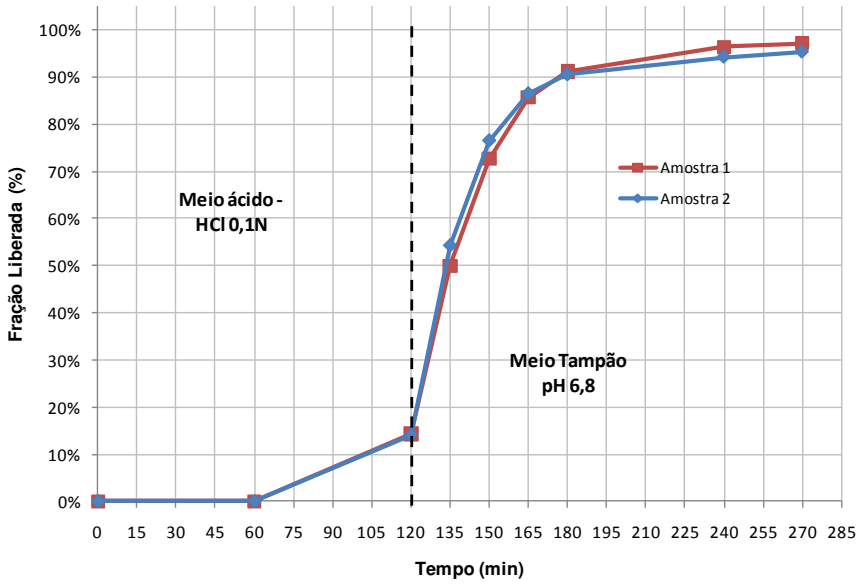


Figura 4.6 Curva de dissolução dos *pellets* de diclofenaco de sódio com troca de meio – Formulação 2

Analisando as curvas de liberação das duplicatas, na Figura 4.5 e na Figura 4.6, observa-se, novamente, a reprodutibilidade do método adotado.

Na Figura 4.6, os primeiros 120 minutos representam o perfil de dissolução quando os *pellets* estão em contato com o meio ácido e o restante do tempo representa o perfil após a troca de meio – meio tamponado.

Da Figura 4.5 tem-se que, em média, 97,5% do ativo contido nos *pellets* foram liberados nos primeiros 15 minutos de exposição direta ao meio tamponado, com erro médio de 0,4%. Esse resultado já era esperado, pois a formulação 1, que não tem o superdesintegrante, teve uma liberação de 96,3% nos primeiros 30 minutos, Figura 4.2.

Quando a dissolução foi feita com troca de meios, Figura 4.6, no meio ácido foram liberados em média 14,2% de ativo, com erro médio de 0,2%, e no meio tampão pH 6,8 a liberação média nos primeiros 45 minutos foi de 86,1%, com erro médio de 0,4%. Como foram liberados mais de 10% no meio ácido, os *pellets* dessa formulação não são gastrorresistentes, conforme USP XXXII (2009).

Essa diferença entre os perfis de dissolução das formulações 1 e 2 - Figura 4.2 e Figura 4.6 – mostra que a adição da croscarmelose fez com que o *pellet* se desintegrasse no meio tamponado mais facilmente e liberasse o diclofenaco de sódio do interior desses *pellets*. Como consequência a liberação no meio tamponado ocorreu mais rapidamente, como era esperado.

Porém, a maior liberação encontrada no meio ácido pela formulação 2 mostra que a adição da croscarmelose talvez tenha feito com que ocorresse uma desintegração de parte da superfície dos *pellets* no meio ácido, fazendo com que a liberação do diclofenaco chegasse a aproximadamente 14% e os *pellets* não pudessem ser caracterizados como gastrorresistentes. É importante observar que, mesmo com um superdesintegrante, o diclofenaco de sódio não tem liberação maior que 15% no meio ácido. Isso é explicado por sua baixa solubilidade nesse meio.

Durante os ensaios de dissolução foi facilmente observada essa baixa solubilidade em meio ácido do diclofenaco de sódio, pois os *pellets* ficam praticamente inteiros durante as duas horas de exposição no meio ácido, tanto na formulação 1 como na 2. Além disso, é também fácil de ser visualizada a desintegração dos *pellets* depois de serem expostos ao meio tamponado. Isso é mais bem observado na formulação 2.

Nenhuma das formulações estudadas, sem recobrimento, se enquadra no perfil gastrorresistente e, para tanto, os *pellets* produzidos devem ser revestidos com polímeros que promovam a gastrorresistência.

As duas formulações apresentaram facilidade de produção e uma estreita distribuição granulométrica. A maior diferença entre as duas formulações é o seu perfil de liberação. Então, observando os perfis de liberação das formulações e sabendo que o polímero que será aplicado no recobrimento tem a incumbência de não permitir a liberação de ativo no meio ácido e que ao entrar em contato com o meio tamponado o ativo deve ser liberado rapidamente, a formulação 2 foi a escolhida para dar continuidade aos estudos de recobrimento e estabilidade.

4.1.2.1 ***Caracterização Física dos Pellets da Formulação 2***

4.1.2.1.1 Densidade Real

A densidade real (ρ_{real}) dos *pellets* da formulação 2 foi de (1,4964 ± 0,0009).10 $^{-3}$ kg/m³. Essa densidade é usada para o cálculo do ganho de camada de polímero.

4.1.2.1.2 Esfericidade

Com base nas medidas de diâmetro circunscrito e o diâmetro inscrito, a esfericidade dos *pellets* foi de (0,90 ± 0,05). O baixo desvio padrão encontrado mostra a reprodutibilidade do método e o valor encontrado para esfericidade mostra que os *pellets* são partículas arredondadas (esfericidade próxima de 1).

4.2 Recobrimento de *Pellets* de Diclofenaco de Sódio

Os *pellets* de diclofenaco produzidos com base na formulação 2 (item 4.1.2) foram escolhidos para dar continuidade aos estudos de recobrimento com os polímeros comerciais de gastrorresistência: Acryl-Eze® MP e Advantia® Performance.

4.2.1 Fluidodinâmica

O comportamento fluidodinâmico dos *pellets* para a carga de 350 g, com distribuição granulométrica especificada na Tabela 3.3, está apresentado na Figura 4.7.

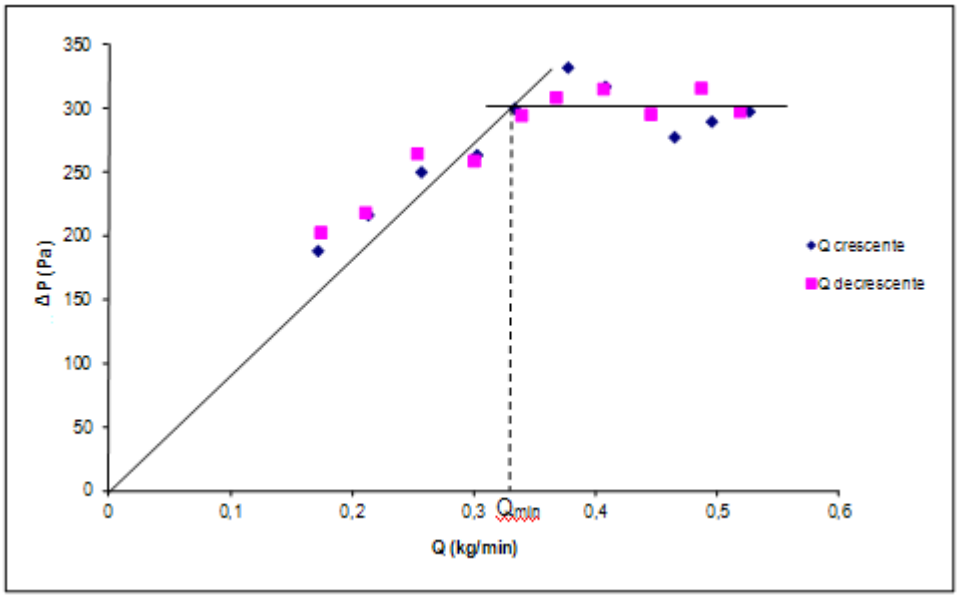


Figura 4.7 Fluidodinâmica Leito Wurster – 350 g de *pellets*

Segundo o gráfico da Figura 4.7 a vazão mínima de fluidização (Q_{min}) foi de aproximadamente 0,33 kg/min. Observa-se que, para a carga analisada, foi encontrado um comportamento semelhante ao do leito fluidizado convencional, conforme descrito em Kunii e Lavenspiel (1991).

Como explicado no item 3.4.3, a vazão de ar do processo de 0,49 kg/min, 1,5 vezes a vazão de mínima fluidização, foi determinada por ensaios preliminares que indicaram que vazões menores de ar de processo faziam com que as partículas chegassem úmidas na região anular, o que implicava no empacotamento do leito e impedia o recobrimento dos *pellets*.

4.2.2 Análise do Processo de Recobrimento

Nesta etapa do trabalho, os ensaios de recobrimento foram realizados com o objetivo de avaliar a influência das varáveis independentes – temperatura de entrada, vazão de suspensão e polímero de recobrimento – no processo de recobrimento.

Na Tabela 4.5 estão representados os parâmetros de avaliação do processo de recobrimento, seus respectivos níveis e os valores das respostas obtidas, conforme

planejamento estatístico adotado (item 3.4.3.1). É importante destacar que esse planejamento usado envolve duas varáveis quantitativas e uma variável qualitativa, esse tipo de planejamento é citado em Box, Hunter e Hunter, 1973.

Nesta etapa, os ensaios tinham como objetivo aplicar 13% de ganho de massa ($(\varphi\%)_{teórico}$) e o ganho de massa real ($(\varphi\%)_{real}$) está apresentado na tabela apenas para facilitar posterior discussão. A análise foi realizada com base na eficiência (η%), que já considera o ganho de massa real.

Tabela 4.5 Resultados dos Ensaios de Recobrimento de *pellets* de diclofenaco de sódio visando a análise do processo.

Ensaios	Tent. (ºC)	Vsusp. (g/min)	P	η%	m_{agl}%	$(\varphi\%)_{real}$
1	-1	+1	+1	92,5	8,0	12,7
2	+1	+1	+1	82,3	2,9	12,9
3	-1	-1	+1	95,4	1,8	13,2
4	+1	-1	+1	92,7	0,0	11,7
5	-1	+1	-1	85,0	0,0	11,4
6	+1	+1	-1	79,3	0,0	10,0
7	-1	-1	-1	80,2	0,0	10,5
8	+1	-1	-1	79,6	0,0	9,8
9	-1	+1	+1	96,0	3,3	14,5
10	+1	+1	+1	78,2	1,0	10,3
11	-1	-1	+1	97,1	1,3	12,9
12	+1	-1	+1	93,3	5,7	12,1
13	-1	+1	-1	94,3	2,1	12,1
14	+1	+1	-1	86,8	0,0	10,0
15	-1	-1	-1	83,7	1,8	11,7
16	+1	-1	-1	86,7	0,0	11,4

Polímero: A= Acryl-Eze® (nível -1) e B= Advantia® Performance (nível +1)

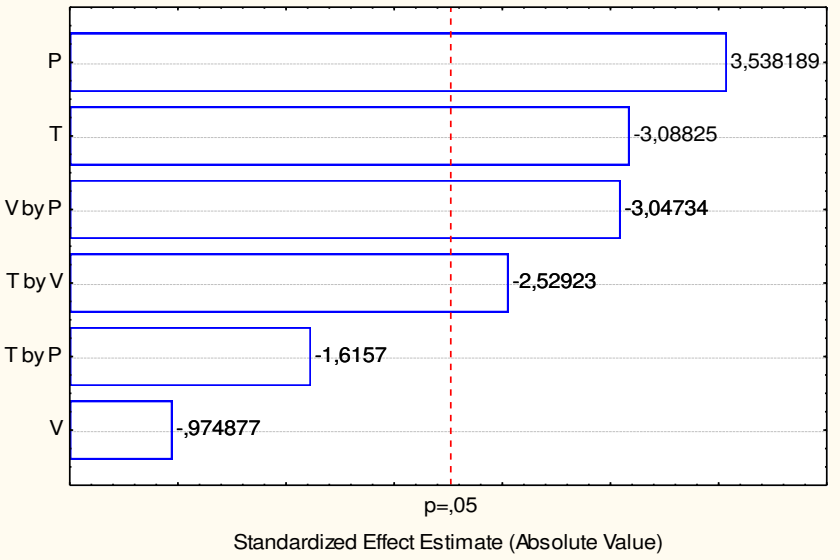
Os cálculos dos parâmetros da Tabela 4.5 estão descritos no item 3.4.2.

Analisando a Tabela 4.5, observa-se que foram obtidas altas eficiências para todos os ensaios de recobrimento, acima de 78,2%, e baixas frações de aglomerados, abaixo de 8%. Isso mostra que os dois polímeros permitiram um bom processo de recobrimento em todas as condições estudadas.

Foi realizada uma análise estatística com os resultados obtidos, com o auxílio do aplicativo Statistica® 8.0. Essa análise avaliou a influência dos fatores e suas combinações no recobrimento dos *pellets* de diclofenaco de sódio.

Para identificar quais variáveis independentes exercem mais influência nas variáveis de resposta consideradas, eficiência do processo (η%) e fração de aglomerados (m_{agl}%), foram avaliados quantitativamente os efeitos estatísticos. Esses efeitos estão representados na Figura 4.8.

A) Eficiência (η%)



B) Fração de Aglomerados (m_{agl}%)

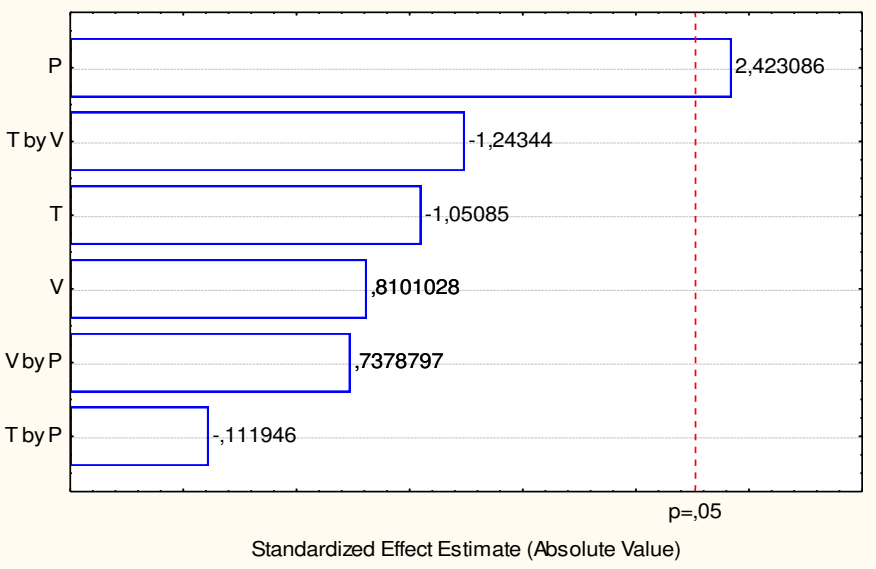


Figura 4.8 Diagrama de Pareto para avaliação da influências das variáveis independentes do processo de recobrimento

Com base na Figura 4.8A observa-se que as variáveis independentes P e T e as combinações entre as variáveis (V e P) e (T e V) exerceram influência significativa na variável resposta eficiência do processo (η%), para um nível de confiança de 95%. O efeito negativo da temperatura (T) indica que os ensaios realizados com temperatura mais baixa se mostraram mais eficientes. Durante o recobrimento é necessário que a suspensão aspergida molhe as partículas e seque sobre elas no mesmo instante. Se a temperatura de entrada fosse muito alta, a suspensão secaria antes mesmo de molhar as partículas e o polímero seria arrastado para fora do leito por elutriação, o que diminuiria a eficiência do processo de recobrimento. Caso a temperatura fosse muito baixa, as partículas permaneceriam úmidas, facilitando a aglomeração.

Como com a menor temperatura a secagem prematura do polímero seria mais difícil de acontecer do que com a temperatura mais elevada, pode-se dizer que o efeito da temperatura de entrada nos resultados estatísticos obtidos para variável eficiência do processo (η%) já era esperado. Porém, é importante destacar que se a menor temperatura escolhida para se trabalhar não fosse suficiente para secar a suspensão

na superfície dos *pellets*, o processo resultaria em grandes massas de aglomerados, o que não aconteceu. Isso pode ser observado na Tabela 4.5 – maior fração de aglomerados foi de 8,0% – e na Figura 4.8B, em que o efeito da variável temperatura não é significativo para um nível de confiança de 95%, quando a variável de resposta é a fração de aglomerados (m_{agl}%).

O efeito também negativo da combinação entre as variáveis temperatura e vazão (T e V) mostra que maiores vazões com menores temperaturas aumentaram a eficiência do processo. Isso mostra mais uma vez que a secagem da suspensão polimérica antes de se depositar na superfície do *pellet* e ser levada por elutriação é evitada quando o processo facilita que os *pellets* sejam molhados.

Outra observação é a grande importância da variável polímero de recobrimento na eficiência do processo. Como esse efeito foi positivo, pode-se dizer que o polímero B (Advantia® Performance) influenciou positivamente a eficiência do processo. Essa influência do polímero de recobrimento também apareceu quando a variável resposta foi fração de aglomerados (m_{agl}%) – Figura 4.8B. Seu efeito positivo, para um nível de confiança de 95%, indica que o polímero B também contribuiu para o aumento da fração de aglomerados no recobrimento (m_{agl}%), o que é indesejável.

Assim, pode-se dizer que o Advantia® Performance favoreceu o aumento da eficiência do processo, mas também contribuiu para a aglomeração desses *pellets*. Isso implica em dizer que o Advantia® Performance aderiu à superfície do *pellet* mais facilmente que o Acryl-Eze® MP, mas sua secagem foi mais difícil. Por outro lado, a fração de aglomerados encontrada nos ensaios foi pequena (máximo 8%).

Uma observação feita durante o processo de recobrimento, que pode ser uma das explicações para maior eficiência alcançada pelo Advantia® Performance, foi a de que o Acryl-Eze® MP sedimenta mais rapidamente quando a suspensão não está em agitação. Apesar das suspensões ficarem em agitação durante todo o processo de recobrimento, essas suspensões são transportadas ao bico aspersor através de uma mangueira – parte da bomba peristáltica – e, obviamente, que durante este percurso não existe agitação. O Acryl-Eze® MP sedimenta durante esse tempo que fica dentro

da mangueira, o que não foi observado para o Advantia® Performance. Esse pó sedimentado acaba não sendo aplicado nos *pellets*, o que contribui para uma eficiência mais baixa.

Para investigar as causas dessa diferença entre os polímeros de recobrimento, foram realizados ensaios de determinação de ângulo de contato, reologia e tempo de instantaneização desses polímeros. Os resultados obtidos nessas análises serão discutidos mais adiante.

Para verificar se o recobrimento aplicado foi suficiente para que os *pellets* atingissem o perfil de gastrorresistência, foram realizado testes de teor e dissolução. Os resultados estão apresentados e discutidos a seguir.

A Tabela 4.6 mostra os resultados da quantificação do teor e as porcentagens de ativo liberadas durante os testes de dissolução dos produtos dos 16 ensaios de recobrimento realizados e dos *pellets* sem recobrimento. Os perfis de dissolução apresentados na Tabela 4.6 foram realizados com troca de meio e os pontos de liberação do teste de dissolução mostrados na tabela são os que determinam a gastrorresistência dos *pellets*.

As análises de quantificação do teor e dissolução foram realizadas em duplicata para todos os ensaios. Para evidenciar a reprodutibilidade do método usado, essa tabela apresenta os valores médios e seus respectivos erros médios.

Tabela 4.6 Quantificação do Teor e Teste de Dissolução dos Ensaios de Recobrimento

Quantificação do Teor			Dissolução			
Ensaio	**Teor Médio (%)**	**Erro Médio (%)**	**Liberação Média em Meio ácido - 120 minutos (%)**	**Erro Médio (%)**	**Liberação Média em Meio Tampão pH 6,8 - 45 minutos (%)**	**Erro Médio (%)**
1	23,9	0,3	2,3	0,6	86	1
2	23	0,3	3	1	91,8	0,6
3	22,5	0,1	2,1	0,3	93	1
4	23,4	0,2	2,3	0,3	91,6	0,5
5	23,8	0,2	3,3	0,1	95,7	0,2
6	24,9	0,1	2,8	0,3	91,9	0,1
7	23,6	0,2	2,4	0,1	91,7	0,3
8	23,8	0,3	2,9	0,3	92,1	0,8
9	23	0,3	3	1	90,3	0,1
10	23,2	0,1	1,9	0,3	91,5	0,8
11	22,6	0,1	1,3	0,1	84,2	0,4
12	23,2	0,2	1,5	0,4	88	1
13	23,65	0,03	1,3	0,1	90,6	0,5
14	24,3	0,3	1,1	0,4	87	1
15	23,5	0,4	2,3	0,6	84,6	0,1
16	23,4	0,2	1	0,1	89,3	0,7
Sem Recobrimento	25,9	0,1	14	2	80	2

Analisando a Tabela 4.6, ao comparar os valores de teor dos *pellets* sem recobrimento com os valores dos *pellets* com recobrimento nota-se que houve uma redução do teor devido ao ganho de massa.

Ainda observando a Tabela 4.6, os resultados da dissolução para os 16 ensaios de recobrimento tiveram uma porcentagem de ativo liberada no meio ácido de no máximo 3% e após os 45 minutos no meio tampão pH 6,8 a liberação foi de no mínimo 84%, o que está dentro dos limites de determinação da gastrorresistência estabelecidos pela Farmacopeia Americana (USP XXXII, 2009). Esse resultado foi diferente do apresentado pelos *pellets* sem recobrimento, que após os 120 minutos no meio ácido apresentaram um valor médio de liberação do ativo de 14%, com erro médio de 2%, o que mostra que o revestimento realmente alterou o perfil e liberação da droga, como era desejado.

4.2.3 Análise do Ganho de Massa

Neste item foram analisados os resultados obtidos na determinação do ganho de massa necessário para um perfil de dissolução gastrorresistente dos *pellets* recobertos. Os ensaios foram realizados conforme descrito no item 3.4.3.2.

A Tabela 4.7 mostra os ganhos de massa (φ%) teórico e real de recobrimento com Acryl-Eze® MP e Advantia® Performance, o teor dos *pellets* recobertos e seus respectivos erros médios. As análises de quantificação do teor foram realizadas em triplicata e os baixos valores de erro médio mostram a reprodutibilidade do método.

Tabela 4.7 Ganhos de massa - Acryl-Eze® MP e Advantia® Performance

Ensaios	Polímero de Recobrimento	$(\varphi\%)_{teórico}$	$(\varphi\%)_{real}$	Teor(%)	Erro Médio do teor(%)
1	A	8	7,9	23,7	0,2
2	A	9	8,8	23,4	0,1
3	A	10	9,7	23,7	0,1
4	B	7	7,3	25,0	0,4
5	B	8	8,6	24,1	0,8
6	B	9	9,3	23,9	0,4

Polímero: A= Acryl-Eze® MP e B= Advantia® Performance

A Figura 4.9 ilustra os perfis de dissolução alcançados pelos *pellets* da Tabela 4.7. Os ensaios de dissolução foram realizados em triplicata e a Figura 4.9 mostra os valores médios obtidos.

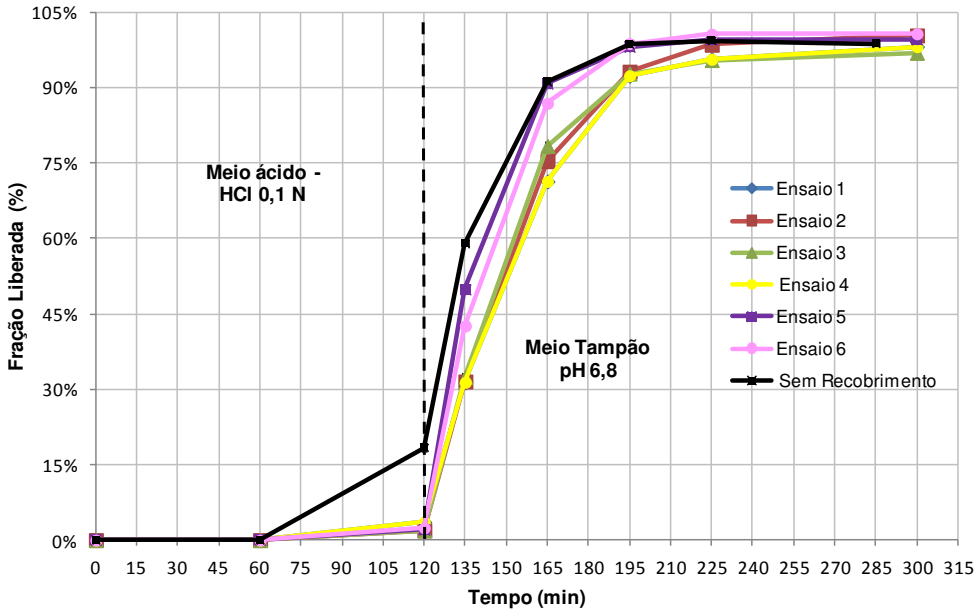


Figura 4.9 Perfil de dissolução dos *pellets* de diclofenado de sódio recobertos polímeros de recobrimento gastrorresistente – Determinação do Ganho de massa mínimo.

No gráfico de liberação com troca de meios, apresentados na Figura 4.9, os primeiros 120 minutos representam a liberação em meio ácido e o restante do tempo a liberação em meio tampão pH 6,8.

É importante lembrar que, para os *pellets* serem caracterizados como gastrorresistentes, a liberação do ativo deve ser menor que 10% após as duas horas de dissolução no meio ácido e maior que 75% depois de 45 minutos no meio tampão pH 6,8 (USP XXXII, 2009).

Analisando a Figura 4.9, verificou-se que no recobrimento com os dois polímeros estudados – Acryl-Eze® MP e Advantia® Performance – a liberação no meio ácido foi muito abaixo do limite máximo imposto pela Farmacopeia Americana (USP XXXII, 2009) – após os 120 minutos no meio ácido a máxima liberação obtida entre todos os ensaios foi de (3,7 ± 0,6)%. Portanto, se apenas houvesse essa condição para determinar a gastrorresistência, todos os ensaios estudados estariam com o perfil de liberação desejado. Porém, ao verificar a segunda condição que define a gastrorresistência,

constatou-se que nem todos os ensaios atingiram os 75% de liberação do ativo após 45 minutos no meio tamponado. Esse ponto do perfil de dissolução foi o ponto crítico da determinação do ganho de massa mínimo, equivalente ao tempo de 165 minutos de dissolução – Figura 4.9.

Para melhor análise dos perfis de dissolução, a Tabela 4.8 destaca os valores da liberação do ponto crítico e seus respectivos erros médios.

Tabela 4.8 Liberação no Ponto Crítico da Dissolução dos *Pellets* de Diclofenaco de Sódio Recobertos

Ensaios	Polímero de Recobrimento	$(\varphi\%)_{real}$	Liberação Média em Meio Tampão pH 6,8 - 45 minutos (%)	Erro Médio da Liberação (%)
1	A	7,9	71,4	0,2
2	A	8,8	75,4	0,8
3	A	9,7	78,4	0,4
4	B	7,3	73	1
5	B	8,6	90,8	0,8
6	B	9,3	88	2

Polímero: A= Acryl-Eze® MP e B= Advantia® Performance

Observando a liberação dos ensaios 1 e 4 – Tabela 4.8 – observa-se que esses ensaios não atingiram o perfil gastrorresistente desejado, pois a liberação após 45 minutos no meio tampão pH 6,8 foi menor que 75%. Isso significa que os recobrimentos com ganho de massa de Acryl-Eze® MP de 7,9% e com ganho de massa de Advantia® Performance de 7,3% não foram suficientes para tornar os *pellets* gastrorresistentes.

Analisando o ensaio 2 na Tabela 4.8 e na Figura 4.9, verifica-se que esse ensaio está no limite do perfil gastrorresistente, já que o intervalo imposto pelo erro médio implica que a liberação no ponto crítico está entre 74,6 e 76,2%. Assim, para garantir o perfil desejado é necessário um ganho de massa de Acryl-Eze® MP maior que 8,8%. Portanto, o ganho de massa mínimo para o recobrimento com o polímero Acryl-Eze® MP é o referente ao ensaio 3, ou seja, $(\varphi\%)_{real}$ = 9,7%. Como a densidade dos *pellets* sem recobrimento é de (1,4964 ± 0,0009) g/cm³ e o diâmetro médio desses *pellets* é de 1,10 mm, tem-se que a camada de recobrimento a ser alcançada para que o perfil seja entérico é de 2,7 mg/cm².

Para o recobrimento com Advantia® Performance o ganho de massa mínimo determinado foi o referente ao ensaio 5 – $(\varphi\%)_{real}$ - 8,6%, que implica em uma camada de recobrimento de 2,4 mg/cm² a ser alcançada para atingir um perfil gastrorresistente. Isso pode ser determinado já que o ganho de massa do ensaio 4 ($(\varphi\%)_{real}$ – 7,3%), que foi o ensaio com ganho de massa menor e mais próximo do ensaio 5, não foi suficiente para permitir a liberação necessária no meio tampão pH 6,8.

Os ganhos de massa mínimo encontrados para o Advantia® Performance e para o Acryl-Eze® MP estavam dentro do esperado, pois o fabricante indica ganho de massa entre 8 e 12% para o Advantia® Performance e entre 10 e 30% para Acryl-Eze® MP. O passo seguinte foi verificar se esses *pellets* gastrorresistentes são estáveis.

Nitz *et al.* (2009) estudaram o recobrimento de *pellets* de teofilina com diferentes suspensões poliméricas comerciais e com diferentes ganhos de massa, com o objetivo de tornar os *pellets* gastrorresistentes. As suspensões poliméricas estudadas foram Kollicoat MAE 100 P, Advantia® Performance e Acryl-Eze®. Eles chegaram à conclusão que, mesmo com 21,40% de ganho de massa, os *pellets* recobertos com Advantia® Performance e Acryl-Eze® não atingiram a gastrorresistência desejada, pois tiveram uma liberação de mais de 10% da droga em meio ácido. O único recobrimento que promoveu um perfil entérico foi o com 20,80% de ganho de massa de Kollicoat MAE 100 P, que implicou em uma camada de recobrimento de 5,2 mg/cm². Esses resultados apresentados por Nitz *et al.* (2009) mostram que a determinação de ganho de massa depende muito da formulação dos *pellets* e do ativo, já que o Advantia® Performance e o Acryl-Eze® tiveram um comportamento completamente diferente quando aplicados em *pellets* de diclofenaco de sódio.

Mäder *et al.* (2004) também obtiveram um resultado semelhantes aos de Nitz *et al.* (2009) para o recobrimento com Kollicoat MAE 100 P, sendo que eles usaram *pellets* de omeprazole. Nesse trabalho, o polímero Kollicoat MAE 100 P fez com que os *pellets* de omeprazole atingissem a gastrorresistência com ganho de camada de polímero de no mínimo 6 mg/cm². Isso mostra que algumas formulações e ativos apresentam características semelhantes quando recobertas, mas essas características não podem ser generalizadas.

Dukic-Ott *et al.* (2008) estudaram a produção de *pellets* gastrorresistentes com diferentes formulações usando piroxicam de baixa solubilidade em água e teofilina anidra de média solubilidade em água. As formulações estudadas tinham como base o amido modificado e foram comparadas com formulações contendo a celulose microcristalina (MCC) como base. O polímero de recobrimento usado foi o Eudragit® L 30 D-55. Os *pellets* de teofilina com amido modificado como base necessitaram de um ganho de massa de 30% para se tornarem gastrorresistentes. Os *pellets* de teofilina com MCC como base atingiram a gastrorresistência com 15% de ganho de massa. Os *pellets* de piroxicam atingiram a gastrorresistência com 10% de ganho de massa independente da formulação usada, sendo que esse foi o menor ganho de massa testado nesse trabalho. Esse trabalho mostra claramente que a gastrorresistência não depende apenas do polímero de recobrimento, mas sim da combinação entre recobrimento, formulação e ativo.

Kratz, Mayorga e Petrovick (2001) mostraram que *pellets* formados por um núcleo contendo o ativo omeprazol que foram pré-revestidos por uma camada isolante de hidromelose (hidroxipropilmetilcelulose) se tornaram gastrorresistentes depois do recobrimento com Eudragit® L 30 D 55. Esse pré-recobrimento é uma ótima alternativa para reduzir o ganho de massa necessário de *pellets* que precisam de grandes camadas de recobrimento para atingir o perfil de liberação desejado.

4.2.4 Caracterização dos Polímeros de Recobrimento

4.2.4.1 ***Reologia***

A Figura 4.10 e a Figura 4.11 mostram as curvas pseudoreológicas dos polímeros gastrorresistentes e suas regressões.

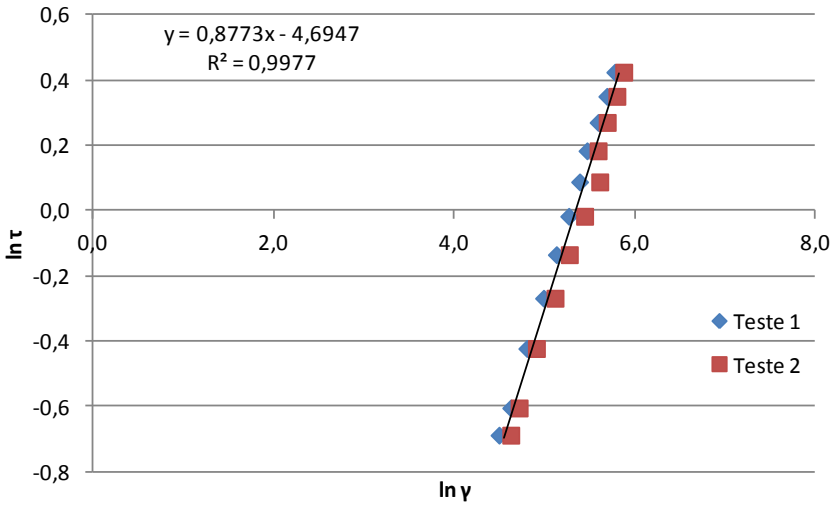


Figura 4.10 Curva pseudoreológica para o Acryl-Eze® MP

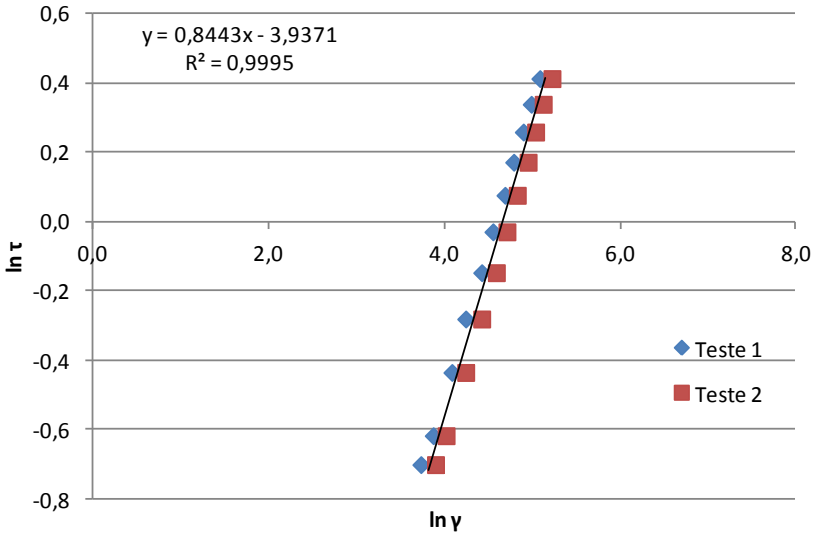


Figura 4.11 Curva pseudoreológica para o Advantia® Prformance

Os parâmetros reológicos do modelo *Power-Law* referentes ao índice de comportamento (n) e ao índice de consistência (m), obtidos por meio das médias dos coeficientes angulares e lineares das regressões das curvas pseudoreológicas estão apresentados a seguir:

- Acryl-Eze® MP:

$$n = (0{,}877 \pm 0{,}006)$$

$$m = (0{,}0088 \pm 0{,}0002)\ Ns^n/m^2$$

- Advantia® Performance:

$$n = (0{,}844 \pm 0{,}0007)$$

$$m = (0{,}019 \pm 0{,}002)\ Ns^n/m^2$$

Os resultados foram apresentados com seus respectivos erros médios.

Como os valores do índice de comportamento para os dois polímeros foram inferiores a 1, tem-se que as suspensões poliméricas são fluidos não newtonianos do tipo pseudoplástico. Essa análise não indicou diferença entre as suspensões polimérica testadas.

4.2.4.2 *Ângulo de contato*

Os ângulos de contato das suspensões estudadas na superfície de vidro estão na Tabela 4.9.

Tabela 4.9 Ângulo de Contato das suspensões de recobrimento em uma superfície de vidro

Polímero	Ângulo de Contato (º)
Acryl-Eze® MP	28 ± 3
Advantia® Performance	31 ± 1

Como os ângulos de contato obtidos com os dois polímeros foram bem menores que 90º, pode-se dizer que o recobrimento do vidro com essas duas suspensões deve ser satisfatório. E o fato de os valores dos ângulos de contato obtidos serem muito próximos, mostra que essas suspensões apresentam características de molhabilidade parecidas.

A determinação do ângulo de contato com Acryl-Eze® MP apresentou dificuldades devido ao entupimento rápido das agulhas utilizadas nessa análise, o que não aconteceu com o Advantia® Performance. Percebeu-se que o Acryl-Eze® MP

decanta rapidamente e parece ter dificuldades de solubilização em água, o que causou o entupimento. Assim, foi decidido investigar o tempo de intantaneização dos polímeros de recobrimento.

4.2.4.3 ***Tempo de Instantaneização***

O tempo de instantaneização encontrado para o Acryl-Eze® MP foi de 9 segundos e para o Advantia® Performance esse tempo foi de 2 segundos.

Apesar de os dois polímeros apresentarem baixos tempos de instantaneização, esse resultado mostra que o Advantia® Performance apresenta um menor tempo de penetração das partículas quando adicionadas a uma superfície de água do que o Acryl-Eze® MP, ou seja, o Advantia® Performance tem melhores propriedades de instantaneização que o Acryl-Eze® MP.

Analisando os resultados obtidos nas análises de reologia e ângulo de contato, observa-se que as duas suspensões poliméricas estudadas têm características muito parecidas. Porém, o tempo de instantaneização e a observação da facilidade de sedimentação do Acryl-Eze® MP são uma indicação que esse polímero seja menos solúvel e mais difícil de dispersar em água que o Advantia® Performance, o que pode ser um dos motivos para a menor eficiência encontrada no processo de recobrimento com Acryl-Eze® MP.

Uma suspensão com os sólidos dispersos e solubilizados de forma homogênea é preferida para o processo de recobrimento, pois quando a aspersão é feita sobre os *pellets*, o objetivo é que todas as gotas tenham a mesma quantidade de sólidos para que todos os *pellets* recebam a mesma quantidade de polímero de recobrimento, resultando em um recobrimento uniforme e eficiente.

A sedimentação do Acryl-Eze® MP foi observada na mangueira da bomba peristáltica, responsável pelo transporte da suspensão polimérica ao bico aspersor e foi discutida no item 4.2.2.

4.3 Estabilidade Acelerada

Com base nos resultados de ganho de massa mínimo encontrados no item 4.2.3, foram selecionados os *pellets* que foram submetidos ao teste de estabilidade acelerada. Além desses *pellets*, também foram testados *pellets* com ganho de massa real próximo a 20%.

A Tabela 4.10 mostra o ganho de massa real dos *pellets* submetidos ao ensaio de estabilidade acelerada, os teores desses *pellets* ao longo da estabilidade e seus respectivos erros médios.

Tabela 4.10 Teor dos *Pellets* Durante a Análise de Estabilidade

			(Teor ± Erro Médio)%				
Ensaio	**P**	**$(\varphi\%)_{real}$**	**0 dias**	**30 dias**	**60 dias**	**90 dias**	**180 dias**
1	A	19,1	(21,0 ± 0,3)	(21,5 ± 0,1)	(21,9 ± 0,3)	(21,5 ± 0,5)	(21,3 ± 0,2)
2	A	18,7	(21,5 ± 0,2)	(21,7 ± 0,3)	(22,1 ± 0,1)	(21,3 ± 0,3)	(20,7 ± 0,2)
3	A	8,8	(23,4 ± 0,1)	(23,9 ± 0,1)	(23,7 ± 0,2)	(23,8 ± 0,2)	(23,4 ± 0,4)
4	A	9,7	(23,7 ± 0,1)	(23,5 ± 0,1)	(24,2 ± 0,2)	(23,2 ± 0,3)	(23,8 ± 0,1)
5	B	20,2	(21,5 ± 0,3)	(21,4 ± 0,3)	(21,4 ± 0,1)	(21,2 ± 0,1)	(20,6 ± 0,2)
6	B	20,3	(21,3 ± 0,1)	(21,5 ± 0,1)	(21,8 ± 0,1)	(21,5 ± 0,08)	(21,2 ± 0,1)
7	B	9,3	(23,9 ± 0,3)	(24,0 ± 0,4)	(23,7 ± 0,3)	(23,4 ± 0,2)	(23,5 ± 0,1)
8	B	8,6	(24,1 ± 0,1)	(24,0 ± 0,1)	(23,3 ± 0,1)	(23,6 ± 0,03)	(23,2 ± 0,2)
9	Sem rec.	0	(25,1 ± 0,5)	-	-	-	(25,1 ± 0,3)

Polímero: A= Acryl-Eze® MP e B= Advantia® Performance

Analisando a Tabela 4.10, observa-se que o método de quantificação do teor é reprodutível, pelos baixos valores de erros médios obtidos. A Tabela 4.10 também mostra que os valores de teor de todas as amostras foram mantidos durante todo o ensaio de estabilidade acelerada, sendo um primeiro indicador de estabilidade dos *pellets*.

A Figura 4.12 mostra os perfis de dissolução dos *pellets* sem recobrimento no tempo 0 dia e ao final da estabilidade acelerada, 180 dias. Pode-se observar que o perfil de dissolução foi mantido, assim como o teor dos *pellets*. Portanto, os *pellets* sem recobrimento mostraram-se estáveis.

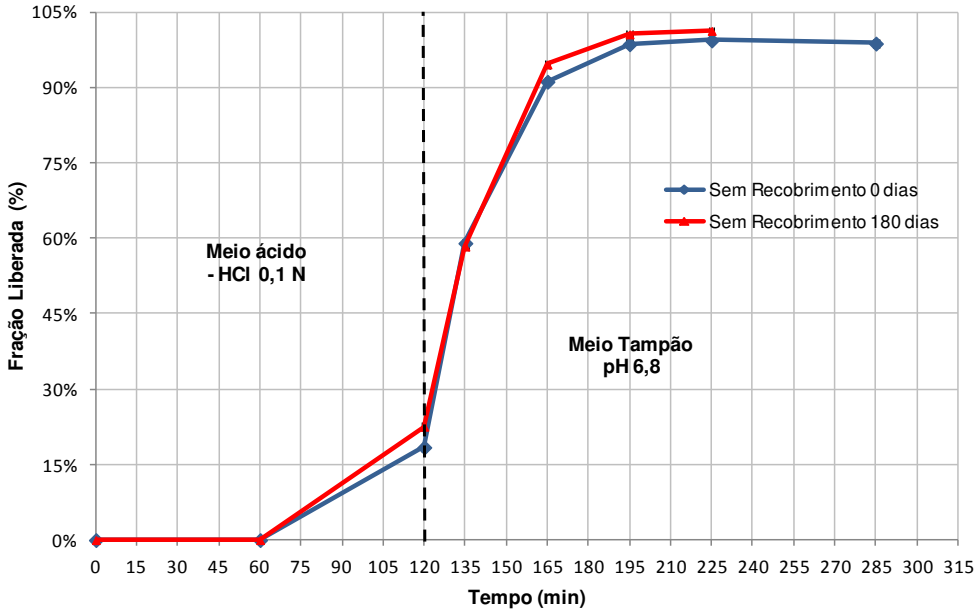


Figura 4.12 Perfis de dissolução durante a estabilidade *pellets* sem recobrimento

Nas figuras a seguir estão representados os perfis de dissolução dos *pellets* de diclofenaco de sódio, com recobrimento, submetidos ao estudo de estabilidade acelerada.

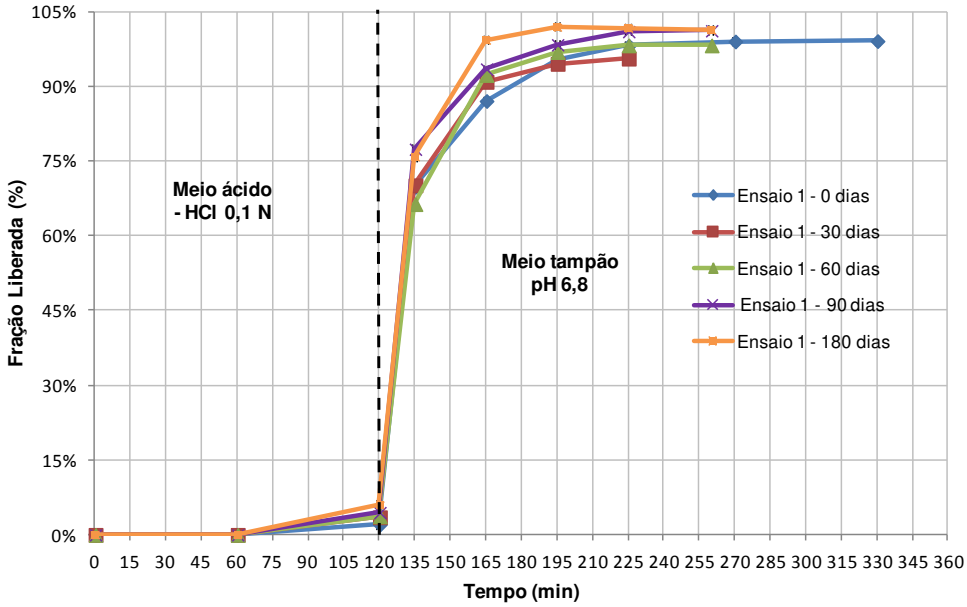


Figura 4.13 Perfis de dissolução durante a estabilidade do Ensaio 1 - (φ%)real = 19,1% - Acryl-Eze® MP

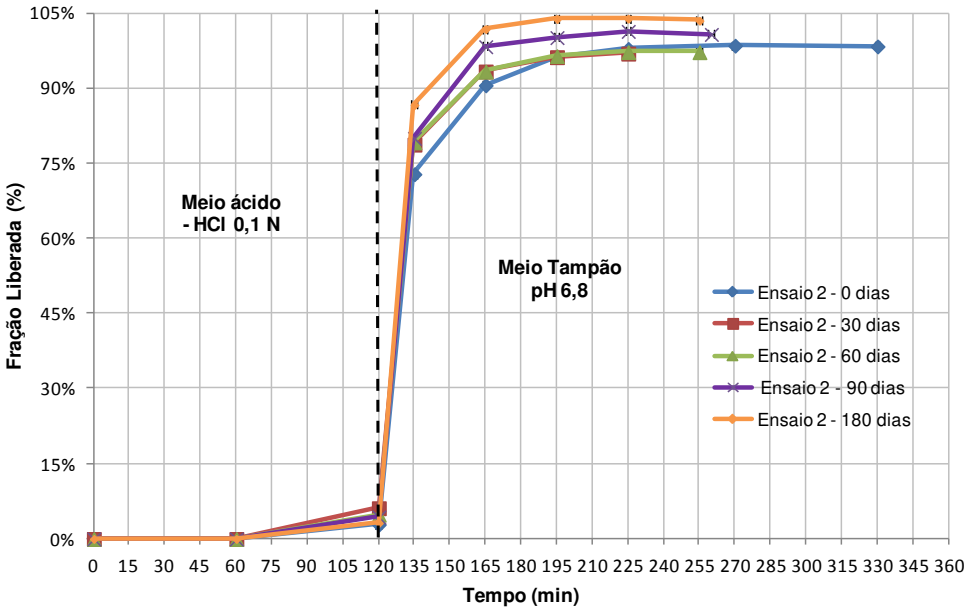


Figura 4.14 Perfis de dissolução durante a estabilidade do Ensaio 2 - (φ%)real = 18,7% - Acryl-Eze® MP

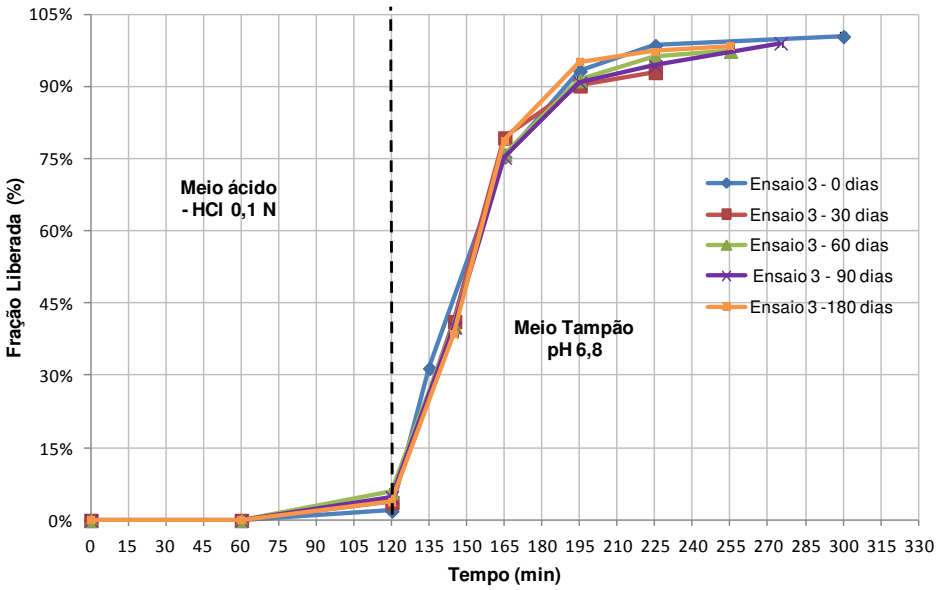


Figura 4.15 Perfis de dissolução durante a estabilidade do Ensaio 3 - (φ%)real = 8,8% - Acryl-Eze® MP

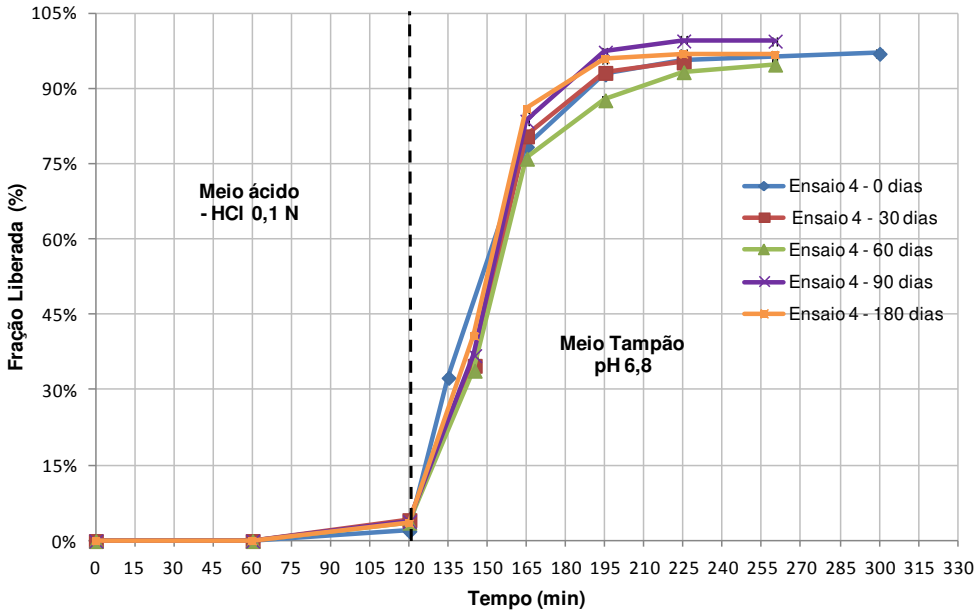


Figura 4.16 Perfis de dissolução durante a estabilidade do Ensaio 4 - (φ%)real = 9,7% - Acryl-Eze® MP

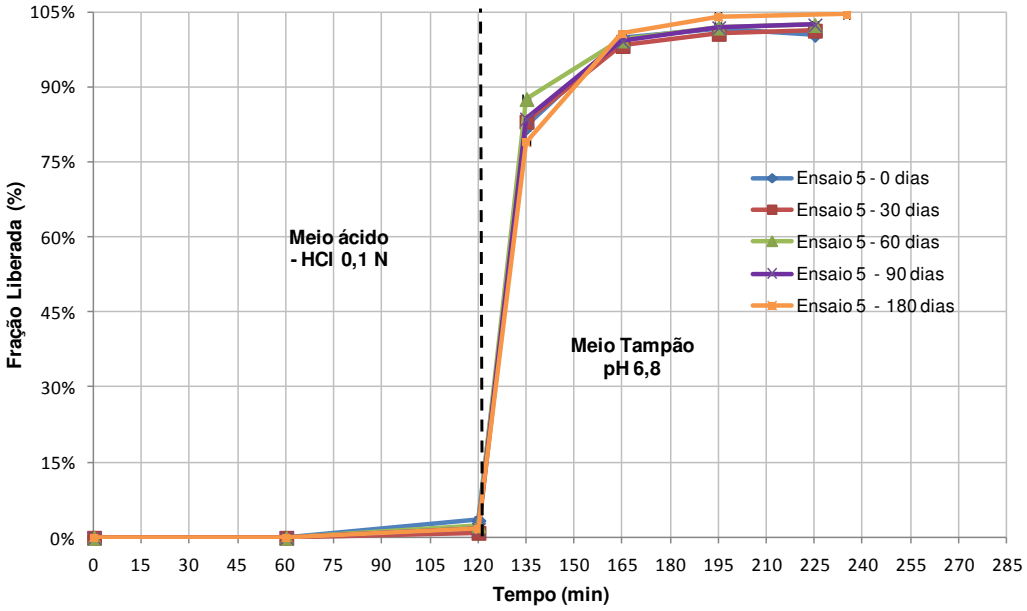


Figura 4.17 Perfis de dissolução durante a estabilidade do Ensaio 5 - (φ%)real = 20,2% - Advantia® Performance

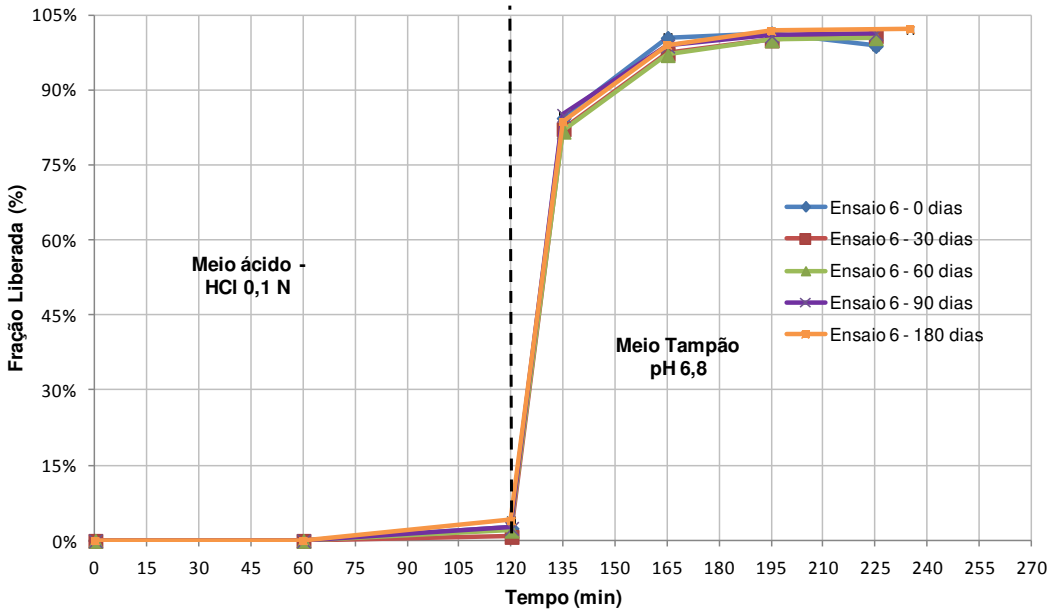


Figura 4.18 Perfis de dissolução durante a estabilidade do Ensaio 6 - (φ%)real = 20,3% - Advantia® Performance

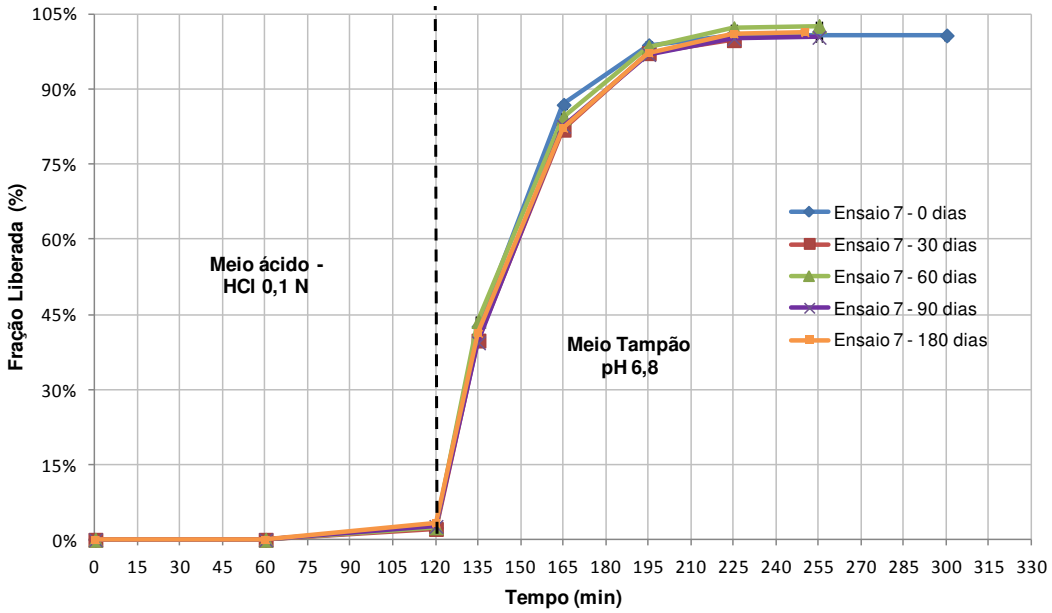


Figura 4.19 Perfis de dissolução durante a estabilidade do Ensaio 7 - (φ%)real = 9,3% - Advantia® Performance

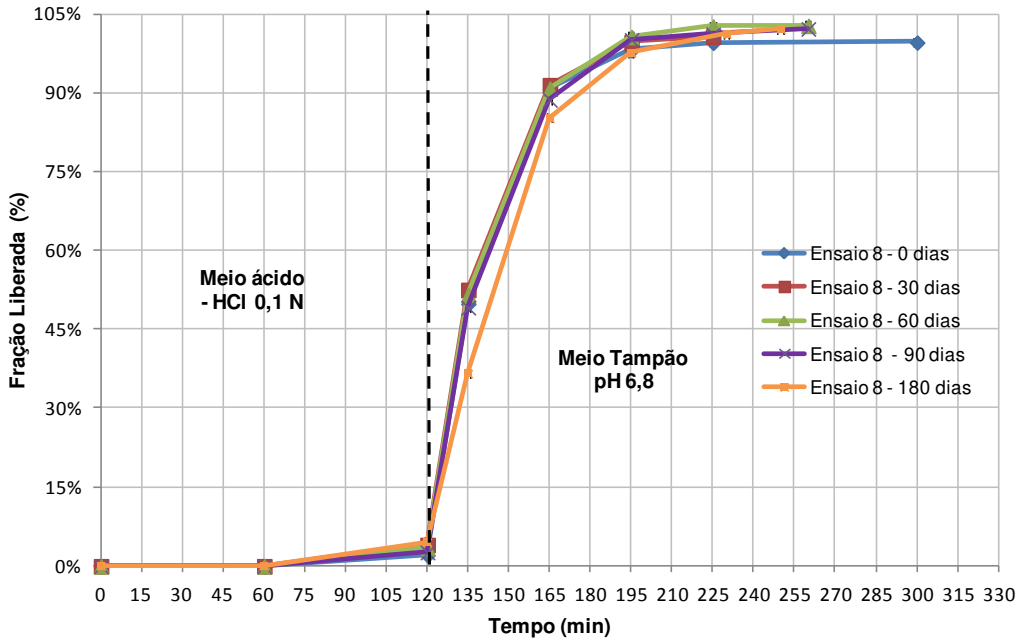


Figura 4.20 Perfis de dissolução durante a estabilidade do Ensaio 8 - (φ%)real = 8,6% - Advantia® Performance

Observando os perfis de dissolução apresentados nas Figuras 4.13, 4.14, 4.15 e 4.16, tem-se que tanto os *pellets* recobertos com Acryl-Eze® MP, com no mínimo de 9,7% de ganho de massa, quanto com Advantia® Performance, com no mínimo 8,6% de ganho de massa, se mostraram gastrorresistentes durante toda a análise de estabilidade. Porém os resultados devem ser verificados com o teste completo de estabilidade (duração de 1 ano).

Os *pellets* referentes ao ensaio 3, Figura 4.15, com 8,8% de ganho de massa de Acryl-Eze® MP, não foram considerados gastrorresistentes no tempo 0 dia da estabilidade por terem apresentado uma liberação após os 45 minutos no meio tamponado ligeiramente abaixo do limite exigido pela Farmacopeia Americana (USP XXXII, 2009), de acordo com o discutido no item 4.2.3. No entanto, ao passarem pelas condições do teste de estabilidade o perfil gastrorresistente foi atingido e mantido. A liberação do ativo dos *pellets* do ensaio 3 foi menor que 10% durante a exposição ao meio ácido e maior que 75% após 45 minutos de exposição no meio tamponado a partir do tempo 30 dias até o fim da análise de estabilidade acelerada. Como o ensaio 3 estava no limite da gastrorresistência, essa variação no perfil pode ter sido causada por erro do próprio método de análise da dissolução. Essa variação do perfil de dissolução também foi encontrada nos outros ensaios. Porém, nos ensaios em que o recobrimento aplicado foi o Acryl-Eze® MP, a variação foi maior.

Outra observação que pode ser feita quanto a essa variação dos perfis de dissolução dos ensaios de recobrimento com Acryl-Eze® MP submetidos à estabilidade – Figuras 4.13, 4.14, 4.15 e 4.16 – é que a liberação no meio ácido se manteve e a liberação após 45 minutos no meio tamponado aumentou com a exposição às condições do teste de estabilidade. Ou seja, essa variação observada indicou um pequeno aumento da eficiência da camada de recobrimento durante o teste de estabilidade, já que a liberação mais rápida no meio tamponado mostra que os *pellets* foram mais protegidos da ação do meio ácido.

Um fator que pode influenciar na estabilidade dos *pellets* e na quantidade de polímero necessária para atingir um perfil de liberação desejado se encontra no trabalho de Muschert *et al.* (2011). O trabalho Muschert *et al.* (2011) mostra que se durante o recobrimento as partículas do polímero não forem completamente fundidas, a coalescência das partículas pode acontecer durante a estocagem, resultando em um filme mais denso e uma barreira menos permeável. Muschert *et al.* (2011) estudaram o impacto da realização de um tratamento térmico, cura, após o recobrimento de *pellets* com suspensões poliméricas aquosas. Eles confirmaram que o tratamento térmico após o recobrimento resultou em uma coalescência maior das partículas de polímero, alterando o perfil de dissolução dos *pellets* que passaram por esse tratamento e fazendo com que os perfis de dissolução não se alterassem durante a estabilidade.

Esse comportamento encontrado para os *pellets* recobertos com Acryl-Eze® MP mostra que a realização de um tratamento térmico após o recobrimento poderia influenciar na diminuição do ganho de massa necessário para um perfil gastrorresistente e manter esse perfil sem alteração durante a estocagem. No caso do Advantia® Performance o estudo do tratamento térmico também seria interessante, mas as pequenas alterações encontradas no perfil de dissolução durante a estocagem não foram como as dos pellets recobertos com Acryl-Eze® MP – ver perfis de dissolução das Figuras 4.17, 4.18, 4.19 e 4.20. O tratamento térmico não foi estudado no presente trabalho.

O efeito de um tratamento térmico em *pellets* após o recobrimento também foi estudado por Dashevsky *et al.* (2005), o recobrimento foi realizado com Kollicoat SR 30 D, polímero de liberação controlada, mas constataram que o tratamento térmico não teve efeito sobre o perfil de liberação da droga. O tratamento térmico de formas farmacêuticas recobertas com Kollicoat SR 30 D foi estudado por alguns autores, porém nem todos constataram que não há necessidade de cura. Sendo assim, a necessidade do tratamento térmico depende das características do polímero usado, das condições de operação do recobrimento e do ativo existente na forma farmacêutica (HO *et al.*, 2009; DASHEVSKY *et al.*, 2005).

4.4 Microscopia Eletrônica de Varredura

Neste item foram avaliadas e comparadas as imagens dos *pellets* com e sem recobrimento. Para essa análise foram usados *pellets* recobertos com um ganho de massa real de aproximadamente 12% e as condições de operação do processo de recobrimento foram as mesmas para o recobrimento com os dois polímeros, temperatura de entrada 55ºC e vazão de suspensão 5,7 g/min.

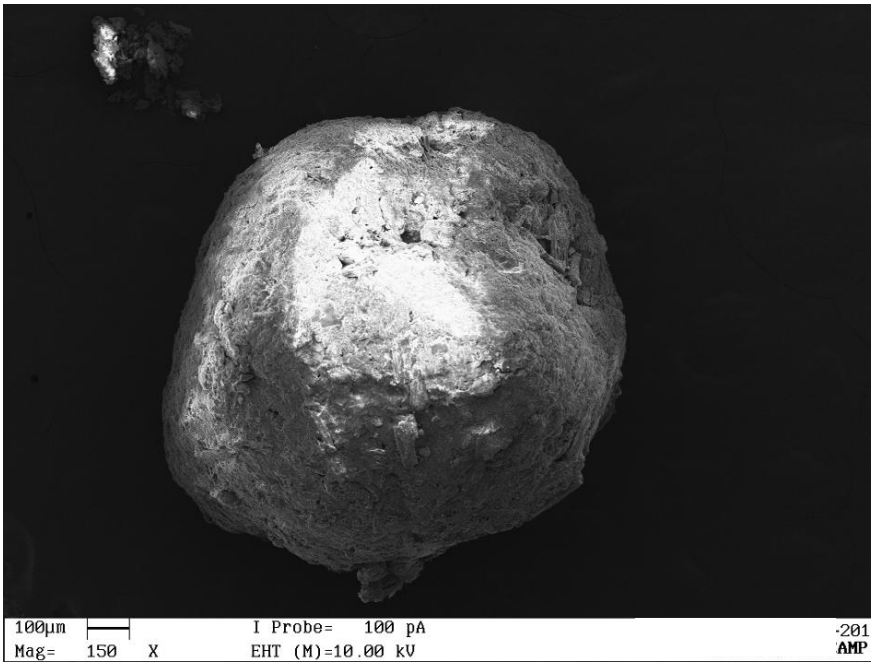


Figura 4.21 Imagem do *pellet* sem recobrimento com aumento de 150 vezes

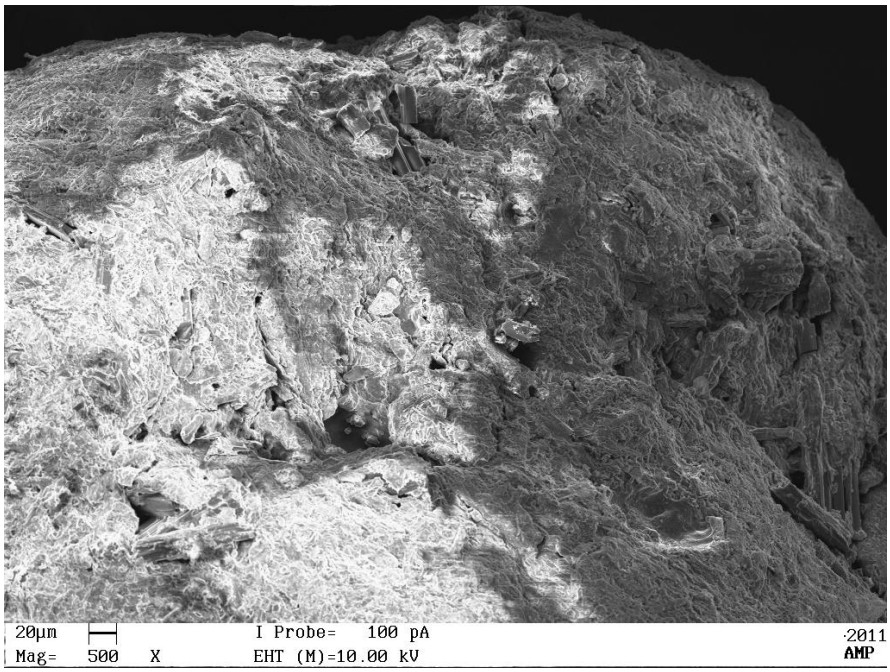


Figura 4.22 Imagem da superfície de *pellet* sem recobrimento com aumento de 500 vezes

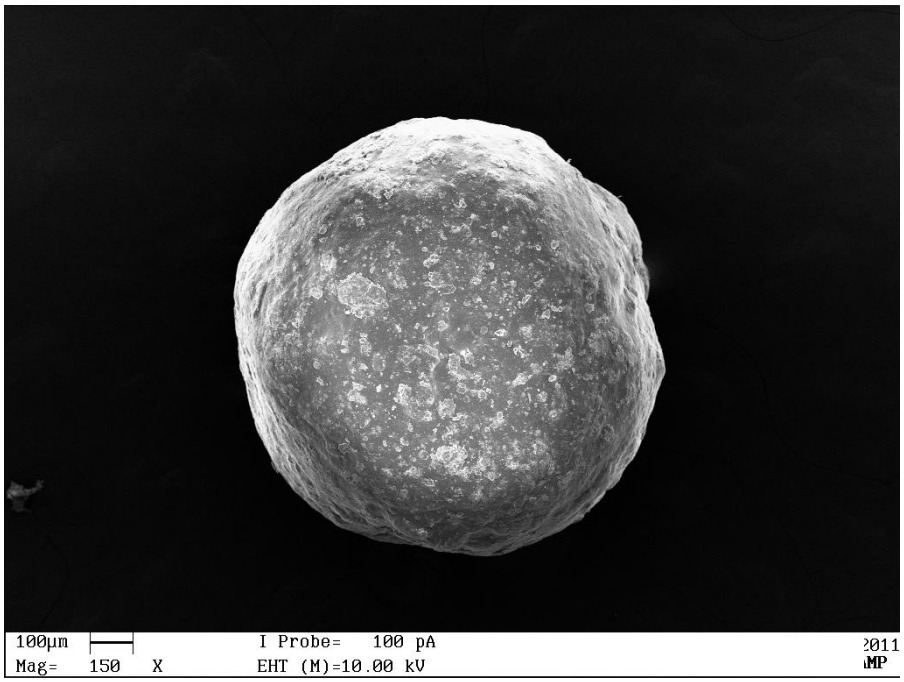


Figura 4.23 Imagem do *pellet* Recoberto com Acryl-Eze® MP com aumento de 150 vezes

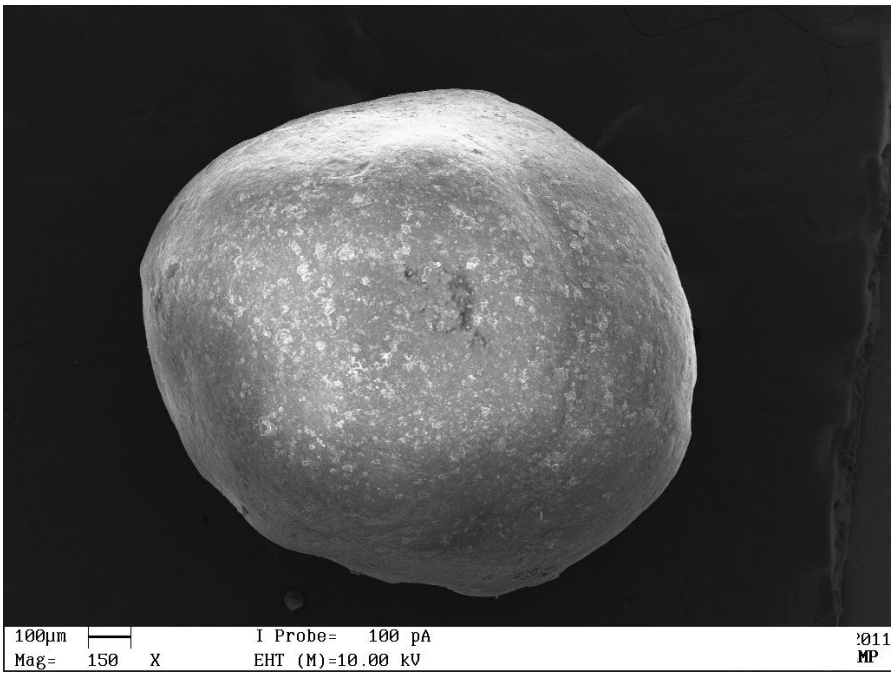


Figura 4.24 Imagem do *pellet* Recoberto com Advantia® Performance com aumento de 150 vezes

Observando a Figura 4.21 e a Figura 4.22 tem-se que os *pellets* sem recobrimento apresentaram uma superfície rugosa e irregular. Quando o polímero recobre o grânulo ele forma um filme, que deixa a superfície mais lisa e uniforme, Figura 4.23 e Figura 4.24. A uniformidade do recobrimento é importante, principalmente, para evitar a liberação prematura da droga e a super dosagem.

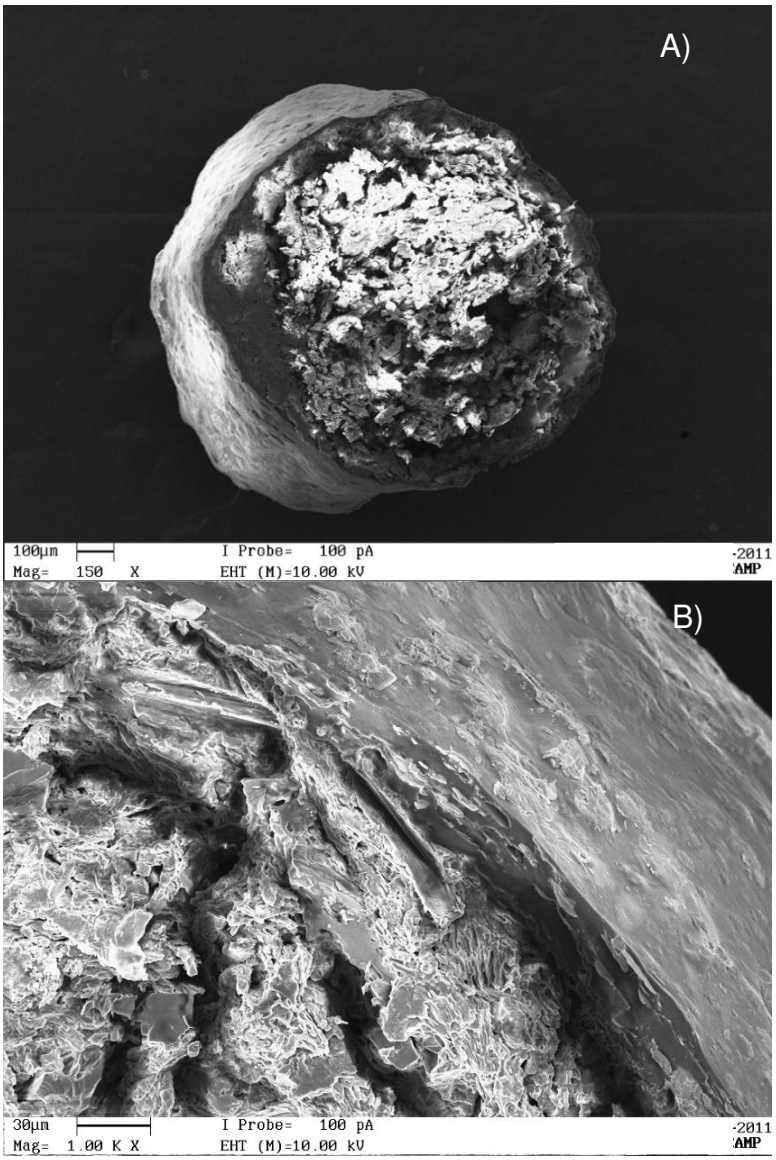


Figura 4.25 Imagem de um *Pellet* Recoberto com Acryl-Eze® MP cortado – A) Aumento de 150 vezes B) Aumento de 1000 vezes

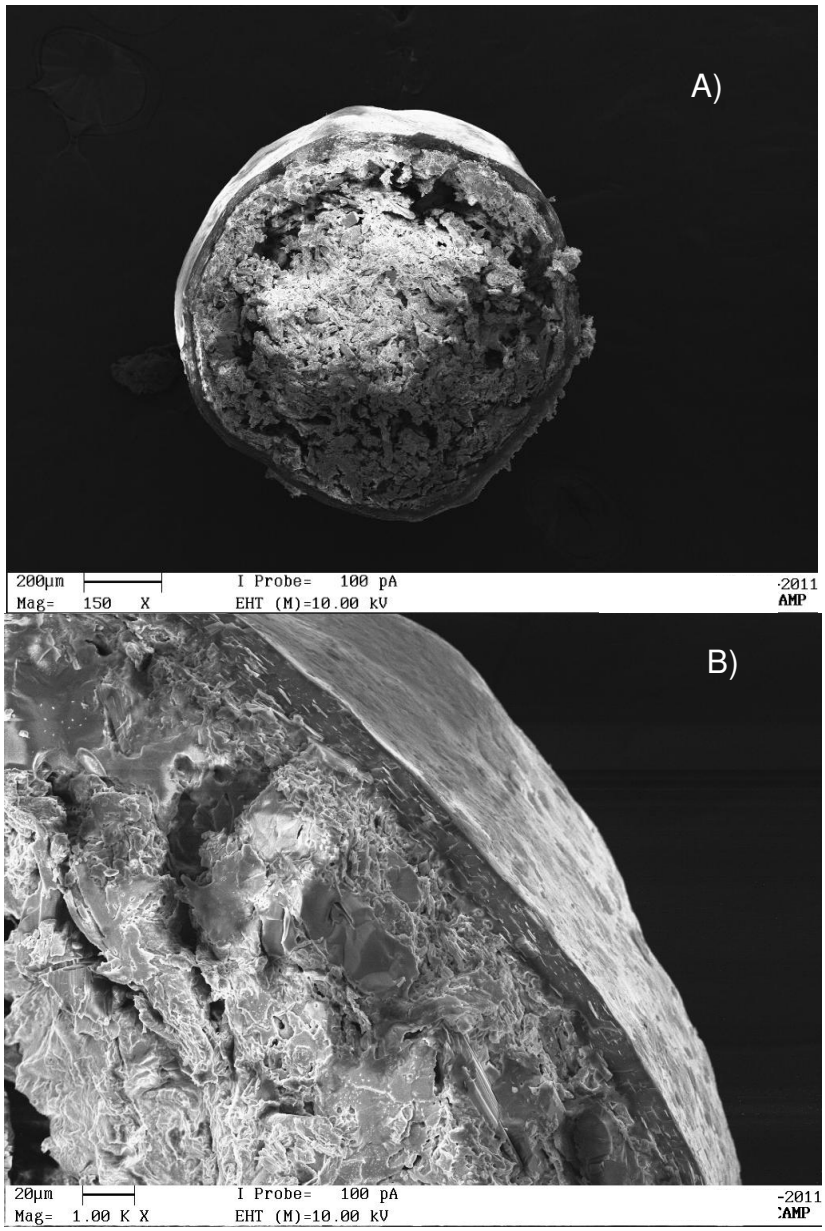


Figura 4.26 Imagem de um *Pellet* Recoberto com Advantia® Performance cortado – A) Aumento de 150 vezes B) Aumento de 1000 vezes

Os *pellets* recobertos com Advantia® Performance, Figura 4.24, parecem apresentar uma superfície mais lisa e uniforme do que a apresentada pelos *pellets* revestidos com Acryl-Eze® MP, Figura 4.23. Essa diferença entre os filmes de recobrimento dos dois polímeros testados também aparece na Figura 4.25 e na Figura 4.26, que apresentam as imagens dos *pellets* revestidos cortados. É importante lembrar que quanto mais uniforme o filme, melhor é o recobrimento.

5. CONCLUSÕES

O Leito Fluidizado utilizado neste trabalho, associado às condições experimentais estabelecidas para análise do processo de recobrimento de *pellets* de diclofenaco de sódio, propiciou a obtenção de partículas revestidas com os dois polímeros comerciais testados – Acryl-Eze® MP e Advantia® Performance – sem formação de grandes aglomerados e com um ganho de massa de até 20%. As partículas revestidas tiveram seu perfil de dissolução alterado após o recobrimento, ou seja, após a determinação de um ganho de massa mínimo passaram a ter um perfil de dissolução gastrorresistente.

Com base nos resultados apresentados e discutidos, as seguintes conclusões puderam ser extraídas deste trabalho.

- O diclofenaco de sódio já tem baixa solubilidade em meio ácido, o que poderia fazer com que o recobrimento gastrorresistente não fosse necessário. Porém, as formulações testadas e a alteração em sua molécula quando em contato com o meio ácido afetaram a sua biodisponibilidade no meio tampão pH 6,8. Além disso, o diclofenaco de sódio pode causar efeitos colaterais indesejados aos pacientes. Portanto, o recobrimento dos *pellets* é necessário para evitar que essa alteração na molécula do ativo ocorra, para proteger todo o *pellet* da ação do ácido, permitindo que a liberação no meio tamponado seja maior que 75% logo nos primeiros 45 minutos de exposição, e para evitar os efeitos colaterais.
- Os *pellets* de diclofenaco de sódio, produzidos com base na Formulação 2 , apresentaram uma faixa granulométrica estreita – 87,1% dos *pellets* com diâmetro entre 1,40 e 0,85 mm –, boa esfericidade – 0, 90 ± 0,05 –, e densidade de (1,4964 ± 0,0009) g/cm^3.
- O estudo do comportamento fluidodinâmico do leito usado mostrou que a vazão mínima de fluidização é de aproximadamente 0,33 kg/min. Essa determinação da vazão mínima de fluidização, associada com ensaios

preliminares, auxiliou na determinação da vazão de ar do processo de recobrimento, que foi de 1,5 vezes a vazão mínima.

- As condições experimentais estabelecidas na análise do processo de recobrimento de *pellets* de diclofenaco de sódio, com as duas suspensões comerciais estudadas, propiciaram processos de recobrimento com altas eficiências, acima de 78,2%, e baixas frações de aglomerados, valor máximo de 8%.
- A análise do processo de recobrimento, associado com a análise estatística dos resultados do planejamento experimental, mostrou que o polímero Advantia® Performance favoreceu o aumento da eficiência do processo, com nível de confiança de 95%. Esse polímero também favoreceu o aumento da fração de aglomerados, porém foram encontradas apenas baixas frações durante o processo. Portanto, o Advantia® Performance teve um desempenho melhor que o Acryl-Eze® MP no processo de recobrimento.
- Com base nos resultados estatísticos, para um nível de confiança de 95%, foi possível determinar que a temperatura de 55ºC, menor temperatura estudada, favoreceu o aumento da eficiência do processo. A combinação entre a menor temperatura, 55ºC, e a maior vazão da suspensão, 5,7 g/min, também favoreceu o aumento da eficiência.
- Foi necessário um ganho de massa de no mínimo 9,7% do polímero Acryl-Eze® MP para que os *pellets* de diclofenaco de sódio produzidos atingissem o perfil de dissolução desejado, ou seja, a camada de recobrimento para que o perfil fosse entérico foi de 2,7 mg/cm².
- Para o recobrimento com Advantia® Performance o ganho de massa mínimo determinado foi de 8,6%, que implica em uma camada de recobrimento de 2,4 mg/cm² para um perfil gastrorresistente dos *pellets* revestidos.

- O estudo da reologia das suspensões de recobrimento, Acryl-Eze® MP e Advantia® Performance, indicou que se tratam de fluidos não newtonianos. O comportamento dos fluidos é *Power-Law* do tipo pseudoplástico.
- A análise do ângulo de contato entre as suspensões de recobrimento e uma superfície de vidro mostrou que o recobrimento do vidro com essas suspensões é satisfatório, já que apresentaram ângulos de contato bem menores que 90º. Os valores dos ângulos de contato das duas suspensões foram muito próximos, Acryl-Eze® MP – (28 ± 3)º e Advantia® Performance – (31 ± 1)º, o que indica que as suspensões apresentam características de molhabilidade similares.
- O tempo de instantaneização encontrado para o Acryl-Eze® MP foi de 9 segundos e para o Advantia® Performance esse tempo foi de 2 segundos. Esse resultado mostra que o Advantia® Performance tem melhores propriedades de instantaneização que o Acryl-Eze® MP.
- O tempo de instantaneização e a facilidade de sedimentação do Acryl-Eze® MP são uma indicação que esse polímero seja menos solúvel e mais difícil de dispersar em água que o Advantia® Performance, o que pode ser um dos motivos para a menor eficiência encontrada no processo de recobrimento com Acryl-Eze® MP.
- O teste de estabilidade acelerada mostrou que *pellets* de diclofenaco de sódio recobertos com Advantia® Performance são estáveis. Esse teste mostra que os *pellets* mantêm suas características gastrorresistentes e seu teor durante a estocagem. Porém os resultados devem ser verificados com o teste completo de estabilidade (duração de 1 ano).
- Os *pellets* de diclofenaco de sódio recobertos com Acryl-Eze® MP mantiveram o perfil gastrorresistente e seu teor durante os 180 dias de teste de estabilidade acelerada. Porém, observou-se um pequeno aumento da eficiência da camada de recobrimento depois de serem

submetidos às condições do teste de estabilidade, podendo indicar uma variação do próprio método ou que as partículas do polímero podem não ter sido completamente fundidas durante o processo de recobrimento e a coalescência acabou acontecendo durante a estocagem.

6. SUGESTÕES PARA TRABALHOS FUTUROS

Para dar continuidade ao estudo do recobrimento de *pellets* contendo um ativo, sugere-se

- Recobrir *pellets* com ativos com maior solubilidade que o diclofenaco de sódio. O recobrimento pode ser realizado com os mesmos polímeros comerciais para verificação da influência do ativo na determinação do ganho de massa mínimo e na estabilidade.
- Avaliar o processo de recobrimento e a fluidodinâmica do leito fluidizado tipo Wurster, verificando a influência das variáveis: pressão de atomização e carga de *pellets*.
- Instalar um sistema de aquisição de dados para monitorar o processo de recobrimento, obtendo maior precisão e rapidez nos resultados;
- Analisar a influência de um tratamento térmico, após o recobrimento, no perfil de dissolução e teor dos *pellets* de diclofenaco de sódio recobertos com Acryl-Eze® MP e outros polímeros comerciais;
- A partir das informações do processo de recobrimento obtidas neste trabalho, estudar o processo em unidades de maior escala.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADAMSON, A. W. **Physical Chemistry of Surfaces**, 6th ed., JohnWiley & Sons 1997.

ADEYEYE, C. M.; LI, P. Diclofenac Sodium, in: FLOREY, K. **Analytical Profiles of Drug Substances**, New York, p. 123 -141, 1990

ALLEN JR., L. V.; POPOVICH, N. G.; ANSEL, H. C. **Formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos**. Tradução Eleonora Lemos Senna. 8. ed. Porto Alegre: Artmed, 2007. 776 p.

AULTON, M.E. **Delineamento de formas farmacêuticas.** 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2005. p.369-401.

AVIS, K. E.; SHUKLA, A. J.; CHANG, R. K. **Pharmaceutical unit operations: coating**. New York: Interpharm/CRC, 1998. 348 p.

BIRD, R. B.; STEWART, W. E.; LIGHTFOOT, E. N. **Transport Phenomena**. New York: John Wiley & Sons, 1960. 780 p.

BOX, G. E. P., HUNTER, W. G., HUNTER, J. S. **Statistics for Experimenters: An Introduction to Design, Data Analysis, and Model Building**. New York: John Wiley & Sons, 1978. 653 p.

CONCEIÇÃO FILHO, R. S.; BARROZO, M. A. S.; LIMAVERDE, J. R.; ATAÍDE, C. H. The use of a spouted bed in the fertilizer coating of soybean seeds. **Drying Technology**, v.16, n.9&10, p.2049 – 2064, 1998.

DACANAL, G. C. **Aglomeração de Polpa de Acerola e Proteína Isolada de Soja em Pó em Leito Fluidizado Cônico e Pulsado**. 2009. 174 f. Tese de Doutorado – Faculdade de Engenharia de Alimentos, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2009.

DASHEVSKY, A.; KOLTER, K.; BODMEIER, R. Compression of *pellets* coated with various aqueous polymer dispersions. **International Journal of Pharmaceuticals**, v.279 (1-2), p.19 – 26, 2004.

DASHEVSKY, A.; WAGNER, K.; KOLTER, K.; BODMEIER, R. Physicochemical and Release Properties of *Pellets* Coated With Kollicoat® SR 30D, a New Aqueous Polyvinyl Acetate Dispersion for Extended Release. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 290, p. 15 - 23, 2005.

DESHPANDE, A. A. *et al.* Controlled release drug delivery systems for prolonged gastric residence: an overview. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v.22, n.6, p. 531-539, 1996.

DEWETTINCK, K.; HUYGHEBAERT, A. Fluidized bed coating in food technology. **Trends in Food Science and Technology**, v.10, pp.163-168, 1999.

DEWETTINCK, K.; HUYGHEBAERT, A. Top-Spray Fluidized Bed Coating: Effect of Process Variables on Coating Efficiency. **Lebensm-Wiss. U. Technol.**, v.31, pp.568-575, 1998.

DONIDA, W. M.; ROCHA, S. C. S.; BARTHOLOMEU, F. Influence of Aqueous Polymeric Coating Suspension Characteristics on the Particle Coating in a Spouted Bed. **Proceedings of the 14th International Drying Symposiun**, p. 217 - 224, São Paulo, 2004.

DREU, R.; SIRCA, J.; PINTYE-HODI, K.; BURJAN, T.; PLANINSEK, O.; SRCIC, S. Physicochemical Properties of Granulation Liquids and Their Influence on Microcrytalline Cellulose *Pellets* Obtained by Extrusion-Spheronization Technology. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 291, p. 99 - 111, 2005.

DUKIC-OTT, A.; BEER, T. D.; REMON, J. P.; BAEYENS, W.; FOREMAN, P.; VERVAET, C. In-vitro and In-vivo Evaluation of Enteric-coated Starch-based *Pellets*

Prepared Via Extrusion/Spheronization. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 70, p. 302 - 312, 2008.

FILKOVA, I.; CEDIK, P. Nozzle atomization in spray drying In: _____ MUJUNDAR, A. S. **Advances in Drying**, Hemisphere Publishing Corporation, v.3, cap. V, p. 181 - 214, 1984

FREUDIG, B.; HOGEKAMP, S.; SCHUBERT, H. Dispersion of Powders in Liquids in a Stirred Vessel. **Chemical Engineering and Processing**, v. 38, p. 525 - 532, 1999.

GHEBRE SELLASSIE, I.; KNOCH, A. *Pelleti*zation techniques. In:_____ SWARBRICK, J. **Encyclopedia of Pharmaceutical Technology**, New York: Informa Healthcare, 2007, v.3, p.2651–2663.

GLATT GROUP. Process and Technologies. Disponível em: <http://www.glatt.com>. Acesso em: 10 set. 2010.

GUIA DOS REMÉDIOS. 8. ed. São Paulo: Editora Escala, 2006/2007.

GUIGNON, B.; REGALADO, E.; DUQUENOY, A.; DUMOULIN, E. Helping to Choose Operating Parameters for a Coating Fluid Bed Process. **Powder Technology**, v. 130, p. 193 - 198, 2003.

HAMDANI, J.; MOËS, A. J..; AMIGHI, K. Development and Evaluation of Prolonged Release *Pellets* Obtained by the Melt *Pelleti*zation Process. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 245, p. 167 - 177, 2002.

HARRIS, M. R.; GHEBRE SELLASSIE, I., Formulation variables. In:_____, **Pharmaceutical *Pelleti*zation Technology**, United States, 1989. v.37.

HINES, W. W. *et al.* **Probabilidade e Estatística na Engenharia**. Tradução Vera Regina Lima de Farias e Flores. 4. ed. Rio de Janeiro: LTC, 2006.

HO, L.; CUPPOK, Y.; MUSCHERT, S.; GORDON, K. C.; PEPPER, M.; SHEN, Y.; SIEPMANN, F.; SIEPMANN, J.; TADAY, P. F.; RADES, T. Effects of Film Coating Thickness and drug layer uniformity on in vitro drug release from sustained-release coated *pellets*: A Case Study Using Terahertz Pulsed Imaging. **International Journal of Pharmaceutics**, v.382, p.151-159, 2009.

HOSNY, A. E.; AL-HELW, A. R. M.; AL-DARDIRI, M. A. Comparative Study of In-Vitro Release and Bioavailability of Sustained Release Diclofenac Sodium from Certain Hydrophilic Polymers and Commercial Tablets in Beagle Dogs. **Pharmaceutica Acta Helvetiae**, v.72, p.159-164, 1997.

JONES, D. M. Factors to consider in Fluid-Bed Processing. **Pharmaceutical Technology**, 1985.

KAITH, B. S.; MITTAL, H.; JINDAL, R.; MAITI, M.; KALIA, S. Environment Benvolent Biodegradable Polymers: Syntesis, Biodegradability and Applications, in: KALIA, S.; KAITH, B. S.; KAUR, I. **Cellulose Fibers: Bio-and Nano-Polymer Composites: Green Chemistry and Technology**, New York, p. 425 - 446, 2011.

KAKISH, H. F.; TASHTOUSH, B.; IBRAHIM, H. G.; NAJIB, N. M. A Novel Approach for the preparation of highly loaded Polymeric Controlled Release Dosage Forms of Diltiazem HCl and Diclofenac Sodium. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 54, p. 75 - 81, 2002.

KINCL, M.; VRECER, F.; VEBER, M. Characterization of Factors Affecting the Release of Low-solubility Drug from Prolonged Release Tablets. **Analytica Chimica Acta**, v. 502, p. 107 – 113, 2004.

KRAMAR, A.; TURK, S.; VRECER, F. Statistical Optimisation os Diclofenac Sustained Release *Pellets* Coated With Polymethacrylic Films. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 256, p. 43 - 52, 2003.

KRANZ, H.; GUTSCHE, S. Evaluation of the Drug Release Patterns and Long Term Stability of Aqueous and Organic Coated *Pellets* by Using Blends of Enteric and Gastrointestinal Insoluble Polymers. **International Journal of Pharmaceutics**. v.380, p.112 – 119, 2009.

KRATZ, C. P.; MAYORGA, P. E.; PETROVICK, P. R. Formas farmacêuticas monolíticas como sistemas multiparticulados.**Caderno de Farmácia - Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas**, Faculdade de Farmácia, Laboratório de Desenvolvimento Galênico, UFRGS., v.17, n.1, p.19 – 26, 2001.

KRÖBER, M.; CIPER, M.; HOFFART, V.; PEARNCHOB, N.; WALTHER, M.; MACRAE, R. J.; BODMEIER, R. Enteric polymers as acidifiers for the pH-independent sustained delivery of weakly basic drug salt from coated pellets. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 78, p. 447 – 454, 2011.

KUNII, D.; LEVENSPIEL, O. **Fluidization Engineering**. 2. ed. United States: Butterworth-Heinemann, 1991. 491p.

KWOK, D. Y.; GIETZELT, T.; GRUNDKE, K.; JACOBASCH, J.; NEUMANN, A. W. Contact Angle Measurements and Contact Angle Interpretation. 1. Contact Angle Measurements by Axisymmetric Drop Shape Analysis and a Goniometer Sessile Drop Technique. **Langmuir**, v. 13, p. 2880 - 2894, 1997.

KWOK, D. Y.; NEUMANN, A. W. Contact Angle Measurement and Contact Angle Interpretation. **Advances in Colloid an Interface Science**, v. 81, p. 167 - 249, 1999.

LIMA, D. M. **Estudo da Estabilidade e do Perfil de Liberação de comprimidos de Meleato de Enalapril e Determinação da Concentração Plasmática em Pacientes**. 2008. 150 f. Tese de Doutorado em Ciências da Saúde – Universidade de Brasília, Convênio UnB/UFG/ UFMS, 2008

LYRA, M. A. M.; SOARES-SOBRINHO, J. L.; BRASILEIRO, M. T.; ROCA, M. F.; BARRAZA, J. A.; VIANA, O. S.; ROLIM-NETO, P. J. Sistemas matriciais hidrofílicos e

mucoadesivos para liberação controlada de fármacos. **Latin American Journal of Pharmacy**. v. 26, n.5, p.784-793, 2007

MÄDER, K.; BRÄUNIG, K.; KOLTER, K; MEYER, K. Development of a Gastric-Resistant Formulation of Ompeprazole with Kollicoat MAE 30 DP and 100 P and Characterization by USP-Resistance-Test and ESR-Spectroscopy**, AAPS Annual Meeting and Exposition**, Baltimore, Maryland, USA, 2004.

MALINOWSKI, H.J.; SMITH, W.E. Use of factorial design to evaluate granulations prepared by spheronisation. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v.64, n.10, p.1688 – 1692, 1975.

MARQUES, A. M. M. **Influência da Adesão Partícula-Suspensão Durante o Processo de Recobrimento em Leito de Jorro com Atomização na Base.** 2007. Dissertação de Mestrado em Engenharia Química – Faculdade de Engenharia Química, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2007.

MARUCCI, M.; RAGNARSSON, G.; CORSWANT, C.; WELINDER, A.; JARKE, A.; ISELAU, F.; AXELSSON, A. Polymer leaching from film coating: Effects on the coating transport properties. **International Journal of Pharmaceutics**. v. 411, p. 43 – 48, 2011.

MUSCHERT, S.; SIEPMANN, F.; LECLERCQ, B.; SIEPMANN, J. Dynamic and Static Curing of Ethylcellulose: PVA-PEG Graft Copolymer Film Coatings. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 78, p. 455 - 461, 2011.

NITZ, M. **Fluidodinâmica, Secagem e Recobrimento em Leito Pulso-Fluidizado**. 2006. 212 f. Tese de Doutorado – Faculdade de Engenharia Química, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2006.

NITZ, M.; LEME, L. F. O.; HOPF, M. A. F. A.; MORI, V.; GONZALEZ, J. G.; OLIVEIRA, D. S.; MOFFA, M. Comparative Study of Commercial Powders Used for Gastro-resistant *Pellet* Coating. **Proceedings of the 4th Inter-American Drying Conference**, p. 454 - 459, Montreal, 2009.

NITZ, M.; TARANTO, P. O. Film coating of theophylline *pellets* in a pulsed fluid bed coater. **Chemical Engineering and Processing**, v.47, p.1412–1419, 2008.

O'CONNOR, R. E.; HOLINEJ, J.; SCHWARTZ, J. B. Spheronization I: Processing and evaluation of spheres prepared from commercially available excipients. **American Journal of Pharmacy**. v.156, p.80 – 87, 1984.

PALOMO, M. E.; BALLESTEROS, M. P.; FRUTOS, P. Analysis of diclofenac sodium and derivates. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis.** v.21, p.83 – 94, 1999.

PEÇANHA, R. P., MASSARANI, G. Dimensão Característica e Forma de Partículas. **Anais do XIV Encontro sobre Escoamento em Meios Porosos**, Campinas, p. 302-312, 1986.

PEZZINI, B. R.; SILVA, M. A. S.; FERRAZ, H. G. Formas farmacêuticas sólidas orais de liberação prolongada: sistemas monolíticos e multiparticulados**. Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 43, n.4, p.491 – 502, 2007.

PUND, S. *et al.* Multivariate optimization of formulation and process variables influencing physico-mechanical characteristics of site-specific release isoniazid *pellets*. **International Journal of Pharmaceutics**, India, 2009.

ROWE, R. C.; SHESKEY, P. J.; QUINN, M. E. **Handbook of Pharmaceutical Excipients**, 6. ed., London: PhP, 2009. 888p.

RUJIVIPAT, S.; BODMEIER, R. Moisture plasticization for enteric Eudragit® L30D-55-coated pellets prior to compression into tablets. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**. 2012.

SALEH, K.;CHERIF, R.; HEMATI, M. An Experimental Study of Fluidized Bed Coating: Influence of Operating Conditions on Growth Rate and Mechanism. **Advanced Powder Technology**, v. 10, p. 255 - 277, 1999.

SAMANI, S. M.; MONTASERI, H.; KAZEMI, A. The Effect of Polymer Blends on Release Profiles of Diclofenac Sodium from Matrices. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 55, p. 351 - 355, 2003.

SANTOS, H. M. M.; VEIGA, F. J. B.; PINA, M. E. T.; SOUZA, J. J. M. S. Obtenção de *pellets* por extrusão e esferonização farmacêutica – Parte I – Avaliação das variáveis tecnológicas e de formulação. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**. v.40, n.4, 2004.

SAUSEN, T. R. **Desenvolvimento de comprimidos de closapina obtidos pelo método de compressão direta**. 2007. 135 f. Dissertação de Mestrado – Faculdade de Farmácia – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Rio Grande do Sul, 2007.

SCHUBERT, H. Instantization of Powdered Foods. **International Chemical Engineering**, v.33, p. 28-45, 1993.

SEITZ, J. A.; MEHTA, S. P.; YEAGER, J. L. Tablet Coating, in: LACHMAN, L.; LIEBERMAN, H. A.; KANIG, J. L. **The Theory and Practice of Industrial Pharmacy**, 3. ed., Philadelphia, 1986.

SHELUKAR, S; HO, J.; ZEGA, J.; ROLAND, E.; YEH, N.; QUIRAM, D.; NOLE, A.; KATDARE, A.; REYNOLDS, S. Identification and characterization of factors controlling tablet coating uniformity in a Wurster coating process. **Powder Technology**, v.100, p.29 – 36, 2000.

SILVA, O. S.; ROCHA, S. C. S. Prediction of Efficiency and Particles Growth in the Granules Coating and Drying Process by Statistical Experimental Design. **Proceedings of the 14th International Drying Symposium**, p. 860 - 867, São Paulo, 2004.

SKELLAND, A. H. P. **Non-Newtonian Flow and Heat Transfer**. The University of Notre Dame. USA: JohnWiley & Sons, 1967. 431 p.

SOUSA, J. J.; SOUSA, A .; NEWTON, J. M. Produção e controle de *pellets* de propranolol HCl: obtenção de *pellets* activos por extrusão/esferonização. **Revista Portuguesa de Farmácia**, v. XLV, n. 2, p. 60-69, 1995.

TEUNOU, E.; PONCELET, D. Batch and Continuous Fluid Bed Coating – Review and State of the Art. **Journal of Food Engineering**, v. 53, p. 325 - 340, 2002.

USP XXXII – **The United States Pharmacopeia**, 2009

VEIGA, F. J. B. Medicamentos orais de liberação controlada: comprimidos matriciais hidrófilos. **Boletim Faculdade de Farmácia de Coimbra**, Coimbra, v. 12, n.2, p.17-87, 1988.

VERVAET, C.; BAERT, L.; REMON, J. P. Extrusion-spheronization: A literature review. **International Journal of Pharmaceutics**, v.116, p.131 – 146. 1994.

WILSON, D. I.; ROUGH, S. L. Extrusion – Spheronization. In:_____, **Granulation**, Elsevier, University of Cambrige, 2007.

WOODRUFF, C. W.; NUESSLE, N. O. Effect of Processing Variables on Particles Obtained by Extrusion – Spheronization Processing. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 61, p. 787 - 790, 1972.

YANG, L.; FASSIHI, R. Modulation of Diclofenac Release from a Totally Soluble Controlled Release Drug Delivery System. **Journal of Controlled Release**, v. 44, p. 135 - 140, 1997.

ZARONI, M. **Polissacarídeos no Desenvolvimento de *Pellets* de Teofilina de Liberação Colônica**. 2006. 118 f. Dissertação de Mestrado – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2006.

ZERBINI, A.P.N.A.; FERRAZ, H.G. Sistemas multiparticulados: minicomprimidos. **Revista de Ciências Farmacêutica Básica e Aplicada**. v.32, p. 149 – 158, 2010.

ANEXO 1

A Figura A.1 representa a curva de calibração para quantificação do teor.

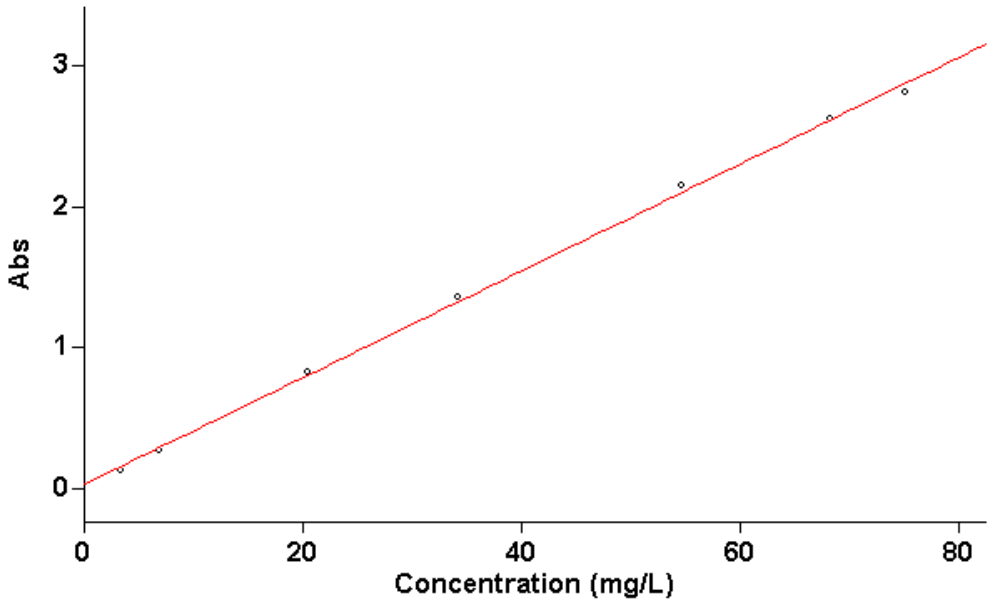


Figura A.1 Curva de Calibração para Quantificação do Teor – realizada no espectrofotômetro UV/VIS Varian, modelo Cary IE, nº série EL 96123165

Informações:

- Comprimento de onda: 281 nm;
- Pontos realizados em duplicatas;
- Unidade da concentração: mg/L;
- R^2 = 0,99880
- Equação da reta: Abs = 0,03796*Conc +0,02758

ANEXO 2

A Figura A.2 representa o gráfico de varredura, realizado para identificar o comprimento de onda para determinação do teor no meio metanol:água (70:30).

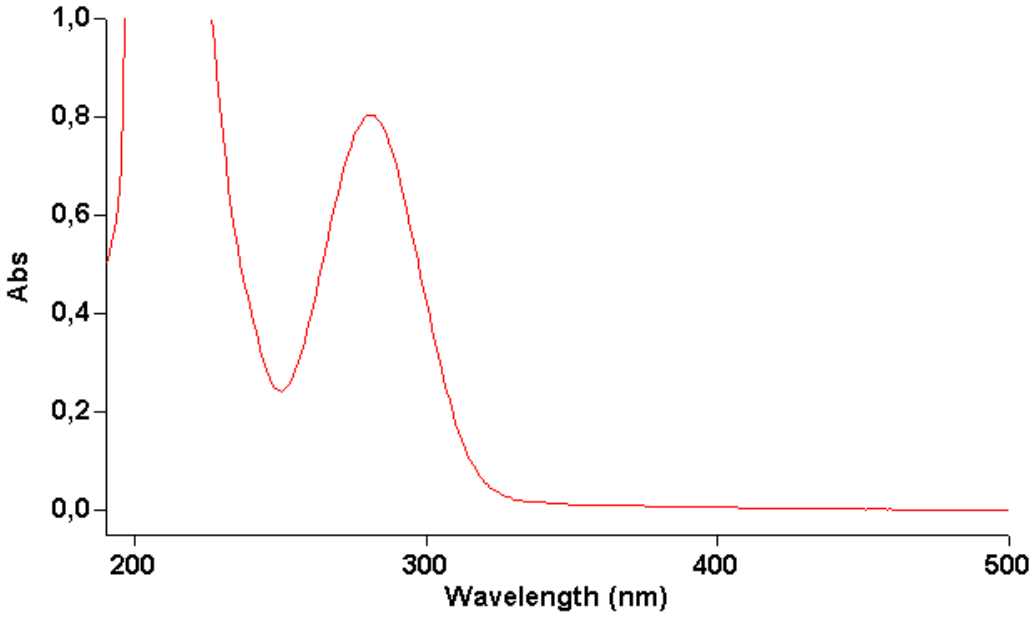


Figura A.2 – Varredura Diclofenaco de Sódio em metanol:água (70:30)

Comprimento de onda (nm): 281 – Abs:0,805

Portanto, o comprimento de onda determinado foi 281 nm.

ANEXO 3

A Figura A.3 representa a curva de calibração para liberação do diclofenaco de sódio em meio ácido. Lembrando que no método utilizado após o término das duas horas e retirada dos *pellets* se adiciona ao meio ácido 20 mL de NaOH 5 N antes da leitura. Portanto, o meio em que a curva foi feita é HCl:NaOH 5N (900:20).

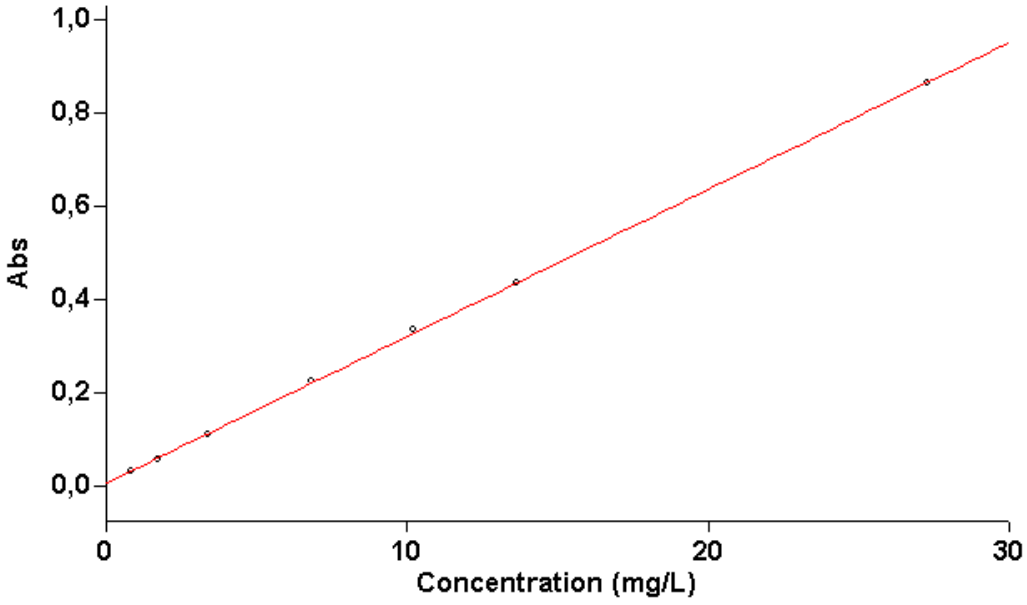


Figura A.3 Curva de Calibração para dissolução em meio ácido (HCl:NaOH 5 N 900:20) – realizada no espectrofotômetro UV/VIS Varian, modelo Cary IE, nº série EL 96123165

Informações:

- Comprimento de onda: 276 nm;
- Pontos realizados em duplicatas;
- Unidade da concentração: mg/L;
- $R^2 = 0,99900$
- Equação da reta: Abs = 0,03154*Conc +0,00468

ANEXO 4

A Figura A.4 representa a curva de calibração para a liberação no meio tampão pH 6,8.

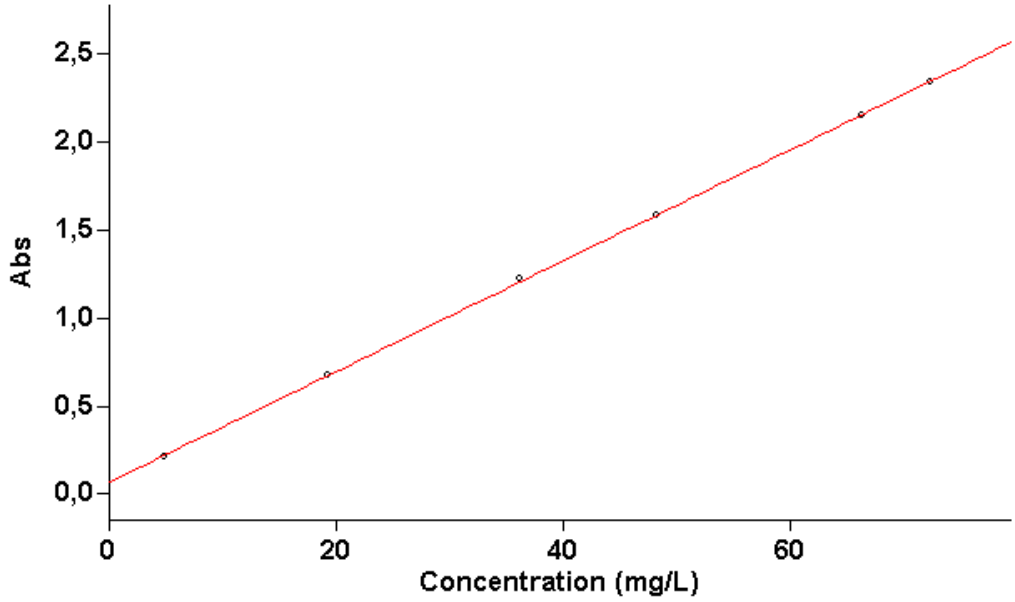


Figura A.4 Curva de Calibração para dissolução em meio tampão pH 6,8 – realizada no espectrofotômetro UV/VIS Varian, modelo Cary IE, nº série EL 96123165

Informações:

- Comprimento de onda: 276 nm;
- Pontos realizados em duplicatas;
- Unidade da concentração: mg/L;
- R^2 = 0,99000
- Equação da reta: Abs = 0,03151*Conc +0,06709