



UNICAMP

LUCIANE FRANQUELIN GOMES DE SOUZA

**DESENVOLVIMENTO E RECOBRIMENTO POLIMÉRICO DE
MICROGRÂNULOS CONTENDO NIFEDIPINO VISANDO A UM PERFIL
DE LIBERAÇÃO CONTROLADA**

**CAMPINAS
2013**



UNICAMP

**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE ENGENHARIA QUIMICA**

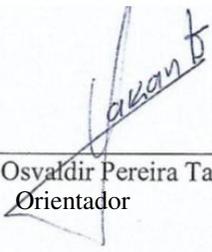
LUCIANE FRANQUELIN GOMES DE SOUZA

**DESENVOLVIMENTO E RECOBRIMENTO POLIMÉRICO DE
MICROGRÂNULOS CONTENDO NIFEDIPINO VISANDO A UM PERFIL
DE LIBERAÇÃO CONTROLADA**

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós Graduação em Engenharia Química da Faculdade de Engenharia Química da Universidade Estadual de Campinas para obtenção do título de Doutor em Engenharia Química.

Orientador: Prof. Dr. Osvaldir Pereira Taranto

ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO FINAL DA TESE DEFENDIDA PELA ALUNA LUCIANE FRANQUELIN GOMES DE SOUZA E ORIENTADA PELO PROF. DR. OSVALDIR PEREIRA TARANTO.



Prof. Dr. Osvaldir Pereira Taranto
Orientador

**CAMPINAS
2013**

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Área de Engenharia e Arquitetura
Elizangela Aparecida dos Santos Souza - CRB 8/8098

So89d Souza, Luciane Franquelin Gomes de, 1977-
Desenvolvimento e recobrimento polimérico de microgrânulos contendo nifedipino visando a um perfil de liberação controlada / Luciane Franquelin Gomes de Souza. – Campinas, SP : [s.n.], 2014.

Orientador: Osvaldir Pereira Taranto.
Tese (doutorado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Engenharia Química.

1. Drogas - Solubilidade. 2. Polímero. 3. Leito fluidizado. I. Taranto, Osvaldir Pereira, 1963-. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Engenharia Química. III. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: Development and polymeric coating of pellets containing nifedipine aiming a controlled release profile

Palavras-chave em inglês:

Drugs - Solubility

Polymer

Fluidized bed

Área de concentração: Engenharia de Processos

Titulação: Doutora em Engenharia Química

Banca examinadora:

Osvaldir Pereira Taranto [Orientador]

Sandra Cristina dos Santos Rocha

Márcio Henrique Zaim

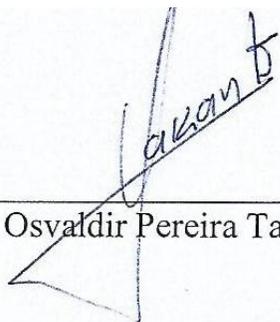
Jorge Andrey Wilhelms Gut

Tah Wun Song

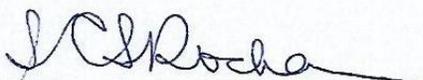
Data de defesa: 29-01-2014

Programa de Pós-Graduação: Engenharia Química

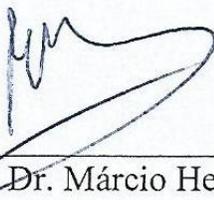
Versão final da Tese de Doutorado a ser defendida por Luciane Franquelin Gomes de Souza e aprovada em 29 de janeiro de 2014 pela banca examinadora constituída pelos doutores:



Prof. Dr. Osvaldir Pereira Taranto



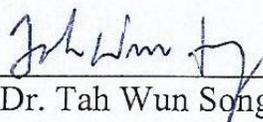
Prof. Dra. Sandra Cristina dos Santos Rocha



Prof. Dr. Márcio Henrique Zaim



Prof. Dr. Jorge Andrey Wilhelms Gut



Prof. Dr. Tah Wun Song

Resumo

Microgrânulos (*pellets*) são formas farmacêuticas que apresentam vantagens biofarmacêuticas e, além disso, são apropriadas para aplicação de revestimento. O nifedipino é uma droga praticamente insolúvel em água, com solubilidade menor que 10 µg/mL, de baixa e irregular biodisponibilidade depois da administração oral. Muitas pesquisas vêm sendo realizadas a fim de melhorar a solubilidade de drogas pouco hidrossolúveis fazendo o uso de desintegrantes. No Brasil, atualmente, apenas um laboratório produz comprimidos contendo nifedipino com perfil de liberação prolongada. Neste trabalho, *pellets* de nifedipino com matriz de liberação prolongada foram produzidos por extrusão-esferonização, e em seguida, receberam um recobrimento em leito Wurster com suspensões poliméricas de liberação imediata disponíveis no mercado, Opadry® e Opadry®II. O estudo dos processos de recobrimento foi realizado por meio de um planejamento experimental completo de dois fatores em dois níveis (2^2) e repetição no ponto central, para cada polímero. As variáveis estudadas foram a temperatura do ar de entrada e a vazão da suspensão de revestimento. A fração de aglomerados e a eficiência do processo foram as variáveis respostas analisadas. A temperatura do ar foi a variável que mais influenciou a eficiência do processo para ambos os polímeros e a vazão de suspensão foi o fator que mais influenciou na aglomeração durante o processo de recobrimento. Os valores de eficiência no estudo do processo se mostraram mais elevados quando o processo de recobrimento foi realizado com a suspensão polimérica Opadry®II, chegando a atingir 98%. Os *pellets* revestidos foram submetidos a testes de teor, dissolução *in vitro* e estabilidade. Os microgrânulos recobertos não tiveram o perfil de liberação prolongada alterado com os revestimentos adquiridos para ambos os polímeros. Os teores de ativo obtidos experimentalmente nos *pellets* mostraram-se ligeiramente inferiores aos incorporados na mistura de pós e muito próximos aos calculados pelo balanço material. Nos testes de estabilidade (40 °C e 75% Hr) os *pellets* com e sem recobrimento mostraram-se estáveis quanto ao teor de ativo, perfil de dissolução e aspectos visuais. Entretanto, quando submetidos à exposição direta da luz do dia e fluorescente, os *pellets* recobertos perderam apenas 5% do teor, enquanto que os sem recobrimento perderam mais de 40%.

Palavras-chave: *pellets*, nifedipino, recobrimento, croscarmelose sódica, leito fluidizado Wurster, liberação prolongada, suspensões comerciais poliméricas.

Abstract

Pellets are dosage forms that have many biopharmaceutical advantages and, moreover, they are suitable for coating application. The nifedipine is a drug practically insoluble in water, with solubility of less than 10 µg/mL, low and irregular bioavailability after oral administration. Many studies have been performed in order to improve the solubility of slightly soluble drugs by the use of disintegrating. In Brazil, currently only one laboratory produces nifedipine extended release tablets. In this study, nifedipine extended release pellets were produced by extrusion-spheronization, and then received a coating layer with commercially available aqueous polymers, Opadry® and Opadry® II, in a fluid bed coater with a Wurster insert. The study of the coating processes were performed by means of a complete experimental design of two factors at two levels (2^2) and repetition at the central point for each polymer. The variables studied were the inlet air temperature and the coating suspension flow rate. The agglomerate fraction and process efficiency were the response variables analyzed. The air temperature was the variable that most influenced the efficiency of the process for both polymers and suspension flow rate was the most important factor involved in the agglomeration during the coating process. The process efficiency proved to be higher when the coating process was carried out with polymeric suspension Opadry® II, reaching up to 98%. The coated pellets were tested for content, in vitro dissolution and stability. The coating layer acquired by the pellets has not changed their release profile. The nifedipine contents obtained experimentally were slightly lower than those incorporated in the mixture of powders and similar to those calculated by material balance. Not even the drug content and the release profiles were significantly affected by storage at 40 °C and 75% relative humidity. However, when submitted to exposure to direct daylight and fluorescent light, the coated pellets lost only 5% of the drug content, while the uncoated lost more than 40%.

Keywords: *pellets, nifedipine, coating, croscarmellose sodium, Wurster fluidized bed, extended release, polymeric commercial suspensions.*

Sumário

1	Introdução.....	1
2	Revisão Bibliográfica.....	5
2.1	Formas farmacêuticas	5
2.2	Sistema de liberação de fármacos	6
2.3	Microgrânulos - <i>Pellets</i>	8
2.4	Excipientes.....	9
2.4.1	Celulose Microcristalina.....	10
2.4.2	Polietileno glicol.....	10
2.4.3	Povidona	12
2.4.4	Methocel	13
2.4.5	Lactose Monohidratada	14
2.4.6	Croscarmelose Sódica.....	14
2.4.7	Dióxido de silício coloidal.....	16
2.5	Princípio Ativo: Nifedipino	16
2.6	Suspensões de recobrimento por película	20
2.6.1	Opadry [®]	21
2.6.2	Opadry [®] II.....	21
2.6.3	Reologia.....	23
2.7	Processo de extrusão-esferonização.....	25
2.7.1	Processo e equipamentos	26
2.7.2	Extrusão	27
2.7.3	Esferonização.....	30
2.7.4	Secagem.....	31
2.7.5	Formação dos <i>pellets</i>	31
2.8	Recobrimento	33
2.8.1	Mecanismo de recobrimento	34
2.8.2	Recobrimento de partículas em leito fluidizado convencional.....	35
2.8.3	Velocidade de mínima fluidização	40
2.8.4	Recobrimento em leitos fluidizados modificados	43
2.9	Testes de estabilidade	49
3	Materiais e Métodos	50

3.1	Materiais para produção de <i>pellets</i>	50
3.1.1	Matérias-primas	50
3.1.2	Equipamentos	51
3.2	Equipamentos para caracterização física dos <i>pellets</i>	53
3.2.1	Picnômetro a gás Hélio	53
3.2.2	Microscópio eletrônico de varredura – MEV	53
3.2.3	Mastersizer.....	54
3.2.4	Conjunto de peneiras	55
3.3	Materiais para recobrimento dos <i>pellets</i>	55
3.3.1	Polímeros comerciais.....	55
3.3.2	Equipamento – Leito fluidizado tipo Wurster	56
3.4	Equipamentos para avaliação dos <i>pellets</i> com e sem recobrimento	61
3.4.1	Dissolutor	61
3.4.2	Espectrofotômetro	62
3.5	Equipamentos para avaliação das suspensões de recobrimento	62
3.5.1	Reômetro	62
3.5.2	Picnômetro.....	62
3.6	Método utilizado na produção dos microgrânulos.....	63
3.6.1	Granulação.....	63
3.6.2	Extrusão	64
3.6.3	Esferonização.....	65
3.6.4	Secagem.....	65
3.7	Descrição das metodologias para caracterização física dos <i>pellets</i> e do ativo	66
3.7.1	Massa específica (ρ)	66
3.7.2	Microscopia Eletrônica de Varredura – MEV	67
3.7.3	Esfericidade (ϕ).....	67
3.7.4	Granulometria do ativo: nifedipino	67
3.7.5	Granulometria dos <i>pellets</i>	68
3.8	Métodos relacionados ao processo de recobrimento	68
3.8.1	Preparo das suspensões poliméricas	69
3.8.2	Avaliação do processo de recobrimento.....	69
3.8.3	Vazão de mínima fluidização	72

3.8.4	Processo de recobrimento dos <i>pellets</i> com matriz de liberação prolongada ..	72
3.8.5	Estudo do processo de recobrimento	75
3.9	Metodologia para determinação do teor de nifedipino nos <i>pellets</i>	78
3.10	Teste de estabilidade acelerada.....	79
3.11	Testes de dissolução <i>in vitro</i>	80
4	Resultados e Discussões.....	81
4.1	Caracterização física do nifedipino.....	81
4.1.1	Análise granulométrica do ativo.....	81
4.1.2	Análise morfológica do ativo	83
4.2	Efeito da croscarmelose sódica nos <i>pellets</i> de nifedipino.....	86
4.3	Formulação dos <i>pellets</i> com matriz de liberação prolongada.....	91
4.4	Caracterização física dos <i>pellets</i> de nifedipino de liberação prolongada sem recobrimento	96
4.4.1	Massa específica (ρ)	97
4.4.2	Microscopia eletrônica de varredura (MEV).....	98
4.4.3	Esfericidade (ϕ).....	100
4.4.4	Granulometria.....	101
4.5	Vazão de mínima fluidização.....	102
4.6	Avaliação das suspensões de recobrimento	104
4.6.1	Reologia das suspensões.....	104
4.6.2	Massas específicas das suspensões.....	106
4.7	Avaliação do processo de recobrimento	107
4.7.1	Análise do recobrimento com Opadry [®] II	108
4.7.2	Análise do recobrimento com Opadry [®]	113
4.7.3	Ganho de camada dos <i>pellets</i> no recobrimento	120
4.8	Avaliação dos <i>pellets</i> recobertos.....	121
4.8.1	Granulometria dos <i>pellets</i> recobertos	121
4.8.2	Teor de nifedipino nos <i>pellets</i> recobertos.....	122
4.8.3	Testes de dissolução <i>in vitro</i> dos <i>pellets</i> recobertos	124
4.8.4	Microscopia eletrônica de varredura dos <i>pellets</i> recobertos.....	126
4.9	Avaliação dos testes de estabilidade acelerada.....	131
5	Conclusões	137

6	Sugestões para trabalhos futuros	141
7	Referências Bibliográficas	143
	Anexo 1	153
	Anexo 2.....	154
	Anexo 3.....	155
	Anexo 4.....	156
	Anexo 5.....	157

Aos meus filhos, Isabela, Gabriel e Gustavo que me fizeram entender o sentido da vida. Ao meu marido, Luis Felipe, que sempre esteve ao meu lado. Aos meus pais, Elisabete e Armando que me deram a oportunidade de mais esta conquista. À minha avó Mathilde que sempre torceu por mim e às minhas irmãs, Tatiana e Valéria que, na minha ausência, me ajudaram com meus pequenos.

Agradecimentos

À Reitoria e Direção da **Escola de Engenharia Mauá**, que sempre apoiaram o desenvolvimento deste trabalho.

À **FAPESP** pelo suporte financeiro concedido para a realização de grande parte deste projeto.

Ao **Prof. Dr. Osvaldir Pereira Taranto**, que ao longo desses anos sempre acreditou no meu trabalho.

Ao **Prof. Dr. Marcello Nitz**, pelos conselhos e apoio concedidos durante todo o projeto.

Ao técnico de laboratório **Sidnei Moraes**, da Escola de Engenharia Mauá, que em todo esse período auxiliou na execução dos ensaios e manutenção dos equipamentos.

À técnica de laboratório **Inês Aparecida Santana**, da Escola de Engenharia Mauá, pela realização da análise de reologia das suspensões poliméricas utilizadas no recobrimento.

À técnica de laboratório **Edna Aparecida dos Santos**, da Escola de Engenharia Mauá, pela colaboração em alguns ensaios de dissolução.

Aos estagiários que trabalharam nesse projeto: **Vanessa de Freitas Mendes Silva, Paola Dittrich Cirino, Franco Garjulli, Paulo Juliano Faria Sakai e Luísa Rodrigues Molina Dona**, da Escola de Engenharia Mauá.

À **COLORCON**, fornecedora dos polímeros utilizados nos processos de recobrimento, pelo apoio, parceria e pré-disposição em disponibilizar seus produtos.

Lista de Figuras

Figura 2.1. Exemplo de perfil de liberação <i>in vitro</i> entérica - gastrorresistente (NITZ <i>et al.</i> , 2008).....	7
Figura 2.2. Exemplo de perfil de liberação prolongada <i>in vitro</i> (NITZ <i>et al.</i> , 2008).....	8
Figura 2.3. Fórmula estrutural da celulose microcristalina (ROWE, SHESKEY e QUINN, 2009).....	10
Figura 2.4. Fórmula estrutural do polietileno glicol (ROWE, SHESKEY e QUINN, 2009)	11
Figura 2.5. Fórmula estrutural da povidona (ROWE, SHESKEY e QUINN, 2009)	12
Figura 2.6. Estrutura molecular de produtos Methocel E5 Premium LV (adaptado de <i>The Dow Chemical Company</i> , 2000).....	13
Figura 2.7. Fórmula estrutural da lactose monohidratada (ROWE, SHESKEY e QUINN, 2009).....	14
Figura 2.8. Fórmula estrutural da carboximetilcelulose sódica (ROWE, SHESKEY e QUINN, 2009).....	15
Figura 2.9. Estrutura da molécula de nifedipino (USP XXXII, 2009).....	17
Figura 2.10. Fórmula estrutural do álcool polivinílico (PVA) (ROWE, SHESKEY e QUINN, 2009).....	22
Figura 2.11. Curvas características de fluidos com propriedades reológicas independentes do tempo (adaptado de SKELLAND, 1967)	24
Figura 2.12. Diagrama com as diferentes etapas, parâmetros de processo e equipamentos envolvidos na extrusão-esferonização para produção de <i>pellets</i> de liberação controlada (adaptado de GANDI <i>et al.</i> , 1999)	27
Figura 2.13. Vista lateral do extrusor de parafuso-sem-fim axial (a); Vista frontal do extrusor de parafuso-sem-fim radial (b) (adaptado de HICKS e FREESE, 1989).....	28
Figura 2.14. Vista frontal do extrusor de tamis (adaptado de HICKS e FREESE, 1989)....	28
Figura 2.15. Vista lateral do extrusor de pistão (adaptado de HICKS e FREESE, 1989)....	29
Figura 2.16. Esquemas estruturais dos extrusores de rolos (adaptado de HICKS e FREESE, 1989).....	29

Figura 2.17. Configuração de placas de esferonização: (a) ranhuras perpendiculares e (b) ranhuras radiais (adaptado de HICKS e FREESE, 1989).....	30
Figura 2.18. Mecanismos de formação de <i>pellets</i> por esferonização. (a) esquema sugerido por ROWE (1985) – I : cilindro, II : cilindro de extremidades arredondadas, III : haltere, IV elipse, V: esfera. (b) esquema sugerido por BAERT e REMON (1993) – I : cilindro, II : corda, III : haltere, IV esfera com cavidade, V: esfera.	32
Figura 2.19. Dinâmica da formação de película (ROCHA e TARANTO, 2013)	35
Figura 2.20. Diagrama simplificado de classificação de partículas para fluidização através de ar em condições normais (GELDART, 1986)	37
Figura 2.21. Liberação (%) em função do tempo de recobrimento para os diferentes tipos de recobrimento (KLEINBACH e RIEDE, 1995).....	38
Figura 2.22. Diagrama de ΔP versus u para partículas com faixa de tamanho amplo (adaptado de KUNII& LEVENSPIEL 1991)	41
Figura 2.23. Queda de pressão em função da velocidade do ar (adaptado de COUDERC, 1985).....	42
Figura 2.24. Altura de um leito fluidizado em função da velocidade (adaptado de COUDERC, 1985).....	42
Figura 2.25. Esquema do Processo Wurster (adaptado de ROCHA e TARANTO, 2013) ..	45
Figura 2.26. Equipamento de suspensão de Mesnard-Rosen-Scottair (CADWELL e ROSEN, 1964).....	48
Figura 3.1. (a) Extrusor de rolos; (b) placa de orifícios - (Zelus, EX 30, Brasil).....	52
Figura 3.2. Esferonizador laboratorial (Zelus, ES 30, Brasil)	52
Figura 3.3. Estufa de circulação forçada (Nova Ética, 420-4D, Brasil).....	53
Figura 3.4. Microscópio Eletrônico de Varredura (MEV), modelo 440i	54
Figura 3.5. Mastersizer Modelo S MAM 5005	54
Figura 3.6. Leito fluidizado tipo Wurster (Zelus, R-060, Brasil).....	57
Figura 3.7. Base cônica do leito fluidizado tipo Wurster: (a) Vista frontal; (b) Corte seção transversal; (c) Vista superior; (d) Persepectiva isométrica (adaptado de ALBANEZ, 2012)	57
Figura 3.8. Placa de distribuição do leito fluidizado tipo Wurster: (a) Vista frontal; (b) Persperctiva isométrica; (c) Vista superior (adaptado de ALBANEZ, 2012)	58

Figura 3.9. Tubo interno Wurster: (a) Vista frontal; (b) Vista lateral; (c) Vista Superior; (d) Perspectiva isométrica (adaptado de ALBANEZ, 2012).....	59
Figura 3.10. Cilindro de vidro do leito fluidizado: (a) Vistas frontal e superior; (b) Perspectiva isométrica (adaptado de ALBANEZ, 2012).....	60
Figura 3.11. (a) Bico atomizador de duplo fluido de mistura externa; (b) Disposição do bico atomizador no leito fluidizado tipo Wurster (adaptado de ALBANEZ, 2012)	60
Figura 3.12. Dissolutor de 6 cubas (Nova Ética, modelo 299, Brasil)	61
Figura 4.1. Distribuição granulométrica das partículas de nifedipino utilizadas na produção dos <i>pellets</i>	82
Figura 4.2 – Nifedipino, ampliação 45×.....	84
Figura 4.3 – Nifedipino, ampliação 150 ×.....	84
Figura 4.4 – Nifedipino, ampliação 500 ×.....	85
Figura 4.5 – Nifedipino, ampliação 1500 ×.....	85
Figura 4.6. Distribuição granulométrica de microgrânulos base lactose e MCC	86
Figura 4.7. Perfis de liberação do NF para diferentes teores de desintegrante CS em <i>pellets</i> a base de MCC (valores médios das triplicatas).....	88
Figura 4.8. Perfis de liberação do NF em <i>pellets</i> com excipiente base distintos (valores médios das triplicatas)	89
Figura 4.9. Microscopia eletrônica de varredura de <i>pellets</i> base lactose e MCC com diferentes teores de desagregante.	90
Figura 4.10. Perfil de liberação de nifedipino em <i>pellets</i> com MCC e lactose como excipientes base	93
Figura 4.11. Perfil de dissolução de <i>pellets</i> de nifedipino com faixa granulometria de 0,5 a 800 µm de ativo	94
Figura 4.12. Distribuição granulométrica das partículas de nifedipino com granulometria maior que a utilizada na obtenção de <i>pellets</i> com matriz de liberação prolongada.....	94
Figura 4.13. Micrografia de nifedipino, ampliação (a) 45 × e (b) 150 ×.....	95
Figura 4.14. Microscopia eletrônica de varredura de <i>pellets</i> de nifedipino com matriz de liberação prolongada.....	98
Figura 4.15. Distribuição granulométrica de <i>pellets</i> de nifedipino de liberação prolongada	101

Figura 4.16. Diagrama de perda de carga no leito de <i>pellets</i> de nifedipino versus vazão de ar	103
Figura 4.17. Diagrama de perda de carga no leito de <i>pellets</i> de nifedipino versus vazão de ar – Medidas 1 e 2.....	104
Figura 4.18. Curva experimental da tensão de cisalhamento versus taxa de deformação da suspensão de revestimento com Opadry®II (base PVA – 20% sólidos).....	105
Figura 4.19. Curva experimental da tensão de cisalhamento versus taxa de deformação da suspensão de revestimento com Opadry® (base HPMC – 12% sólidos)	105
Figura 4.20. Diagrama de Pareto para avaliação quantitativa dos efeitos estatísticos no processo de recobrimento com Opadry®II.....	110
Figura 4.21. Gráfico de médias marginais referente à eficiência do processo de recobrimento.....	111
Figura 4.22. Gráficos dos valores preditos versus valores observados no recobrimento com Opadry®II.....	112
Figura 4.23. Superfície de resposta para Eficiência no processo de recobrimento com Opadry®II.....	113
Figura 4.24. Diagrama de Pareto para avaliação quantitativa dos efeitos estatísticos no processo de recobrimento com Opadry®	116
Figura 4.25. Gráfico de médias marginais referente à eficiência do processo de recobrimento.....	117
Figura 4.26. Gráficos dos valores preditos versus valores observados no recobrimento com Opadry®	118
Figura 4.27. Superfícies de resposta para Eficiência e Fração de Aglomerados no processo de recobrimento com Opadry®	119
Figura 4.28. Análise granulométrica dos <i>pellets</i> recobertos com Opadry® e Opadry®II..	122
Figura 4.29. Perfis de liberação de nifedipino em <i>pellets</i> recobertos com Opadry®II e em <i>pellets</i> sem recobrimento	125
Figura 4.30. Perfis de liberação de nifedipino em <i>pellets</i> recobertos com Opadry® e em <i>pellets</i> sem recobrimento	125
Figura 4.31. Microscopia eletrônica de varredura de <i>pellets</i> de nifedipino recobertos com Opadry®II.....	126

Figura 4.32. Microscopia eletrônica de varredura de <i>pellets</i> de nifedipino recobertos com Opadry®	129
Figura 4.33. Perfis de dissolução dos pellets de nifedipino sem recobrimento obtidos no estudo de estabilidade acelerada.....	131
Figura 4.34. Perfis de dissolução dos <i>pellets</i> de nifedipino recobertos com Opadry® II obtidos no estudo de estabilidade acelerada	132
Figura 4.35. Perfis de dissolução dos <i>pellets</i> de nifedipino recobertos com Opadry® obtidos no estudo de estabilidade acelerada.....	132
Figura 4.36. Fração de teor de nifedipino perdida nos <i>pellets</i> no estudo da estabilidade à exposição de luz.....	134
Figura 4.37. Perfis de dissolução dos <i>pellets</i> revestidos obtidos no estudo da estabilidade à exposição da luz.....	135
Figura 4.38. Perfis de dissolução dos <i>pellets</i> sem revestimento obtidos no estudo da estabilidade à exposição da luz.....	135

Lista de Tabelas

Tabela 2.1. Medicamentos de nifedipino comercializados no Brasil (2013).	19
Tabela 2.2. Teor de liberação de nifedipino em comprimidos de liberação prolongada (USP XXXII, 2009).	20
Tabela 3.1. Matérias-primas utilizadas na produção dos microgrânulos	50
Tabela 3.2. Sistemas de revestimentos utilizados no recobrimento dos <i>pellets</i>	55
Tabela 3.3. Proporção dos excipientes na mistura de pós- estudo do efeito do desintegrante CS.	63
Tabela 3.4. Proporção dos excipientes e ativo utilizados na obtenção dos <i>pellets</i> de liberação prolongada.....	64
Tabela 3.5. Distribuição granulométrica dos <i>pellets</i> de nifedipino com matriz de liberação prolongada utilizados no recobrimento	74
Tabela 3.6. Área superficial e volume dos microgrânulos de nifedipino	74
Tabela 3.7. Matriz de planejamento experimental de dois níveis aplicada para cada polímero.....	75
Tabela 3.8. Valores não codificados das variáveis utilizadas no planejamento experimental para análise do processo de recobrimento dos microgranulos	76
Tabela 3.9. Valores absolutos das vazões de revestimento estudadas no processo de recobrimento.....	77
Tabela 3.10. Ganho de massa teórico nos processos de recobrimento.....	77
Tabela 4.1. Diâmetro médio obtido na análise granulométrica do nifedipino.	83
Tabela 4.2. Teor de nifedipino nas diferentes formulações em estudo	87
Tabela 4.3. Valores absolutos das médias de fração de nifedipino liberada nos testes de dissolução <i>in vitro</i> dos <i>pellets</i> produzidos e as faixas de valores de fração liberada estabelecidos na farmacopeia americana.....	93
Tabela 4.4. Resultados experimentais obtidos na análise de Picnometria a gás Hélio dos <i>pellets</i> de liberação prolongada	97
Tabela 4.5. Valores absolutos e percentuais da granulometria dos <i>pellets</i> de liberação prolongada	102
Tabela 4.6. Valores de viscosidade das suspensões de revestimento obtidas a 21 °C.....	106
Tabela 4.7. Valores de massa específica das suspensões de revestimento.....	107
Tabela 4.8. Resultados dos ensaios de recobrimento de <i>pellets</i> de nifedipino com Opadry®II.....	108
Tabela 4.9. Tabela ANOVA para a eficiência do processo de recobrimento com Opadry®II	112

Tabela 4.10. Tabela ANOVA para a fração de aglomerados do processo de recobrimento com Opadry® II.....	112
Tabela 4.11. Resultados dos ensaios de recobrimento de <i>pellets</i> de nifedipino com Opadry®	114
Tabela 4.12. Tabela ANOVA para a eficiência do processo de recobrimento com Opadry®	117
Tabela 4.13. Tabela ANOVA para a fração de aglomerados do processo de recobrimento com Opadry®	118
Tabela 4.14. Ganho de camada no processo de recobrimento com Opadry® e Opadry®II	121
Tabela 4.15. Teor de ativo real e teórico presente nos <i>pellets</i> de nifedipino.....	123
Tabela 4.16. Teores de nifedipino presentes nos <i>pellets</i> recobertos e sem recobrimento durante o estudo da estabilidade (40°C – 75% Hr).....	133
Tabela 4.17. Teores de nifedipino presentes nos <i>pellets</i> recobertos e sem recobrimento durante o estudo da estabilidade à exposição da luz	134

Lista de Abreviaturas e Siglas

A	Área (m ²)
c	Concentração (kg/kg)
d	Diâmetro (m)
du/dy	Taxa de deformação (1/s)
f	Fração (%)
G	Ganho de camada de polímero (kg/m ²)
g	Aceleração da gravidade (m ² /s)
GL	Grau de liberdade
M	Massa (kg)
m	Índice de consistência (kg/m.s ⁽²⁻ⁿ⁾)
MQ	Média quadrática
n	Índice de comportamento (adimensional)
P	Pressão (Pa)
Q,V	Vazão (kg/s)
SQ	Soma quadrática
T	Temperatura (°C)
t	Tempo (h)
U	Umidade em base úmida (kg/kg)
u,v	Velocidade (m/s)
VI	Volume (m ³)

Subscritos

ad real	real aderida
agl	aglomerados
cc	circunscrito

cp	camada polímero
i	antes do recobrimento
ic	inscrito
m	médio
p	<i>pellets</i> sem recobrimento
pe	<i>pellets</i> perdida por elutriação
pi	inicial de <i>pellets</i>
pol	polímero na suspensão
r	recobertos
real	real
rec	recobrimento
ri	residual
sm	média superficial
susp	suspensão de recobrimento
teo	teórico

Lista de Símbolos

ΔP	Queda de Pressão, Perda de Carga (Pa)
η	Eficiência do processo de recobrimento (%)
λ	Coefficiente de rigidez (kg/m.s)
μ	Viscosidade (Pa.s)
ρ	Massa específica (kg/m ³)
τ	Tensão de cisalhamento (kg/m.s ²)
φ	Ganho de massa no recobrimento (%)
ϕ	Esfericidade

1 Introdução

Tradicionalmente, *pellets* são definidos como aglomerados produzidos com diferentes tipos de matérias-primas. Especialmente, no que diz respeito ao setor farmacêutico, *pellets* podem ser definidos como aglomerados de pós finos ou grânulos constituídos de fármacos e excipientes farmacêuticos. A distribuição granulométrica típica dos *pellets* varia de 500 a 1500 μm para aplicação farmacêutica (GHEBRE-SELLASSIE, 1989; CHIEN, 2001). O interesse em *pellets* como forma de dosagem vem aumentando constantemente, uma vez que, sua natureza multiparticulada oferece vantagens tecnológicas sobre formas convencionais de dosagem sólida de unidade única, por esse motivo, os *pellets* são também conhecidos como formas de dosagem de unidade múltipla. Os *pellets*, também denominados microgrânulos, podem ser introduzidos em cápsulas gelatinosas duras ou compactados em comprimidos de desintegração (BECHGAARD e HEGERMANN, 1978).

A administração oral de uma forma farmacêutica é a via mais usual, confortável e conveniente para a liberação de uma substância ativa no organismo. Dentre as diversas formas farmacêuticas para a via oral em que os sistemas de liberação de uma substância ativa podem ser concebidos, os *pellets* tem despertado crescente interesse devido às diversas vantagens tecnológicas e terapêuticas apresentadas (REYNOLDS, 1970; BECHGAARD e HEGERMANN, 1978; ESKILSON, 1985; DIETRICH, 1989).

Os *pellets* possuem ótimas propriedades de escoamento, devido, principalmente, à forma esférica, estreita distribuição de tamanho de partículas e superfície susceptível ao revestimento por película com interesse à proteção entérica ou à liberação prolongada, incorporação de grande quantidade de substância ativa e de substâncias ativas incompatíveis numa mesma forma farmacêutica, grande dispersão no trato gastrointestinal e conseqüente redução da irritação do trato por fármacos gastroirritantes e baixo risco de efeitos adversos por superdosagem.

A técnica utilizada na fabricação de *pellets* é extrusão e esferonização. Este processo teve suas primeiras descrições com aplicação farmacêutica no ano de 1970 com os pesquisadores REYNOLDS, CONINE E HADLEY (1970). A técnica de extrusão e esferonização, apesar de ter como produto grânulos esféricos, difere da granulação no que diz respeito ao tratamento dado à massa úmida de pós finos de substância ativa e excipientes, bem como nos equipamentos empregados. Esta técnica é constituída basicamente por quatro operações unitárias: granulação, extrusão, esferonização e secagem.

Devido à sua forma esférica, os *pellets* são ideais para aplicação de recobrimento. A aplicação de recobrimento em formas farmacêuticas pode ter 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.

Leitos fluidizados são amplamente utilizados na indústria farmacêutica para recobrimento de partículas sólidas tais como *pellets*, grânulos e pós. Inicialmente as partículas são fluidizadas pelo ar quente, enquanto a suspensão ou solução de revestimento é aspergida sobre as partículas. Devido ao ar quente, o solvente evapora e forma-se uma película sólida que envolve o material do núcleo. O maior desafio desse processo é formar uma camada contínua e uniforme de recobrimento na superfície dos microgrânulos. A complexidade está no grande número de variáveis envolvidas no processo, o que torna os estudos sobre os processos de recobrimento relevantes para a indústria farmacêutica (KRANZ e GUTSCHE, 2009). O equipamento Wurster (WURSTER, 1966) é visto como o mais adequado para recobrimento por película de partículas pequenas (KUSHAARI *et al.*, 2006).

Atualmente, a quantidade e variedade de suspensões poliméricas disponíveis no mercado para os diferentes perfis de liberação almejados são muito grandes. As indústrias farmacêuticas aceitam muito bem essas suspensões, até porque a maioria dos fabricantes desenvolvem suspensões específicas para determinada necessidade da indústria, além do que, as suspensões são fáceis de preparar e possuem baixo custo. Dentre as suspensões comercializadas, as aquosas são preferidas por apresentarem menores danos ao meio ambiente e não oferecerem riscos de intoxicação.

O nifedipino é um ativo pouco solúvel em água e amplamente utilizado como agente bloqueador do cálcio, cuja eficácia e tolerabilidade têm sido demonstradas em

inúmeros estudos (O'CONNOR e SCHWARTZ, 1985). É um princípio ativo muito utilizado no tratamento de angina e hipertensão. A farmacocinética e farmacodinâmica do nifedipino tem sido caracterizada utilizando diversas formulações de nifedipino destinadas à utilização oral bem como parenteral. Tem sido demonstrado que o rápido aumento na concentração plasmática de nifedipino resulta em uma aceleração no ritmo cardíaco e efeitos colaterais (WALLEY *et al.*, 1987; SOONS *et al.*, 1992; TOTAL, 2004). Assim, formulações de liberação modificada de nifedipino são as primeiras escolhas terapêuticas.

A necessidade em que as indústrias farmacêuticas têm de desenvolver produtos novos é muito grande, entretanto o custo envolvido com 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. Dessa maneira, é grande o interesse das indústrias farmacêuticas no desenvolvimento de novas formas farmacêuticas, como *pellets*, e diferentes sistemas de liberação com princípios ativos já existentes. Microgrânulos são produtos diferenciados e devem solucionar problemas, como baixa absorção, diminuição de efeitos colaterais e não adesão ao tratamento (ALLEN JR *et al.*, 2007; ZERBINI e FERRAZ, 2010).

O presente trabalho tem como objetivo principal o desenvolvimento de *pellets* de nifedipino de liberação prolongada, os quais ainda, atualmente, não são produzidos e comercializados por nenhum laboratório no Brasil. No exterior, poucos são os laboratórios que produzem *pellets* de nifedipino de liberação prolongada, como o *Zim Laboratories*, localizado na Índia Central. Também são objetivos do presente estudo:

- a. Avaliar o efeito do desagregante croscarmelose sódica em microgrânulos de nifedipino produzidos por extrusão-esferonização, contendo a celulose microcristalina e lactose monohidratada como excipientes base. Diferentes teores de desagregantes foram incorporados nos microgrânulos a fim de verificar a influência da croscarmelose sódica no perfil de dissolução obtido.
- b. Produzir *pellets* de nifedipino de liberação prolongada pelo processo de extrusão-esferonização;

-
- c. Recobrir os *pellets* produzidos com diferentes suspensões poliméricas disponíveis no mercado – Opadry[®] (base HPMC) e Opadry[®]II (base PVA) com o objetivo principal de aumentar a estabilidade, principalmente quando expostos a luz.
 - d. Avaliar e analisar o processo de recobrimento, quanto à eficiência do processo (razão entre o ganho de massa real adquirido pelos microgrânulos e o ganho de massa teórico que os microgrânulos deveriam ter adquirido no processo) e a ocorrência de aglomeração. As variáveis do processo avaliadas foram temperatura do ar de entrada e vazão da suspensão de recobrimento, para as duas suspensões poliméricas aplicadas.
 - e. Verificar a qualidade dos *pellets* revestidos por meio de testes de teor, dissolução *in vitro*, microscopia eletrônica e granulometria.
 - f. Analisar e comparar os polímeros comerciais utilizados;
 - g. Verificar a estabilidade acelerada dos *pellets* com e sem revestimento;
 - h. Estudar a fotoestabilidade dos *pellets* com e sem revestimento.

2 Revisão Bibliográfica

Nesta seção é apresentada uma revisão bibliográfica dos tipos de fármacos e sistemas de liberação, especialmente os de administração oral, bem como os excipientes utilizados neste trabalho para a fabricação de *pellets*. As operações unitárias envolvidas no processo de fabricação de microgrânulos, bem como o mecanismo de recobrimento e os polímeros base das suspensões de recobrimento utilizados no presente estudo também estão descritos neste item.

2.1 Formas farmacêuticas

O desenvolvimento e a correta formulação de uma forma farmacêutica requerem o conhecimento das características físicas, químicas e biológicas de todas as substâncias ativas e adjuvantes a serem usadas na preparação. O fármaco e os excipientes devem ser compatíveis uns com os outros para produzir um medicamento que seja estável, eficaz, atrativo, fácil de administrar e seguro (ALLEN JR *et al.*, 2007).

Antes de formular um fármaco em uma forma farmacêutica, o produto desejado deve ser delineado tão bem quanto possível a fim de estabelecer uma metodologia de trabalho para seu desenvolvimento. Inicialmente, várias formulações do produto são preparadas e examinadas quanto às características desejáveis como perfil de liberação do fármaco, biodisponibilidade, eficácia clínica, entre outras, com o objetivo de que estudos posteriores de transposição para escala-piloto e escala industrial sejam realizados (ALLEN JR *et al.*, 2007).

Há muitas formas nas quais uma substância ativa pode ser disponibilizada visando o tratamento eficaz e conveniente da doença. Geralmente o fabricante disponibiliza um fármaco em várias formas farmacêuticas e concentrações. Se o medicamento for destinado ao uso sistêmico e a administração oral for desejável, geralmente são preparados

comprimidos ou cápsulas, pois são facilmente manipulados pelo paciente, sendo mais adequados para a autoadministração. 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).

Muitos pacientes, sobretudo os idosos, tomam vários medicamentos diariamente. Quanto mais diferente for o tamanho, a forma e a cor das formas farmacêuticas sólidas, mais fácil será a identificação do medicamento. Erros no uso de medicamentos ocorrem com frequência entre os idosos, devido à múltipla terapia e à visão prejudicada. Formas farmacêuticas, como os *pellets*, permitem reduzir a frequência de administração sem redução de eficácia (ALLEN JR *et al.*, 2007).

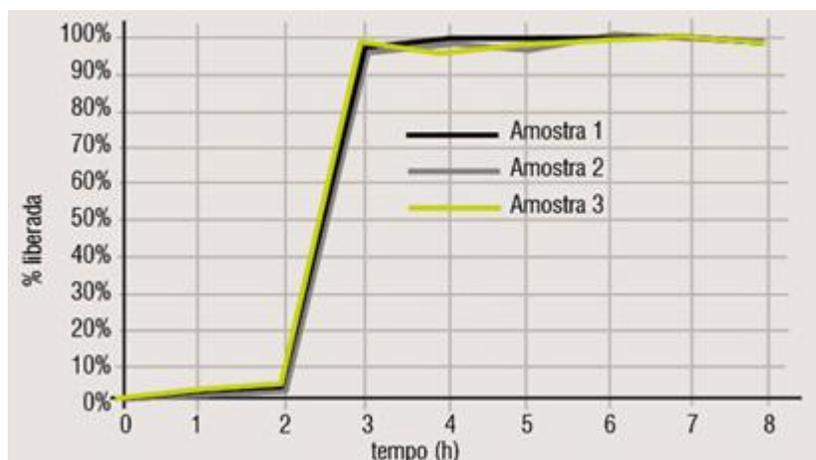
2.2 Sistema de liberação de fármacos

O principal objetivo terapêutico de muitos fármacos consiste em atingir as concentrações plasmáticas ou níveis de concentração adequados nos tecidos, em fase estacionária, que sejam terapeuticamente efetivos e não tóxicos, por um período de tempo prolongado. Um objetivo importante quando da concepção de formas farmacêuticas consiste em aprimorar a administração de medicamentos, de modo a ter-se uma forma para controlar o efeito terapêutico do fármaco quando existem flutuações aleatórias *in vivo* em que a liberação do fármaco ocorre. Geralmente este objetivo é alcançado por maximização da biodisponibilidade do fármaco, isto é, por controle da velocidade de liberação e absorção máxima do fármaco. No entanto, o controle da ação do fármaco pela formulação também implica controlar a sua biodisponibilidade por redução da velocidade de absorção do fármaco (LACHMAN *et al.*, 2001).

Em contraste às formas convencionais, ditas de liberação imediata, os produtos de liberação modificada permitem a liberação retardada ou prolongada do fármaco. Muitos produtos de liberação retardada são comprimidos e cápsulas com revestimento entérico ou gastrorresistente desenvolvidos de modo a passar intactos pelo estômago e liberar o fármaco no trato intestinal. Os revestimentos entéricos são usados para proteger uma substância da destruição pelo fluido gástrico ou para reduzir a irritação gástrica causada pelo fármaco (VEIGA, 1988; ALLEN JR *et al.*, 2007).

A forma farmacêutica de liberação retardada é desenvolvida para liberar o fármaco em um tempo diferente daquele imediatamente após a administração. A lenta liberação do ativo pode ser determinada pelo tempo ou pela influência das condições do meio, como o pH gastrointestinal. Essa liberação é destinada, principalmente, às formas farmacêuticas gastrorresistentes ou entéricas (VEIGA, 1988; ALLEN JR *et al.*, 2007). A Figura 2.1 mostra um exemplo de perfil de liberação *in vitro* entérica – gastrorresistente, em que uma triplicata foi realizada. Durante as primeiras duas horas a dissolução do ativo é realizada em meio ácido, simulando o pH do estômago ($\text{pH} \cong 1,2$) e a liberação do ativo incorporado na forma farmacêutica é muito lenta e muito pequena. Após a segunda hora, a dissolução do ativo é realizada em meio básico, simulando o pH do trato intestinal ($\text{pH} \cong 6,8$) e a liberação do ativo é imediata.

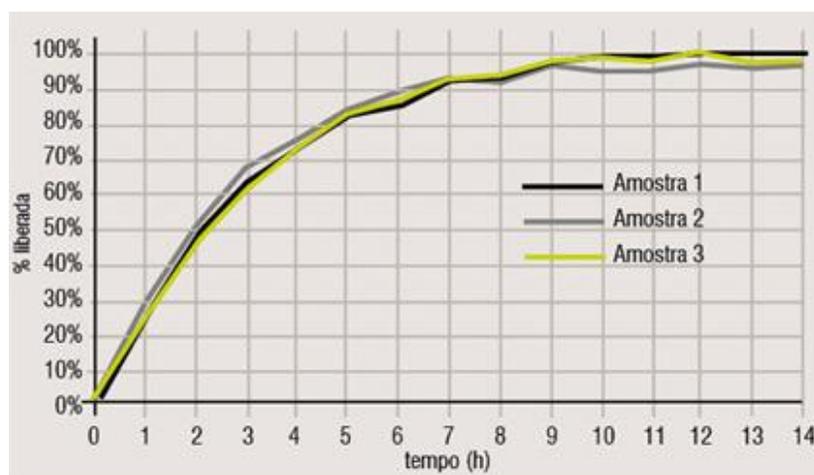
Figura 2.1. Exemplo de perfil de liberação *in vitro* entérica - gastrorresistente (NITZ *et al.*, 2008)



Produtos de liberação prolongada são desenvolvidos para liberar a substância ativa de modo controlado, em velocidade, tempo e local predeterminados, para alcançar e manter níveis sanguíneos terapêuticos ótimos. Comprimidos e cápsulas de liberação prolongada são normalmente tomados apenas uma ou duas vezes ao dia para a obtenção do mesmo

efeito terapêutico das formas convencionais correspondentes, que devem ser tomadas três ou quatro vezes ao dia. Os produtos de liberação prolongada proporcionam uma liberação imediata do fármaco, produzindo o efeito terapêutico, seguido da liberação gradual de quantidades adicionais para manter esse efeito por um período determinado (VEIGA, 1988; ALLEN JR *et al.*, 2007). A Figura 2.2 mostra um exemplo de perfil de liberação prolongada *in vitro*, em que uma triplicata foi realizada. A dissolução do ativo é realizada em meio ácido ($\text{pH} \cong 6,8$) e a liberação do ativo inicia-se imediatamente, porém, de forma gradual durante um período de 14 horas.

Figura 2.2. Exemplo de perfil de liberação prolongada *in vitro* (NITZ *et al.*, 2008)



2.3 Microgrânulos - *Pellets*

Pellets são definidos como aglomerados produzidos com diferentes tipos de matérias-primas. Especialmente, no que diz respeito ao setor farmacêutico, *pellets* podem ser definidos como aglomerados de pós finos ou grânulos constituídos de drogas e excipientes farmacêuticos. A distribuição granulométrica típica dos *pellets* varia de 500 a 1500 μm para aplicação farmacêutica (GHEBRE-SELLASSIE, 1989; CHIEN, 2001). Os *pellets*, também denominados microgrânulos, podem ser introduzidos em cápsulas gelatinosas duras ou compactados em comprimidos de desintegração (BECHGAARD e HEGERMANN, 1978).

Sistemas multiparticulados, como os *pellets*, são muito utilizados para produção de dosagens com liberação modificada. A maior distribuição no trato gastrointestinal melhora a liberação e absorção do princípio ativo e, conseqüentemente, aumenta a

biodisponibilidade, diminuindo a chance de irritações locais (KUMAR, 2001; HAMDANI *et al.*, 2002; SADEGHI *et al.*, 2003; KUMAR e NANDE *et al.*, 2007). Outra vantagem dos sistemas multiparticulados em comparação às formas monolíticas (cápsulas e comprimidos) é a segurança de se atingir um determinado perfil de liberação com base num comportamento médio de várias unidades administradas numa mesma dose (ANAL, 2008; NITZ e TARANTO, 2008; NIKOWITZ *et al.*, 2011; LIN e KAWASHIMA, 2012).

É de consenso na indústria farmacêutica, que sistemas de dosagem compostos por múltiplas unidades — *pellets* — apresentam algumas vantagens com relação àqueles de dosagem única — drágeas ou comprimidos. A passagem de um sistema múltiplo pelo aparelho digestivo ocorre com melhor distribuição e absorção do princípio ativo, resultando em um perfil de liberação/absorção mais previsível e reduzindo concentrações locais excessivas, muitas vezes responsáveis por efeitos colaterais (YUEN, DESHMUKH e NEWTON, 1993; KRÄMER e BLUME, 1994; SALSA, VEIGA e PINA, 1997).

Os microgrânulos são produzidos por meio de um processo de granulação seguido de extrusão e esferonização (CAMPBELL, 1999; SANTOS *et al.*, 2004). O princípio ativo pode estar incorporado à mistura de pós, distribuído uniformemente pela massa, ou ser depositado na superfície de um grânulo inerte por um processo de recobrimento, como nos estudos de TANG *et al* (2004) e NIKOWITZ *et al* (2011).

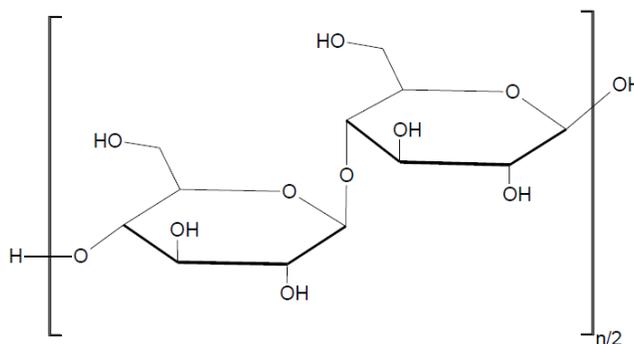
2.4 Excipientes

Os fármacos raramente são administrados isoladamente; eles são fornecidos como parte de uma formulação, em combinação com uma ou mais substâncias inativas que possuem funções farmacêuticas diversas e específicas. O uso seletivo desses agentes não medicinais, denominados adjuvantes farmacêuticos ou excipientes, resulta na obtenção de vários tipos de formas farmacêuticas. Os excipientes solubilizam, suspendem, aumentam a viscosidade, diluem, emulsificam, estabilizam, conservam, colorem, flavorizam e transformam agentes terapêuticos em formas farmacêuticas eficazes e interessantes (ALLEN JR *et al.*, 2007). A seguir serão descritos os excipientes utilizados na produção dos *pellets* desenvolvidos neste trabalho.

2.4.1 Celulose Microcristalina

A celulose microcristalina (MCC) tem muitas categorias funcionais tais como adsorvente, agente de suspensão, diluente de comprimidos e cápsulas e desintegrante de comprimidos, além de ser o excipiente base mais utilizado na produção de *pellets*. 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. A MCC é estável e deve ser armazenada em local fechado e seco e é incompatível com agentes fortemente oxidantes (ROWE, SHESKEY e QUINN, 2009). A Figura 2.3 mostra a fórmula estrutural da MCC.

Figura 2.3. Fórmula estrutural da celulose microcristalina (ROWE, SHESKEY e QUINN, 2009)



A celulose microcristalina é considerada um componente essencial para o sucesso da extrusão-esferonização, o que se deve à modificação que provoca nas propriedades reológicas da massa úmida (GANDI *et al.*, 1999).

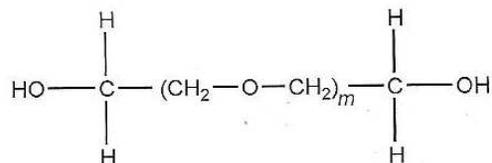
Os *pellets* de ativos pouco solúveis em água contendo como excipiente celulose microcristalina e produzidos por extrusão-esferonização apresentam lenta dissolução devido à contração pronunciada dos microgrânulos durante o período de secagem, levando a redução na porosidade, dificultando, assim, a penetração do meio de dissolução no *pellet* (SOUTO *et al.*, 2005). A lenta taxa de dissolução das drogas pouco hidrossolúveis de microgrânulos de celulose microcristalina preparados por extrusão – esferonização vem sendo amplamente documentada (ZHANG *et al.*, 1990).

2.4.2 Polietileno glicol

Polietileno glicol (PEG) é um polímero formado pela reação do óxido de etileno e água, sob pressão e na presença de um catalisador. É um excipiente base utilizado em

pomadas e supositórios. Age como plastificante, solvente e lubrificante em cápsulas e comprimidos (ROWE, SHESKEY e QUINN, 2009). A fórmula estrutural do PEG é apresentada na Figura 2.4.

Figura 2.4. Fórmula estrutural do polietileno glicol (ROWE, SHESKEY e QUINN, 2009)



Nos *pellets* produzidos neste trabalho utilizou-se o PEG 4000, de massa molecular na faixa de 3000 a 4800 e índice m da fórmula estrutural (Figura 2.4) na faixa de 69 a 84. Os PEGs são amplamente utilizados em uma variedade de formulações farmacêuticas, incluindo parenteral, tópica, oftálmica, oral e retal. PEG tem sido utilizado experimentalmente em matrizes poliméricas biodegradáveis utilizadas em sistemas de liberação modificada (ROWE; SHESKEY e QUINN, 2009).

Soluções aquosas de PEG podem ser utilizadas como agentes de suspensão para ajustar a viscosidade e a consistência de outros veículos de suspensão. Quando o PEG é utilizado em conjunto com outros emulsificantes, pode atuar como estabilizante de emulsões. Em formulações de dosagem sólidas, PEGs de alta massa molecular mostram-se efetivos como ligantes em comprimidos e conferem plasticidade aos grânulos. Entretanto, quando utilizado isoladamente, age apenas como ligante e pode prolongar a desintegração se presente em concentrações superiores a 5%. PEG pode também ser incorporado à formulação com o objetivo de aumentar a solubilidade aquosa ou características na dissolução de compostos pouco solúveis (ROWE, SHESKEY e QUINN, 2009).

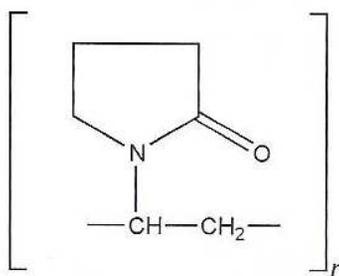
Nas suspensões de recobrimento polimérico, PEG pode ser utilizado sozinho ou com materiais de polimento hidrofílicos. Este polímero é amplamente utilizado como plastificante juntamente com polímeros formadores de filme. PEGs são utilizados como plastificantes em produtos microencapsulados para evitar a ruptura da película de revestimento, quando as microcápsulas são compactadas em comprimidos (ROWE, SHESKEY e QUINN, 2009).

PEGs sólidos apresentam coloração branca ou esbranquiçada, consistência de flocos de cera e odor suave. São solúveis em água e miscíveis com outros PEGs. Os PEGs sólidos são solúveis também em acetona, diclorometano, etanol (95%) e metanol. São pouco solúveis em hidrocarbonetos alifáticos e éter e insolúveis em gorduras, óleos estáveis e óleo mineral. Na administração oral em grandes quantidades pode ter efeito laxativo (ROWE, SHESKEY e QUINN, 2009).

2.4.3 Povidona

A povidona ou polivinil pirrolidona (PVP – K30) é um polímero que atua como desintegrante, intensificador de dissolução, agente de suspensão e ligante em comprimidos e cápsulas. Sua fórmula estrutural pode ser vista na Figura 2.5.

Figura 2.5. Fórmula estrutural da povidona (ROWE, SHESKEY e QUINN, 2009)



O índice “K” representa as características viscosas, relacionadas ao peso molecular das variações do polímero. Apresenta ótima capacidade formadora de filme (transparente e permeável ao oxigênio) e complexante, alta higroscopicidade, compatibilidade fisiológica e propriedades espessantes. Fisiologicamente inerte e não tóxico, é solúvel em água e em uma grande variedade de solventes orgânicos. O PVP-K30 é um pó fino, higroscópico, inodoro de formato esférico (ROWE, SHESKEY e QUINN, 2009).

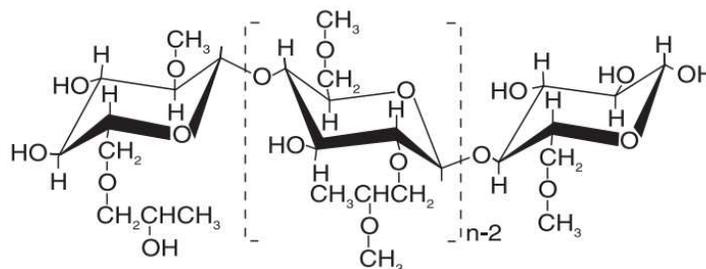
Em comprimidos, PVP é utilizado como ligante em processos de granulação úmida. É adicionado a uma mistura de pós na forma seca e granulada pela adição de água, álcool ou soluções hidroalcoólicas. Também é utilizado como solubilizante em formulações parenterais e orais. Quando incorporado em formas de dosagem sólida de drogas pouco solúveis, melhora a dissolução e solubilidade do fármaco (ROWE, SHESKEY e QUINN, 2009).

2.4.4 Methocel

Methocel, éteres de celulose, são polímeros solúveis em água derivados da celulose e abundantes na natureza. Methocel é uma marca registrada da *The Dow Chemical Company* para uma linha de produtos de éter de celulose. O Methocel E5 Premium LV Hidroxipropil Metilcelulose, utilizado neste trabalho, é fornecido pela Colorcon. A letra inicial E identifica o produto de hidroxipropil metilcelulose (HPMC), o número 5 identifica a viscosidade (5 mPa.s, 2% solução em água a 20 °C), e, finalmente a sigla LV refere-se especialmente a produtos de baixa viscosidade.

Os produtos Methocel são disponibilizados pelo fabricante em dois tipos: metilcelulose e HPMC. Em ambos, os produtos apresentam estrutura polimérica de celulose, um carboidrato natural que contém uma estrutura de repetição básica de unidades de anidro glicose. A Figura 2.6 mostra a estrutura molecular do Methocel E5 Premium LV.

Figura 2.6. Estrutura molecular de produtos Methocel E5 Premium LV (adaptado de *The Dow Chemical Company*, 2000).



Durante a manufatura de éteres de celulose, fibras de celulose são tratadas com solução de soda cáustica, que por sua vez é tratada com cloreto de metila e/ou óxido de propileno. O produto da reação fibrosa é purificado e moído até a obtenção de um pó fino.

Em produtos de uso oral, como comprimidos, HPMC é utilizado como ligante. Pode ser incorporado em filme de revestimento e na matriz da formulação de fármacos de liberação prolongada. Quando presente em concentrações entre 2 e 5% atua como ligante, tanto na granulação via úmida quanto seca. Uma concentração de 10 a 80% de HPMC de viscosidade alta pode ser incorporada na matriz de comprimidos e cápsulas de liberação entérica (ROWE, SHESKEY e QUINN, 2009).

Geralmente, concentrações de 2 a 20% de HPMC são utilizadas em suspensões de recobrimento para revestimento por película de comprimidos. Quando apresenta baixa

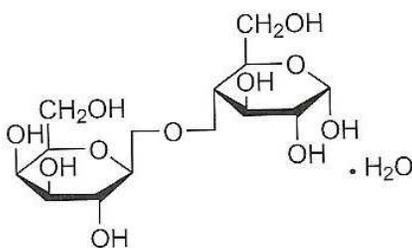
viscosidade, HPMC é utilizado em suspensões aquosas de revestimento, enquanto que os de alta viscosidade são utilizados como solventes orgânicos.

2.4.5 Lactose Monohidratada

A lactose monohidratada é um dissacarídeo natural, obtido do leite, que consiste em uma lactose e uma fração de glicose (USP XXXII, 2009), como pode ser observado na Figura 2.7.

A lactose é um excipiente que atua como ligante e diluente em cápsulas e comprimidos. Geralmente grânulos finos são utilizados na preparação de comprimidos pelo método de granulação úmida, uma vez que partículas finas permitem uma mistura mais homogênea com outros ingredientes da formulação e utilizam o ligante mais eficientemente. Outra aplicação da lactose é em suspensão de revestimento de açúcar juntamente com a sacarose. É utilizada também em injeção intravenosa. A lactose é também utilizada na preparação de pós secos que são utilizados em soluções aquosas de suspensão de revestimento (ROWE, SHESKEY e QUINN, 2009).

Figura 2.7. Fórmula estrutural da lactose monohidratada (ROWE, SHESKEY e QUINN, 2009)



No estado sólido, a lactose apresenta diferentes formas isoméricas, dependendo da cristalização e condições de secagem. As partículas cristalinas são brancas ou quase brancas, inodoras e apresentam sabor pouco doce (ROWE, SHESKEY e QUINN, 2009).

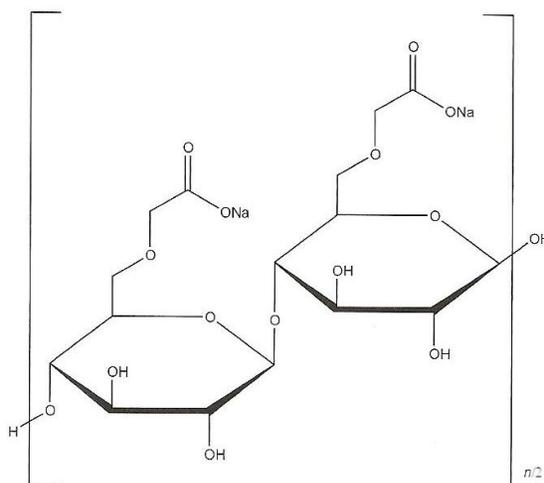
2.4.6 Croscarmelose Sódica

A croscarmelose sódica é um polímero com ligações cruzadas de carboximetilcelulose sódica. É um pó branco ou cinzento inodoro. Atua como desintegrante em comprimidos, cápsulas e *pellets*. Quando usada em granulação úmida, a croscarmelose

pode ser adicionada tanto na etapa seca quanto na úmida do processamento, de forma que sua capacidade de intumescimento é melhor utilizada. A concentração de croscarmelose utilizada em cápsulas é de 10 a 25% e em comprimidos é de 0,5 a 5% (ROWE, SHESKEY e QUINN, 2009).

A croscarmelose é insolúvel em água, acetona, etanol e tolueno. Ela pode aumentar seu volume inicial de quatro até oito vezes e por isso é chamada de um superdesintegrante (ROWE, SHESKEY e QUINN, 2009). 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). Quando a croscarmelose é consumida em grandes quantidades pode ter efeitos laxativos, mas as quantidades usadas em formulações dificilmente oferecem esse perigo (ROWE, SHESKEY e QUINN, 2009). A Figura 2.8 mostra a fórmula estrutural da carboximetilcelulose sódica.

Figura 2.8. Fórmula estrutural da carboximetilcelulose sódica (ROWE, SHESKEY e QUINN, 2009)



Das abordagens que têm sido propostas para superar as limitações da celulose microcristalina, a inclusão de superdesagregantes na formulação dos *pellets* tem recebido pouca atenção. As informações disponíveis não permitem conclusões genéricas em relação à eficácia dessa abordagem (THO, 2003). NEUMERKEL *et al* (1999) concluíram que a croscarmelose sódica acelerou a dissolução de teofilina de *pellets* preparados em drageadeira. SOUTO *et al* (2005) incorporaram dois desagregantes, croscarmelose sódica e glicolato de amido sódico, em *pellets* de hidroclorotiazida (pouco solúvel em água) e

celulose microcristalina como excipiente principal produzidos por extrusão–esferonização. Observaram que tal fato não levou à desintegração dos microgrânulos no meio de dissolução da droga. Os desagregantes permitiram um discreto aumento na taxa de dissolução, principalmente devido à sua influência na estrutura do poro do microgrânulo. A influência da croscarmelose também foi estudada no trabalho de DE CASTRO *et al* (2006). Os autores formularam *pellets* de diclofenaco de sódio com diferentes frações de croscarmelose. Perceberam que teores desse desintegrante até 2,0% eram efetivos em aumentar a taxa de liberação. Acima desse valor, porém, a gelificação do polímero formava uma barreira que retardava a liberação da droga.

2.4.7 Dióxido de silício coloidal

Dióxido de silício coloidal (SiO_2), comercialmente encontrado como Aerosil 200[®], é amplamente utilizado em produtos farmacêuticos, alimentícios e em cosméticos. O seu pequeno tamanho de partícula e grande área superficial específica dão as características de fluxo desejáveis, que são exploradas para melhorar as propriedades de escoamento dos pós secos em processos como a formação de comprimidos e enchimento da cápsula.

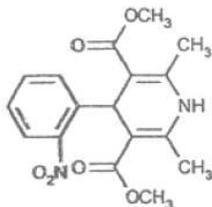
O dióxido de silício coloidal é utilizado como um adsorvente durante a preparação de microesferas de cera (ROWE, SHESKEY e QUINN, 2009). Na produção dos microgrânulos, é adicionado à massa extrudada com a finalidade de evitar perda de material por aglomeração, devido ao excesso de umidade durante a esferonização. É utilizado como auxiliar de esferonização. Em seu estado natural, pode ser encontrado em diversas formas distintas. É um dos óxidos mais abundantes que existe.

2.5 Princípio Ativo: Nifedipino

O nifedipino, de coloração amarela fluorescente e forma molecular $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_6$ (Figura 2.9), é um antagonista do cálcio que inibe o influxo de íons cálcio nas células miocárdicas e nas células da musculatura lisa das artérias coronárias e da vascularização periférica. O nifedipino dilata as artérias coronárias (LIU *et al.*, 2000; ZHU *et al.*, 2010), aumentando o fluxo sanguíneo pós-estenótico e melhorando o suprimento de oxigênio ao miocárdio, ao mesmo tempo em que diminui o consumo do oxigênio miocárdico por

redução da pós-carga. Conseqüentemente, o nifedipino reduz a frequência e a intensidade das crises de angina.

Figura 2.9. Estrutura da molécula de nifedipino (USP XXXII, 2009)



O nifedipino é pouco solúvel em água. Quando exposto à luz do dia ou a determinados comprimentos de onda de luz artificial, é convertido a derivados de nitrosofenilpiridina, enquanto que exposto à luz ultravioleta leva à formação de derivado de nitrofenilpiridina (USP XXXII, 2009).

Devido à sua curta meia vida *in vivo*, as dosagens de liberação imediata de nifedipino devem ser administradas três vezes por dia (HUANG *et al.*, 2006). Esse regime terapêutico causa flutuações no nível plasmático, responsáveis por efeitos colaterais. Por esse motivo, justifica-se o desenvolvimento de formulações de liberação controlada, que favoreçam a adesão ao tratamento e a redução dos efeitos indesejáveis (HUANG *et al.*, 2006; ZHU *et al.*, 2010).

O desenvolvimento dessas formas de liberação controlada é dificultado pela baixa solubilidade da molécula, que afeta sua taxa de absorção. Medidas como redução de tamanho de partícula e a dispersão sólida com polímeros têm sido propostas como maneira de aumentar a biodisponibilidade do ativo (EMARA *et al.*, 2002; HUANG *et al.*, 2006).

No estudo de MEHTA *et al* (2002), *pellets* preparados com nifedipino disperso no polímero Pluronic F-68 — um copolímero não iônico de óxido de etileno e óxido de propileno — apresentaram maior taxa de dissolução em comparação aos *pellets* sem o referido polímero. FRIEDRICH *et al* (2005) relatam que a técnica tradicional de dispersão sólida por fusão pode causar problemas de estabilidade, pois pode haver recristalização do ativo com o tempo. Em seu trabalho, realizaram a micronização do nifedipino juntamente com materiais hidrofílicos, como HPMC, gelatina parcialmente hidrolisada e PVP. No caso da gelatina, por exemplo, conseguiram uma taxa de dissolução 8 vezes maior do que com a do nifedipino apenas. HUANG *et al* (2006) prepararam micropartículas de nifedipino por

um método de separação de fases com a utilização de misturas de etilcelulose e Eudragit RL[®]. Variando a proporção entre os polímeros empregados, conseguiram melhorar a taxa de dissolução em comparação àquela obtida com partículas micronizadas. Os comprimidos produzidos mostraram-se estáveis.

ZHU *et al* (2010) desenvolveram grânulos de nifedipino impregnados em hidrogel de n-succinil-quitosana/alginate. Obtiveram partículas de liberação prolongada, porém, com perfil pH-dependente. Em 3 horas de dissolução *in vitro*, a liberação foi de 8% em pH 1,5 e 68% em pH 7,4. Testes *in vivo* comprovaram o perfil pH-dependente de absorção.

GIUDICE e PINNAMARAJU (1984) patentearam o processo para preparação da forma de administração oral de nifedipino com substâncias ativas de liberação controlada. Desenvolveram um preparado farmacêutico contendo cristais de nifedipino, com área superficial de 01 a 0,4 m²/g, lactose, amido e amido modificado. Aplicaram essa mistura em esferas de substâncias inerte com o auxílio de agentes ligantes, polivinil pirrolidona de baixo peso molecular e soluções de polietilenoglicol, em drageadeira.

TRIGGER (1992) patenteou uma composição farmacêutica contendo nifedipino, em que o ativo foi micronizado para aumentar sua área superficial, e, conseqüentemente sua dissolução, e então, foi recoberto com solução aquosa de polivinil pirrolidona, copolímero de N-vinilpirrolidona, acetato de vinila e um polímero à base de acrílico farmacêuticamente aceitável. Com essa composição, o comprimido pode ser administrado apenas uma vez ao dia.

ZHANG (1996) patenteou um processo para desenvolvimento de medicamentos de liberação prolongada de comprimidos. O processo inclui granulação de ingredientes inativos, tais como a hidroxipropil celulose com ingredientes ativos, como o nifedipino, seguido da micronização dos grânulos. A granulação adicional de mais ingredientes ativos ou inativos é feita com ou sem grânulos micronizados formados na primeira etapa. Todos os grânulos são secos, se necessário, lubrificados e compactados em comprimidos que liberam lentamente o ativo durante um período de tempo controlado.

Tabela 2.1. Medicamentos de nifedipino comercializados no Brasil (2013).

Laboratório	Forma farmacêutica – Dosagem - Nome comercial
Bayer	Cápsula gelatinosa – 10 mg – liberação imediata (Adalat [®])
	Comprimido – 10 e 20 mg – liberação entérica (Adalat [®] Retard)
	Comprimido – 20, 30 e 60 mg – liberação prolongada (Adalat [®] Oros)
Biosintética	Cápsulas (microcomprimido) – 10 e 20 mg – liberação entérica (Nifelat [®])
	Comprimido – 10 e 20 mg – liberação imediata (Oxcord [®])
	Comprimido – 20 mg – liberação entérica (Oxcord [®] retard)
Neo-química	Comprimido – 10 e 20 mg – liberação imediata (Neofedipina [®])
Geolab	Comprimido – 10 e 20 mg – liberação imediata (Nioxil [®])
Solvay farma	Microcomprimido – 10 mg – liberação imediata (Cardalin [®])
	Comprimido – 20 mg – liberação entérica (Cardalin [®] retard)
Medley	Comprimido e cápsulas – 10 mg – liberação imediata – (Diaflux [®])
	Comprimido – 20 mg – liberação entérica – (Diaflux [®] Retard)
Medquímica	Comprimido – 10 e 20 mg – liberação entérica (Nifedipress [®])
Diffucap-chemobras	Cápsula – 20 e 40 mg – liberação entérica (Loncord [®] Retard)
Laboris	Comprimido – 20 mg – liberação entérica (Prenilan [®] Retard)

Atualmente, no Brasil, medicamentos contendo nifedipino são comercializados na forma de comprimidos e cápsulas de liberação imediata, prolongada e entérica. A Tabela 2.1 lista os laboratórios farmacêuticos e as formas de medicamentos contendo o princípio ativo nifedipino que são comercializados.

Atualmente apenas o laboratório Bayer comercializa o fármaco de liberação prolongada (em forma de comprimido) contendo nifedipino - Adalat[®]Oros (Tabela 2.1). Neste trabalho, *pellets* de nifedipino de liberação prolongada foram desenvolvidos seguindo o perfil de liberação encontrado na farmacopeia (USP XXXII, 2009) para comprimidos. A

Tabela 2.2 mostra o teor de liberação farmacopeico do teste 4 de dissolução *in vitro* para comprimidos de liberação prolongada (*extended release tablets*) com teores de 30 e 60 mg de ativo.

Tabela 2.2. Teor de liberação de nifedipino em comprimidos de liberação prolongada (USP XXXII, 2009).

Dosagem (mg)	Tempo (h)	Quantidade dissolvida (%)
30	1	12 – 35
	4	44 – 67
	12	Não menos que 80
60	1	10 – 30
	4	40 – 63
	12	Não menos que 80

2.6 Suspensões de recobrimento por película

Recobrimento por película é um dos métodos mais utilizados para a liberação controlada de ativos com forma de dosagem sólida, tais como comprimidos e grânulos por ser relativamente fácil a formação do filme em suas superfícies (NAKAYAMA, 1992; FUKUMOTO, 1994; YAMADA *et al.*, 2002; SHIMIZU *et al.*, 2003).

Com a ampliação do número de aplicações da operação de recobrimento por película na indústria farmacêutica, surgiram empresas que fornecem suspensões concentradas ou pós prontos para diluição, para aplicação com solvente aquoso ou orgânico, facilitando o manuseio na indústria. Algumas linhas de produtos são as seguintes: EUDRAGIT, da empresa Röhm do grupo Degussa-Huls, KOLLICOAT, da Basf, SURELEASE[®], ACRYL-EZE[®] e OPADRY[®], da Colorcon, ADVANTIA[®], da ISP e AQUACOAT[®] da FMC.

Os polímeros utilizados para revestir os *pellets* desenvolvidos no presente estudo são da Colorcon – Opadry[®] e Opadry[®] II – e estão descritos a seguir.

2.6.1 Opadry®

Opadry®, desenvolvido pela Colorcon, é um sistema de revestimento completo que combina polímero, plastificante e pigmento em um concentrado seco. Oferece excelente capacidade de formação de película, alta resistência à ruptura e excelentes propriedades de adesão, contribuindo assim, para revestimentos uniformes de comprimidos, tanto em solução de recobrimento aquosa quanto orgânica.

Opadry® é um polímero de liberação imediata constituído basicamente de hidroxipropil metilcelulose (HPMC). Polietileno glicol, dióxido de titânio e corante floxina e carmim são os demais componentes deste polímero de revestimento.

Devido ao seu elevado índice de refração, o dióxido de titânio foi incorporado pelo fabricante na composição do polímero por ter propriedades de dispersão da luz que podem ser exploradas quando utilizado como pigmento branco e agente opacificante (ROWE, SHESKEY e QUINN, 2009). É um componente essencial quando se trabalha com ativos que degradam na presença de luz, como o nifedipino.

O ganho de massa no revestimento de microgrânulos com Opadry®, recomendada pela Colorcon, é de 7 a 12%, enquanto que a faixa de concentração de polímero presente na suspensão de recobrimento recomendada é de 10 a 12%.

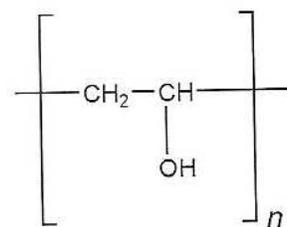
2.6.2 Opadry®II

Opadry®II, também desenvolvido pela Colorcon, oferece tempos de processamento mais curtos e uma qualidade de acabamento superior de película. Consiste de um sistema seco de mistura formulado para revestimento por película de formas de dosagem farmacêuticas e nutricionais sólidas. É solúvel em água, recobrimento polimérico de pH independente que permite rápida desintegração imediata e liberação ativa.

Opadry®II é um polímero de liberação imediata constituído basicamente de álcool polivinílico (PVA). Polietileno glicol, dióxido de titânio, hidroxipropilmetil celulose, talco e corante floxina e carmim são os demais componentes deste polímero de revestimento.

PVA é um agente de revestimento, lubrificante, estabilizante e agente de aumento de viscosidade (ROWE, SHESKEY e QUINN, 2009). Sua fórmula estrutural pode ser vista na Figura 2.10.

Figura 2.10. Fórmula estrutural do álcool polivinílico (PVA) (ROWE, SHESKEY e QUINN, 2009)



Como um sistema de revestimento por película de alto desempenho, Opadry[®] II oferece, segundo o fabricante *The Dow Chemical Company*:

- a. Redução do tempo do processo de revestimento, resultando em uma economia de 25% ou mais em comparação com as formulações de revestimento de película convencionais, como Opadry[®],
- b. Melhor aparência do produto como um polímero de alta aderência que proporciona excelente definição em núcleos difíceis de recobrir,
- c. Proteção contra umidade do ambiente para núcleos sensíveis, aumentando a estabilidade do produto e melhorando a vida de prateleira,
- d. Capacidade ampla de processamento, tornando Opadry[®] II simples de ser utilizado em todos os tipos de equipamentos de revestimento e substratos,
- e. Ganho no aumento em capacidade pela redução no tempo de processamento da operação de revestimento,
- f. Sistemas capazes de serem preparados com uma solução de até 20% de sólidos, com baixa viscosidade, reduzindo assim, o tempo de processamento,
- g. Baixa viscosidade, resultando em tamanhos ótimos e uniformes de gotículas com comprimidos de película mais lisa e polida,
- h. Polímero solúvel em água, permitindo fácil limpeza com água.

O ganho de massa no revestimento de microgrânulos com Opadry[®] II, recomendada pela Colorcon, é de 7 a 12%, enquanto que a faixa de concentração de polímero presente na suspensão de recobrimento recomendada é de 18 a 20%.

2.6.3 Reologia

A reologia é a ciência que estuda a deformação e o escoamento de corpos sólidos ou fluídos. 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).

A taxa de deformação de um fluido é diretamente ligada à viscosidade do fluido. Para uma determinada tensão, um fluido altamente viscoso deforma-se numa taxa menor do que um fluido com baixa viscosidade. Para fluidos comuns (água, óleo e outros) a tensão de cisalhamento e a taxa de deformação por cisalhamento (gradiente de velocidade) podem ser relacionadas pela equação (2.1).

$$\tau = \mu \frac{du}{dy} \quad (2.1)$$

em que:

τ – é a tensão de cisalhamento ($\text{kg}/\text{m} \cdot \text{s}^2$)

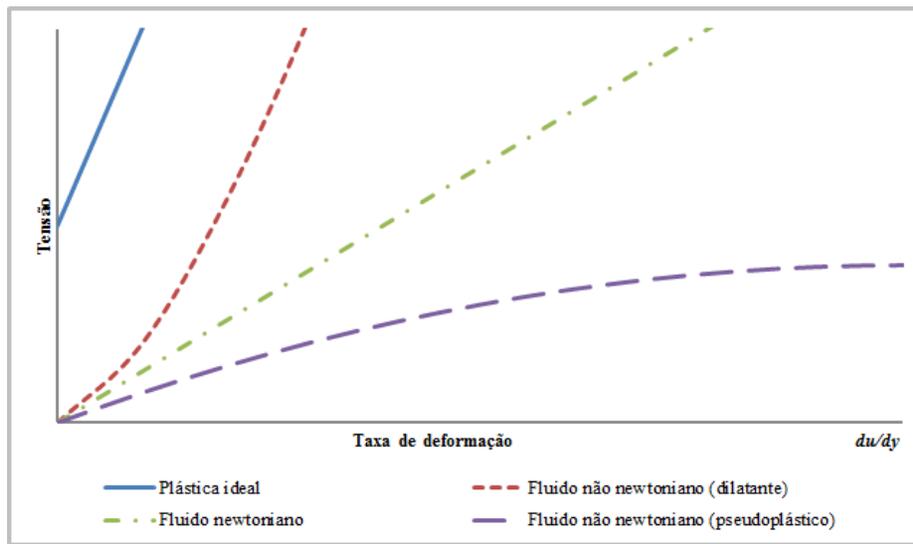
$\frac{du}{dy}$ – é a taxa de deformação (1/s)

μ – é a viscosidade dinâmica do fluido ($\text{kg}/\text{m} \cdot \text{s}$)

Se a tensão de cisalhamento do fluido é diretamente proporcional ao gradiente de velocidade, o fluido é conhecido como fluido newtoniano – comporta-se como o modelo proposto por Isaac Newton – equação (2.1).

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. A Figura 2.11 mostra o comportamento das curvas características de fluidos newtonianos e de alguns fluidos não newtonianos.

Figura 2.11. Curvas características de fluidos com propriedades reológicas independentes do tempo (adaptado de SKELLAND, 1967)



Para descrever o comportamento de fluidos não newtonianos têm sido propostas diferentes funções empíricas para relacionar a tensão e a taxa de deformação. 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.

$$\tau = m \left(\frac{du}{dy} \right)^n \quad (2.2)$$

em que,

τ – tensão de cisalhamento ($\text{kg}/\text{m} \cdot \text{s}^2$)

m – índice de consistência ($\text{kg}/\text{m} \cdot \text{s}^{(2-n)}$)

$\frac{du}{dy}$ – 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, respectivamente. No caso de $n = 1$, o fluido é newtoniano e a equação (2.2) fica idêntica à equação (2.1) (SKELLAND, 1967).

Outro tipo de fluido não newtoniano é o plástico ideal ou plástico de Bingham. É um fluido que necessita de uma tensão inicial para se deformar e depois disso se comporta como um fluido newtoniano. O comportamento reológico desse tipo de fluido é descrito pela equação (2.3), em que τ_{ri} é a tensão residual (inicial) e λ é o coeficiente de rigidez.

$$\tau = \tau_{ri} + \lambda \frac{du}{dy} \quad (2.3)$$

2.7 Processo de extrusão-esferonização

Extrusão-esferonização é atualmente uma das técnicas utilizadas para a produção de microgrânulos na indústria farmacêutica. Esta técnica permite produzir *pellets* com características específicas. A preparação de grânulos esféricos ou *pellets* por extrusão e esferonização é o mais utilizado, devido às suas vantagens sobre os outros métodos.

As vantagens do processo de extrusão-esferonização são:

- a. Facilidade de operação;
- b. Rendimento alto com perdas pequenas;
- c. Estreita distribuição do tamanho de partículas;
- d. Produção de *pellets* com baixa friabilidade;
- e. Produção de *pellets* adequados para revestimento por película;
- f. Perfil de liberação da droga mais sustentado e melhor controlado quando comparado com outras técnicas.

Esferonização é uma técnica de origem japonesa que muitas vezes é mencionada como *merumerization*, após a marca registrada da empresa Fuji Denki Kogyo (Osaka, Japão). Embora originalmente inventada em 1964 por Nakahara (NAKAHARA, 1964), foi em 1970 com a publicação do processo por Reynolds (Lilly Research, UK) (REYNOLDS, 1970) e Conine e Hadley (Eli Lilly, Indianapolis, IN, EUA) (CONINE e HADLEY, 1970) que a técnica se tornou amplamente conhecida. Nos anos seguintes o processo detalhado de

esferonização, incluindo as variáveis de processamento individuais com base na extrusão e esferonização, foi publicado pela equipe de JB Schwartz e todo o processo foi reduzido a uma série de operações farmacêuticas (O'CONNOR *et al.*, 1985).

2.7.1 Processo e equipamentos

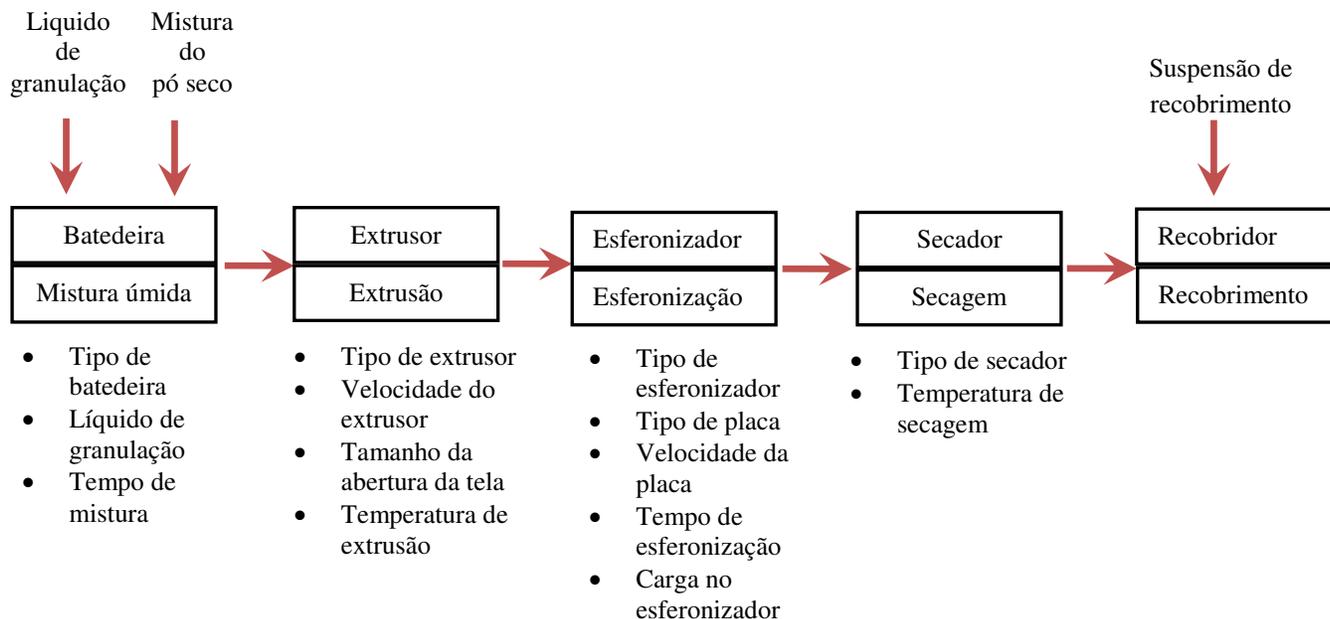
Basicamente, o processo de peletização por extrusão-esferonização envolve quatro etapas:

- a. Granulação – preparação da massa úmida;
- b. Extrusão – modelagem da massa úmida em cilindros;
- c. Esferonização – rompimento dos cilindros e arredondamento das partículas em esferas;
- d. Secagem – secagem dos microgrânulos.

As diferentes etapas, parâmetros e equipamentos utilizados no processo podem ser vistos na Figura 2.12.

A granulação é a primeira operação unitária no processo de peletização por extrusão e esferonização e consiste no preparo da massa umidificada para a extrusão. A granulação é precedida pela mistura dos pós secos de substância ativa e excipientes. Uma vez obtida a mistura homogênea dos pós, segue-se a adição do líquido de granulação e obtenção da massa umidificada. A granulação torna-se necessária para produzir massa para compactação por extrusão pelo aumento do tamanho das partículas, diminuição da quantidade de pós em suspensão, melhorando, assim, o fluxo durante o processo. O líquido de granulação deve ser compatível com todos os componentes da mistura de pós e a sua quantidade deve ser aquela que garanta massa umidificada, de consistência ideal para a extrusão e, por consequência, a obtenção de um produto intermediário, o produto de extrusão, de características físicas ideais para a esferonização (GANDI *et al.*, 1999).

Figura 2.12. Diagrama com as diferentes etapas, parâmetros de processo e equipamentos envolvidos na extrusão-esferonização para produção de *pellets* de liberação controlada (adaptado de GANDI *et al.*, 1999)



2.7.2 Extrusão

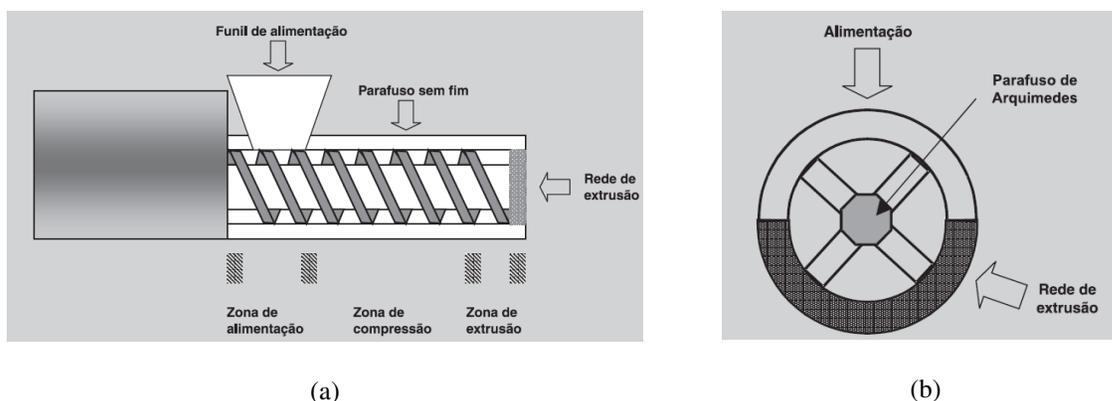
A extrusão é o segundo passo do processo de peletização e consiste em moldar a massa úmida em cilindros compridos (tipo espaguete). O processo de extrusão é utilizado não só na indústria farmacêutica, mas também na alimentícia, e indústrias de cerâmica e polimérica. O processo de extrusão é atualmente utilizado como um método alternativo para a fabricação de comprimidos completamente solúveis em água.

Devido à geometria dos orifícios da rede ou placa de extrusão, o comprimento do produto de extrusão irá variar de acordo com as características físicas da massa de extrusão e da finalidade a ser dada ao mesmo. Para esta finalidade a literatura descreve diversos tipos de extrusores (HICKS e FREESE, 1989; SWARBRICK e BOYLAN, 1992). São eles: extrusor de parafuso, extrusor de cesto, extrusor de tamis, extrusor de rolos e extrusor de pistão.

O extrusor de parafuso, como o nome indica, é composto por um parafuso-sem-fim, cuja finalidade é conduzir a massa umidificada até a rede de extrusão exercendo pressão, que força a passagem da massa pelos orifícios da rede. Este extrusor permite trabalhar com quantidades contínuas de alimentação e a utilização de redes de extrusão de diferentes

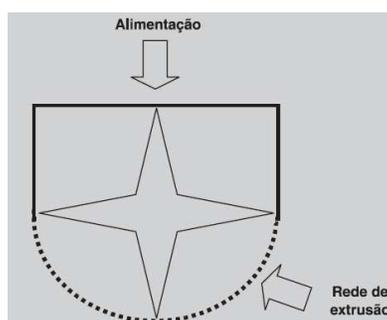
razões comprimento/rede (placa de orifícios de raio). A geometria do parafuso também pode variar de acordo com a compressão pretendida. Um extrusor do tipo parafuso pode trabalhar sob os mecanismos axial ou radial em relação ao posicionamento da placa de extrusão (HICKS, FREESE, 1989). Na Figura 2.13, podem ser vistos os dois mecanismos.

Figura 2.13. Vista lateral do extrusor de parafuso-sem-fim axial (a); Vista frontal do extrusor de parafuso-sem-fim radial (b) (adaptado de HICKS e FREESE, 1989)



No extrusor de tamis, um mecanismo rotatório ou oscilatório força a passagem da massa umidificada por meio da rede ou placa de extrusão localizada na base da câmara de extrusão (Figura 2.14). A desvantagem deste tipo de extrusor reside no fato de promover baixa compactação em comparação aos demais tipos de extrusores. No extrusor de cesto, a rede de extrusão compõe parte da parede vertical cilíndrica da câmara de extrusão. A pressão durante a operação é semelhante à do extrusor de parafuso com lâminas de extrusão (HICKS e FREESE, 1989).

Figura 2.14. Vista frontal do extrusor de tamis (adaptado de HICKS e FREESE, 1989)



O extrusor de pistão consiste em um sistema cilíndrico e um pistão, que está posicionado dentro do corpo cilíndrico que comprime a massa umidificada, forçando a sua passagem por meio dos orifícios da placa de extrusão (Figura 2.15).

Figura 2.15. Vista lateral do extrusor de pistão (adaptado de HICKS e FREESE, 1989)

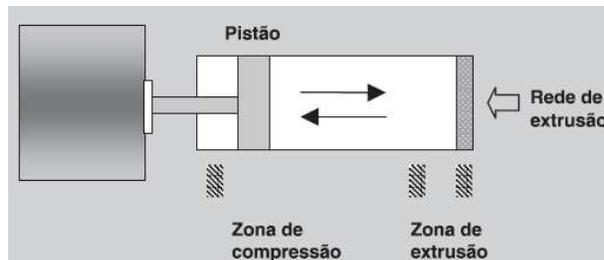
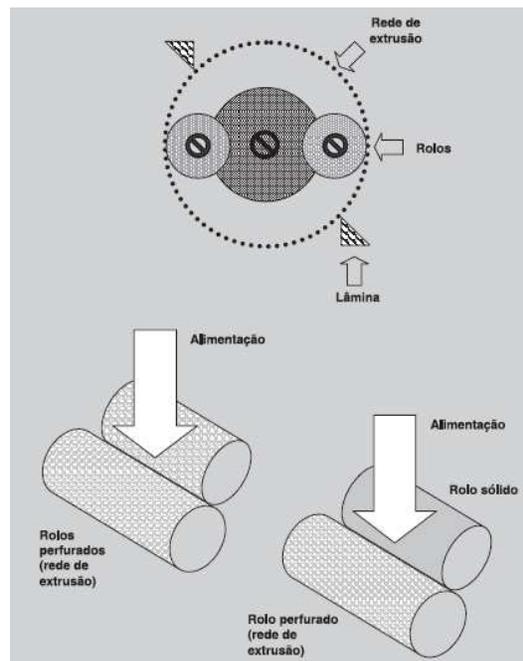


Figura 2.16. Esquemas estruturais dos extrusores de rolos (adaptado de HICKS e FREESE, 1989)



Existem três versões para o extrusor de rolos. A primeira é constituída por uma rede circular perfurada, que gira em torno dos rolos e esses, em torno dos próprios eixos. O sentido de rotação da rede de extrusão e dos rolos é sempre o mesmo. A massa umidificada, que é alimentada para o interior da câmara de extrusão, segue para a superfície interna da rede de extrusão e, durante a operação, a ação dos rolos força a passagem da massa para o

seu exterior, por meio dos seus orifícios, formando, assim, o produto de extrusão. Numa segunda versão deste tipo de extrusor, o rolo encontra-se em posição externa à rede de extrusão ou dois rolos são perfurados e denteados (semelhantes a engrenagens). A terceira versão é constituída por rolos posicionados sobre uma placa perfurada de extrusão que permanece imóvel (HICKS e FREESE, 1989). A Figura 2.16 mostra os esquemas estruturais dos extrusores de rolos

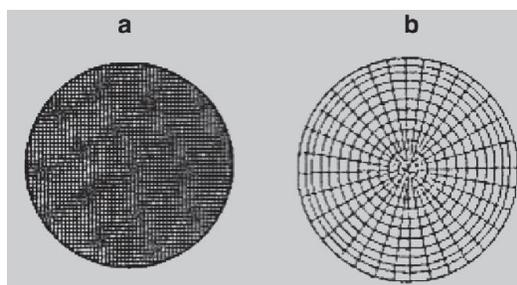
A primeira versão descrita do extrusor de rolos é semelhante ao modelo utilizado na fabricação de *pellets* do presente estudo.

2.7.3 Esferonização

A terceira etapa do processo de peletização por extrusão-esferonização envolve a imersão dos cilindros, obtidos no processo de extrusão, na câmara cilíndrica giratória do esferonizador, conhecida como placa de fricção, na qual o material extrudado é dividido em pequenos cilindros de comprimento igual ao seu diâmetro.

Um esferonizador é um equipamento que consiste de um cilindro oco vertical, com um disco rotativo horizontal (placa de fricção ou esferonização) localizado no interior. A placa de atrito tem uma superfície com ranhuras para aumentar as forças de atrito. Existem dois tipos de geometria de ranhuras; a mais comum é a geometria de ranhuras perpendiculares (Figura 2.17 (a)) em que as ranhuras se cruzam entre si formando um ângulo de 90° , enquanto que o outro tipo é a geometria radial (Figura 2.17 (b)) na qual as ranhuras emanam do centro como os raios de uma roda de bicicleta.

Figura 2.17. Configuração de placas de esferonização: (a) ranhuras perpendiculares e (b) ranhuras radiais (adaptado de HICKS e FREESE, 1989)



A esferonização do produto geralmente leva de 2 a 10 minutos, e uma velocidade de rotação compreendida entre 200-400 rpm para a placa de esferonização é satisfatória para se obter *pellets* esféricos. Um tipo especial de esferonizador, modelo NICA da GEA, apresenta uma aba em torno do rebordo da placa de esferonização que é utilizada para reduzir o efeito de moagem na placa, a fim de produzir uma quantidade menor de finos (GANDI *et al.*, 1999).

2.7.4 Secagem

Os *pellets* produzidos na fase de esferonização são prontamente coletados e seguem para a fase final do processamento de peletização. A secagem dos *pellets* pode ser feita à temperatura ambiente ou elevada, em leito estático ou dinâmico. A escolha da temperatura e do leito em que será realizada a secagem irá determinar algumas das características físicas finais dos *pellets*. Portanto, essa escolha deverá ser criteriosa, devendo-se levar em consideração algumas propriedades físico-químicas dos componentes da formulação. Para a secagem à temperatura ambiente, basta apenas a utilização de uma câmara ou estufa, que permita o controle do ambiente (temperatura e umidade). Quando a opção é a secagem a temperatura elevada em leito estático, pode-se também utilizar uma estufa preferencialmente com circulação forçada de ar (quando um solvente orgânico é utilizado para o processamento) ou com um material higroscópico para a absorção da umidade do ambiente de secagem. A opção por uma secagem em leito dinâmico (fluidizado) requer a utilização de um sistema que permita a introdução de ar seco sob pressão e à temperatura determinada dentro da câmara de secagem, promovendo, assim, a secagem do material e produzindo, ao mesmo tempo, o constante movimento deste material (GANDI *et al.*, 1999).

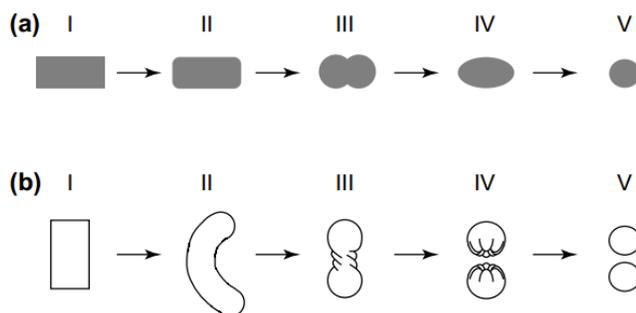
2.7.5 Formação dos *pellets*

Vários mecanismos de formação de microgrânulos têm sido sugeridos. O processo de esferonização pode ser dividido em várias etapas em termos de mudanças na forma do extrudado. De acordo com ROWE (1985), cilindros moldáveis extrudados são arredondados na forma de microgrânulos devido às forças de atrito. Os cilindros transformam-se em cilindros com arestas arredondadas, e, em seguida, formando estruturas de halteres, posteriormente partículas elípticas e, por fim, partículas esféricas. BAERT e

REMON (1993) apresentaram um segundo mecanismo, baseado nas forças de atrito e nas forças rotacionais. Neste mecanismo, os cilindros, sem alteração em seu comprimento, têm suas extremidades arredondadas, sofrem torção central e se quebram em duas porções semiesféricas, quando finalmente são esferonizadas e polidas, devido à ação das forças centrípetas e de atrito, proporcionais pelas ranhuras da grelha. A Figura 2.18 mostra os mecanismos acima descritos.

A umidade é um parâmetro extremamente importante no processo de extrusão-esferonização. É necessário fornecer à massa de pós plasticidade para que ela possa ser extrudada e posteriormente moldada. Se o conteúdo de umidade na massa for muito pequeno, durante a esferonização ocorrerá formação de pó acentuada resultando uma faixa ampla de partículas finas. Por outro lado, se o conteúdo de umidade for muito elevado, durante a esferonização é formada uma massa muito densa ocorrendo aglomeração dos *pellets*, devido ao excesso de água na sua superfície.

Figura 2.18. Mecanismos de formação de *pellets* por esferonização. (a) esquema sugerido por ROWE (1985) – I : cilindro, II : cilindro de extremidades arredondadas, III : haltere, IV elipse, V: esfera. (b) esquema sugerido por BAERT e REMON (1993) – I : cilindro, II : corda, III : haltere, IV esfera com cavidade, V: esfera.



O grau de umidade também influencia a resistência mecânica, a friabilidade, porosidade interna e a distribuição de tamanho de partículas dos microgrânulos. OSTUKA *et al* (1994) relataram que a porosidade interna dos grânulos esféricos diminui com o aumento da concentração de água, a perda de peso após o teste de friabilidade aumenta com uma diminuição da quantidade de água e a quantidade de água influencia a resistência mecânica dos grânulos. A umidade também influencia a forma e o tamanho dos grânulos (FIELDEN *et al.*, 1993). GAZZANIGA *et al* (1998) encontraram diferenças na friabilidade e tamanho de partículas quando uma massa de pós foi umidificada com diferentes quantidades de água.

2.8 Recobrimento

O recobrimento foi reportado na França no século XVII. Os comprimidos foram usados para serem revestidos com açúcar, a fim de superar o sabor amargo da droga. Desde aquela época, a tecnologia de granulação tem desenvolvido uma diversidade de técnicas novas para mascarar o mau gosto dos comprimidos, e, simultaneamente, propondo muitas outras funções para as partículas revestidas, além de produtos farmacêuticos. Atualmente, os produtos químicos, produtos alimentícios, proteínas, sementes, fertilizantes e doces, entre muitos outros, são produtos que se beneficiam com alterações devido à aplicação de revestimento em suas superfícies (ROCHA e TARANTO, 2013).

As drageadeiras eram, basicamente, os únicos equipamentos utilizados no processo de revestimento até o equipamento patenteado e apresentado pelo Dr. Dale Wurster na década de 50 (WURSTER 1949). O equipamento Wurster consiste em um leito de partículas de suspensão pneumática no qual a suspensão de recobrimento é atomizada levando à formação, na superfície da partícula, de um filme de revestimento que é seco quase que instantaneamente pelo ar quente. Esta ideia resultou em muitas pesquisas significativas melhorando o processo de revestimento (ROCHA e TARANTO, 2013).

A escolha do equipamento mais adequado para o recobrimento depende diretamente das propriedades físicas das partículas a serem recobertas, bem como do material de recobrimento. Leitos fluidizados têm sido amplamente utilizados no processo de recobrimento, devido à versatilidade do equipamento que transmite uma excelente circulação de sólidos e de contato gás-sólido, resultando em ótimas taxas de transferência de calor e massa. O produto final do recobrimento depende da geometria do equipamento, das condições de operação e das partículas sólidas (ROCHA e TARANTO, 2013).

A decisão de recobrir sólidos está intimamente ligada à necessidade de modificar as propriedades químicas e / ou física de partículas, tais como sabor, aparência, fluidez, friabilidade, e outros. Além disso, o revestimento é aplicado às partículas destinadas a:

- a. Modificar ou retardar a liberação de compostos ativos na medicina;
- b. Dar cor aos comprimidos;
- c. Ativar um catalisador;

- d. Proteger contra umidade e toxicidade;
- e. Melhorar a fluidez.

2.8.1 Mecanismo de recobrimento

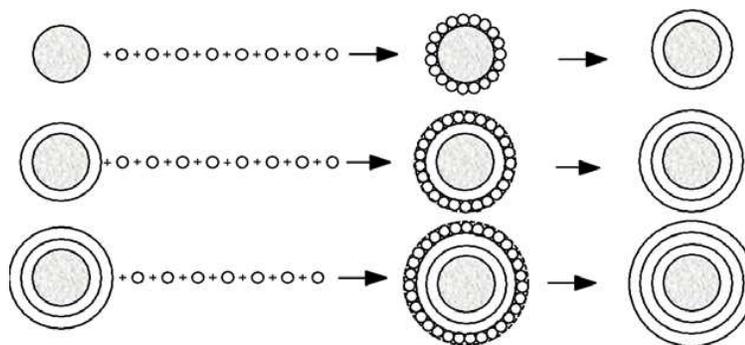
O revestimento de partículas por película tem sido desenvolvido como uma alternativa para melhorar o desempenho do recobrimento com suspensões de revestimento à base de açúcar. Basicamente, consiste na deposição de uma fina e homogênea película polimérica sobre as superfícies das partículas (ROCHA, TARANTO e MORIS, 2009). As principais vantagens de recobrir as partículas por película são: pequena variação da massa, tamanho e forma do produto final, tempo reduzido de processamento, alta eficiência de processo e boa resistência ao revestimento.

A formulação da suspensão de recobrimento polimérico deve incluir: um polímero, um corante e um solvente, que pode ser aquoso ou orgânico. Recentemente, na maioria dos casos, a água é o solvente de escolha, embora em algumas situações, como por exemplo, quando o polímero é uma metilcelulose ou um copolímero de acrilato, é necessário o uso de solventes orgânicos. Os solventes mais comuns utilizados nos processos de recobrimento são álcoois, cetonas, éteres, hidrocarbonetos clorados e água. A principal função do solvente no processo de revestimento é o de facilitar a deposição do material de formação de película sobre a superfície da partícula (ROCHA e TARANTO, 2013).

Há ainda outras substâncias que podem participar na composição da suspensão de revestimento. Um agente plastificante é habitualmente adicionado ao polímero para produzir um material plástico mais macio. Neste caso, confere flexibilidade ao filme, melhorando a sua resistência à tensão mecânica. Os plastificantes mais comuns são a glicerina, polietileno-glicol e alguns ésteres. Um surfactante, como por exemplo, talco ou estearato de magnésio, é geralmente adicionado à suspensão para diminuir a tensão superficial, promovendo a disseminação da suspensão sobre as superfícies das partículas e melhorando a molhabilidade da superfície da partícula. O dióxido de titânio também é normalmente adicionado à composição de suspensão, como um agente opacificante, que é útil para transmitir uma coloração uniforme, quando utilizado juntamente com corantes (ROCHA e TARANTO, 2013).

Revestimento por película está longe de ser um processo simples, mas envolve várias etapas com dinâmica própria. O processo inicia com a formação de gotículas do material de revestimento (Figura 2.19). O tamanho das gotículas é muito importante, uma vez que uma gotícula muito grande pode causar o aparecimento de aglomerados ou granulados e uma gotícula muito pequena pode secar antes de atingir a superfície das partículas. Na etapa seguinte, a difusão do material de recobrimento sobre as partículas e o contato com as partículas, dependem da molhabilidade da superfície do sólido pelo líquido. Além disso, a viscosidade da suspensão de revestimento ou reologia desempenha um papel importante nas características de atomização e formação da película, tais como o tamanho das gotículas e o ângulo de pulverização.

Figura 2.19. Dinâmica da formação de película (ROCHA e TARANTO, 2013)



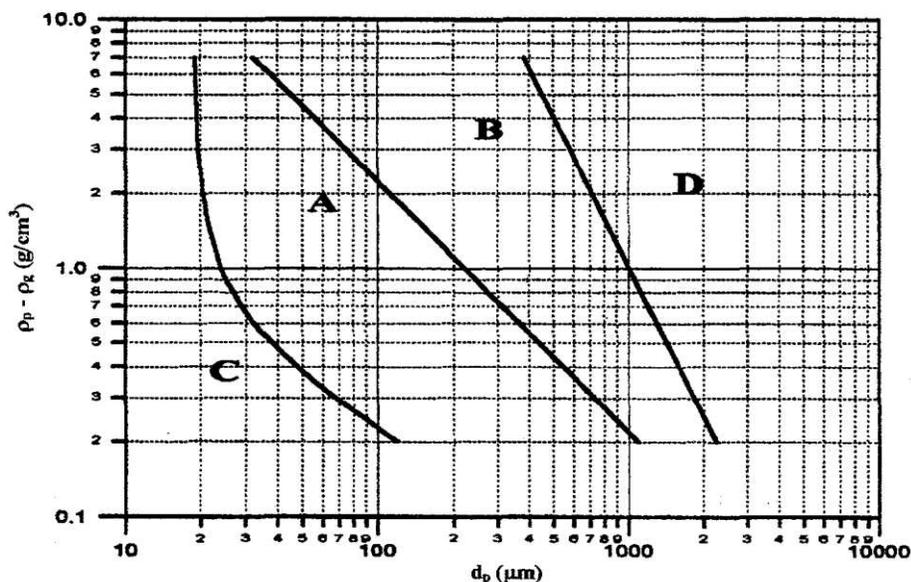
Após a formação de gotículas, o próximo passo é o da evaporação do solvente, que é, basicamente, um processo de secagem regulado por muitas variáveis (temperatura e velocidade do ar de secagem, velocidade da suspensão de revestimento, concentração da suspensão de revestimento, entre outros). Um equilíbrio entre essas variáveis não é apenas desejável, mas necessário. Em outras palavras, é necessária a secagem adiabática da suspensão de revestimento a fim de se obter uma operação de secagem estável, o que assegura a boa qualidade das partículas revestidas.

2.8.2 Recobrimento de partículas em leito fluidizado convencional

A principal vantagem da fluidização, quando comparada com outras técnicas de contato gás-sólido, é a obtenção de altas taxas de transferência de calor e massa, que pode ser traduzido em velocidades elevadas de secagem.

O comportamento de um leito de partículas está intrinsecamente relacionado com as características físicas e propriedades das partículas, a velocidade do ar e o tipo de distribuidor. O regime dinâmico de um leito fluidizado depende diretamente da velocidade do ar e da interação gás-sólido. É por isso que o comportamento de cada tipo de sólido é muito particular e não é fácil generalizar. A classificação de Geldart para o comportamento do leito de partículas secas é bem aceita e útil para minimizar as chances de erro durante a criação de um processo de revestimento (GELDART, 1986). As partículas são classificadas em uma das quatro categorias A, B, C e D. Partículas do grupo A apresentam densidades baixas (inferiores a $1,4 \text{ g/cm}^3$) e pequenos diâmetros. A fluidização deste tipo de material tem um comportamento muito previsível, uma vez que o leito se expande consideravelmente com o aumento da velocidade do ar antes do aparecimento das bolhas, o que irá acontecer para velocidades muito mais elevadas do que a mínima de fluidização. Partículas do grupo B são maiores e mais pesadas do que as do grupo A. Por outro lado, o seu comportamento é também muito distinto, uma vez que as bolhas de ar aparecem para qualquer valor de velocidade maior que a mínima de fluidização, o que implica em um contato gás-sólido totalmente diferente (também chamado fluidização tipo areia) e muito comum em processos de revestimento. Partículas do grupo C são coesivas e muito finas. Normalmente, a fluidização é extremamente difícil, devido às forças interpartículas serem maiores que a resultante da ação do gás. Em leitos de pequeno diâmetro, estas partículas tendem a elevar-se como um bloco de sólidos, ao passo que em leitos de grande diâmetro, canais preferenciais formam-se do distribuidor à superfície do leito, não havendo fluidização dos sólidos. Partículas do grupo D têm densidade elevada e diâmetro que dificulta o tratamento em leito fluidizado, mesmo para altas velocidades do ar. Este tipo de partícula é mais apropriada para o regime de contato de leitos de jorro (GELDART 1986; ROCHA e TARANTO, 2013). As quatro categorias descritas acima podem ser observadas na Figura 2.20.

Figura 2.20. Diagrama simplificado de classificação de partículas para fluidização através de ar em condições normais (GELDART, 1986)



O recobrimento pode ser classificado em três tipos segundo KLEINBACH e RIEDE (1995):

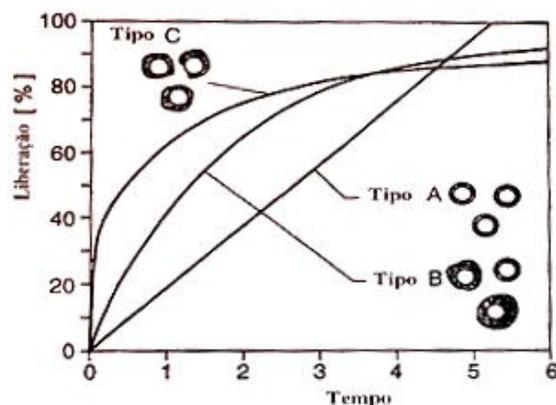
TIPO A - toda a superfície da partícula é revestida com uma camada de espessura uniforme, que garante a taxa de liberação constante de compostos ativos. A razão entre taxa de liberação do princípio ativo e o tempo é linear;

TIPO B - a superfície também é inteiramente revestida, mas a espessura não é uniforme, e, conseqüentemente, a quantidade de princípio ativo liberado em função do tempo é não linear. Inicialmente, o princípio ativo é liberado rapidamente, mas em seguida continua lentamente. As partículas com camada fina liberam rapidamente, enquanto as partículas com camada espessa liberam lentamente o princípio ativo;

TIPO C - o revestimento apresenta imperfeições e as drogas são libertadas muito rapidamente. Estas partículas liberam seu princípio ativo quase imediatamente, resultando numa descontinuidade na curva de liberação logo no início. Depois disto, a liberação segue como no tipo B.

A Figura 2.21 ilustra os tipos de recobrimento descritos.

Figura 2.21. Liberação (%) em função do tempo de recobrimento para os diferentes tipos de recobrimento (KLEINBACH e RIEDE, 1995)



Teoricamente pretende-se um recobrimento do tipo A, caso a finalidade seja obter um produto com liberação continuada do princípio ativo. Este tipo de recobrimento é obtido quando cada partícula obtém a mesma quantidade de recobrimento e a camada de recobrimento sobre a superfície da partícula é uniforme.

De acordo com essa análise teórica, os autores determinaram experimentalmente a influência do movimento dos sólidos no projeto do leito fluidizado e na qualidade do recobrimento. Foram recobertas partículas do grupo D (segundo GELDART, 1986), 3,5 mm de diâmetro e 2 g/cm³ de densidade, com velocidade mínima de fluidização de 1,6 m/s. A suspensão de recobrimento foi uma dispersão polimérica aquosa com teor de sólidos de 15 a 25% em peso. A coluna em leito fluidizado era cônica com 14 cm de diâmetro e as suas partículas foram fluidizadas por altas velocidades (de 3,0 a 4,6 m/s). O bico de atomização foi colocado na base do leito. A partir dos dados experimentais, os autores verificaram que uma atomização da suspensão em gotículas proporcionou uma boa distribuição do material de recobrimento sobre a superfície da partícula. Entretanto, a capacidade de dispersão das gotas pode ser reduzida pela secagem rápida das mesmas antes de atingirem a superfície da partícula, comprometendo a qualidade do recobrimento. Observaram que a temperatura do leito é determinante na secagem de gotículas sobre a partícula, e na secagem das gotículas antes da colisão com a partícula, alterando a viscosidade do material de recobrimento. Para obtenção de uma qualidade satisfatória de recobrimento, é necessária a definição adequada de parâmetros do processo, além disso,

novas técnicas de laboratório associados a modelos teóricos, para minimizar o trabalho experimental no processo de recobrimento de um produto desejado.

O grande número de variáveis torna o processo de recobrimento em leito fluidizado muito complexo. Algumas das características mais importantes do processo e a relação com cada uma das variáveis são listadas a seguir (LOPEZ, 1995):

- a. Imperfeições de produtos relacionados ao núcleo são devido à sua dureza e rugosidade.
- b. Preparação do material de revestimento é outro problema para se preocupar. As formulações que contêm pigmentos podem causar má dispersão da solução de revestimento sobre a superfície do sólido, o que resulta em perda de propriedades mecânicas da película.
- c. Muitas vezes a causa de superfícies rugosas é o desequilíbrio de atomização e regimes de secagem. Além disso, o excesso de umidade na área de atomização pode causar descamação da película.
- d. As soluções concentradas são difíceis de serem aplicadas levando a um recobrimento de má qualidade. Embora uma solução concentrada diminua o tempo de processamento, pode resultar em grumos de aglomerados.
- e. O aumento da temperatura da solução de revestimento diminui sua viscosidade e facilita a atomização.
- f. Aumento da pressão de atomização diminui o tamanho das gotas, o que resulta no aumento da área total de atomização, e facilita a transferência de calor e a evaporação, melhorando assim a secagem da película.
- g. Aumento da temperatura do ar de fluidização favorece a secagem da película, mas pode deteriorar a qualidade do revestimento.
- h. Dispositivo de atomização deve ser colocado adequadamente no interior da coluna de leitos fluidizados convencionais para evitar a perda de material de revestimento, devido à sua aderência à parede da coluna.

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 209,68 kPa), vazão da suspensão (6,4 e 16,5 g/min), temperatura do ar de entrada (50 e 70 °C) 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 variáveis 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.

2.8.3 Velocidade de mínima fluidização

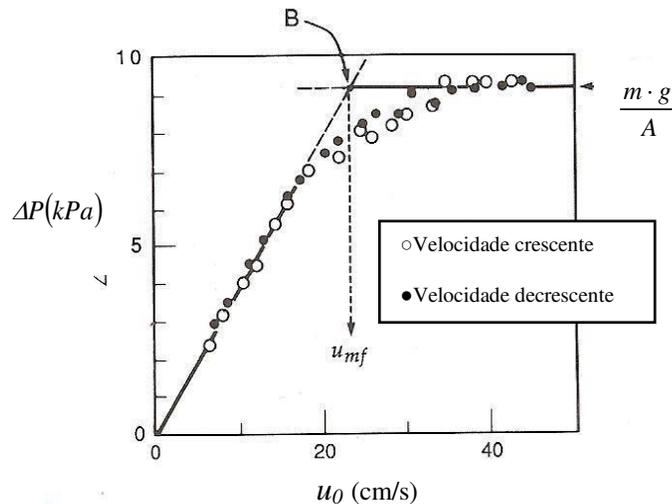
A velocidade de mínima fluidização corresponde ao ponto de intersecção entre a velocidade superficial do gás (u) e a queda de pressão (ΔP), quando esta se iguala a $\frac{m \cdot g}{A}$ do leito de partículas (RICHARDSON, 1977). Neste momento, registra-se o início da fluidização. Este parâmetro torna-se importante para cálculos de projetos em engenharia, sendo obtido experimentalmente ou por correlações empíricas existentes na literatura.

O diagrama de queda de pressão versus velocidade superficial do gás é particularmente utilizado como um índice aproximado da qualidade de fluidização, especialmente quando observações visuais não são possíveis. Quando a velocidade superficial do gás aumenta sem interrupção, nos leitos de partículas com faixa de tamanho amplo, as partículas menores tendem a escorregar para espaços vazios entre as partículas maiores e fluidizam, enquanto as partículas maiores permanecem estacionárias. Ocorre então fluidização parcial, resultando numa queda de pressão intermediária no leito (KUNII & LEVENSPIEL 1991).

Com o aumento da velocidade superficial do gás, ΔP se aproxima de $(m \cdot g)/A$ mostrando que todos os sólidos conseqüentemente fluidizam. A Figura 2.22 ilustra o

diagrama ΔP versus u , com velocidade superficial do gás crescente e decrescente. Em sistemas particulados finos, a velocidade de mínima fluidização é definida, por convenção, na literatura, como sendo a intersecção da linha de ΔP versus u de leito fixo com a linha $(m \cdot g)/A$ (ponto B da Figura 2.22) (KUNII & LEVENSPIEL 1991).

Figura 2.22. Diagrama de ΔP versus u para partículas com faixa de tamanho amplo (adaptado de KUNII & LEVENSPIEL 1991)



2.8.3.1 Queda de pressão em leito fluidizado

A relação entre a queda de pressão no leito e a velocidade do fluido, denominada de curva fluidodinâmica, é o método experimental empregado para obtenção da velocidade de mínima fluidização para qualquer material.

Segundo COUDERC (1985), o comportamento apresentado pelas Figura 2.23 e Figura 2.24 pode ser descrito por regiões bem definidas. A região AB corresponde a um leito fixo, em que as partículas se encontram no fundo da coluna. A queda de pressão aumenta à medida que se aumenta a velocidade. No ponto B, começa a fluidização, a superfície superior do leito torna-se plana e horizontal e as partículas dentro do leito podem se mover lentamente e se reestruturar. Com o aumento da velocidade, a queda de pressão estabiliza-se e permanece constante, porém a altura do leito aumenta (Figura 2.24). Este é o fenômeno da expansão característico de leitos fluidizados.

Figura 2.23. Queda de pressão em função da velocidade do ar (adaptado de COUDERC, 1985)

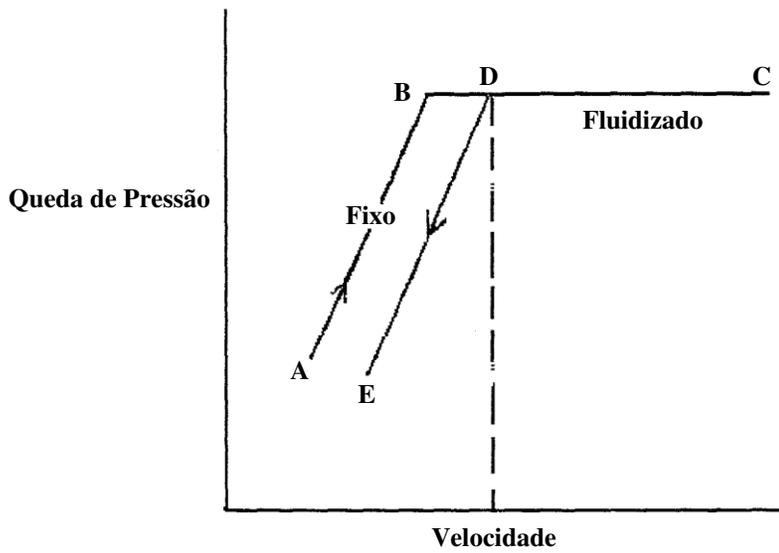
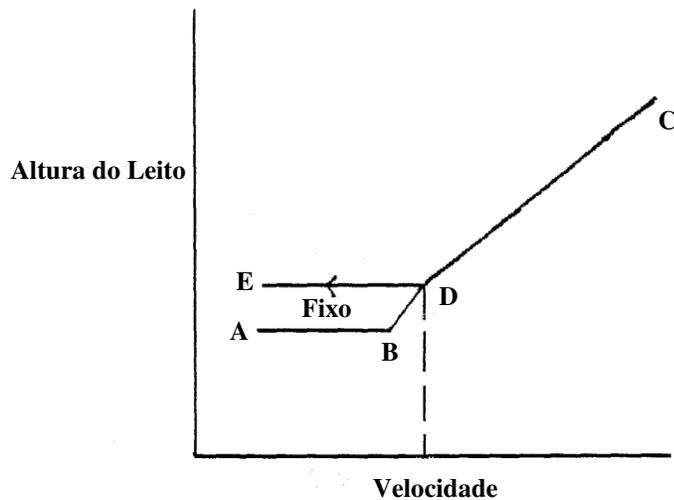


Figura 2.24. Altura de um leito fluidizado em função da velocidade (adaptado de COUDERC, 1985)



Ao diminuir a velocidade a partir do ponto C da Figura 2.24, observa-se uma nova curva CDE. A diferença das curvas resulta das variações da porosidade do leito. As condições de fluidização incipiente, e/ou as condições mínimas de fluidização, são definidas na transição do ponto D entre os estados fixo e fluidizado, observados no decréscimo da velocidade do escoamento.

Segundo RICHARDSON (1977), o comportamento descrito acima é idealizado, sendo dificilmente encontrado na prática, e variações a partir do comportamento ideal apresentam boa indicação dos fatores que influenciam o desempenho do leito. As principais variações a partir deste comportamento podem ser devido a:

- a. expansão do leito quando a velocidade se aproxima da velocidade de mínima fluidização, antes que a queda de pressão se iguale a $\frac{m \cdot g}{A}$ do leito de partículas;
- b. tendência de as partículas se agregarem;
- c. formação de canais preferenciais;
- d. não uniformidade da estrutura do leito, resultando em regiões de leito fixo e fluidizado dentro do leito;
- e. formação de canais preferenciais induzidos pelo distribuidor de fluido.

Raramente o comportamento ideal é obtido e a maioria das variações é atribuída às forças interpartículas e à má distribuição do fluido no leito (RICHARDSON, 1977).

2.8.4 Recobrimento em leitos fluidizados modificados

Embora leitos fluidizados convencionais apresentem muitas vantagens, algumas dificuldades são frequentemente encontradas quando se lida com revestimento de partículas, tais como canais preferenciais e distribuição de gás não homogênea dentro do leito. A fim de superar essas dificuldades, a literatura apresenta trabalhos tentando modificar o projeto do leito fluidizado convencional. Algumas dessas modificações têm se mostrado eficientes para evitar intermitência ou até mesmo o ponto final do processo. Essas modificações também levaram a processos mais econômicos de revestimento de partículas.

Uma modificação bem sucedida, já estudada em revestimento de partículas, é a pulso fluidização. Nesta técnica, o gás é fornecido ao leito a uma velocidade que oscila periodicamente. Um estudo realizado por WANG e RHODES (2005) mostrou que a oscilação da velocidade do gás ajudaria a evitar o colapso do leito quando se opera com partículas coesivas. O processo de pulso fluidização é muito útil para garantir uma boa fluidização com partículas mais grosseiras, mesmo com algumas partículas que pertencem

ao grupo D de Geldart. A pulsação também diminui as chances da formação de canais preferenciais e é apropriada para operar com leitos rasos e úmidos.

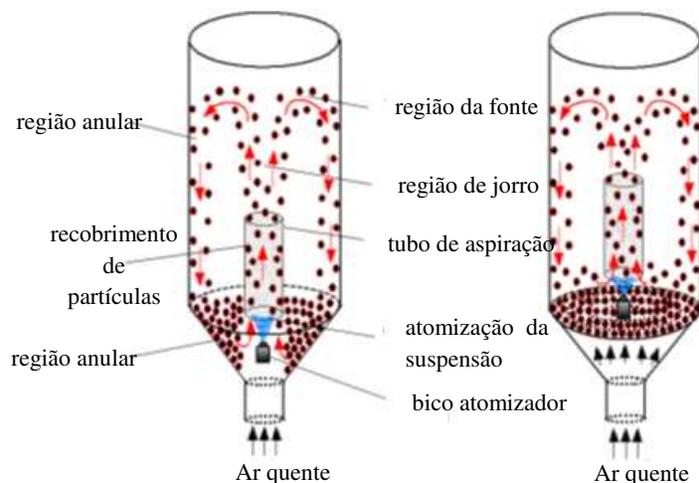
NITZ (2006) realizou alguns experimentos de secagem e revestimento em um leito pulso fluidizado com quatro seções, funcionando com uma frequência de pulsação de 500 e 800 rpm. Os estudos da cinética de secagem mostraram as influências da velocidade do ar, temperatura do ar de entrada e frequência de pulsação na secagem de grãos, trigo e peneiras moleculares. NITZ (2006) também trabalhou com grânulos contendo teofilina com diâmetros de 1,28 e 1,65 mm, revestidos com uma suspensão comercial denominada Kollicoat[®] da BASF, que contém acetato polivinil como o polímero base. Os resultados demonstraram a influência do diâmetro das partículas, da vazão de suspensão, da frequência de pulsação e do tempo de atomização no perfil de libertação da droga *in vitro*. Embora todas as variáveis influenciaram o perfil de libertação do fármaco, o efeito da frequência de pulsação foi o mais perceptível. A agitação provocada pela pulsação melhorou a eficiência do processo de revestimento, quando comparado com o obtido em leito fluidizado convencional.

SILVA (2006) montou um sistema de leito fluidizado pulsado rotativo, para recobrir celulose microcristalina, utilizando um pulverizador na parte superior do leito. O trabalho experimental foi realizado com partículas de diâmetro médio de 275 μm , e uma suspensão de revestimento baseada no polímero comercial Eudragit[®] (Evonik Röhm GmbH, Darmstadt, Budesland). Os resultados mostraram que era possível trabalhar com uma vazão de suspensão de revestimento de até 9 g / min, sem a necessidade de intermitência, que foi um valor maior do que o de 6 g / min comumente encontrado para as operações de revestimento em leitos fluidizados convencionais. Além disso, também verificou-se que a frequência da rotação do disco apresentou uma influência direta sobre a eficiência de revestimento. A baixa frequência de rotação melhorou o processo de revestimento, pois favoreceu uma melhor homogeneidade do leito e, conseqüentemente, o aumento das partículas. Uma baixa frequência de rotação promoveu uma ruptura na ponte de líquido, que geralmente é a causa mais comum de formação de grumos.

A literatura sobre o revestimento de partículas é algumas vezes pouco clara sobre o termo "leito fluido", que é usado indistintamente para se referir a qualquer equipamento ou processo que compreende um leito de partículas com um fluxo de gás que provoca a

expansão do leito, como é o caso do processo Wurster. O equipamento patenteado por Wurster na década de 50 é, basicamente, um leito de forma cilíndrica ou cônica, com uma placa distribuidora de ar perfurada e um tubo de aspiração. Esta configuração proporciona uma boa mistura das partículas e eficiência de revestimento. O equipamento (Figura 2.25) utiliza a suspensão das partículas por ar quente, o qual mostrou uma boa eficiência no recobrimento de comprimidos com filme polimérico (ROCHA e TARANTO, 2013). Este processo foi denominado recobrimento em leito fluido, leito ativo ou leito móvel. O processo em leito móvel minimiza a abrasão e a irregularidade da distribuição da película causada pelo contato película/partícula. O leito fluidizado tem o mesmo princípio e pode operar com bateladas de 0,5 a 500 kg e partículas com diâmetros que variam de 50 μm até tamanhos maiores que os comprimidos. Mas a qualidade da fluidização é geralmente insatisfatória para partículas com diâmetros superiores a 1 mm. O projeto inicial de Wurster tem recebido mudanças significativas, principalmente no sentido de melhorar o projeto do bico atomizador e da distribuição do ar. Já existem vários tipos de equipamentos para recobrimento em leito fluidizado testados em escala industrial, utilizando o bico atomizador na posição tangencial, na base e no topo (RHODES e PORTER, 1998). Apesar de este tipo de processo já ser utilizado na indústria farmacêutica, ele vem sendo estudado por alguns pesquisadores, com vistas a uma aplicação mais eficiente do recobrimento.

Figura 2.25. Esquema do Processo Wurster (adaptado de ROCHA e TARANTO, 2013)



SHELUKAR *et al* (2000) estudaram o recobrimento em um leito Wurster e demonstraram que a distribuição homogênea de recobrimento em um leito de partículas é

primariamente definida por dois fatores: distribuição de recobrimento por passe e distribuição de tempo de circulação. Usando rastreamento magnético para medir a distribuição do tempo de circulação, e o número de passes feitos pelas partículas durante o processo de recobrimento, eles quantificaram estes dois fatores. Aumentando a vazão de ar e a distância de partição, o tempo de circulação das partículas diminui e a distribuição do tempo de circulação se torna mais estreita. Baixas vazões de ar e baixas distâncias de partição colaboraram para a formação de zonas mortas, que proporcionam uma distribuição de recobrimento no leito de partículas não homogênea.

TEUNOU e PONCELET (2002) realizaram uma revisão sobre recobrimento em leitos fluidizados e concluíram que o leito fluidizado tipo Wurster é o sistema mais adequado para o recobrimento de partículas. Eles descreveram o funcionamento do sistema de recobrimento em leito fluidizado tipo Wurster e mostraram 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 de as 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.

DONIDA, ROCHA e BARTOLOMEU (2004) conseguiram atingir eficiências de recobrimento superiores a 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.

ALBANEZ *et al* (2013) estudaram o processo de recobrimento de *pellets* de diclofenaco de sódio, produzidos pelo processo de extrusão-esferonização, com polímero de liberação entérica – Acryl-Eze[®]MP em leito fluidizado tipo Wurster. Eles estudaram a influência de duas variáveis do processo: temperatura do ar de entrada e vazão da

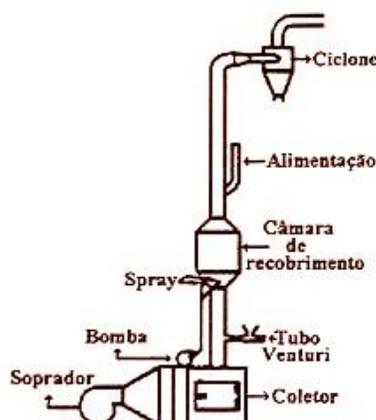
suspensão de recobrimento. As respostas avaliadas foram: eficiência do processo de revestimento e fração de aglomerados. Em todos os ensaios realizados, obtiveram eficiências de recobrimento superiores a 70%. Puderam concluir que tanto a vazão de suspensão quanto a temperatura do ar influenciou significativamente (95% nível de confiança) a eficiência do processo e a fração de aglomerados. Apenas a interação entre as variáveis estudadas não influenciaram as respostas analisadas. Vazões de suspensão mais elevadas melhoraram a eficiência do recobrimento, entretanto favoreceram a aglomeração. Por outro lado, temperaturas mais elevadas também proveram mais aglomeração, o que não era esperado, e pôde ser explicado pela influência da temperatura na aderência do filme de revestimento. No estudo de estabilidade (40 °C e 75% de umidade relativa), o perfil de dissolução *in vitro* dos *pellets* permaneceu estável.

CALDWELL e ROSEN (1964) patentearam um equipamento para recobrimento por suspensão de ar, como modificação do processo Wurster. Este equipamento difere do projeto Wurster, primeiramente porque os materiais a serem recobertos são suspensos pelo ar sem necessitar de uma tela de sustentação das partículas ou de outros dispositivos (como aletas) para regular a entrada de ar, em uma câmara expandida localizada acima de uma coluna vertical que fornece um amortecedor laminar do ar. Esta construção torna possível a aplicação de quantidades significativas de materiais de recobrimento e aqueles de natureza pastosa, sem regular a taxa do fluxo de ar para manter os sólidos em suspensão à medida que seu peso aumenta pela aplicação do material de revestimento. Além disso, esta construção mostrada na Figura 2.26, torna possível o uso de um único equipamento para recobrimento variando as cargas de partículas.

O equipamento opera em condições ótimas para uma carga de partículas de 10 a 25 kg. Foram recobertos *pellets* de açúcar e sulfato de cálcio na faixa de 40-16 mesh com soluções de glicídios dissolvidos em solventes orgânicos, aspergidas a partir da base do leito. Foi observada uma zona densa de partículas na região de aspersão, permitindo uma economia do material de recobrimento. A solução de recobrimento seca não aderida à partícula era arrastada e recolhida por um ciclone. A variável mais importante no processo foi a temperatura do ar de suspensão das partículas. A corrente de ar quente permitiu um recobrimento mais eficiente. Variando a temperatura de 40 para 50° C, em bateladas com o tempo semelhante, a quantidade da droga liberada variou de 17 a 100 % quando submetida

a teste de liberação num fluido gástrico. Concluiu-se que o equipamento é versátil e pode ser utilizado no recobrimento de vários processos farmacêuticos como a aplicação em pós, *pellets*, comprimidos e cápsulas. Obteve-se alto grau de reprodutibilidade em condições similares e em escala industrial.

Figura 2.26. Equipamento de suspensão de Mesnard-Rosen-Scottair (CADWELL e ROSEN, 1964)



ROBINSON *et al* (1968) apresentaram um projeto com descrição do equipamento e método de operação para o recobrimento de partículas sólidas. No processo, as partículas são movimentadas no leito por um fluxo de gás turbulento através de um bico ejetor de partículas, quando entra em contato com gotículas de líquido que são aspergidas por um atomizador que fica no topo do leito. Na zona de recobrimento, há uma mistura intensa, evitando que as gotículas de líquido sequem antes de atingir os sólidos. Foram recobertas partículas de açúcar na faixa de 710-840 μm com soluções de etilcelulose. Em seguida, foram realizados testes de dissolução e verificou-se que 81% do material recoberto foi liberado, em média, durante quatro horas. Também foram recobertos cristais de ácido acetil salicílico com soluções de ftalato acetato de celulose. Para os testes de dissolução, utilizaram-se dois meios de liberação: no fluido gástrico houve liberação de 4 a 9 % em quatro horas e no fluido intestinal, houve liberação acima de 98 % em 15 minutos. Mostrou-se que é possível recobrir partículas numa faixa de 10 a 1000 μm de diâmetro com diversas soluções de recobrimento. O estudo apresentou contribuição relevante para a tecnologia de recobrimento, com formulação e dosagem para a indústria farmacêutica.

2.9 Testes de estabilidade

Avaliar a estabilidade do fármaco e do medicamento durante cada etapa do desenvolvimento é fundamental para a garantia da qualidade do produto final. Os testes de estabilidade são realizados para se determinar o efeito do tempo e das condições de armazenagem sobre a estabilidade física e química do produto revestido. Neste trabalho, os testes foram realizados de acordo com o guia para realização de estudos e estabilidade, publicado na resolução – RE nº 560 de 2 de abril de 2002 da ANVISA.

O conhecimento da estabilidade do medicamento é importante em testes pré-clínicos e triagens clínicas (em seres humanos) para que uma verdadeira e correta avaliação do produto em questão seja obtida. Para um produto comercializado, a garantia da estabilidade é vital para sua segurança e eficácia durante o período de armazenamento e uso (LACHMAN *et al.*, 2001).

Os produtos farmacêuticos devem atender aos critérios de estabilidade para armazenamento durante períodos prolongados na temperatura e umidade relativa ambiente. Os produtos também estão sujeitos aos estudos de estabilidade acelerada como indicativo da estabilidade durante seu prazo de validade. O teste de estabilidade de formulações farmacêuticas em condições extremas de temperatura, umidade, luz, etc, é denominado de teste de estabilidade acelerada. Os estudos de estabilidade acelerada podem ser conduzidos por seis meses a 40 °C e em umidade relativa de 75%. Se uma alteração significativa no produto ocorrer nessas condições, temperatura e valores de umidade relativa mais baixos podem ser usados, por exemplo, a 30 °C e umidade relativa de 60%.

Estudos acelerados em curto período são usados para determinar a mais estável das formulações propostas para um medicamento. Em testes de estresse, elevações da temperatura, em 10 °C acima daquelas utilizadas nos estudos acelerados, são empregadas até que ocorra degradação física e química do produto. Uma vez que a formulação mais estável tenha sido verificada, a sua estabilidade em longo prazo é prevista a partir dos dados gerados nos estudos continuados de estabilidade. Dependendo do tipo e da gravidade das condições empregadas, é muito comum manter amostras sob condições extremas de temperatura e umidade por 6 a 12 meses. Tais estudos levam à previsão do prazo de validade de um produto farmacêutico (ALLEN JR, 2007).

3 Materiais e Métodos

Nesta seção, estão descritos todos os excipientes utilizados na produção dos microgrânulos, bem como os equipamentos utilizados. Os métodos desenvolvidos e utilizados para a produção dos *pellets*, quantificação de teor, granulometria, curva de dissolução do ativo, teste de estabilidade, recobrimento e todos os equipamentos utilizados também estão apresentados neste item.

3.1 Materiais para produção de *pellets*

Nesta seção, são apresentados todos os excipientes e equipamentos utilizados na produção dos *pellets* desenvolvidos no presente estudo.

3.1.1 Matérias-primas

Os excipientes e princípio ativo utilizados no desenvolvimento dos *pellets*, bem como sua função na formulação e o fabricante de cada um deles estão descritos na Tabela 3.1.

Tabela 3.1. Matérias-primas utilizadas na produção dos microgrânulos

Matéria-prima	Função	Fabricante
Nifedipino	Ativo	Asmidhi Labs (India)
Celulose Microcristalina pH 101 (MCC)	Diluyente	Mingtai Chemical (Taiwan)
Polietilino Glicol (PEG 4000)	Plastificante e lubrificante	Valdequímica (Brasil)
Povidona (PVP K-30)	Ligante	Valdequímica (Brasil)
Methocel E5 Premium LV	Ligante	Colorcon (Brasil)

Lactose Monohidratada	Diluyente	Valdequímica (Brasil)
Croscarmelose sódica	Desintegrante	Amishi Drugs and Chemicals (Índia)
Dióxido de silício coloidal	Adsorvente	Longyan Shenghe Trading (Alemanha)

3.1.2 Equipamentos

Na primeira etapa da produção dos microgrânulos por extrusão-esferonização, a granulação, foi utilizada uma batedeira planetária (Arno, modelo Ciranda Chrome Automatic, Brasil). A etapa seguinte, a extrusão, foi realizada em um extrusor de rolos laboratorial (Zelus, modelo EX 30, Brasil). Na esferonização foi utilizado um esferonizador laboratorial (Zelus, modelo ES 30, Brasil) e a última etapa da produção dos *pellets*, a secagem, foi realizada em uma estufa com controle de temperatura e circulação forçada (Nova Ética, modelo 420.4D, Brasil).

Para a determinação da massa das matérias-primas foram utilizadas uma balança semianalítica (Micronal, B200, Brasil) e uma balança analítica (Shimadzu, AY220, Brasil).

Os principais equipamentos utilizados no desenvolvimento dos *pellets* estão apresentados nos itens seguintes.

3.1.2.1 Extrusor

O extrusor utilizado neste projeto é um extrusor de rolos, em escala de laboratório da marca Zelus, modelo EX 30 (Figura 3.1 - a). 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 1,00 mm de diâmetro (Figura 3.1- b) dando origem aos cilindros compridos (espaguete) que são o produto da extrusão. A rotação pode ser ajustada de 0 a 80 rpm e visualizada no *display*.

Figura 3.1. (a) Extrusor de rolos; (b) placa de orifícios - (Zelus, EX 30, Brasil)



(a)



(b)

3.1.2.2 Esferonizador

O esferonizador laboratorial, marca Zelus - modelo ES 30 (Figura 3.2), utilizado na etapa de esferonização dos *pellets*, 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 do disco pode ser ajustada de 0 a 1100 rpm. Os microgrânulos produzidos são coletados por uma abertura lateral próxima ao disco.

Figura 3.2. Esferonizador laboratorial (Zelus, ES 30, Brasil)



3.1.2.3 Estufa

A secagem dos *pellets* esferonizados é realizada em uma estufa de circulação forçada da Nova Ética, modelo 420-4D.

Figura 3.3. Estufa de circulação forçada (Nova Ética, 420-4D, Brasil)



3.2 Equipamentos para caracterização física dos *pellets*

Nos itens seguintes estão descritos os equipamentos utilizados para a caracterização física dos microgrânulos: densidade, granulometria e morfologia.

3.2.1 Picnômetro a gás Hélio

O equipamento utilizado para determinar a massa específica dos microgrânulos foi o Picnômetro a Gás Hélio, Modelo AccuPyc 1330.

A massa específica dos *pellets* foi utilizada para determinação do ganho de camada no processo de recobrimento dos microgrânulos.

3.2.2 Microscópio eletrônico de varredura – MEV

Para a análise morfológica dos microgrânulos com e sem recobrimento, utilizou-se o Microscópio Eletrônico de Varredura (MEV), com detector de energia dispersiva de raios X Modelo MEV: Leo 440i Modelo EDS: 6070 Marca MEV/EDS: LEO *Electron Microscopy/Oxford* (Cambridge, Inglaterra) (Figura 3.4). É um equipamento versátil, que permite a obtenção de informações estruturais e químicas de amostras diversas.

Figura 3.4. Microscópio Eletrônico de Varredura (MEV), modelo 440i



A morfologia do princípio ativo, nifedipino, incorporado na formulação dos *pellets* também foi obtida no MEV.

3.2.3 Mastersizer

O equipamento utilizado para a análise de distribuição granulométrica do ativo nifedipino foi o Mastersizer Modelo S MAM 5005 (Figura 3.5). Essa análise é fundamental, uma vez que, o tamanho da partícula do ativo influencia no perfil de liberação dos microgrânulos, como foi descrito na seção 2.5.

Figura 3.5. Mastersizer Modelo S MAM 5005



3.2.4 Conjunto de peneiras

Para classificação granulométrica dos *pellets* com e sem recobrimento foi utilizado um conjunto de peneiras com telas de aço, de aberturas entre 0,425 mm e 1,40 mm, com vibrador de peneiras da marca Abronzinox (São Paulo, Brasil).

3.3 Materiais para recobrimento dos *pellets*

Neste item serão apresentados os polímeros comerciais, bem como os equipamentos utilizados no processo de recobrimento dos microgrânulos.

3.3.1 Polímeros comerciais

Os sistemas de revestimentos utilizados no recobrimento dos *pellets* são de liberação imediata, isto porque a matriz dos microgrânulos sem recobrimento, desenvolvida no presente estudo, apresentou um perfil de liberação prolongada.

Para o revestimento dos *pellets* produzidos, foram escolhidos dois polímeros do mesmo fabricante (Colorcon), sendo um deles tradicional no mercado (base HPMC) e comumente comercializado por outros fabricantes e o outro uma inovação (base PVA) da Colorcon. A descrição de cada um deles está descrita no item 2.6.1. Na Tabela 3.2, pode ser vista a composição de cada um dos sistemas de revestimento, bem como a concentração de polímero presente na suspensão de recobrimento recomendada pelo fabricante.

Tabela 3.2. Sistemas de revestimentos utilizados no recobrimento dos *pellets*

Sistemas de revestimento	Componentes	Concentração da suspensão
Opadry [®]	Hidroxipropilmetil celulose (HPMC) - base Polietileno glicol (PEG) Dióxido de titânio Corante floxina e carmim	10 – 12%
Opadry [®] II	Álcool polivinílico (PVA) – base	18 – 20%

Hidroxipropilmetil celulose (HPMC)

Polietileno glicol (PEG)

Dióxido de titânio

Corante floxina e carmim

Para a preparação das soluções poliméricas foram utilizadas uma balança semianalítica (Micronal, B200, Brasil), um agitador magnético (Quimis, Q250-CV2, Brasil) e um agitador mecânico (Quimis, Q250-CV2, Brasil).

3.3.2 Equipamento – Leito fluidizado tipo Wurster

O recobrimento dos microgrânulos foi realizado em leito fluidizado tipo Wurster (Figura 3.6), marca Zelus – modelo R-060 com alimentação de 220 V e potência de 700 W. A capacidade máxima do leito é de 500 g de *pellets*. O aparato dispõe de:

- a. uma bomba peristáltica (Provitec, DM7900, Brasil), para o transporte das suspensões de recobrimento com regulagem da frequência de rotação;
- b. bico atomizador de duplo fluido de mistura externa com orifício de 0,5 mm;
- c. painel de controle e monitoração das variáveis de processo,
- d. resistência para aquecimento do ar de fluidização controlada por computador PID;
- e. válvulas e manômetros para regulagem das vazões de ar de fluidização e de atomização
- f. tubo interno – coluna Wurster – para indução de jorro na região central do leito de partículas, como descrito no item 2.8.4.

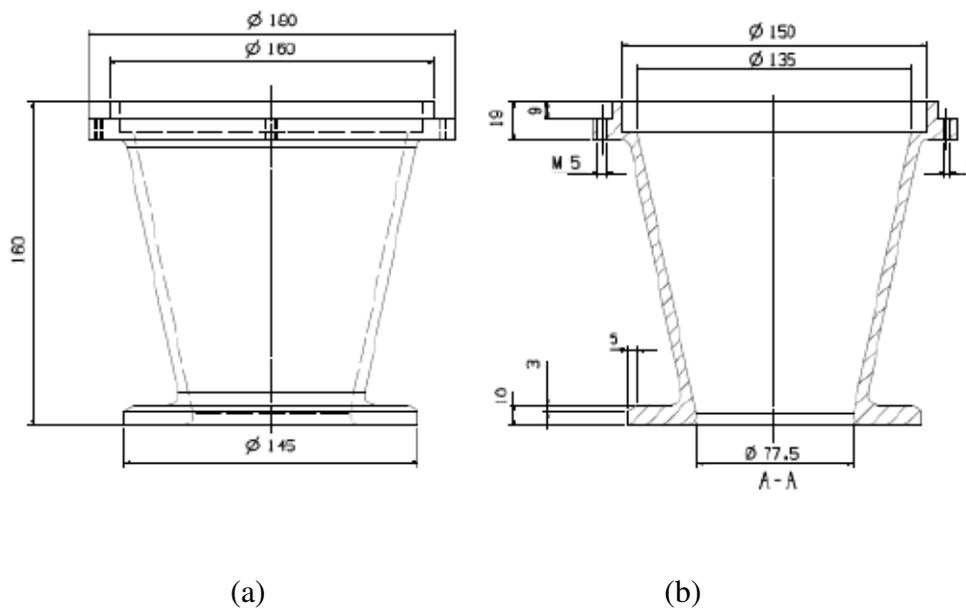
Figura 3.6. Leito fluidizado tipo Wurster (Zelus, R-060, Brasil)

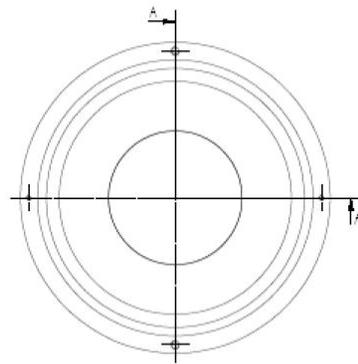


Os principais componentes do leito fluidizado tipo Wurster são:

- a. base cônica – Figura 3.7 mostra as vistas frontal, superior, isométrica e corte transversal. As dimensões indicadas estão em milímetros.

Figura 3.7. Base cônica do leito fluidizado tipo Wurster: (a) Vista frontal; (b) Corte seção transversal; (c) Vista superior; (d) Persepectiva isométrica (adaptado de ALBANEZ, 2012)





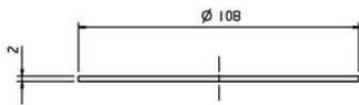
(c)



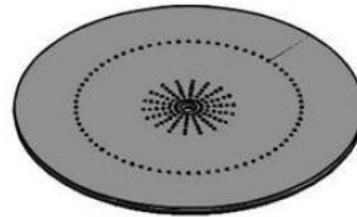
(d)

- b. placa de distribuição de ar – com 108 mm de diâmetro e configuração de furos como mostra a Figura 3.8. As dimensões indicadas estão em milímetros.

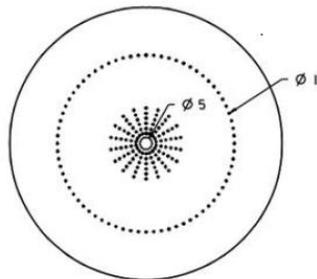
Figura 3.8. Placa de distribuição do leito fluidizado tipo Wurster: (a) Vista frontal; (b) Perspectiva isométrica; (c) Vista superior (adaptado de ALBANEZ, 2012)



(a)



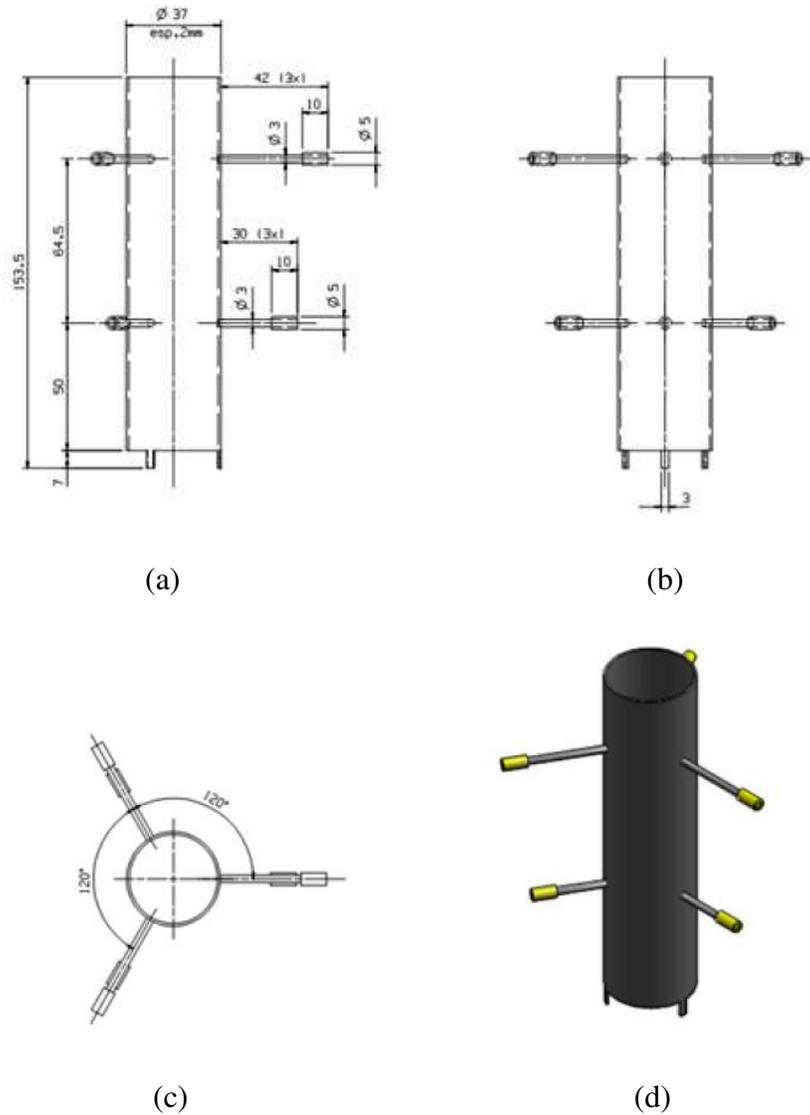
(b)



(c)

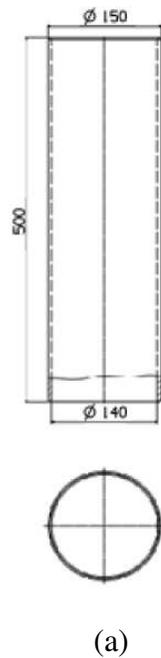
- c. tubo interno Wurster – com 153,5 mm de altura, 33 mm de diâmetro interno e 2 mm de espessura. Está posicionado a 7 mm acima da placa distribuidora de ar. A Figura 3.9 mostra as dimensões (em milímetros) do tubo.

Figura 3.9. Tubo interno Wurster: (a) Vista frontal; (b) Vista lateral; (c) Vista Superior; (d) Perspectiva isométrica (adaptado de ALBANEZ, 2012)



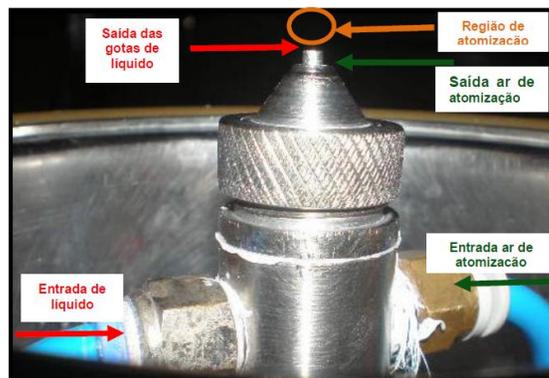
- d. cilindro de vidro – acima da base cônica, é posicionada a seção cilíndrica de vidro com espessura de 5 mm e diâmetro 140 mm, como mostra a Figura 3.10.

Figura 3.10. Cilindro de vidro do leito fluidizado: (a) Vistas frontal e superior; (b) Perspectiva isométrica (adaptado de ALBANEZ, 2012)



- e. bico de atomização duplo fluido de mistura externa – está localizado abaixo da placa de distribuição de ar, de modo que o orifício fique encaixado no centro da placa. A Figura 3.11 mostra a disposição do bico atomizador no leito e suas indicações das entradas e saídas de líquido e ar de atomização.

Figura 3.11. (a) Bico atomizador de duplo fluido de mistura externa; (b) Disposição do bico atomizador no leito fluidizado tipo Wurster (adaptado de ALBANEZ, 2012)



(a)



(b)

3.4 Equipamentos para avaliação dos *pellets* com e sem recobrimento

Neste item, estão descritos os equipamentos utilizados para avaliar o perfil de liberação do ativo nos *pellets* com e sem recobrimento, bem como os equipamentos utilizados nos testes de estabilidade acelerada.

3.4.1 Dissolutor

Os testes de dissolução foram realizados no dissolutor Nova Ética, modelo 299 (Brasil), como mostra a Figura 3.12. Com estes testes, foi possível determinar o perfil de liberação *in vitro* do ativo nos *pellets* sem revestimento e nos *pellets* revestidos com os polímeros Opadry® e Opadry®II nos testes de estabilidade acelerada, bem como em todos os ensaios do planejamento experimental realizados para avaliação da eficiência do recobrimento e fração de aglomerados.

Figura 3.12. Dissolutor de 6 cubas (Nova Ética, modelo 299, Brasil)



O dissolutor é constituído de 6 cubas de 900 mL com temperatura e frequência de rotação dos eixos presos aos cestos monitoradas. Seringas de 5 mL foram utilizadas para retirada da amostra e reposição do fluido gástrico nas cubas.

3.4.2 Espectrofotômetro

O espectrofotômetro ultravioleta/visível utilizado para determinar a absorbância das amostras dos testes de dissolução, de estabilidade e determinação do teor de ativo nos *pellets* é da marca Cary 1E (Varian Associates, Inc., Palo Alto, CA) de feixe duplo. Para as leituras neste equipamento, foram utilizadas cubetas de quartzo, seringas de 5 mL e filtro para amostra em seringa de 0,45 µm da marca Sartorius.

3.5 Equipamentos para avaliação das suspensões de recobrimento

A reologia e a massa específica das suspensões de recobrimento nas concentrações utilizadas no recobrimento foram determinadas utilizando os equipamentos descritos a seguir.

3.5.1 Reômetro

A viscosidade e o comportamento da tensão de cisalhamento em função da taxa de deformação das suspensões poliméricas, utilizadas no recobrimento dos microgrânulos, foram determinados no reômetro Brookfield, modelo LV-DVIII (Brookfield Engineering Laboratories, Inc, USA), com banho termostático para controle de temperatura das amostras. Os dados foram coletados com uso do *software Rheocalc V 1.0* (Brookfield Engineering Laboratories, 1995).

3.5.2 Picnômetro

As massas específicas das suspensões poliméricas foram determinadas no picnômetro de vidro de 50 mL da marca Phox (Brasil). A balança analítica (Shimadzu, AY220, Brasil) foi utilizada para obtenção das massas das suspensões poliméricas.

3.6 Método utilizado na produção dos microgrânulos

Nesta seção estão descritas as etapas para a produção dos *pellets* contendo nifedipino desenvolvidos neste projeto.

3.6.1 Granulação

A granulação, ou malaxagem, consiste no preparo da massa umidificada para a extrusão: mistura de pós com o líquido de granulação. A mistura dos excipientes e do ativo foi realizada em uma bateadeira planetária como descrita no item 3.1.2.

Para estudar o efeito do desintegrante croscarmelose sódica (CS) nos *pellets* contendo nifedipino (NF), todas as formulações foram preparadas com 15% de PEG4000, 1% de methocel, 4% de PVP-K30 e 25% de NF. Os teores de CS nos *pellets* à base de MCC utilizados nas misturas dos pós variaram de acordo com o que consta na Tabela 3.3. Os *pellets* produzidos com lactose como excipiente base foram preparados com 8% de croscarmelose e 47% de lactose na mistura de pós.

Tabela 3.3. Proporção dos excipientes na mistura de pós- estudo do efeito do desintegrante CS.

Formulação	MCC (%)	Desagregante (%)
1	47	8
2	40	15
3	37	18
4	33	22
5	25	30

Para a obtenção dos microgrânulos com matriz de liberação prolongada, foi utilizada a proporção de excipientes e ativo apresentados na Tabela 3.4.

Todas as formulações foram preparadas para uma massa total na mistura de pós de 500 g. O tempo de batimento na bateadeira planetária foi de 5 minutos, até a homogeneização completa para que o ativo se distribísse uniformemente em toda a massa. Após a mistura dos pós, solução de 1% de methocel foi adicionada sob agitação constante em todas as formulações.

Tabela 3.4. Proporção dos excipientes e ativo utilizados na obtenção dos *pellets* de liberação prolongada

Matéria-prima	% Sólidos
PEG 4000	15,0
MCC 101	26,5
Lactose	26,5
Croscarmelose sódica	2,0
Methocel	1,0
PVP K30	4,0
Nifedipino	25,0

A solução de methocel é adicionada para se obter a textura e consistência necessárias para as etapas seguintes. Essa massa úmida deve apresentar-se sem umidade em excesso para evitar a formação de grânulos grandes, bem como não pode ser muito seca, a fim de evitar a formação de pós, como descrito no item 2.7.1. A quantidade de água suficiente e apropriada é determinada pelo operador. Depois de repetidos experimentos, determinou-se a quantidade de solução de methocel a ser adicionada em cada formulação. No estudo do efeito da CS, para os *pellets* à base de MCC, utilizou-se 60% da massa de pós. Por exemplo, para uma formulação em que a massa de pós é de 500 g, são necessários aproximadamente 300 g de solução de 1% de methocel. Já para a formulação à base de lactose a quantidade é inferior: 14% da massa de pós. Na preparação dos microgrânulos de liberação prolongada contendo nifedipino, a quantidade adicionada de methocel foi de 24% da massa de pós.

3.6.2 Extrusão

Após a granulação, a massa úmida passa pelo segundo processo de peletização: a extrusão. Esta etapa do processo foi realizada no extrusor de rolos descrito no item 3.1.2.1.

A velocidade de rotação utilizada em todas as formulações testadas foi de 50 rpm. Os cilindros obtidos apresentam aproximadamente 25 mm de comprimento e uma textura

escamosa, ou seja, quebradiça, que facilita o processo de formação de *pellets* esféricos na etapa seguinte. Ao final dessa etapa foram adicionados 0,07 g de dióxido de silício coloidal / g de material extrudado de maneira uniforme. Após aguardar 3 minutos com o dióxido de silício, para que absorva um pouco da umidade da massa extrudada, os *pellets* seguem para a etapa de esferonização. Esse tempo foi estabelecido após ensaios preliminares que indicaram que, em menos de 3 minutos, o extrudado ainda apresentava-se úmido para a esferonização. O excesso de umidade no extrudado altera o tempo de esferonização e faz com que uma parte da massa fique aderida nas paredes do esferonizador.

3.6.3 Esferonização

A terceira etapa do processo de peletização é a esferonização, em que da massa extrudada, obtém-se microgrânulos esféricos, como descrito no item 2.7.3. O esferonizador utilizado está descrito no item 3.1.2.2.

As condições de operação do processo de esferonização dependem das características do extrudado, e conseqüentemente, da formulação dos *pellets*, da plasticidade da massa e da umidade do produto de extrusão.

O tempo de esferonização em todas as formulações testadas foi de aproximadamente 40 segundos e a rotação de 900 rpm para uma carga de 270 g de material extrudado. A capacidade máxima do equipamento é de 700 g. Nessas condições foram obtidos microgrânulos úmidos arredondados, com maior parte deles na faixa granulométrica de 0,71 mm a 1,40 mm.

3.6.4 Secagem

A última etapa do processo de peletização é a secagem. Neste trabalho, esta operação unitária foi realizada em estufa de circulação forçada, descrita no item 3.1.2.3, por 24 horas a 50 °C. Os *pellets* úmidos foram distribuídos em bandejas de alumínio e colocados na estufa. A seguir, os *pellets* seguiam para a etapa de classificação granulométrica. A separação das partículas foi realizada em conjunto de peneiras padrão com auxílio de um vibrador de peneiras operando a 15 Hz por 15 minutos.

3.7 Descrição das metodologias para caracterização física dos *pellets* e do ativo

As metodologias utilizadas para caracterização física dos microgrânulos desenvolvidos, bem como da caracterização do nifedipino utilizado nas formulações testadas, estão descritas neste item.

3.7.1 Massa específica (ρ)

A massa específica dos *pellets* sem recobrimento foi determinada no Picnômetro a Gás Hélio descrito no item 3.2.1.

As amostras utilizadas foram as obtidas na secagem em estufa de circulação forçada. Foram realizados 10 ensaios, em duplicata. Para a realização desses ensaios, levaram-se em consideração os seguintes parâmetros:

- a. Número de purgas: a purga limpa as câmaras de amostra e de expansão antes do início da análise. Quanto maior o número de purgas, mais limpa a amostra estará quando for analisada. Utilizou-se um número igual a 20 purgas como sendo a quantidade necessária para limpar as amostras e obter resultados satisfatórios.
- b. Massa da amostra: para uma maior precisão da análise, segundo o manual do usuário do aparelho (AccuPyc 1330 USER'S MANUAL, 1997), a amostra deve ocupar pelo menos $2/3$ do volume do porta amostra.
- c. Taxa de equilíbrio: taxas altas produzem resultados mais rapidamente, porém menos precisos. Taxas muito baixas podem causar erros quando materiais orgânicos são analisados. Nos ensaios realizados, adotou-se uma taxa de equilíbrio de $0,0010 \text{ psig/min}$, obtendo-se bons resultados em um tempo de análise relativamente rápido.

Para a exclusão dos resultados, observa-se se o sistema atingiu ou não o equilíbrio térmico. A observação de pequenos valores do desvio padrão, tanto do volume como da densidade, apresentados no Relatório de Análise fornecido pelo equipamento é que determina se o equilíbrio térmico foi ou não atingido.

3.7.2 Microscopia Eletrônica de Varredura – MEV

A análise de imagem dos *pellets* sem e com recobrimento, bem como a análise do ativo nifedipino, foram realizadas no equipamento descrito no item 3.2.2.

A metalização das amostras foi realizada no equipamento Sputter Coater POLARON, modelo SC7620, marca VG Microtech (Uckfield, Inglaterra). A espessura da camada metálica foi de 92 \AA . Para a obtenção das micrografias, utilizou-se tensão de aceleração igual a 20 kV e corrente do feixe igual a 100 pA, conforme especificação do equipamento.

3.7.3 Esfericidade (ϕ)

A esfericidade dos microgrânulos com matriz de liberação prolongada foi determinada pelo método de PEÇANHA e MASSARANI (1986). É definida como a razão entre o maior diâmetro inscrito e o menor diâmetro circunscrito na área projetada da partícula em um plano estável, como descreve a equação (3.1).

$$\phi = \frac{d_{ic}}{d_{cc}} \quad (3.1)$$

em que:

d_{ic} - diâmetro inscrito;

d_{cc} - diâmetro circunscrito.

Para tal procedimento foi utilizado o Microscópio Eletrônico de Varredura, descrito no item 3.2.2, com aumento de 45 vezes. Foram realizadas 28 medidas aleatórias, sendo considerado o valor da esfericidade média obtida.

3.7.4 Granulometria do ativo: nifedipino

A distribuição de partículas do nifedipino incorporado na formulação dos microgrânulos foi obtida no Mastersizer, descrito no item 3.2.3. O aparelho utiliza o princípio da difração da luz para determinar a distribuição do tamanho das partículas. É um método volumétrico e os cálculos para determinação do tamanho de partículas são baseados

no modelo matemático de Mie. O modelo de Mie considera que as partículas são esféricas e que não são opacas, desta forma leva em conta a difração e difusão da luz na partícula e no meio.

Os dados podem ser exibidos de diversas maneiras. No presente estudo, foi obtida a curva de frequência. Essa curva é obtida pela diferenciação da curva “tamanho inferior” e útil para exibir os resultados das formas e picos dos gráficos. A representação gráfica citada anteriormente é acompanhada de uma Tabela de Análise de Resultado, possibilitando, assim, que os resultados lidos nos gráficos sejam nela conferidos.

Os ensaios foram realizados em número de cinco repetições. A massa de alimentação foi de 3,0 g e a pressão de bombeamento foi de 2,0 bar. A amostra foi analisada por via seca.

3.7.5 Granulometria dos *pellets*

A distribuição granulométrica dos microgrânulos com e sem recobrimento foi obtida em um conjunto de peneiras como descrito no item 3.2.4. A separação das partículas por tamanho foi realizada em conjunto de peneiras com telas de aço e auxílio de um vibrador de peneiras operando a 15 Hz por 15 minutos.

3.8 Métodos relacionados ao processo de recobrimento

O processo de recobrimento foi realizado nos *pellets* com matriz de liberação prolongada. O recobrimento foi realizado com dois polímeros de liberação imediata disponíveis no mercado – Opadry® e Opadry®II da Colorcon. As variáveis de resposta avaliadas foram a eficiência do recobrimento e a fração de aglomerados. O estudo de estabilidade dos microgrânulos com e sem recobrimento também foi realizado. A seguir estão descritos todas as metodologias e memorial de cálculo utilizado.

3.8.1 Preparo das suspensões poliméricas

As suspensões poliméricas foram preparadas conforme orientação do fabricante – Colorcon. As concentrações utilizadas foram as máximas indicadas pelo fabricante. A seguir estão descritos os procedimentos realizados para cada polímero.

- a. Opadry[®] – Suspensão aquosa com 12% de sólidos. Um agitador mecânico (descrito no item 3.3.1) foi utilizado para garantir uma suspensão homogênea. O tempo de agitação foi de 40 minutos. A suspensão foi preparada e aplicada em temperatura ambiente.
- b. Opadry[®]II – Suspensão aquosa com 20% de sólidos. Um agitador mecânico (descrito no item 3.3.1) foi utilizado para garantir uma suspensão homogênea. O tempo de agitação foi de 40 minutos. A suspensão foi preparada e aplicada em temperatura ambiente.

3.8.2 Avaliação do processo de recobrimento

O processo de recobrimento foi avaliado para cada polímero separadamente. Os parâmetros avaliados foram a eficiência do processo de recobrimento (η) e a fração de aglomerados (f_{agl}).

A avaliação do ganho de massa real (φ_{real}) corresponde à quantidade de massa de polímero que efetivamente aderiu ao microgrânulo após o recobrimento. O ganho de massa teórico (φ_{teo}) corresponde à quantidade de polímero calculado, sem considerar as perdas, que deveria aderir ao microgrânulo após o processo de recobrimento.

A seguir está apresentado o memorial de cálculo para a obtenção dos parâmetros acima mencionados.

$$M_i = M_{pi} - M_{pe} \quad (3.2)$$

$$M_{ad\ real} = M_r(1 - U_r) - M_i(1 - U_i) \quad (3.3)$$

$$M_{susp} = Q_{susp} \cdot t_{rec} \quad (3.4)$$

$$M_{teo} = M_{susp} \cdot c_{pol} \quad (3.5)$$

$$\varphi_{real} = \frac{M_{ad\ real}}{M_i(1-U_i)} \cdot 100 \quad (3.6)$$

$$\varphi_{teo} = \frac{M_{teo}}{M_i(1-U_i)} \cdot 100 \quad (3.7)$$

$$\eta = \frac{\varphi_{real}}{\varphi_{teo}} \cdot 100 \quad (3.8)$$

$$f_{agl} = \frac{M_{agl}}{M_r} \cdot 100 \quad (3.9)$$

Em que:

M_{pi} : massa inicial de *pellets* (g);

M_{pe} : massa de *pellets* perdida por elutriação (g);

M_i : massa de *pellets* antes do recobrimento (g);

U_i : umidade dos *pellets* antes do recobrimento (g água/g *pellet* úmido);

M_r : massa de *pellets* recobertos (g);

U_r : umidade dos *pellets* recobertos (g água/g *pellet* úmido);

$M_{ad\ real}$: massa de polímero real aderida (g);

M_{susp} : massa de suspensão aplicada (g);

Q_{susp} : vazão mássica da suspensão de recobrimento (g/min);

t_{rec} : tempo de recobrimento (min);

M_{teo} : massa de polímero teórica aplicada (g);

c_{pol} : concentração de polímero na suspensão de recobrimento (g/g);

φ_{real} : ganho de massa real no recobrimento (%);

φ_{teo} : ganho de massa teórico no recobrimento (%);

η : eficiência do processo de recobrimento (%);

M_{agl} : massa de aglomerados (g);

f_{agl} : fração de aglomerados (%).

A massa de *pellets* perdida por elutriação refere-se à perda de massa durante o período em que os *pellets* ficam em fluidização no leito antes de receber a suspensão polimérica. A metodologia adotada para estimar esse valor está descrita no item 3.8.4.

A massa de aglomerados corresponde à massa de *pellets* revestidos retida na peneira de 1,40 mm de abertura, uma vez que, os *pellets* acima dessa granulometria apresentaram-se visualmente aglomerados, e, além disso, a granulometria recomendada para os microgrânulos é de até 1,50 mm (GHEBRE-SELLASSIE, 1989; CHIEN, 2001).

A vazão mássica da suspensão de recobrimento foi calculada utilizando a curva de calibração da bomba peristáltica com água (Anexo 1). A correção do valor de vazão obtido na curva foi feito com a massa específica de cada polímero (determinada como descrito no item 3.5.2).

A umidade dos *pellets* sem e com recobrimento foi determinada em estufa de circulação forçada (descrita no item 3.1.2.3) a 50 °C por 48 horas, até massa constante. Foram testadas temperaturas mais elevadas para a determinação de umidade, 90°C durante 48 horas, e os resultados obtidos foram os mesmos.

Outro parâmetro calculado foi o ganho de camada de polímero de recobrimento. Esse parâmetro mensura a massa de polímero ganha por área superficial de *pellet*, portanto está diretamente relacionado ao:

- a. φ_{real} : ganho de massa real de polímero no recobrimento (%);
- b. d_m : diâmetro médio das partículas, calculado pelo diâmetro médio de Sauter, para obtenção da área superficial e volume do microgrânulo (mm);
- c. ρ_p : massa específica do *pellet* sem recobrimento (g/cm³).

As equações utilizadas para o cálculo da camada de polímero de recobrimento estão descritas a seguir.

$$Vl_m = \frac{4}{3} \pi \left(\frac{d_m}{2} \right)^3 \quad (3.10)$$

$$A_{sm} = \pi (d_m)^2 \quad (3.11)$$

$$G_{cp} = \frac{\rho_p \cdot Vl_m}{A_{sm}} \cdot \varphi_{real} \cdot 1000 \quad (3.12)$$

em que:

Vl_m : Volume médio de 1 *pellet* (cm³);

A_{sm} : Área superficial média de 1 *pellet* (cm²);

G_{cp} : Ganho de camada de polímero (mg/cm²).

3.8.3 Vazão de mínima fluidização

A vazão de mínima fluidização foi obtida experimentalmente construindo-se a curva de queda de pressão no leito em função da vazão mássica de ar, como descrito no item 2.8.3. A curva foi obtida realizando-se medidas de vazão crescente e decrescente de ar de entrada e o correspondente valor de queda de pressão no leito, com auxílio de um manômetro de tubo em *U*. A carga de *pellets* e granulometria utilizada foram as mesmas descritas nos processos de recobrimento.

3.8.4 Processo de recobrimento dos *pellets* com matriz de liberação prolongada

Os microgrânulos com matriz de liberação modificada receberam recobrimento polimérico de liberação imediata. Os sistemas de revestimento utilizados, Opadry® e Opadry®II da Colorcon, estão disponíveis no mercado e possuem polímeros bases distintos. Foi solicitado à Colorcon que incorporasse dióxido de titânio nos dois sistemas de revestimento. Sua função é a de agente opacificante, uma vez que o ativo incorporado nos *pellets* degrada na presença de luz.

O processo de recobrimento foi analisado para cada polímero separadamente. A temperatura do ar de entrada e a vazão da suspensão foram as duas variáveis de processo de recobrimento analisadas. As demais variáveis foram fixadas. A pressão absoluta do ar de atomização teve um valor fixo de 2,0 bar. Esse valor foi determinado com base em ensaios preliminares. Quando o processo foi conduzido com pressões de atomização inferiores a 2,0 bar, a nuvem de gotículas não era completamente formada e gotas maiores de suspensão se formavam, fazendo com que ocorresse aglomeração dos microgrânulos. Por outro lado, ao operar com as pressões de atomização superiores a 2,0 bar, as gotas aspergidas diminuíram, podendo facilitar a secagem das gotículas antes de atingirem a superfície dos microgrânulos e, além disso, o atrito entre as partículas pode ter contribuído para a saída de pó do leito por elutriação.

A vazão mássica do ar de entrada foi fixada em 1,15 kg/min. Esse valor é 1,15 vezes maior que a vazão mínima de fluidização determinada no estudo fluidodinâmico descrito no item 3.8.3. Em ensaios preliminares, verificou-se que vazões de ar de processo inferiores a 1,15 kg/min não eram suficientes para promover uma movimentação cíclica das partículas, ou seja, as partículas não conseguiam subir pela região central como descrito no item 2.8.4. Como as partículas que recebem o revestimento devem ser secas durante o percurso de subida, as vazões de ar inferiores a 1,15 kg/min promoviam a aglomeração das partículas na região anular, devido à umidade que elas apresentavam, implicando no empacotamento do leito e impossibilitando o recobrimento completo dos microgrânulos.

A distribuição granulométrica dos *pellets* utilizados no processo de recobrimento com os dois polímeros está descrita na Tabela 3.5. Essa distribuição foi estabelecida com base na proporção de diâmetros obtida no processo de peletização.

A granulometria apresentada na Tabela 3.5 foi mantida em todos os ensaios, portanto, o diâmetro médio calculado para os *pellets* a serem recobertos com Opadry®II e Opadry®, utilizando o diâmetro médio de Sauter, é de 1,03 mm e 1,04 mm, respectivamente. Dessa maneira, foi possível obter a área superficial e volume do microgrânulo, calculados pelas equações [3.10] e [3.11] e apresentado na Tabela 3.6.

Tabela 3.5. Distribuição granulométrica dos *pellets* de nifedipino com matriz de liberação prolongada utilizados no recobrimento

Diâmetro (mm)	Opadry® II		Opadry®	
	Massa (g)	%	Massa (g)	%
$1,18 < d < 1,40$	67	19	82	24
$1,00 < d < 1,18$	154	44	146	42
$0,85 < d < 1,00$	95	27	87	25
$0,71 < d < 0,85$	34	10	35	10
Total	350	100	350	100

Tabela 3.6. Área superficial e volume dos microgrânulos de nifedipino

Polímero	A_{sm} (mm ²)	V_m (mm ³)
Opadry® II	3,33	0,57
Opadry®	3,39	0,59

O início do processo de recobrimento se dá com a alimentação dos microgrânulos, com granulometria apresentada na Tabela 3.5, no leito. A seguir aciona-se a alimentação de ar comprimido e do ar de atomização. Liga-se o indicador de temperatura de saída e o controlador da temperatura de entrada. Ajusta-se a temperatura de entrada do processo (55 a 65°C) e espera-se até que esta seja atingida. A partir daí inicia-se o recobrimento acionando a bomba peristáltica, ajustando-se a vazão de alimentação da suspensão polimérica pela rotação da bomba (22 a 26 rpm). O tempo para início da aplicação da suspensão de recobrimento foi de aproximadamente 5 minutos em todos os ensaios realizados. A massa de *pellets* perdida por elutriação durante os 5 minutos devido ao atrito entre as partículas e entre as partículas e a parede do leito foi determinada em 5 ensaios. O leito foi alimentado com 350 g de *pellets* que fluidizaram por 5 minutos. A massa total de *pellets* foi determinada após esse período e verificou-se que $5,0 \pm 0,1$ g de *pellets* (M_{pe}) foi perdida por elutriação.

Para finalizar o processo de recobrimento, a alimentação da suspensão de recobrimento é interrompida com o desligamento da bomba peristáltica. Os microgrânulos permanecem no leito fluidizando por aproximadamente 5 minutos nas condições de processo para secagem.

A determinação de umidade dos *pellets* sem e com recobrimento foi feita em estufa de circulação forçada (descrita no item 3.1.2.3) até massa constante. As medidas foram feitas em triplicata a 50°C por 48 horas.

A fração de aglomerados foi determinada pelo peneiramento dos *pellets* recobertos na peneira de 1,40 mm. A massa retida na peneira foi pesada (M_{agl}).

3.8.5 Estudo do processo de recobrimento

No estudo do processo de recobrimento dos microgrânulos de nifedipino com matriz de liberação prolongada, foi realizado um planejamento experimental completo de dois níveis com ponto central, totalizando 7 ensaios para cada polímero. As variáveis estudadas foram a temperatura do ar de entrada (55, 60 e 65°C) e a vazão de suspensão de recobrimento (22, 24 e 26 rpm), esta última foi ajustada pela rotação da bomba peristáltica. A eficiência do recobrimento (η) e a fração de aglomerados (f_{agl}) foram as duas respostas avaliadas. As matrizes de planejamento codificadas, bem como os valores das variáveis estudadas no planejamento experimental, estão apresentados na Tabela 3.7 e Tabela 3.8, respectivamente.

Tabela 3.7. Matriz de planejamento experimental de dois níveis aplicada para cada polímero

Ensaio	Temperatura	Vazão
1	-1	+1
2	+1	+1
3	-1	-1
4	+1	-1
5 (C)	0	0

6 (C)	0	0
7 (C)	0	0

Tabela 3.8. Valores não codificados das variáveis utilizadas no planejamento experimental para análise do processo de recobrimento dos microgranulos

Variáveis	Unidades	Níveis	
Temperatura do ar de entrada	°C	55	65
Vazão da suspensão – (ajustada pela rotação da bomba)	rpm	22	26

Os valores absolutos das vazões de suspensão de recobrimento foram determinados com a curva de calibração da bomba peristáltica feita com água e com a massa específica de cada suspensão polimérica obtida como descrito no item 3.5.2. A Tabela 3.9 mostra os valores absolutos das vazões de suspensão, correspondentes aos níveis +1 e -1 codificados, das duas suspensões poliméricas estudadas.

O tempo de aplicação das suspensões de recobrimento foi calculado para um ganho de massa teórico de aproximadamente 11% (valor dentro da faixa recomendada pelo fabricante). Como o ganho de massa foi calculado utilizando-se as umidades dos *pellets* sem e com recobrimento, o efetivo ganho de massa teórico foi calculado após o processo de recobrimento de cada ensaio e está apresentado na Tabela 3.10. Os quatorze ensaios, sete para cada polímero, foram realizados de forma aleatória para que erros experimentais não influenciassem as análises estatísticas. As análises estatísticas foram realizadas com o auxílio do *software* Statistica® v.10.

Uma série de testes preliminares foi realizada com o objetivo de estabelecer condições operacionais adequadas para os processos de recobrimento, de modo a estabelecer limites inferiores e superiores confiáveis das variáveis de interesse para os dois polímeros estudados.

Tabela 3.9. Valores absolutos das vazões de revestimento estudadas no processo de recobrimento

Polímero	Q_{susp} (g/min)	Q_{susp} (g/min)
	-1	+1
Opadry [®]	5,53	6,64
Opadry [®] II	5,37	6,46

Tabela 3.10. Ganho de massa teórico nos processos de recobrimento

Ensaio	Opadry [®] II φ_{teo} (%)	Opadry [®] φ_{teo} (%)
1	7,40	10,50
2	10,80	11,93
3	10,80	11,67
4	10,99	11,67
5 (C)	11,41	11,40
6 (C)	11,19	9,34
7 (C)	11,04	10,58

A faixa de temperatura estudada foi determinada por meio de testes exploratórios e relatos encontrados na literatura (SILVA e ROCHA, 2004; NITZ *et al.*, 2008; ALBANEZ, 2013) sobre processo de recobrimento de partículas em leito fluidizado tipo Wurster. Já o intervalo operacional estabelecido para a vazão de recobrimento foi determinado em testes preliminares com os dois polímeros. As vazões máximas foram determinadas para a menor temperatura de entrada do ar, pois essa seria a condição de operação mais crítica para se trabalhar com vazões mais elevadas. A vazão mínima foi estabelecida em ensaios exploratórios que mostraram eletrostática no leito e queda na eficiência do recobrimento. Os valores das suspensões de recobrimento utilizados nos processos de recobrimento para os dois polímeros estão apresentados na Tabela 3.9.

3.9 Metodologia para determinação do teor de nifedipino nos *pellets*

Para quantificar o teor de nifedipino presente nos *pellets*, ou seja, a porcentagem real de ativo no microgrânulo foi desenvolvida uma metodologia baseada no procedimento de uniformidade de conteúdo para cápsulas de nifedipino presente na farmacopeia americana (USP XXXII, 2009). O espectrofotômetro UV/VIS, descrito no item 3.4.2, foi o principal equipamento utilizado nesta análise. Uma balança analítica (Schimadzu, AY220, Brasil), balões de 250 mL, almofariz e pistilo, seringas de 10 mL e filtros para seringas (Sartorius, 0,45 μm) também foram utilizados nesta análise.

Para a determinação do teor de ativo nos microgrânulos, aproximadamente 300 mg de *pellets* foram macerados com auxílio de almofariz e pistilo até pó. Cerca de 35 mg de *pellets* macerados, pesados em balança analítica, foram transferidos quantitativamente para balão volumétrico de 250 mL. O volume do balão foi completado com metanol. Antes da leitura em espectrofotômetro, a solução contida no balão foi homogeneizada e filtrada em um filtro para amostra em seringa. A leitura da solução filtrada foi realizada em comprimento de onda 350 nm. Esse valor de comprimento de onda para leitura das amostras foi obtido após a análise de varredura realizada no mesmo espectrofotômetro com uma solução padrão (Anexo 2). O teor de nifedipino foi determinado em todos os ensaios de recobrimento (14 ensaios), tanto para os *pellets* recobertos, quanto para os sem recobrimento, em triplicata. Este procedimento foi realizado na ausência de luz e as vidrarias foram envolvidas em papel alumínio. Para se obter o valor do teor de nifedipino dos microgrânulos, a leitura foi confrontada com uma curva de calibração previamente preparada com metanol (Anexo 3).

A determinação do teor de ativo nos microgrânulos também foi utilizada em todos os testes de dissolução *in vitro* (12 ensaios), uma vez que a quantidade de ativo real presente nos *pellets* indica qual é o teor máximo de ativo que estará disponível para liberação. Nos testes de estabilidade, o teor de ativo 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.

3.10 Teste de estabilidade acelerada

Os testes de estabilidade acelerada foram realizados nos *pellets* (granulometria entre 0,71 e 1,40 mm) sem recobrimento e recobertos com os polímeros Opadry® e Opadry®II nos ensaios 5(C) de cada um deles como descrito na Tabela 3.10. Os testes foram realizados de acordo com o guia para realização de estudos e estabilidade, publicado na resolução – RE nº 560 de 2 de abril de 2002 da ANVISA – amostras foram colocadas em recipientes fechados de vidraria âmbar e mantidas à temperatura de $40 \pm 2^\circ\text{C}$ e umidade relativa $75 \pm 5\%$ em estufa (FANEM, Orion ®515, Brasil). As amostras foram mantidas em dessecador com solução saturada de cloreto de sódio, alocado dentro da estufa. Os testes tiveram duração de seis meses, com análises comparativas em 0, 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.

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

Para verificar a estabilidade dos microgrânulos quanto à degradação do nifedipino na presença de luz (fotoestabilidade), os *pellets* com e sem recobrimento foram submetidos à exposição contínua, sem interrupção, de luz fluorescente no laboratório. As amostras foram colocadas em placas de Petri com tampa a uma distância de 1,5 m de duas lâmpadas de bulbo fluorescente com potência de 32W cada. Juntamente com a exposição às lâmpadas fluorescentes, as amostras ficaram expostas à luz do dia, uma vez que a cortina da janela permaneceu aberta durante todo o período de estudo da fotoestabilidade. Os *pellets* foram colocados em placas de Petri e homogeneizados constantemente para que os microgrânulos tivessem uma exposição à luz de forma homogênea. Amostras para quantificação do teor de ativo nos microgrânulos e testes de dissolução foram retiradas e analisadas durante 10 dias, em triplicata. Este teste tem por finalidade indicar a degradação do nifedipino quando exposto à luz.

3.11 Testes de dissolução *in vitro*

Os testes de dissolução *in vitro* realizados, em todas as amostras obtidas nos processos de recobrimento com as duas suspensões poliméricas, foram baseados na farmacopeia americana (USP XXXII, 2009). Eles caracterizam a análise *in vitro* do comportamento dos microgrânulos no trato gastrointestinal.

As análises foram realizadas no dissolutor, descrito no item 3.4.1, em duplicata. Uma balança analítica (Schimadzu, AY220, Brasil), cubetas de quartzo, seringas de 5 mL e filtros para seringas (Sartorius, 0,45 µm) também foram utilizados nestes testes.

Para simular o perfil de dissolução dos microgrânulos no estômago, aproximadamente 50 mg de *pellets*, na faixa granulométrica de 0,71 a 1,40 mm, foram pesados em balança analítica e transferidos para o aparato cesto do dissolutor. Os microgrânulos foram imersos em cubas contendo 900 mL de fluido gástrico sem enzima contendo 0,5% de sulfato lauril de sódio - pH 1,2. O aparato contendo os *pellets* foi mantido em uma rotação de 100 rpm e a temperatura das cubas foi mantida em 37 °C. As alíquotas foram retiradas de cada cuba com auxílio de seringas de 5 mL, de hora em hora, até completar 12 horas, e, antes de serem lidas em espectrofotômetro UV/VIS, foram filtradas em um filtro para amostra em seringa. A leitura da solução filtrada foi realizada em comprimento de onda de 238 nm em espectrofotômetro. Esse valor de comprimento de onda para leitura das amostras foi obtido após a análise de varredura realizada no mesmo espectrofotômetro com uma solução padrão (Anexo 4). A reposição de fluido gástrico sem enzima contendo 0,5% de sulfato lauril de sódio nas cubas foi feita com seringa de 5 mL.

Para a obtenção da porcentagem de ativo liberada no meio de dissolução, foi necessário determinar o valor do teor de nifedipino nos *pellets* e a curva de calibração previamente preparada com fluido gástrico sem enzima com 0,5% de sulfato lauril de sódio e 10% de metanol (Anexo 5).

4 Resultados e Discussões

Esta seção apresenta uma discussão sobre o efeito do desintegrante croscarmelose sódica incorporado na formulação dos microgrânulos de nifedipino, os resultados obtidos na produção dos *pellets* de nifedipino com matriz de liberação prolongada, bem como uma análise dos resultados obtidos na caracterização física do ativo nifedipino e dos microgrânulos de nifedipino. Os resultados sobre o processo de recobrimento com os dois polímeros disponíveis no mercado, Opadry[®] e Opadry[®]II, bem como a análise estatística dos resultados obtidos também estão descritos neste item.

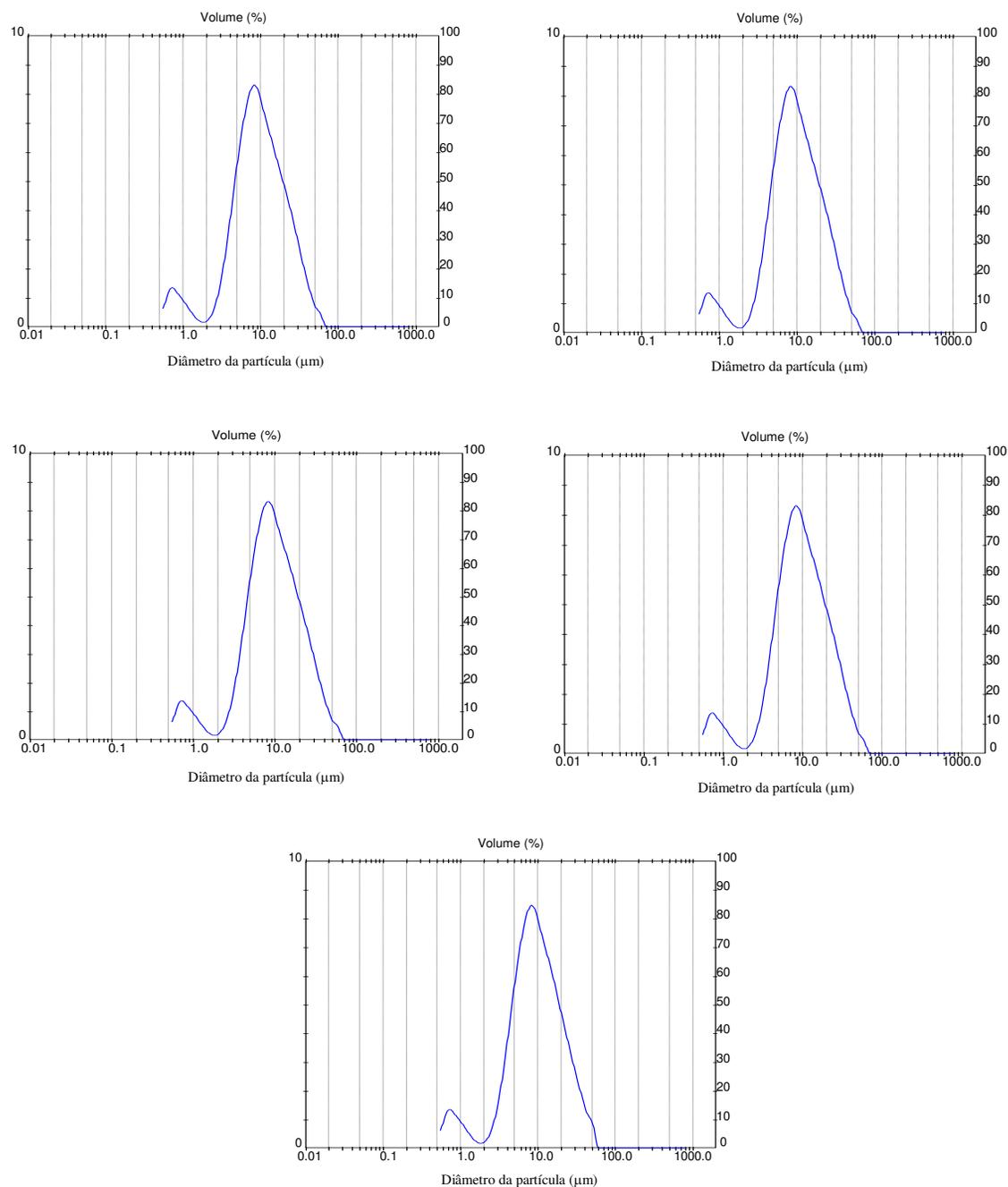
4.1 Caracterização física do nifedipino

Neste item estão apresentados os resultados obtidos na análise granulométrica e morfológica das partículas do ativo.

4.1.1 Análise granulométrica do ativo

Os resultados das análises de distribuição granulométrica das partículas de nifedipino, utilizando o Mastersizer (descrito no item 3.2.3), estão apresentados na Figura 4.1. Nesta Figura, são representados os resultados de 5 repetições.

As curvas apresentadas são as curvas de frequência, as quais são obtidas por diferenciação das curvas cumulativas de tamanho inferior. Nota-se uma semelhança entre elas nas 5 repetições. A faixa granulométrica observada em todos os gráficos da Figura 4.1 é de 0,5 a 70 μm , sendo que a maioria das partículas está compreendida na faixa granulométrica de 3 a 40 μm .

Figura 4.1. Distribuição granulométrica das partículas de nifedipino utilizadas na produção dos *pellets*

A Tabela 4.1 apresenta os resultados numéricos do diâmetro médio das partículas de nifedipino obtidos nessas análises (Figura 4.1). Portanto, o diâmetro médio das partículas de nifedipino incorporadas em todas as formulações de *pellets* estudadas neste projeto é de $12,15 \pm 0,09 \mu\text{m}$. Além disso, os valores de $D(v; 0,9)$ indicam que 90% da amostra analisada possui, em média, tamanho de partícula inferior a $25,40 \pm 0,32 \mu\text{m}$.

A análise granulométrica do nifedipino é muito importante, uma vez que se o ativo apresentar granulometria diferente da descrita acima (Figura 4.1), o microgrânulo de liberação prolongada apresentará dissolução do nifedipino distinta. Quanto maior a partícula do ativo de baixa solubilidade, mais lenta é sua liberação, diminuindo ainda mais a biodisponibilidade do ativo (EMARA *et al.*, 2002; HUANG *et al.*, 2006).

Tabela 4.1. Diâmetro médio obtido na análise granulométrica do nifedipino.

Ensaio	Diâmetro médio (μm)	D (v; 0,9) (μm)
1	12,27	25,70
2	12,22	25,61
3	12,16	25,39
4	12,19	25,52
5	11,92	24,80

4.1.2 Análise morfológica do ativo

O microscópio eletrônico de varredura (MEV) é utilizado com o objetivo de fazer uma análise morfológica das partículas do ativo incorporadas nas formulações dos microgrânulos do presente estudo.

Da Figura 4.2 à Figura 4.5, apresentam-se as micrografias das partículas de nifedipino obtidas no MEV. Estas foram ampliadas 45x, 150x, 500x e 1500x e as amostras tiveram tratamento de superfície com ouro. A análise das imagens não permite que se estabeleçam medidas geométricas estatisticamente significativas. Porém, pela escala presente nas figuras, pode-se afirmar que a ordem de grandeza do tamanho das partículas está de acordo com as medidas de distribuição granulométrica apresentadas na seção 4.1.1.

A micrografia realizada no MEV também mostra que as partículas não possuem forma cristalina definida, além de algumas delas apresentarem-se aglomeradas (Figura 4.5).

Figura 4.2 – Nifedipino, ampliação 45×

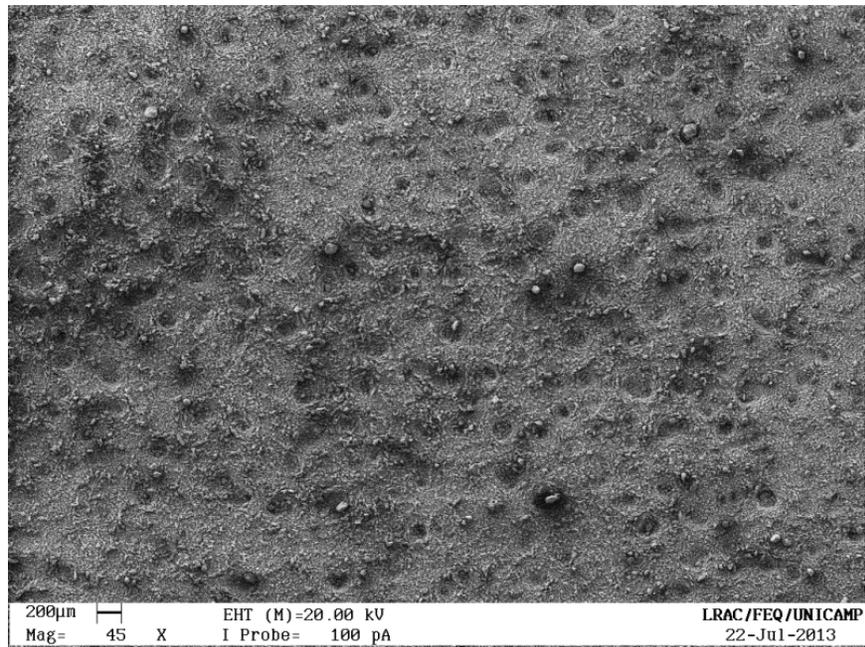


Figura 4.3 – Nifedipino, ampliação 150 ×

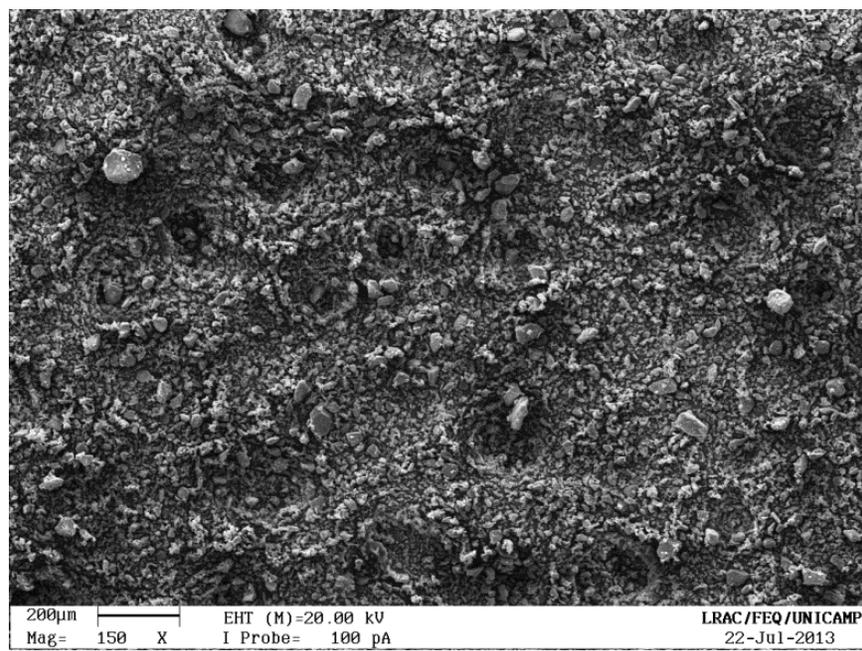


Figura 4.4 – Nifedipino, ampliação 500 ×

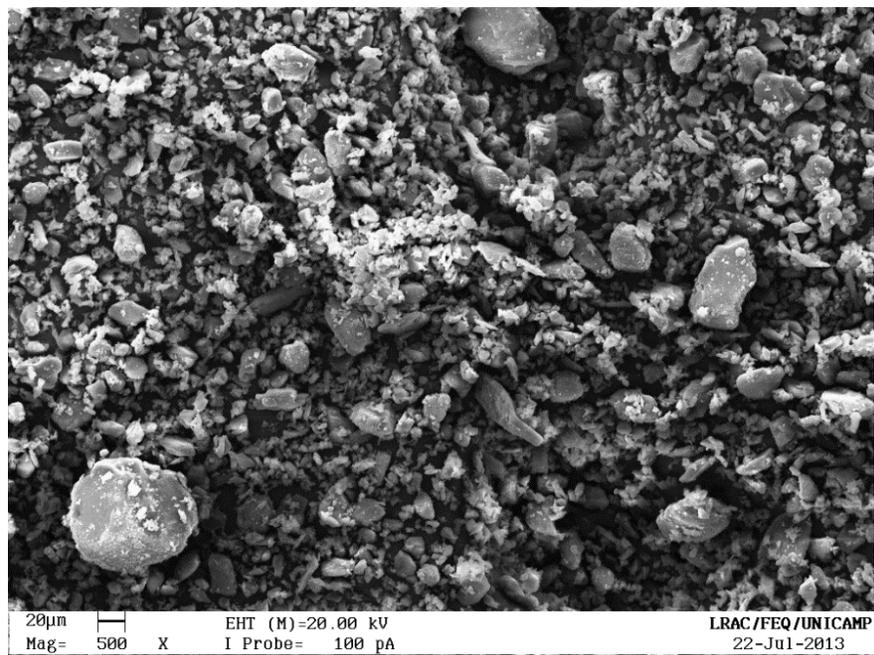
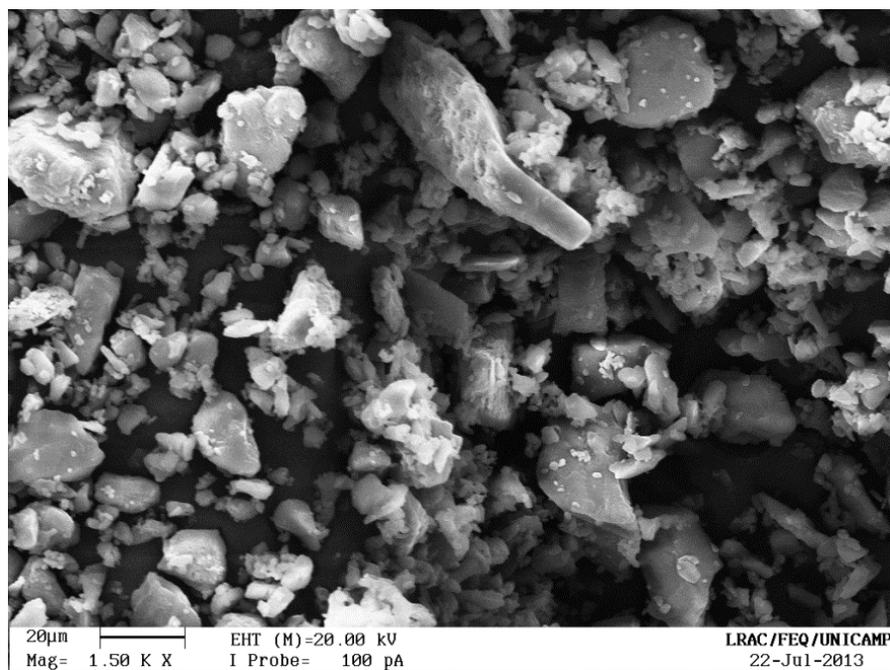


Figura 4.5 – Nifedipino, ampliação 1500 ×



4.2 Efeito da croscarmelose sódica nos *pellets* de nifedipino

A fim de avaliar o efeito do desagregante croscarmelose sódica em microgrânulos de nifedipino produzidos por extrusão-esferonização, contendo celulose microcristalina como excipiente base, diferentes teores de desagregantes foram incorporados nos microgrânulos a fim de verificar a influência da croscarmelose sódica no perfil de dissolução obtido. O estudo do efeito do desintegrante também foi realizado em *pellets* contendo lactose monohidratada como excipiente base. As formulações estudadas foram descritas no item 3.6.1.

A maioria dos microgrânulos com formulação apresentada na Tabela 3.3, cerca de 70%, apresentaram granulometria na faixa de 0,70 e 1,18 mm em todas as formulações testadas. A Figura 4.6 ilustra a distribuição granulométrica dos *pellets*, com 8% de desintegrante, à base de lactose e, 15 e 22%, à base de MCC.

Os teores de ativo nos *pellets* são ligeiramente inferiores aos 25% inseridos na mistura dos pós, devido ao aumento da umidade durante a preparação da massa úmida, conforme mostra a Tabela 4.2. O teor obtido nos microgrânulos contendo lactose foi de 24,1%.

Figura 4.6. Distribuição granulométrica de microgrânulos base lactose e MCC

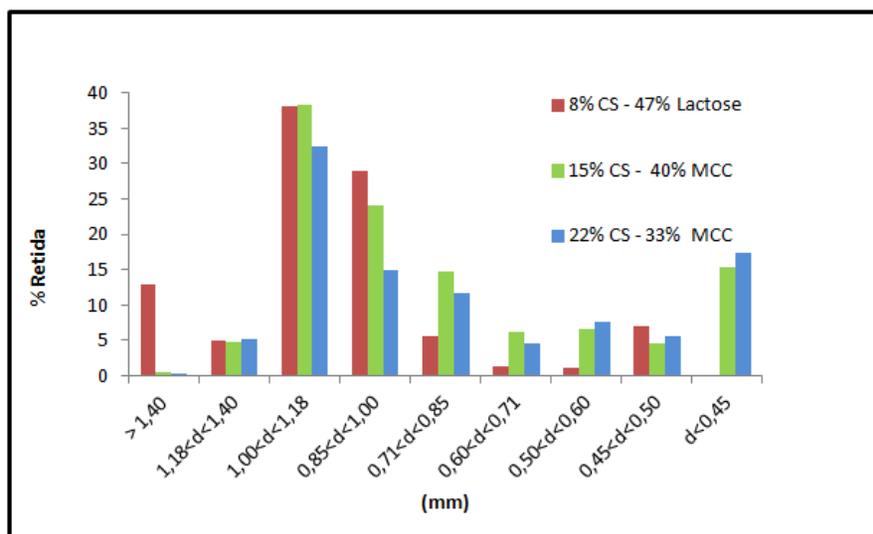


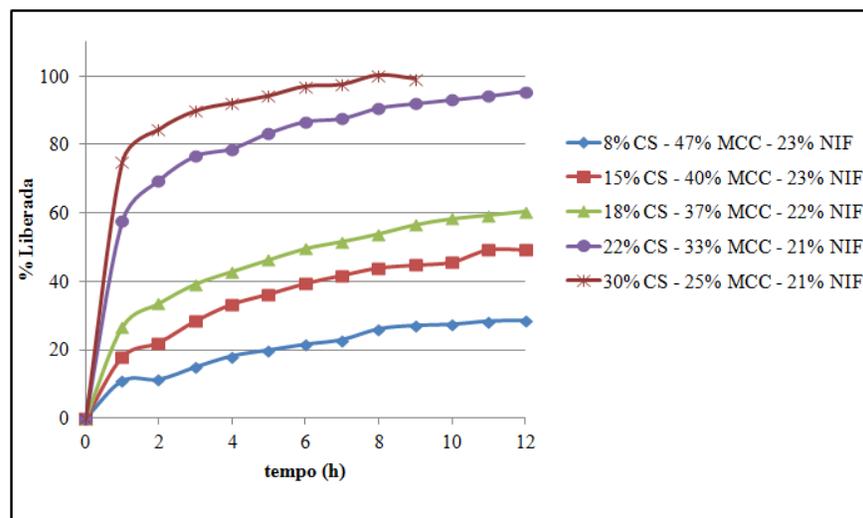
Tabela 4.2. Teor de nifedipino nas diferentes formulações em estudo

Formulação	Teor de nifedipino (%)
1	23,1
2	23,0
3	22,3
4	21,2
5	21,1

A Figura 4.7 ilustra os perfis de dissolução do NF nos microgrânulos com MCC como excipiente principal (formulações apresentadas na Tabela 3.3). Foram testadas formulações com teores de desintegrante entre 8% e 30%. Observa-se que a quantidade da droga liberada no meio de dissolução é acelerada pelo aumento do teor de desagregante presente nos *pellets*. Microgrânulos com 8, 15 e 18% de CS apresentaram um perfil de liberação muito lento. Depois de 12 horas de dissolução, a liberação foi de apenas 28, 50 e 60%. A grande retenção de ativo nesses casos, decorridas 12 horas de dissolução, mostra que a presença de desintegrante não é suficiente para proporcionar dissolução total do fármaco. Entretanto, as formulações com teores mais elevados de desagregante apresentaram praticamente liberação de todo o ativo contido no microgrânulo, embora de forma lenta. Com 22% de croscarmelose, houve liberação de 58% da droga na primeira hora e 95% depois de 12 horas. Com 30% de croscarmelose, a liberação foi de 75% na primeira hora e 95% em 5 horas.

No trabalho de HUANG *et al* (2006), o NF micronizado produziu o seguinte perfil de liberação: 30% depois de 1 hora e 60% depois de 6 horas (meio dissolução água e 0,05% lauril sulfato de sódio). Observa-se que as formulações deste trabalho com teor de croscarmelose acima de 22% obtiveram desempenho superior. Ainda com relação ao mesmo trabalho, em que os autores produziram micropartículas de NF por precipitação em mistura de suspensão polimérica com a finalidade de aumentar a taxa de dissolução, nenhuma das situações estudadas teve desempenho superior aos obtidos nesse trabalho com teores de desintegrante acima de 22%.

Figura 4.7. Perfis de liberação do NF para diferentes teores de desintegrante CS em *pellets* a base de MCC (valores médios das triplicatas)



Ao comparar os resultados com os de EMARA *et al* (2002), o desempenho também foi superior. Os autores produziram dispersões sólidas de NF em PEG 6000, PEG monometiléter 5000 e beta-ciclodextrina. O meio de dissolução *in vitro* utilizado foi fluido gástrico simulado (pH 1,2). Conseguiram taxas de dissolução superiores àquelas do fármaco puro. O melhor resultado *in vitro* foi o obtido com a dispersão de NF em PEG 6000, em que houve dissolução de 40% do ativo em 4 horas. Resultado ligeiramente superior a esse foi conseguido neste trabalho com a utilização de 18% de croscarmelose nos *pellets*.

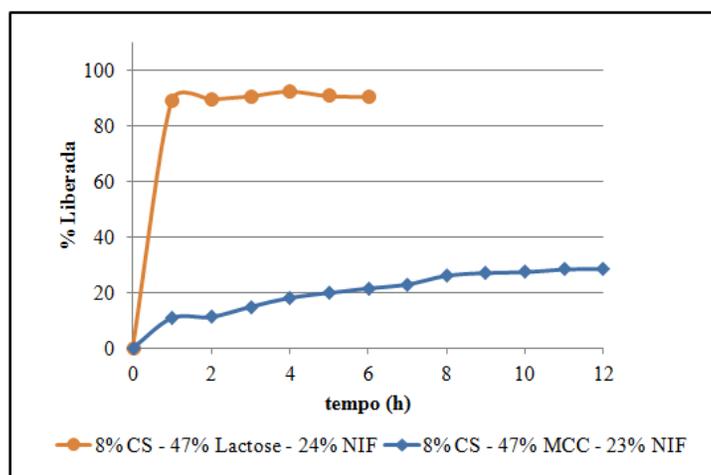
MEHTA *et al* (2002) produziram *pellets* com dispersões sólidas de NF: Pluronic F-68. Conseguiram liberação de 65% a 80% do ativo em 8 horas — muito acima do que obtiveram com os *pellets* contendo NF apenas: 30% a 40% de dissolução em 8 horas. A formulação utilizada pelos autores continha Eudragit L100-55 e Eudragit S100 incorporados na matriz dos *pellets*. A presença desses polímeros visava à obtenção de um perfil de liberação controlado. Foram bem sucedidos nesse aspecto, pois a liberação seguiu um perfil linear (ordem zero) nas primeiras 12 horas. Os autores atribuíram a maior taxa de dissolução alcançada nos *pellets* com dispersão sólida ao fato de ter ocorrido maior erosão dos grânulos, o que demonstraram por análise microscópica. Neste trabalho, a inspeção visual dos *pellets* nas cubas durante a dissolução mostra que a presença de CS não provocou a desintegração dos microgrânulos no meio de dissolução. Isso sugere que a

maior taxa de dissolução tenha sido causada pelo intumescimento dos *pellets*, que favoreceu a difusão do ativo.

A Figura 4.8 ilustra os perfis de dissolução do NF nos microgrânulos com mesma quantidade de desintegrante e excipientes bases distintos. A liberação do ativo em *pellets* com lactose na primeira hora foi de aproximadamente 90%, enquanto que em *pellets* com MCC foi de apenas 16%. Esse resultado corrobora o trabalho de SOUTO *et al* (2005) no que diz respeito à lenta dissolução de ativos pouco solúveis de *pellets* preparados por extrusão-esferonização utilizando MCC como excipiente base.

A superfície e forma dos *pellets* base lactose e MCC foram observadas pelo MEV. Os microgrânulos com excipiente base MCC apresentaram formato mais esférico que os produzidos com lactose (Figura 4.9). De acordo com imagens do MEV, superfícies mais lisas foram encontradas em *pellets* base MCC com menor teor de CS (Figura 4.9 b). Estrutura mais porosa foi observada em *pellets* contendo lactose e em *pellets* de MCC com maior teor de CS (Figura 4.9 a - c). Segundo SUN (2005), a presença de poros grandes facilita a rápida penetração da água no interior do *pellet* com a posterior ruptura das ligações, seguida da desintegração do microgrânulo, o que nesse trabalho foi confirmado pelo perfil de liberação imediato obtido com microgrânulos à base de lactose e o lento perfil de dissolução em microgrânulos a base de MCC.

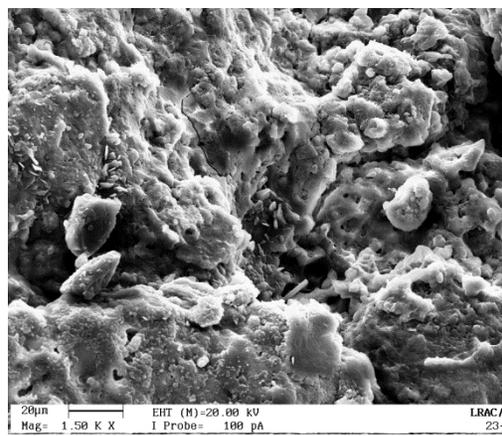
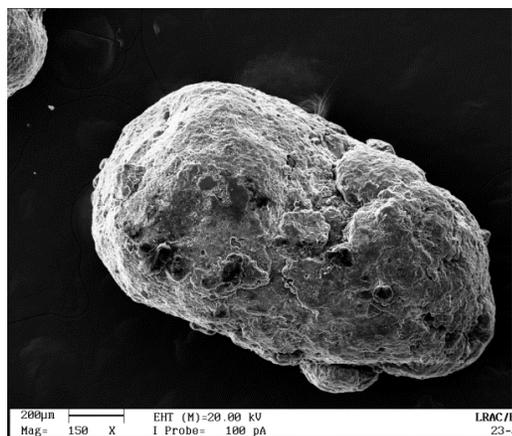
Figura 4.8. Perfis de liberação do NF em *pellets* com excipiente base distintos (valores médios das triplicatas)



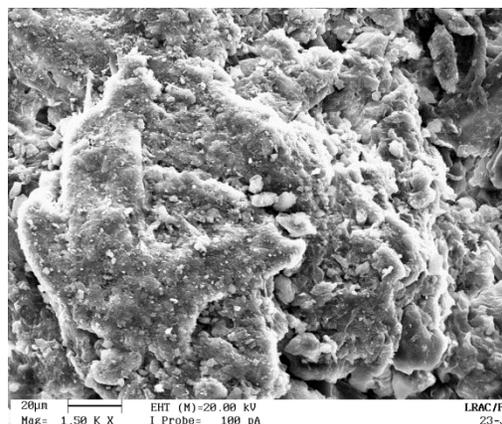
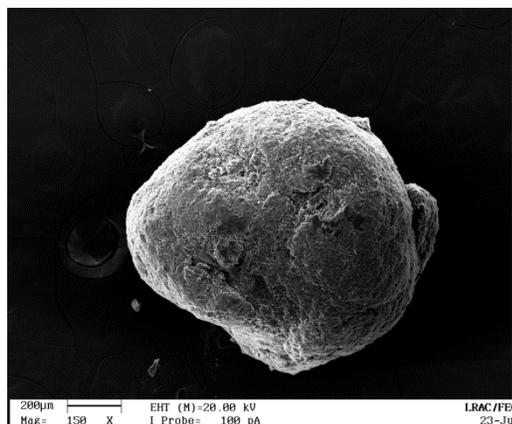
Para uma liberação controlada em *pellets* com lactose, faz-se necessário o recobrimento polimérico de liberação modificada, já para uma liberação imediata a formulação testada é adequada. Nenhum dos perfis obtidos em microgrânulos à base de MCC é adequado para uma formulação de liberação controlada. Para teores de croscarmelose até 18%, a liberação é muito lenta e há retenção de ativo na fórmula. Apenas 28%, 38% e 60% do ativo são liberados em 12 horas para teores de croscarmelose de 8%, 15% e 18%, respectivamente. Por outro lado, quando o teor de croscarmelose é maior ou igual a 22%, embora se consiga liberação de 90% do ativo em até 8 horas, a liberação inicial é muito rápida. Em 1 hora de dissolução, 58% e 75% de NF são liberados nas formulações com 22% e 30% de croscarmelose, respectivamente.

Figura 4.9. Microscopia eletrônica de varredura de *pellets* base lactose e MCC com diferentes teores de desagregante.

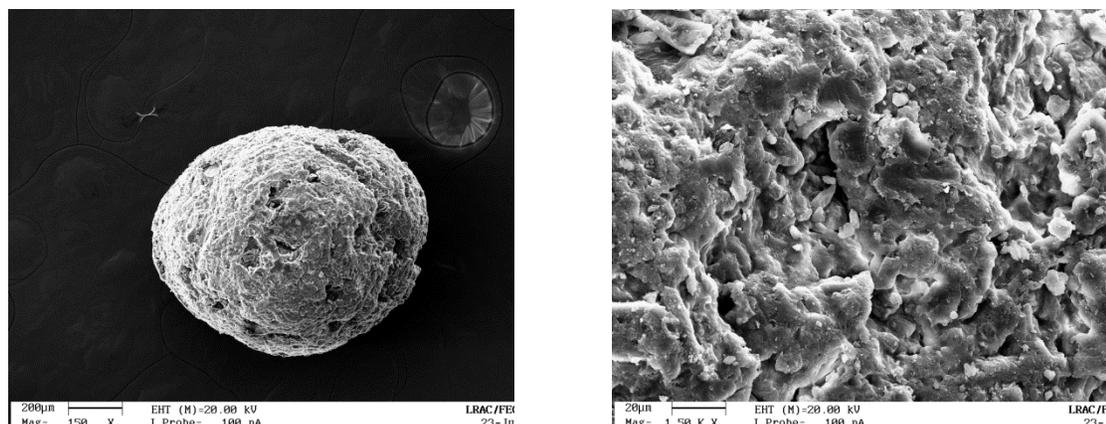
(a) 8% CS – Lactose



(b) 8% CS – MCC



(c) 22% CS – MCC



A utilização da croscarmelose em *pellets* à base de MCC mostrou-se eficaz para superar o problema da pouca solubilidade do ativo, que dificulta o desenvolvimento de formas de liberação controlada. O perfil de dissolução de *pellets* de liberação prolongada pode agora ser ajustado com a incorporação de lactose, MCC e CS na formulação dos microgrânulos, de forma que a matriz do *pellet* adquira um perfil de liberação prolongada.

4.3 Formulação dos *pellets* com matriz de liberação prolongada

O estudo sobre o efeito da croscarmelose sódica em microgrânulos contendo nifedipino (descrito no item 4.2) e a incorporação de lactose na formulação dos *pellets* levou à obtenção de microgrânulos de nifedipino com matriz de liberação prolongada com perfil de dissolução muito próximo ao farmacopeico (Tabela 2.2).

Os excipientes base utilizados na formulação dos microgrânulos de nifedipino com matriz de liberação prolongada foram MCC 101 (26,5%) e lactose monohidratada (26,5%). A incorporação da lactose foi necessária, uma vez que para *pellets* contendo nifedipino com 53% de excipiente base MCC 101 e sem lactose, a dissolução mostrou-se muito lenta, com liberação menor que 30% depois de 12 horas de dissolução. A lenta dissolução pode ser explicada devido à contração pronunciada dos microgrânulos de ativos pouco solúveis produzidos por extrusão-esferonização durante o período de secagem do processo de

peletização, levando à redução na porosidade, dificultando assim, a penetração do meio de dissolução no *pellet*, como discutido também por SOUTO (2005) e ZHANG *et al* (1990).

O polímero polietileno glicol (PEG 4000) foi incorporado na formulação do microgrânulo para atuar como agente plastificante, lubrificante e com o objetivo de aumentar a solubilidade do nifedipino acelerando o perfil de dissolução do ativo (ROWE, SHESKEY e QUINN, 2009). O teor incorporado foi de 15%.

Outro polímero utilizado na formulação dos microgrânulos é o Methocel E5 Premium LV Hidroxipropil Metilcelulose, desenvolvido pela Colorcon. Methocel foi adicionado em pó, na quantidade de 1% de sólidos, e, também no líquido de granulação em solução aquosa de 1%. Sua função é a de agente ligante devido à presença de metilcelulose e HPMC na sua composição.

A principal função da incorporação do polímero polivinil pirrolidona (PVP- K30) na formulação do *pellet* de nifedipino é a de agente ligante. Como o nifedipino é um ativo pouco solúvel no meio aquoso, o PVP age também melhorando o perfil de dissolução e solubilidade do ativo (ROWE, SHESKEY e QUINN, 2009). O teor incorporado na formulação foi de 4%.

Croscarmelose sódica (CS) foi incorporada na formulação dos microgrânulos com a função de desintegrante, por influenciar na capacidade de intumescimento da MCC (SAUSEN, 2007; ROWE, SHESKEY e QUINN, 2009). A quantidade de CS incorporada na formulação foi de 2%, sendo que a faixa utilizada em comprimidos é de 0,5 a 5% (ROWE, SHESKEY e QUINN, 2009).

O teor de nifedipino incorporado nos microgrânulos foi de 25%. Esse valor foi determinado com base na quantidade de nifedipino presente em comprimidos de liberação prolongada, descrita na farmacopeia americana apresentada na Tabela 2.2, e na pesquisa de laboratórios que produzem comprimidos de nifedipino de liberação prolongada (Tabela 2.1). Dessa maneira, para uma cápsula preenchida com microgrânulos de nifedipino conter de 20 a 60 mg de ativo, ela deve pesar de 80 a 240 mg.

A incorporação dos excipientes descritos acima na formulação dos microgrânulos de nifedipino resultou em *pellets* com matriz de liberação prolongada e perfil de dissolução dentro do estabelecido na farmacopeia americana (USP XXXII, 2009), como pode ser visto

na Figura 4.10 e Tabela 4.3. Como estes resultados foram obtidos de bateladas distintas, eles comprovam a reprodutibilidade do processo.

Na Tabela 4.3, pode ser vista a média dos valores absolutos da fração liberada na primeira, quarta e décima segunda hora de dissolução. As faixas de valores estabelecidas na farmacopeia americana também estão apresentadas na Tabela 4.3. Os valores das frações de nifedipino liberado da Tabela 4.3 foram obtidos com a média das triplicatas apresentadas na Figura 4.10. Nota-se que o perfil de liberação de nifedipino obtido nos *pellets* de liberação prolongada está próximo das faixas estabelecidas pela farmacopeia americana para comprimidos de nifedipino de liberação prolongada.

Figura 4.10. Perfil de liberação de nifedipino em *pellets* com MCC e lactose como excipientes base

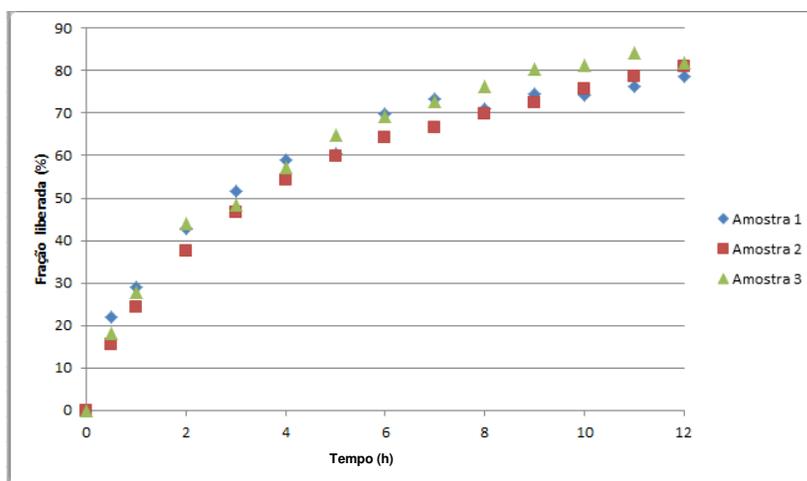
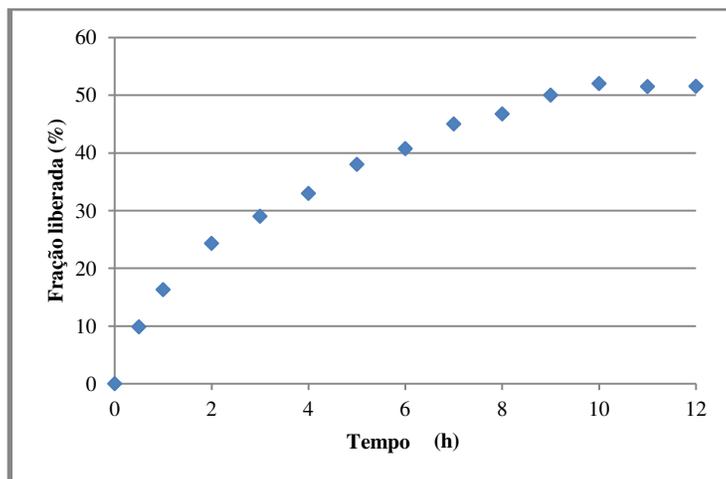


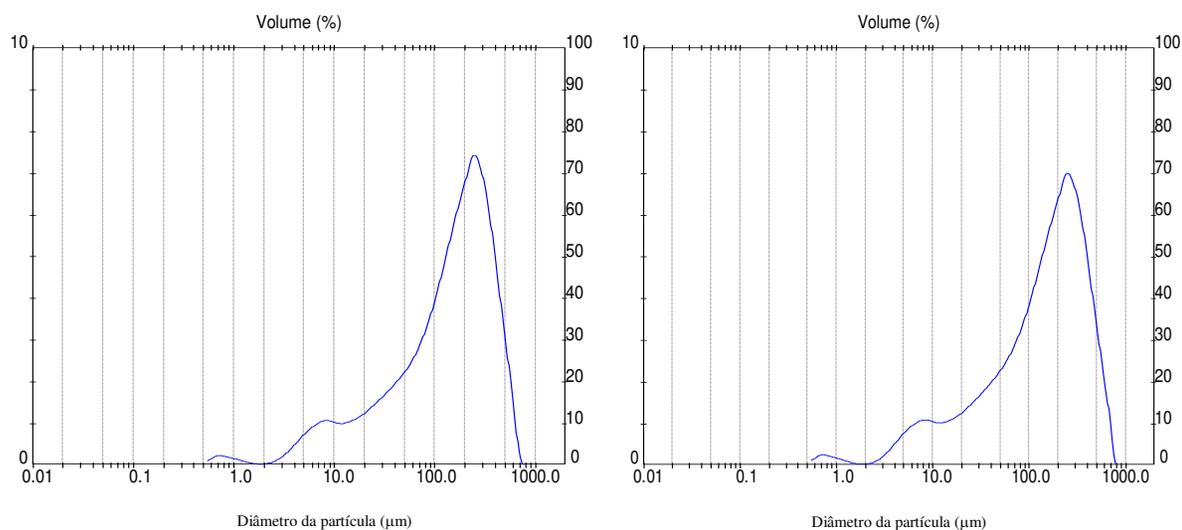
Tabela 4.3. Valores absolutos das médias de fração de nifedipino liberada nos testes de dissolução *in vitro* dos *pellets* produzidos e as faixas de valores de fração liberada estabelecidos na farmacopeia americana

Tempo (h)	Fração liberada (%) – experimental	Fração liberada (%) – Farmacopéia americana
1	27,1 ± 2,5	10 – 35
4	56,7 ± 2,4	40 – 67
12	80,5 ± 1,6	Não menos que 80

Figura 4.11. Perfil de dissolução de *pellets* de nifedipino com faixa granulometria de 0,5 a 800 μm de ativo

O perfil de dissolução dos *pellets* de liberação prolongada desenvolvido e apresentado neste trabalho (Figura 4.10) foi obtido com partículas de nifedipino em uma faixa granulométrica de 0,5 a 70 μm , como descrito e apresentado nos itens 4.1.1 e 4.1.2.

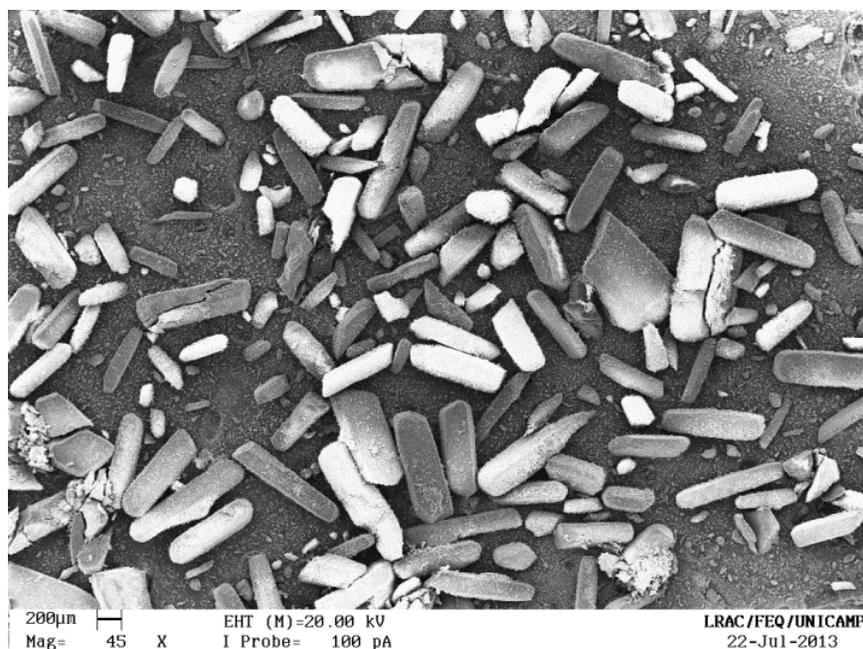
Ao incorporar partículas de nifedipino na formulação dos *pellets* do mesmo fabricante, Asmidhi Labs (Índia), mas com partículas de ativo maiores, 0,5 a 800 μm , e utilizando as mesmas proporções de excipientes e ativo, os microgrânulos apresentaram perfil de dissolução mais lento como mostra a Figura 4.11. A distribuição granulométrica do ativo utilizado nesse estudo, bem como as micrografias obtidas pelo MEV podem ser vistas nas Figura 4.12 e Figura 4.13.

Figura 4.12. Distribuição granulométrica das partículas de nifedipino com granulometria maior que a utilizada na obtenção de *pellets* com matriz de liberação prolongada

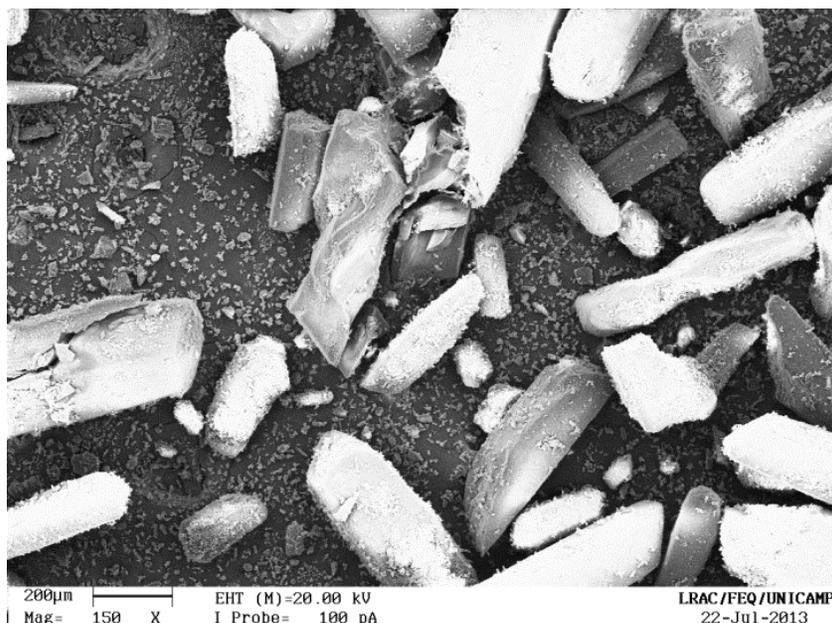
Na Figura 4.12, estão apresentados dois resultados de distribuição granulométrica de um total de 5 repetições realizadas. O diâmetro médio das partículas de nifedipino obtidas nessa análise foi de $183,8 \pm 2,4 \mu\text{m}$, portanto, 15 vezes maior que as partículas de nifedipino incorporadas na formulação de *pellets* com matriz de liberação prolongada do presente estudo. Além disso, o valor médio de $D(v; 0,9)$, indicou que 90% da amostra analisada possui tamanho de partícula inferior a $401,71 \pm 7,24 \mu\text{m}$.

Apesar de as análises das imagens não permitirem que se estabeleçam medidas geométricas estatisticamente significativas, é possível, pela escala presente na Figura 4.13, afirmar que a ordem de grandeza do tamanho das partículas está de acordo com as medidas de distribuição granulométrica apresentada na Figura 4.12. É possível observar também uma estrutura cristalina presente na maioria das partículas analisadas.

Figura 4.13. Micrografia de nifedipino, ampliação (a) $45 \times$ e (b) $150 \times$



(a)



(b)

As análises de micrografia e granulometria realizadas com o nifedipino não representam um estudo estatístico e aprofundado sobre a influência do tamanho de partículas de ativos pouco solúveis em água no perfil de dissolução de microgrânulos preparados por extrusão-esferonização, mas, é um indicativo de que a redução no tamanho de partículas de ativos pouco solúveis em água acelera a liberação do ativo, aumentando sua biodisponibilidade, corroborando assim com o observado por HUANG *et al* (2006) e EMARA *et al* (2002).

4.4 Caracterização física dos *pellets* de nifedipino de liberação prolongada sem recobrimento

Este item apresenta uma discussão sobre as características físicas dos *pellets* com matriz de liberação prolongada desenvolvidos neste projeto. A massa específica, morfologia, esfericidade e granulometria foram resultados obtidos nesta análise e estão detalhados a seguir.

4.4.1 Massa específica (ρ)

A massa específica dos microgrânulos com matriz de liberação prolongada foi obtida com Picnômetro a Gás Hélio como descrito no item 3.7.1. Foram realizadas dez corridas e os resultados obtidos estão apresentados na Tabela 4.4. Os valores obtidos são próximos entre si, sendo possível obter uma massa específica média com desvio padrão pequeno. Portanto, a massa específica média dos *pellets* de liberação prolongada obtida experimentalmente foi de $1,4551 \pm 0,0002 \text{ g/cm}^3$.

Como o comportamento de um leito de partículas está intrinsecamente relacionado também com as características físicas e propriedades das partículas, a determinação da massa específica das partículas é relevante para classificar o comportamento do leito de partículas. De posse da massa específica dos *pellets*, obtida neste item, e, dos diâmetros médios dos microgrânulos que foram recobertos, 1,04 mm e 1,03 mm (obtidos no item 3.8.4), é possível classificar os microgrânulos como categoria D de GELDART (1986). Partículas dessa categoria possuem densidade elevada e diâmetro que dificulta o tratamento em leito fluidizado, sendo mais apropriada para o regime de contato de leito de jorro. São partículas que necessitam de alta velocidade para fluidizar e proporcionam baixa expansão do leito e baixa mistura de sólidos.

Tabela 4.4. Resultados experimentais obtidos na análise de Picnometria a gás Hélio dos *pellets* de liberação prolongada

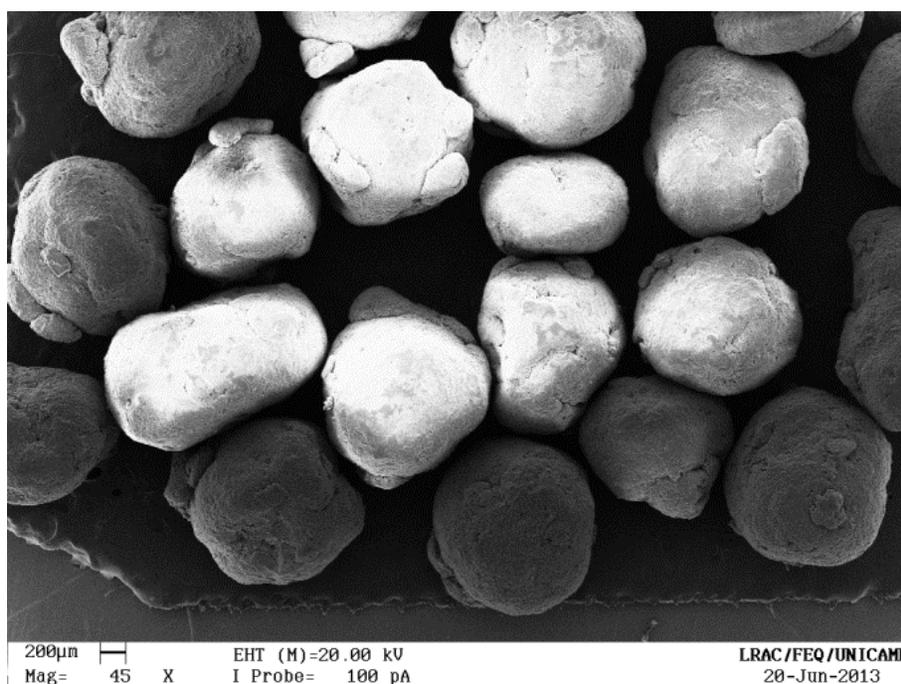
Corrida	Massa específica (g/cm^3)
1	1,4545
2	1,4545
3	1,4549
4	1,4551
5	1,4552
6	1,4553
7	1,4552
8	1,4552

9	1,4554
10	1,4554

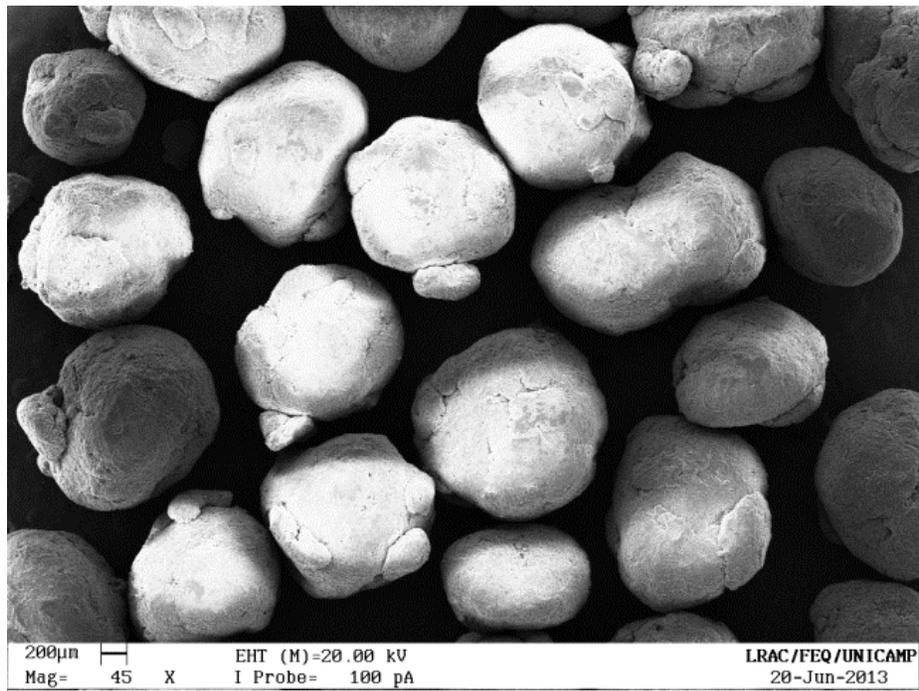
4.4.2 Microscopia eletrônica de varredura (MEV)

A análise de imagem dos microgrânulos de nifedipino de liberação modificada foi realizada como descrito no item 3.7.2 e os resultados estão apresentados na Figura 4.14. As imagens foram ampliadas 45x, 150x e 1500x. A análise das imagens não permite que se estabeleçam medidas geométricas estatisticamente significativas. Porém, pela escala presente nas figuras, pode-se afirmar que a ordem de grandeza do tamanho das partículas está de acordo com os diâmetros médios dos microgrânulos utilizados no recobrimento, 1,03 e 1,04 mm, calculados pelo diâmetro médio de Sauter.

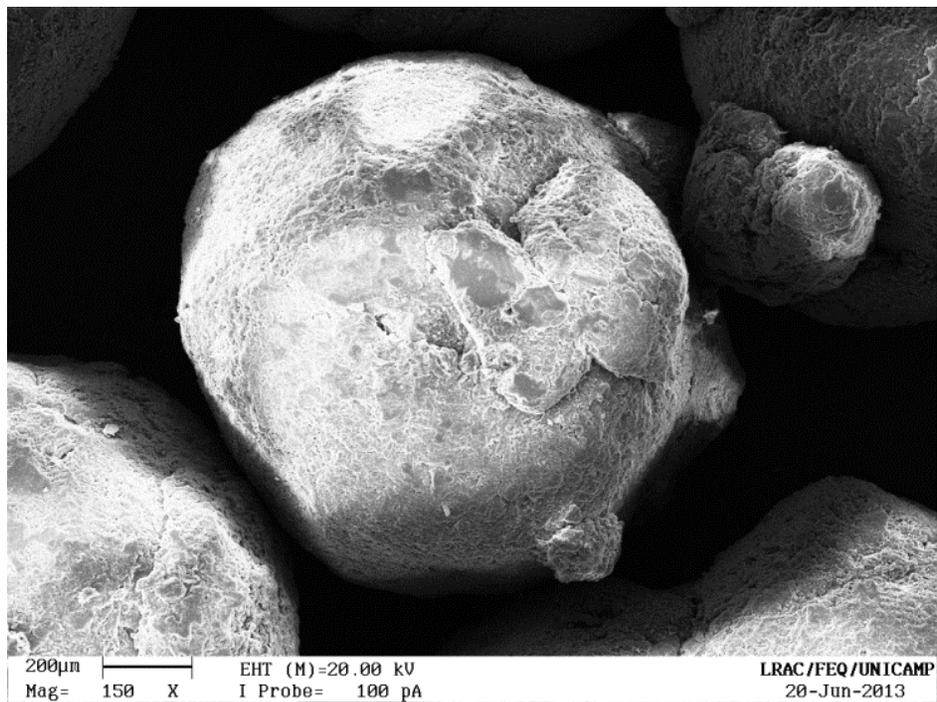
Figura 4.14. Microscopia eletrônica de varredura de *pellets* de nifedipino com matriz de liberação prolongada



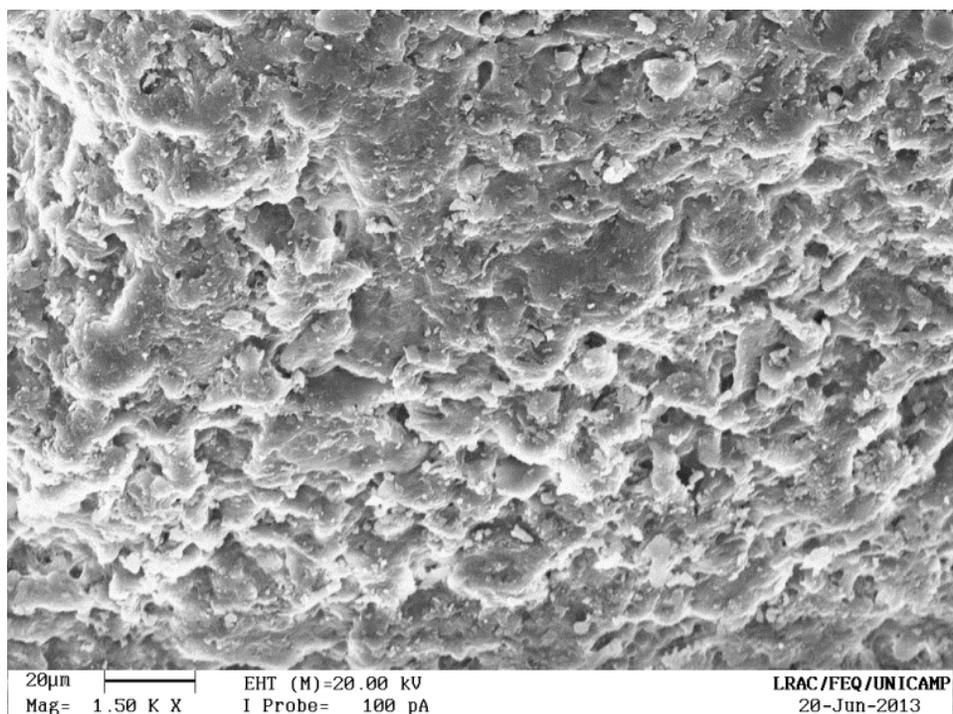
(a)



(b)



(c)



(d)

De acordo com as imagens do MEV, observa-se que os microgrânulos possuem formato próximo de uma esfera, entretanto, em alguns deles, é possível identificar algumas frações de aglomerados. Na Figura 4.14 (c), observa-se uma superfície com aspecto rugoso parecida com a observada em *pellets* com lactose e alto teor de croscarmelose sódica (Figura 4.9 a - c) e não tão lisa quanto a superfície de microgrânulos obtida apenas com MCC como excipiente base (Figura 4.9 b). A presença de poros maiores é devida à incorporação da lactose monohidratada na formulação dos microgrânulos e à presença de uma quantidade suficiente de desintegrante croscarmelose sódica, responsável por provocar o intumescimento do microgrânulo. Segundo SUN (2005), a presença de poros maiores facilita a rápida penetração da água no interior do *pellet* com a posterior ruptura das ligações, seguida da desintegração do microgrânulo.

4.4.3 Esfericidade (ϕ)

A esfericidade dos microgrânulos com matriz de liberação prolongada foi determinada pelo método de Peçanha e Massarani (1986) como descrito no item 3.7.3. A média da esfericidade realizada com as 28 medidas aleatórias é de $0,85 \pm 0,12$. Esse valor

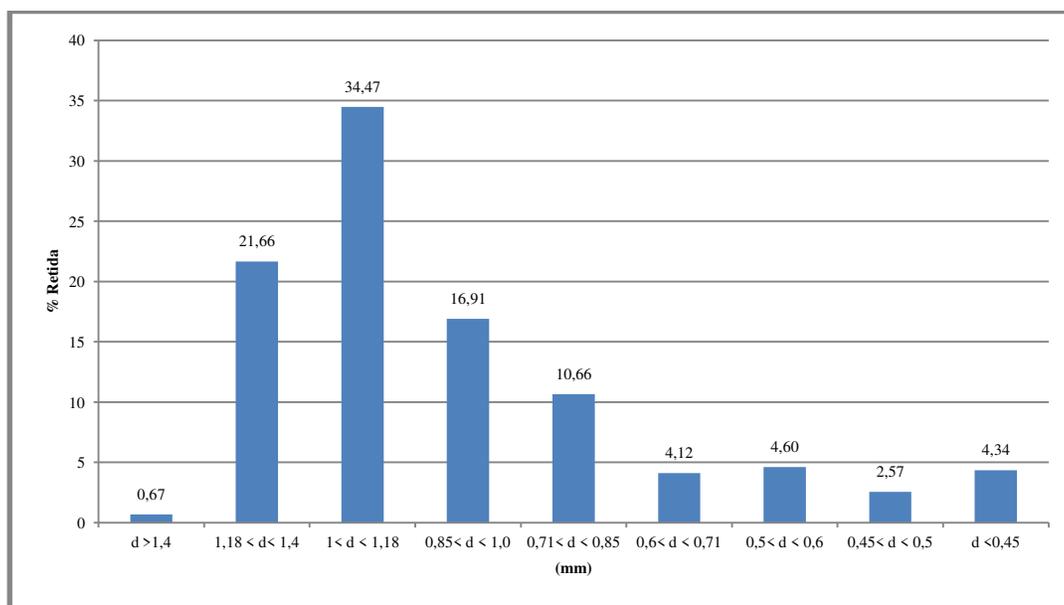
está de acordo com o observado nas imagens de micrografia obtidas no MEV (Figura 4.14) - formato do microgrânulo próximo de uma esfera.

Valores de esfericidade muito próximos de 1,0 são muito difíceis de obter em *pellets* que não possuem apenas MCC como excipiente base, uma vez que esse excipiente provoca modificações nas propriedades reológicas da massa úmida (ROWE, SHESKEY e QUINN, 2009 e GANDI *et al.*, 1999), e, além disso, as micrografias realizadas no MEV mostraram que *pellets* contendo apenas lactose como excipiente base possuem formato mais alongado, não tão esférico (Figura 4.9 a).

4.4.4 Granulometria

A distribuição granulométrica dos *pellets* foi obtida em um conjunto de peneiras como descrito no item 3.7.5. A Figura 4.15 mostra a distribuição granulométrica dos microgrânulos de nifedipino de liberação prolongada.

Figura 4.15. Distribuição granulométrica de *pellets* de nifedipino de liberação prolongada



A faixa granulométrica dos microgrânulos utilizados no recobrimento é de 0,71 a 1,40 mm, correspondendo a 84% dos *pellets* obtidos no processo de peletização. A granulometria dos microgrânulos de liberação prolongada apresentou uma quantidade muito menor de partículas com diâmetros superiores a 1,40 mm quando comparados aos

obtidos com a incorporação de lactose como excipiente base e uma quantidade menor de partículas finas (granulometria menor que 0,71 mm) quando comparados com os obtidos com MCC como excipiente base (Figura 4.6). A Tabela 4.5 mostra os valores da granulometria dos *pellets* apresentada na Figura 4.15.

Tabela 4.5. Valores absolutos e percentuais da granulometria dos *pellets* de liberação prolongada

Diâmetro (mm)	Massa (g)	%
d > 1,40	3	0,67
1,18 < d < 1,40	100	21,66
1,00 < d < 1,18	159	34,47
0,85 < d < 1,00	78	16,91
0,71 < d < 0,85	49	10,66
0,60 < d < 0,71	19	4,12
0,50 < d < 0,60	21	4,60
0,45 < d < 0,50	12	2,57
d < 0,45	20	4,34
Total	461	100

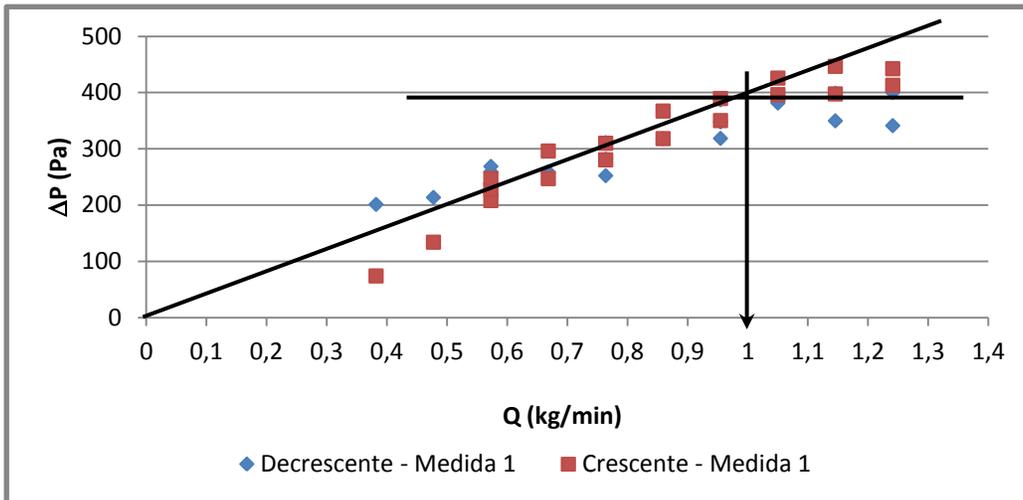
4.5 Vazão de mínima fluidização

A fluidodinâmica do leito de partículas foi determinada apenas para os *pellets* com matriz de liberação prolongada sem revestimento.

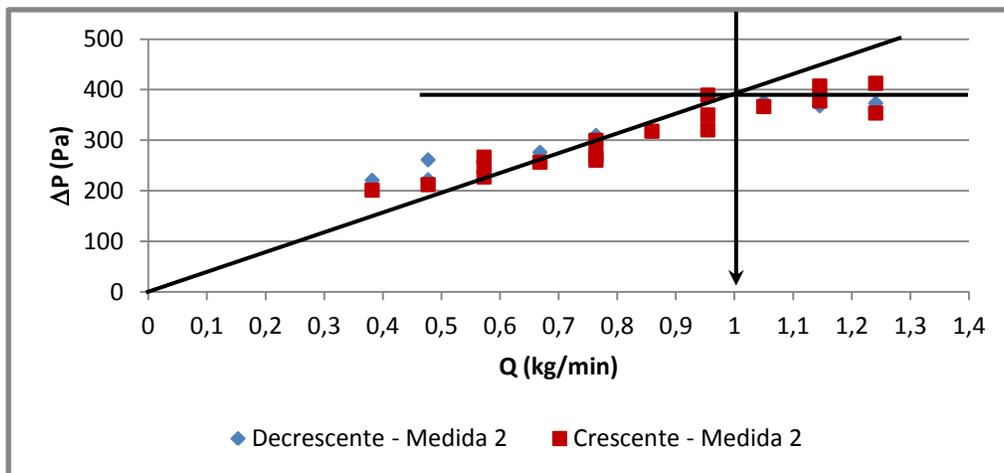
A vazão de mínima fluidização foi obtida como descrito no item 3.8.3 e os diagramas de perda de carga no leito obtido nas duas medidas estão apresentados na Figura 4.16. Observa-se que a queda de pressão no leito é crescente à medida que se aumenta a vazão através de um leito fixo, e, quando o leito encontra-se totalmente expandido, a queda de pressão permanece praticamente constante com a vazão. Os valores da vazão de mínima fluidização obtido nos ensaios das medidas 1 e 2, são de aproximadamente, 1,0 kg/min.

Esses valores estão indicados na Figura 4.16. Portanto, a vazão média de mínima fluidização para o leito com 350 g de *pellets* de nifedipino é 1,0 kg/min.

Figura 4.16. Diagrama de perda de carga no leito de *pellets* de nifedipino versus vazão de ar

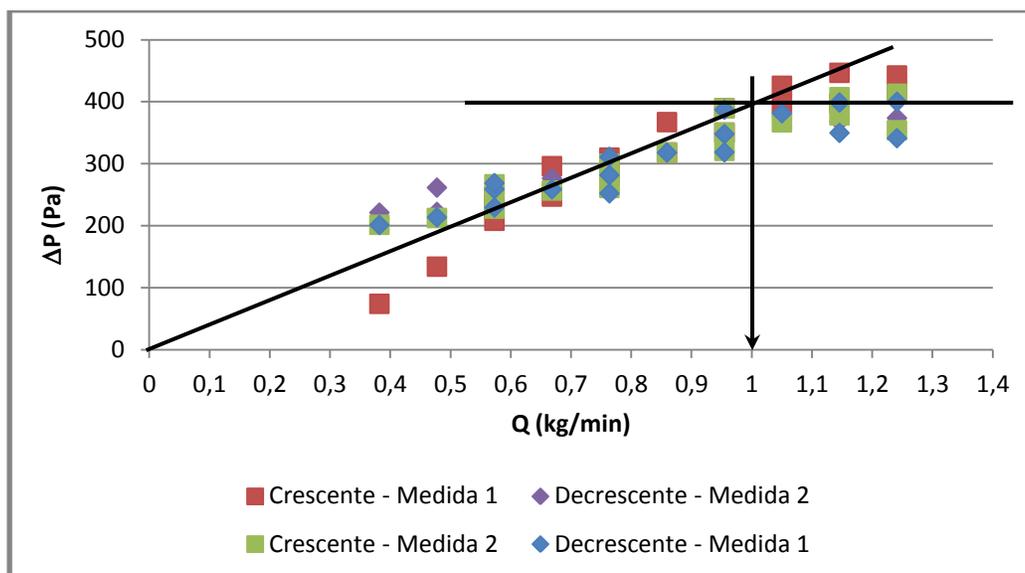


(a)



(b)

A reprodutibilidade dos resultados da Figura 4.16 pode ser vista na Figura 4.17, em que os gráficos com as medidas 1 e 2 foram sobrepostos.

Figura 4.17. Diagrama de perda de carga no leito de *pellets* de nifedipino versus vazão de ar – Medidas 1 e 2

Como analisado no item 4.4.1, os microgrânulos de nifedipino de liberação prolongada fazem parte da categoria D de Geldart, portanto são partículas que necessitam de alta velocidade para fluidizar. A vazão de ar utilizada nos processos de recobrimento foi de 1,15 kg/min, ou seja, 1,15 vezes maior que a vazão de mínima fluidização.

4.6 Avaliação das suspensões de recobrimento

Os resultados obtidos da reologia e massa específica das suspensões de recobrimento estão apresentados e discutidos neste item.

4.6.1 Reologia das suspensões

A reologia das suspensões de recobrimento Opadry[®] e Opadry[®]II foi determinada no reômetro Brookfield (descrito no item 3.5.1). Para as análises, as suspensões foram preparadas nas concentrações máximas indicadas pelo fabricante (Colorcon), a temperatura de 21°C foi mantida em banho termostático durante os ensaios e as suspensões foram mantidas sob agitação constante. Os resultados das triplicatas de cada suspensão de revestimento estão apresentados nas Figura 4.18 e Figura 4.19.

Figura 4.18. Curva experimental da tensão de cisalhamento versus taxa de deformação da suspensão de revestimento com Opadry® II (base PVA – 20% sólidos)

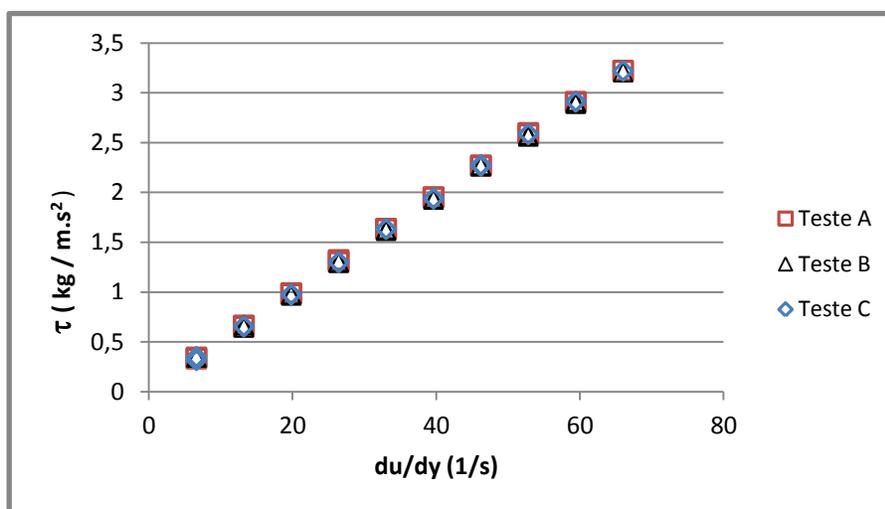
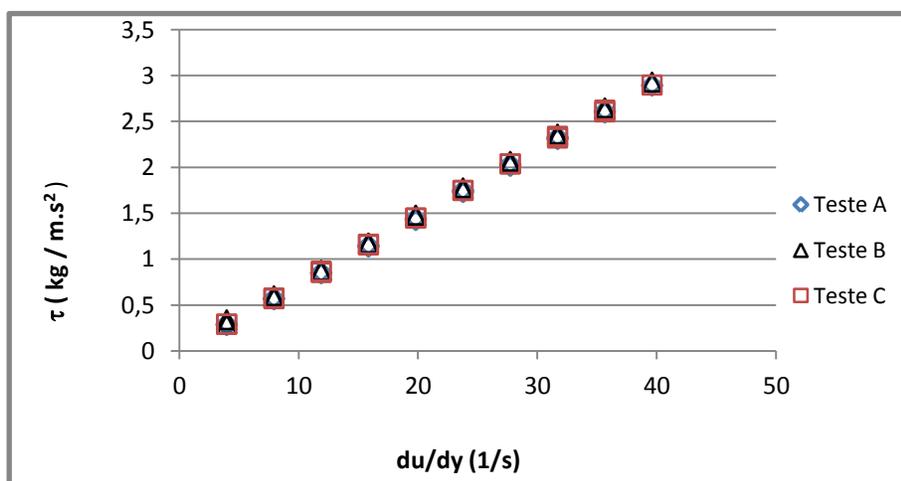


Figura 4.19. Curva experimental da tensão de cisalhamento versus taxa de deformação da suspensão de revestimento com Opadry® (base HPMC – 12% sólidos)



Em ambas as suspensões de revestimento, a tensão de cisalhamento varia linearmente com a taxa de deformação, ou seja, a tensão de cisalhamento é diretamente proporcional ao gradiente de velocidade, portanto as duas suspensões poliméricas, Opadry® II, com 20% de sólidos, e Opadry®, com 12% de sólidos, se comportam como o modelo proposto por Isaac Newton e são classificadas como fluidos newtonianos.

Como se tratam de fluidos newtonianos, a equação (2.1) que relaciona a tensão de cisalhamento com a taxa de deformação do fluido revela que os coeficientes angulares das retas obtidas nas Figura 4.18 e Figura 4.19 são as viscosidades das suspensões poliméricas.

A Tabela 4.6 mostra os valores das viscosidades dinâmicas obtidas nas triplicatas para cada suspensão de revestimento, bem como a média calculada para cada uma delas.

Tabela 4.6. Valores de viscosidade das suspensões de revestimento obtidas a 21 °C

Opadry®II		Opadry®	
Testes	μ (kg/m.s)	Testes	μ (kg/m.s)
A	0,0486	A	0,0735
B	0,0484	B	0,0737
C	0,0488	C	0,0735
Média	$0,0486 \pm 0,0001$	Média	$0,0736 \pm 0,0001$

Apesar de a suspensão preparada com Opadry®II conter 20% de sólidos ela possui viscosidade significativamente menor que a suspensão preparada com Opadry® contendo apenas 12% de sólidos. Portanto, esta análise evidencia diferença significativa na reologia dos polímeros de revestimento.

A menor viscosidade do Opadry®II facilita a atomização da suspensão, resultando em tamanhos mais adequados e uniformes de gotículas, melhorando assim, seu desempenho no processo de recobrimento, quando comparado com o polímero Opadry® com viscosidade muito superior.

4.6.2 Massas específicas das suspensões

As massas específicas das suspensões de revestimento foram determinadas com picnômetro de vidro, como descrito no item 3.5.2. Os ensaios foram realizados em temperatura ambiente de 20°C e os resultados estão apresentados na Tabela 4.7.

Esta análise além de complementar o estudo de reologia descrito no item 4.6.1, é fundamental para a determinação do valor exato da vazão de suspensão em cada ensaio de revestimento, uma vez que a curva de calibração da bomba peristáltica (bomba responsável pela alimentação da vazão de suspensão no leito) foi feita com água (Anexo 1).

Tabela 4.7. Valores de massa específica das suspensões de revestimento

Opadry®II		Opadry®	
Testes	ρ (g/mL)	Testes	ρ (g/mL)
1	1,0817	1	1,1172
2	1,0944	2	1,1190
Média	1,0880 \pm 0,0089	Média	1,1181 \pm 0,0013

Embora o teor de sólidos contido na suspensão polimérica contendo Opadry® seja menor, esta apresentou maiores valores de massa específica e de viscosidade dinâmica (obtido na análise de reologia item 4.6.1). A viscosidade cinemática, obtida pelo quociente entre a viscosidade dinâmica e massa específica, foi obtida para cada suspensão polimérica: $4,467 \cdot 10^{-5}$ m²/s (Opadry®II) e $6,583 \cdot 10^{-5}$ m²/s (Opadry®). Observa-se que o valor da viscosidade cinemática da suspensão contendo Opadry® também apresentou-se superior ao valor obtido na suspensão contendo Opadry®II.

4.7 Avaliação do processo de recobrimento

Os microgrânulos de nifedipino desenvolvidos neste trabalho apresentaram uma matriz de liberação prolongada, portanto o recobrimento não foi realizado com polímeros que conferem liberação prolongada e sim com polímeros de liberação imediata. Dessa maneira, o objetivo principal do recobrimento dos *pellets* é aumentar sua estabilidade, principalmente, quando expostos à luz, apresentando assim característica funcional.

Para avaliar o processo de recobrimento foi realizado um planejamento experimental completo de dois níveis com repetição no ponto central para cada polímero. As respostas avaliadas foram a fração de aglomerados e a eficiência do recobrimento. Nesta seção estão apresentados os resultados dos ensaios dos processos de recobrimento, bem como uma análise estatística de cada processo.

4.7.1 Análise do recobrimento com Opadry®II

Os resultados dos parâmetros do processo de recobrimento com o polímero Opadry®II estão apresentados na Tabela 4.8, conforme metodologia descrita no item 3.8.5. Além das respostas avaliadas no processo de recobrimento, na Tabela 4.8 também pode ser visto o ganho de massa real obtido em cada ensaio. Os processos de recobrimento foram realizados para um ganho de massa teórico já apresentado na Tabela 3.10. Os cálculos dos parâmetros da Tabela 4.8 estão descritos no item 3.8.2.

Tabela 4.8. Resultados dos ensaios de recobrimento de *pellets* de nifedipino com Opadry®II

Ensaio	Temperatura	Vazão	f_{agl} (%)	η (%)	φ_{real} (%)
1	-1	+1	13,93	55,38	4,10
2	+1	+1	12,23	98,20	10,61
3	-1	-1	2,76	71,82	7,76
4	+1	-1	4,80	80,21	8,81
5 (C)	0	0	12,77	82,66	9,43
6 (C)	0	0	11,58	83,23	9,31
7 (C)	0	0	11,38	79,34	8,76

Analisando os valores dos resultados obtidos nos processos de revestimento da Tabela 4.8 verifica-se que em todos os ensaios realizados obtiveram-se valores elevados de eficiência do processo (superiores a 70%), exceto quando o processo foi conduzido com temperatura do ar no nível inferior e vazão da suspensão de recobrimento no nível superior (Ensaio 1). Neste ensaio, o processo teve que ser interrompido antes do tempo porque a temperatura do ar não foi suficiente para evaporar o solvente presente na suspensão aderida aos microgrânulos, devido à alta vazão de suspensão polimérica, contribuindo para o colapso do leito. Nota-se na Tabela 4.8 que o valor mais elevado obtido da fração de aglomerados foi no Ensaio 1, embora ainda faltasse 32% do tempo para terminar o recobrimento e atingir o ganho de massa teórico esperado. É importante destacar que os

valores de fração de aglomerados obtidos na Tabela 4.8 são superiores aos comumente encontrados na literatura, muito provavelmente, devido aos microgrânulos com granulometria imediatamente superior aos utilizados no recobrimento estarem dentro da faixa granulométrica de aglomerados.

É importante enfatizar que os tempos de processamento no recobrimento para os ensaios com vazões nos níveis -1, 0 e 1 foram 34, 32 e 28 minutos, respectivamente. O ganho de massa real em cada um dos ensaios pode ser visto na Tabela 4.8.

A fim de verificar a influência das variáveis do processo de recobrimento, temperatura do ar e vazão da suspensão de recobrimento, nas variáveis respostas, fração de aglomerados e eficiência do processo de recobrimento, foi realizada uma análise estatística com o auxílio do Statistica® 10. Essa análise possibilitou avaliar a influência dos fatores e suas interações sobre as variáveis respostas do processo de recobrimento dos *pellets* de nifedipino com matriz de liberação prolongada.

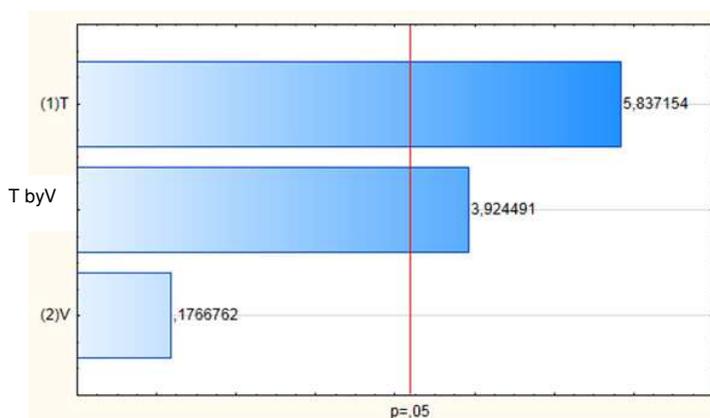
O gráfico de Pareto da Figura 4.20 avalia quantitativamente os efeitos estatísticos, identificando a variável independente que exerce maior influência nas variáveis respostas consideradas, eficiência de processo e fração de aglomerados.

Analisando a Figura 4.20 (a), verifica-se a influência significativa (com 95% de confiança) da temperatura do ar e da interação temperatura do ar e vazão de suspensão na eficiência do recobrimento, quando a suspensão polimérica Opadry®II é utilizada. O fator que mais influenciou a eficiência do recobrimento foi a temperatura do ar. O efeito positivo da temperatura do ar indica que os ensaios realizados com temperaturas maiores se mostraram mais eficientes. Além disso, o efeito positivo da interação entre os fatores indica que valores de temperaturas do ar e vazões de suspensão de recobrimento maiores resultam em eficiências mais elevadas.

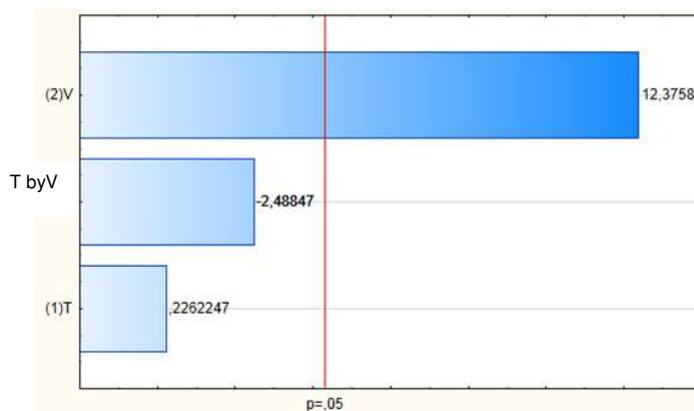
O gráfico de médias marginais apresentado na Figura 4.21 confirma a interação significativa entre os fatores vazão de suspensão e temperatura do ar de entrada, devido às retas não apresentarem mesma inclinação. Além disso, as retas são crescentes indicando que temperaturas e vazões de suspensão mais elevadas contribuem para o aumento da eficiência do processo de revestimento.

Apesar de a faixa de vazão da suspensão de recobrimento ser pequena, como mostrou a Tabela 3.9, este foi o único fator que influenciou significativamente, com 95% de confiança, a fração de aglomerados no processo de recobrimento, como pode ser visto no diagrama de Pareto da Figura 4.20 (b). O efeito positivo da vazão de suspensão indica que os ensaios realizados com valores de vazões mais elevados resultaram em maior fração de aglomerados, o que não é desejável no processo de recobrimento. ALBANEZ *et al* (2013) também observaram que a vazão da suspensão de recobrimento foi a variável que mais influenciou a formação de aglomerados em recobrimento com leito tipo Wurster, ao recobrir *pellets* de diclofenaco de sódio com distribuição granulométrica de 0,85 à 1,40 mm.

Figura 4.20. Diagrama de Pareto para avaliação quantitativa dos efeitos estatísticos no processo de recobrimento com Opadry® II



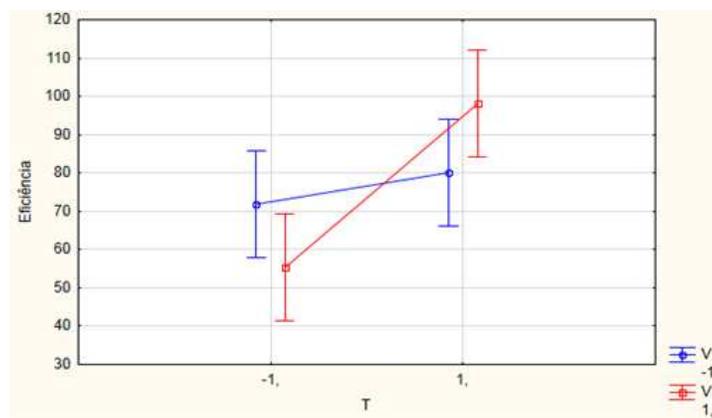
(a) Eficiência (η)



(b) Fração de aglomerados (f_{agl})

Durante o recobrimento, é necessário que a suspensão aspergida molhe as partículas e seque sobre elas no mesmo instante. Se a temperatura do ar for muito baixa e a vazão de suspensão muito alta, as partículas permanecem úmidas, facilitando a aglomeração e diminuindo a eficiência, enquanto que, se a temperatura do ar for muito alta e a vazão de suspensão muito baixa, a suspensão seca antes mesmo de molhar as partículas e o polímero é arrastado para fora do leito por elutriação, diminuindo a eficiência do processo.

Figura 4.21. Gráfico de médias marginais referente à eficiência do processo de recobrimento



A análise de variância foi estudada para as duas respostas analisadas, eficiência e fração de aglomerados, as respectivas tabelas ANOVA foram construídas e podem ser vistas nas Tabela 4.9 e Tabela 4.10. A regressão é significativa, uma vez que o coeficiente das médias quadráticas (MQ) da regressão pelos resíduos é muito superior ao valor de F (*Fisher*) tabelado, fato observado para as duas respostas. A falta de ajuste não é significativa, tanto para a análise da eficiência quanto para a fração de aglomerados, uma vez que o coeficiente das médias quadráticas entre a falta de ajuste e o erro puro é inferior ao F (*Fisher*) tabelado. Portanto, pela análise da tabela ANOVA, os modelos lineares obtidos para as duas respostas avaliadas são preditivos, mas ao analisar o gráfico dos valores preditos em função dos observados para a resposta fração de aglomerados (Figura 4.22 (b)), verifica-se que os pontos preditos não se distribuem de maneira aleatória como no obtido para a resposta eficiência do recobrimento (Figura 4.22 (a)). Portanto, o modelo linear proposto para o processo de recobrimento com o polímero Opadry®II de *pellets* de nifedipino não é preditivo quando se avalia a fração de aglomerados.

O gráfico dos valores preditos em função dos observados, para a resposta eficiência do recobrimento, confirma a predição do modelo linear (Figura 4.22 (a)). Os pontos preditos para o modelo estão distribuídos de maneira uniforme confirmando o valor da porcentagem de variação explicada pelo modelo ser muito próximo ao valor da porcentagem máxima de variação explicável, como pode ser visto na Tabela 4.9.

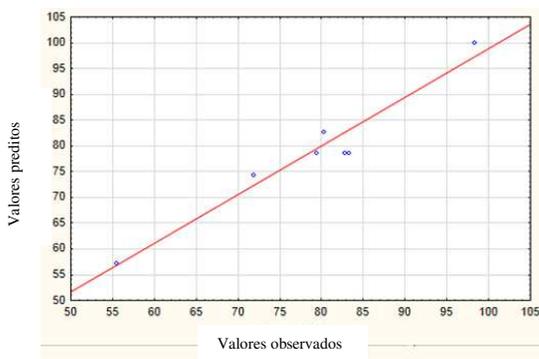
Tabela 4.9. Tabela ANOVA para a eficiência do processo de recobrimento com Opadry® II

Fonte de variação	SQ	n° GL	MQ
Regressão	951,97	2	475,99
Resíduos	58,33	4	14,58
F. ajuste	49,50	2	24,75
Erro puro	8,83	2	4,41
Total	1010,30	6	
% de variação explicada	94,23		
% máxima de variação explicável	99,13		

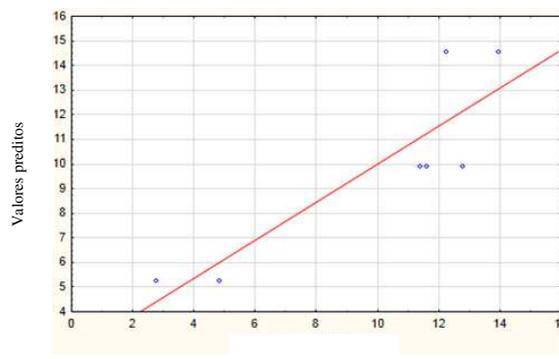
Tabela 4.10. Tabela ANOVA para a fração de aglomerados do processo de recobrimento com Opadry® II

Fonte de variação	SQ	n° GL	MQ
Regressão	86,49	1	86,49
Resíduos	25,42	5	5,08
F. ajuste	24,29	3	8,10
Erro puro	1,13	2	0,56
Total	111,91	6	
% de variação explicada	77,29		
% máxima de variação explicável	98,99		

Figura 4.22. Gráficos dos valores preditos versus valores observados no recobrimento com Opadry® II



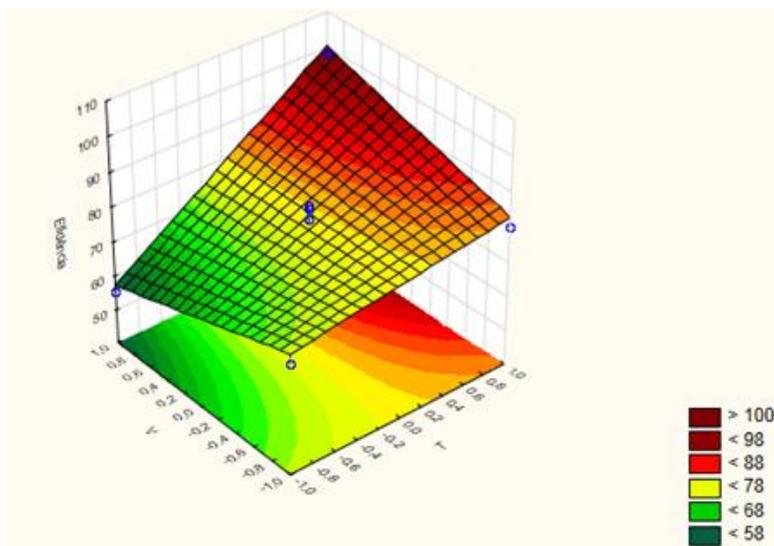
(a) Eficiência



(b) Fração de aglomerados

A superfície de reposta do modelo preditivo para a eficiência do processo de recobrimento está representada na Figura 4.23 e a equação do modelo linear em variáveis codificadas está apresentada na Equação (4.1).

Figura 4.23. Superfície de resposta para Eficiência no processo de recobrimento com Opadry®II



Eficiência

$$\eta(T, V) = 78,69 + 12,80 \cdot T + 8,61 \cdot T \cdot V \quad (4.1)$$

A superfície de resposta indica que valores elevados de temperatura do ar e vazão de recobrimento aumentam a eficiência do processo de recobrimento. Entretanto, salienta-se que valores elevados de vazão de suspensão polimérica aumentam a fração de aglomerados durante o processo.

4.7.2 Análise do recobrimento com Opadry®

Os resultados dos parâmetros do processo de recobrimento com o polímero Opadry® estão apresentados na Tabela 4.11, conforme metodologia descrita no item 3.8.5. Além das respostas avaliadas no processo de recobrimento, na Tabela 4.11 também pode ser visto o ganho de massa real obtido em cada ensaio. Os processos de recobrimento foram realizados para um ganho de massa teórico já apresentado na Tabela 3.10. Os cálculos dos parâmetros da Tabela 4.11 estão descritos no item 3.8.2.

Analisando os valores dos resultados obtidos nos processos de revestimento da Tabela 4.11, verifica-se que os valores de eficiência de recobrimento são ligeiramente inferiores aos obtidos com o polímero Opadry®II. Esse resultado corrobora com o estudo reológico dos polímeros apresentado no item 4.6.1, uma vez que as gotículas do fluido menos viscoso (Opadry®II) possuem tamanhos mais adequados e uniformes, melhorando o desempenho da suspensão polimérica no processo de recobrimento.

Tabela 4.11. Resultados dos ensaios de recobrimento de *pellets* de nifedipino com Opadry®

Ensaio	Temperatura	Vazão	f_{agl} (%)	η (%)	φ_{real} (%)
1	-1	+1	32,71	51,54	5,41
2	+1	+1	14,39	86,67	10,34
3	-1	-1	13,67	66,05	7,71
4	+1	-1	2,93	68,09	7,94
5 (C)	0	0	13,28	74,91	8,54
6 (C)	0	0	14,64	77,18	7,21
7 (C)	0	0	16,63	69,83	7,39

O menor valor de eficiência obtido nos ensaios foi ao conduzir o processo de recobrimento com menor valor de temperatura do ar e maior valor de vazão de suspensão (Ensaio 1). Isto porque a temperatura do ar não foi suficiente para evaporar o solvente presente na suspensão aderido nos microgrânulos, entretanto, diferentemente do ocorrido com o polímero Opadry®II, o leito não colapsou e o processo não precisou ser interrompido.

Os tempos de processamento no recobrimento com o polímero Opadry® para os ensaios com vazões nos níveis -1, 0 e 1 foram de 60, 50 e 44 minutos, respectivamente. Esses tempos são cerca de 60% superiores aos tempos obtidos nos ensaios com o polímero Opadry®II. O ganho de massa real em cada um dos ensaios pode ser visto na Tabela 4.11.

A fim de verificar a influência das variáveis do processo de recobrimento, temperatura do ar e vazão da suspensão de recobrimento, nas variáveis respostas, fração de aglomerados e eficiência do processo de recobrimento, foi realizada uma análise estatística com o auxílio do Statistica® v.10. Essa análise possibilitou avaliar a influência dos fatores e suas interações sobre as variáveis respostas do processo de recobrimento dos *pellets* de nifedipino com matriz de liberação prolongada.

O gráfico de Pareto da Figura 4.24 avalia quantitativamente os efeitos estatísticos identificando a variável independente que exerce maior influência nas variáveis respostas consideradas, eficiência de processo e fração de aglomerados.

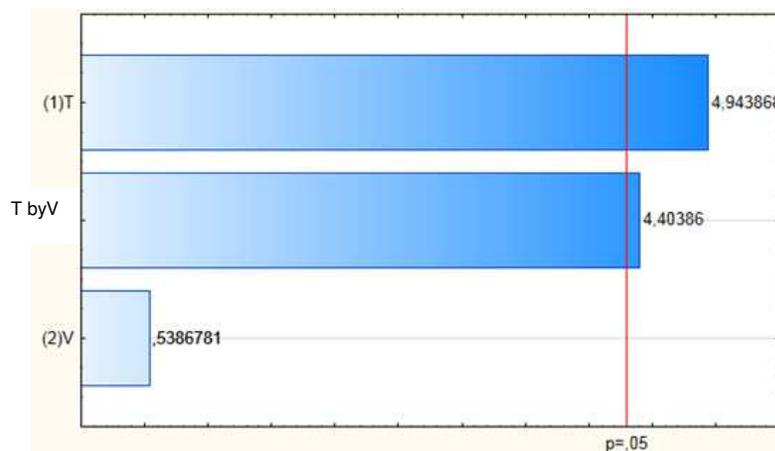
Analisando a Figura 4.24 (a), verifica-se a influência significativa (com 95% de confiança) da temperatura do ar e da interação temperatura do ar e vazão de suspensão na eficiência do recobrimento, quando a suspensão polimérica Opadry® é utilizada. O efeito positivo da temperatura do ar indica que os ensaios realizados com temperaturas maiores se mostraram mais eficientes. Além disso, o efeito positivo da interação entre os fatores indica que valores de temperaturas do ar e vazões de suspensão de recobrimento maiores resultam em eficiências mais elevadas. Esses resultados também foram observados com o polímero Opadry®II (discutido no item 4.7.1).

O gráfico de médias marginais apresentado na Figura 4.25 confirma a interação significativa entre os fatores vazão de suspensão e temperatura do ar de entrada, devido as retas não apresentarem mesma inclinação. Além disso, as retas são crescentes indicando que temperaturas e vazões de suspensão mais elevadas contribuem para o aumento da eficiência do processo de revestimento. A influência da temperatura do ar e da vazão de suspensão na fração de aglomerados também foi observada por ALBANEZ *et al* (2013) em recobrimento de *pellets* em leito tipo Wurster.

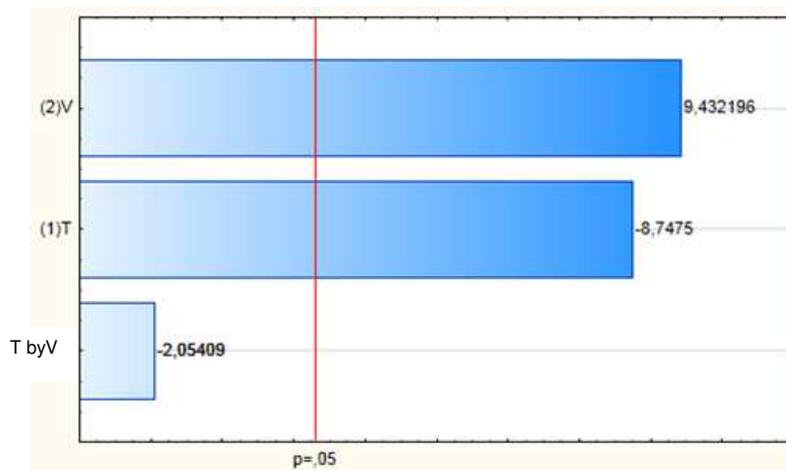
A vazão da suspensão de recobrimento e a temperatura do ar influenciaram significativamente (com 95% de confiança) a fração de aglomerados, como pode ser visto no diagrama de Pareto da Figura 4.24 (b). O efeito positivo da vazão de suspensão indica que os ensaios realizados com valores de vazões mais elevados resultaram em maior fração de aglomerados, o que não é desejável no processo de recobrimento. Já o efeito da

temperatura é negativo, indicando que os menores valores de temperatura resultam em maiores valores de fração de aglomerado.

Figura 4.24. Diagrama de Pareto para avaliação quantitativa dos efeitos estatísticos no processo de recobrimento com Opadry®

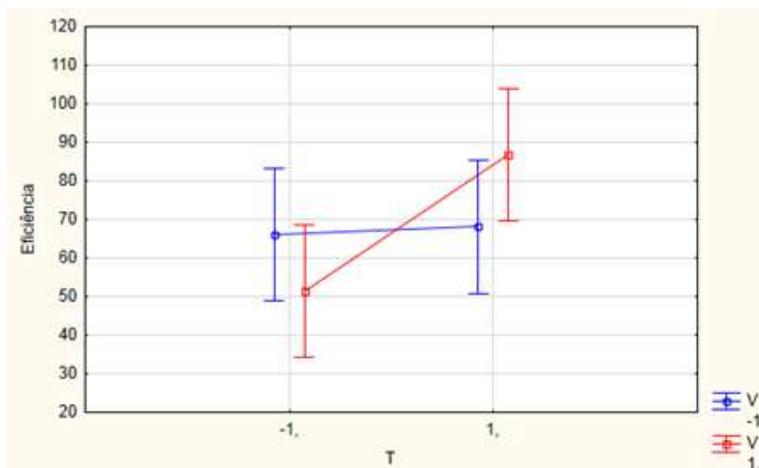


(a) Eficiência (η)



(b) Fração de aglomerados (f_{agl})

Figura 4.25. Gráfico de médias marginais referente à eficiência do processo de recobrimento



A análise de variância foi estudada para as duas respostas analisadas, eficiência e fração de aglomerados, as respectivas tabelas ANOVA foram construídas e podem ser vistas nas Tabela 4.12 e Tabela 4.13. A regressão é significativa uma vez que o coeficiente das médias quadráticas (MQ) da regressão pelos resíduos é muito superior ao valor de F (*Fisher*) tabelado, fato observado para as duas respostas. A falta de ajuste não é significativa, tanto para a análise da eficiência quanto para a fração de aglomerados, uma vez que o coeficiente das médias quadráticas entre a falta de ajuste e o erro puro é inferior ao F (*Fisher*) tabelado. Portanto, os modelos lineares propostos para o processo de recobrimento com o polímero Opadry[®] de *pellets* de nifedipino são preditivos, tanto para a eficiência do processo quanto para a fração de aglomerados.

Tabela 4.12. Tabela ANOVA para a eficiência do processo de recobrimento com Opadry[®]

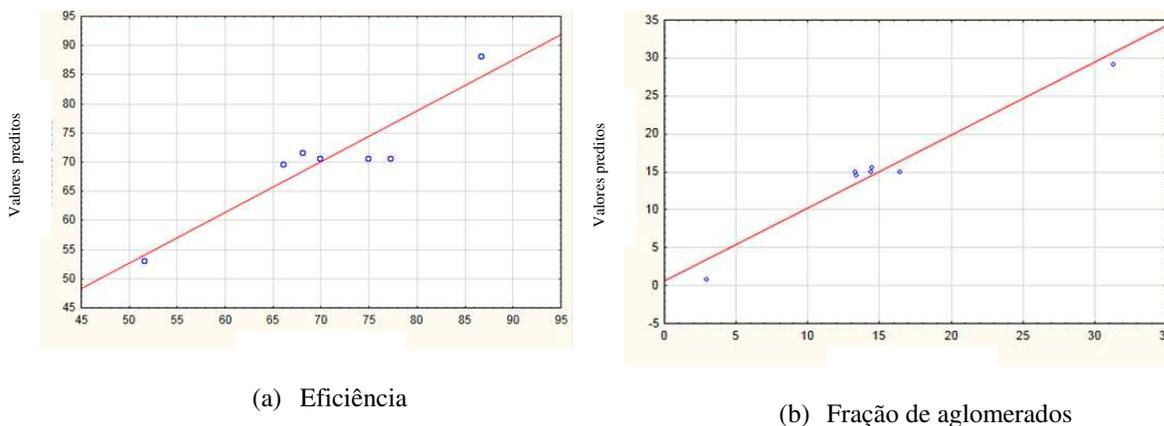
Fonte de variação	SQ	n° GL	MQ
Regressão	619,14	2	309,57
Resíduos	91,86	4	22,97
F. ajuste	63,53	2	31,76
Erro puro	28,33	2	14,16
Total	710,99	6	
% de variação explicada	87,08		
% máxima de variação explicável	96,02		

Tabela 4.13. Tabela ANOVA para a fração de aglomerados do processo de recobrimento com Opadry®

Fonte de variação	SQ	n° GL	MQ
Regressão	443,68	2	221,84
Resíduos	22,02	4	5,05
F. ajuste	16,35	2	8,17
Erro puro	5,60	2	2,84
Total	465,71	6	
% de variação explicada	95,27		
% máxima de variação explicável	98,80		

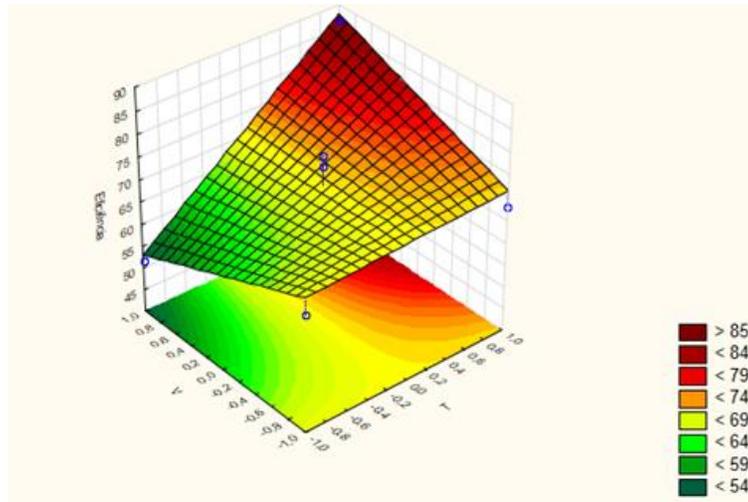
Os gráficos dos valores preditos em função dos observados, para as duas respostas avaliadas, confirmam a predição do modelo linear e podem ser vistos na Figura 4.26. Os pontos preditos para o modelo, tanto para a eficiência de processo quanto para a fração de aglomerados, estão distribuídos de maneira uniforme, confirmando o valor da porcentagem de variação explicada pelo modelo ser próximo ao valor da porcentagem máxima de variação explicável, como pode ser visto na Tabela 4.12 e Tabela 4.13.

Figura 4.26. Gráficos dos valores preditos versus valores observados no recobrimento com Opadry®

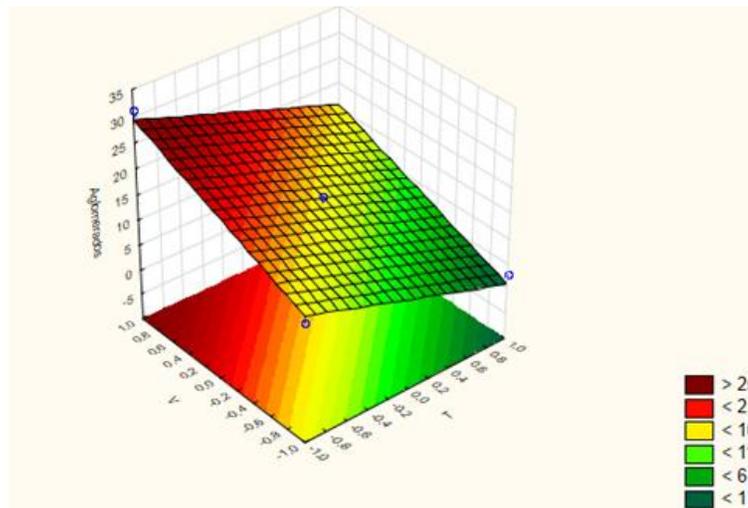


As superfícies de repostas dos modelos preditivos estão representadas na Figura 4.27 e as equações dos modelos lineares em variáveis codificadas para a eficiência e fração de aglomerados estão apresentadas nas Equação (4.2) e Equação (4.3), respectivamente.

Figura 4.27. Superfícies de resposta para Eficiência e Fração de Aglomerados no processo de recobrimento com Opadry®



(a) Eficiência



(b) Fração de aglomerados

$$\eta(T, V) = 70,610 + 9,293 \cdot T + 8,273 \cdot T \cdot V \quad (4.2)$$

$$f_{agl}(T, V) = 15,464 - 7,265 \cdot T + 7,625 \cdot V \quad (4.3)$$

As superfícies de respostas indicam que valores elevados de temperatura do ar e vazão de recobrimento aumentam a eficiência do processo de recobrimento, entretanto, valores elevados de vazão de suspensão polimérica aumentam a fração de aglomerados durante o processo.

Comparando os dois polímeros avaliados no processo de recobrimento, pode-se dizer que o Opadry®II favoreceu o aumento da eficiência, mesmo sendo utilizado em uma concentração na suspensão de revestimento muito superior ao Opadry®, isto porque, a suspensão polimérica contendo Opadry®II apresenta viscosidade muito menor que a suspensão contendo Opadry®, como analisado no item 4.6.1, além de conter talco como agente surfactante, diminuindo a tensão superficial e promovendo a disseminação da suspensão sobre a superfície da partícula melhorando assim, sua molhabilidade. Além disso, o tempo de recobrimento com a suspensão polimérica contendo Opadry®II é significativamente menor quando comparado com o tempo de processo com a suspensão contendo Opadry® para o mesmo ganho de massa. Os valores de fração de aglomerados obtidos nos processos de recobrimento com Opadry®II e Opadry® foram semelhantes entre si, com exceção do Ensaio 1, e ligeiramente menores que os valores encontrados por ALBANEZ *et al* (2013).

4.7.3 Ganho de camada dos *pellets* no recobrimento

O ganho de camada foi calculado em cada ensaio de recobrimento para os dois polímeros avaliados, conforme descrito no item 3.8.2. Os valores obtidos estão apresentados na Tabela 4.14.

Os valores de ganho de massa nos processos de revestimento com suspensão polimérica contendo Opadry®II apresentaram-se semelhantes entre si, e, na maioria dos ensaios, superiores aos valores obtidos com a suspensão polimérica Opadry®, exceto no Ensaio 1, devido ao colapso do leito e interrupção do processo de recobrimento antes do tempo previsto. Os valores de ganho de massa no revestimento com Opadry®II superiores aos obtidos com Opadry® confirmam o melhor desempenho do polímero Opadry®II no processo no que diz respeito à eficiência e fração de aglomerados como discutido nos itens 4.7.1 e 4.7.2.

Tabela 4.14. Ganho de camada no processo de recobrimento com Opadry[®] e Opadry[®]II

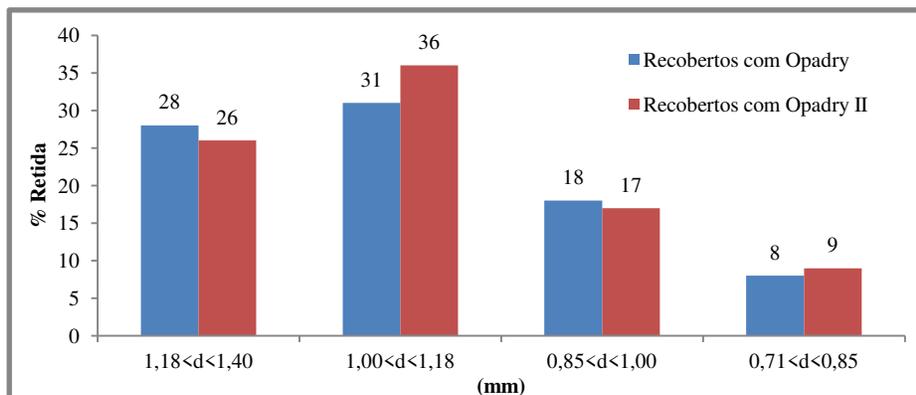
Ensaio	Opadry [®]	Opadry [®] II
	G_p (mg/cm ²)	G_p (mg/cm ²)
1	1,375	1,038
2	2,628	2,614
3	1,924	1,947
4	1,987	2,171
5(C)	2,159	2,382
6(C)	1,823	2,335
7(C)	1,868	2,188

4.8 Avaliação dos *pellets* recobertos

Os microgrânulos de nifedipino com matriz de liberação prolongada recobertos com Opadry[®] e Opadry[®]II foram avaliados quanto à granulometria, teor de ativo, perfil de dissolução *in vitro* e microscopia eletrônica de varredura. Os resultados obtidos nestas análises estão apresentados nesta seção.

4.8.1 Granulometria dos *pellets* recobertos

A distribuição granulométrica dos *pellets* recobertos com as duas suspensões poliméricas foi obtida em um conjunto de peneiras como descrito no item 3.7.5. A granulometria média dos *pellets* de nifedipino de liberação prolongada recobertos com os polímeros Opadry[®] e Opadry[®]II em todos os ensaios realizados pode ser vista na Figura 4.28.

Figura 4.28. Análise granulométrica dos *pellets* recobertos com Opadry® e Opadry®II

A distribuição granulométrica dos microgrânulos recobertos é apresentada apenas na faixa granulométrica utilizada para *pellets*, de 0,71 a 1,40 mm. Os microgrânulos recobertos com Opadry®II apresentaram 88% de seus *pellets* nesta faixa, enquanto que os *pellets* recobertos com Opadry® apresentaram 85% de seus microgrânulos nesta faixa. Apesar de os valores serem próximos, o processo de recobrimento com Opadry®II resultou em uma quantidade de microgrânulos recobertos, dentro da faixa de 0,71 a 1,40 mm, ligeiramente superior ao processo de recobrimento com Opadry®, confirmando a melhor eficiência do processo quando o recobrimento é realizado com Opadry®II.

4.8.2 Teor de nifedipino nos *pellets* recobertos

A porcentagem real de ativo presente nos *pellets* foi determinada segundo metodologia descrita no item 3.9. Na Tabela 4.15, pode ser visto o teor de ativo real presente nos *pellets* sem recobrimento e recobertos com os dois polímeros avaliados. Os valores dos teores de ativo teórico que os *pellets* deveriam ter de acordo com o ganho de massa real obtido nos processos de recobrimento, obtidos pelo balanço de massa, também estão apresentados na Tabela 4.15.

Os teores de ativo real obtido nos *pellets* recobertos são inferiores aos teores de ativo obtidos nos microgrânulos sem recobrimento, devido ao ganho de massa de polímero adquirido nos processos de recobrimento. Portanto, para *pellets* com teores de ativos obtidos nos ensaios 2 a 7(C) apresentados na Tabela 4.15, cápsulas preenchidas com os microgrânulos recobertos com os polímeros Opadry® e Opadry®II contendo de 20 a 60 mg de nifedipino, devem pesar de 90 a 270 mg.

Tabela 4.15. Teor de ativo real e teórico presente nos *pellets* de nifedipino

Ensaio	Opadry®		Opadry®II			
	Teor real	(%)	Teor teórico (%)	Teor real	(%)	Teor teórico (%)
1	23,52 ± 0,35		23,33	23,39 ± 0,24		23,47
2	22,64 ± 0,13		22,47	22,26 ± 0,43		22,30
3	22,81 ± 0,29		22,82	22,75 ± 0,13		22,76
4	22,06 ± 0,05		22,86	22,50 ± 0,23		22,72
5 (C)	22,15 ± 0,10		22,41	21,72 ± 0,30		22,33
6 (C)	22,63 ± 0,08		22,72	22,40 ± 0,19		22,42
7 (C)	22,72 ± 0,023		22,76	22,35 ± 0,24		22,15
Sem Recob.	24,55 ± 0,15		-----	24,56 ± 0,08		-----

A porcentagem real de ativo obtida nos *pellets* sem recobrimento é ligeiramente inferior aos 25% de ativo incorporado na mistura de pós no processo de peletização. Isto ocorre devido à incorporação da solução de methocel na etapa da granulação, reduzindo o teor de ativo na mistura final.

Os processos de recobrimento com menores valores de eficiência (Ensaio 1), tanto para *pellets* recobertos com Opadry® quanto para *pellets* recobertos com Opadry®II, apresentaram teores de ativo superiores aos microgrânulos recobertos nos outros ensaios, os quais apresentaram valores de eficiências de processos mais elevados. O Ensaio 1 foi conduzido com a temperatura no limite inferior (-1) e com a vazão de suspensão no limite superior (+1). A alta vazão de suspensão juntamente com baixa temperatura do ar de entrada no leito não permitiu que as gotículas aspergidas aderidas na superfície das partículas secassem instantaneamente, aumentando assim, a fração de aglomerados durante o processo. No caso da suspensão polimérica contendo Opadry®II, o ensaio teve até que ser interrompido, devido à alta aglomeração das partículas e colapso do leito.

Os valores de teor de ativo obtidos experimentalmente estão muito próximos dos valores teóricos calculados pelos balanços de massa em todos os ensaios realizados, como pode ser observado na Tabela 4.15, mostrando a eficácia da metodologia de determinação de ativo desenvolvida e descrita no item 3.9.

4.8.3 Testes de dissolução *in vitro* dos *pellets* recobertos

Os testes de dissolução *in vitro* dos microgrânulos recobertos seguiram metodologia apresentada no item 3.11. Os perfis de liberação de nifedipino obtidos nos testes de dissolução nos ensaios de recobrimento com Opadry®II estão apresentados na Figura 4.29.

Os *pellets* recobertos apresentaram perfil de liberação prolongada em todos os ensaios de recobrimento com Opadry®II, como pode ser visto na Figura 4.29. Além disso, os perfis de liberação obtidos nos *pellets* recobertos são muito próximos ao perfil de liberação de nifedipino obtido nos *pellets* sem recobrimento. Esse resultado era esperado, uma vez que o polímero Opadry®II confere perfil de liberação imediata, portanto, quando aplicado em uma matriz de liberação prolongada, não deveria alterar o perfil de liberação do ativo.

Os perfis de liberação de nifedipino obtidos nos testes de dissolução nos ensaios de recobrimento com Opadry® estão apresentados na Figura 4.30.

Assim como nos *pellets* recobertos com Opadry®II, os *pellets* recobertos com Opadry® apresentaram perfil de liberação prolongada em todos os ensaios de recobrimento, como pode ser visto na Figura 4.30. Os perfis de liberação obtidos nos *pellets* recobertos são semelhantes ao perfil de liberação de nifedipino obtido nos *pellets* sem recobrimento e recobertos com Opadry®II, além disso, estão dentro dos parâmetros estabelecidos pela farmacopeia americana (Tabela 2.2).

Figura 4.29. Perfis de liberação de nifedipino em *pellets* recobertos com Opadry®II e em *pellets* sem recobrimento

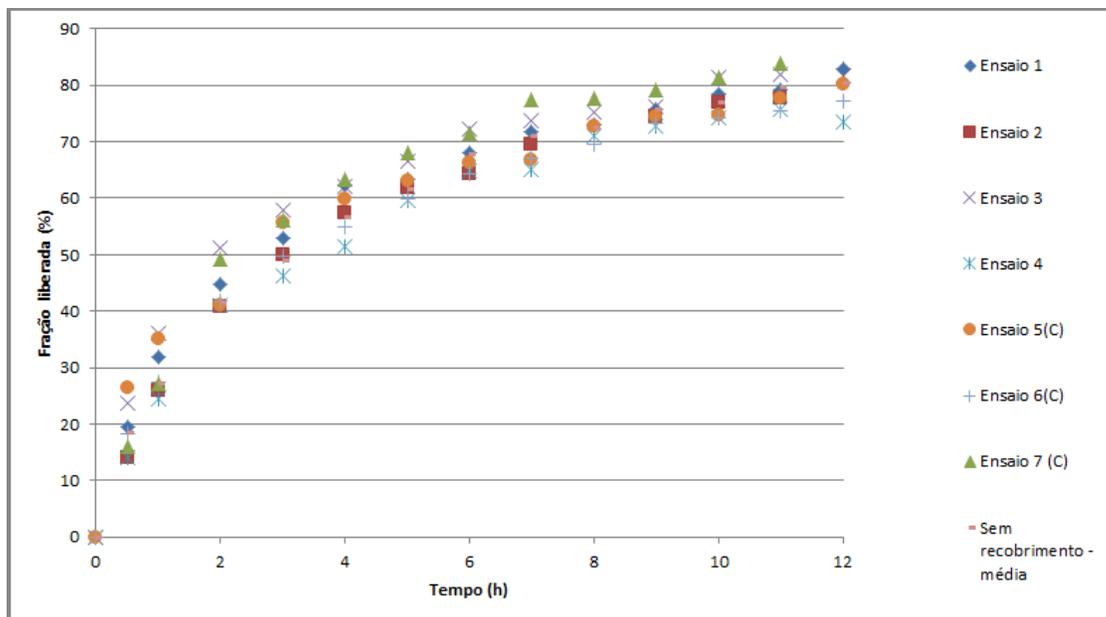
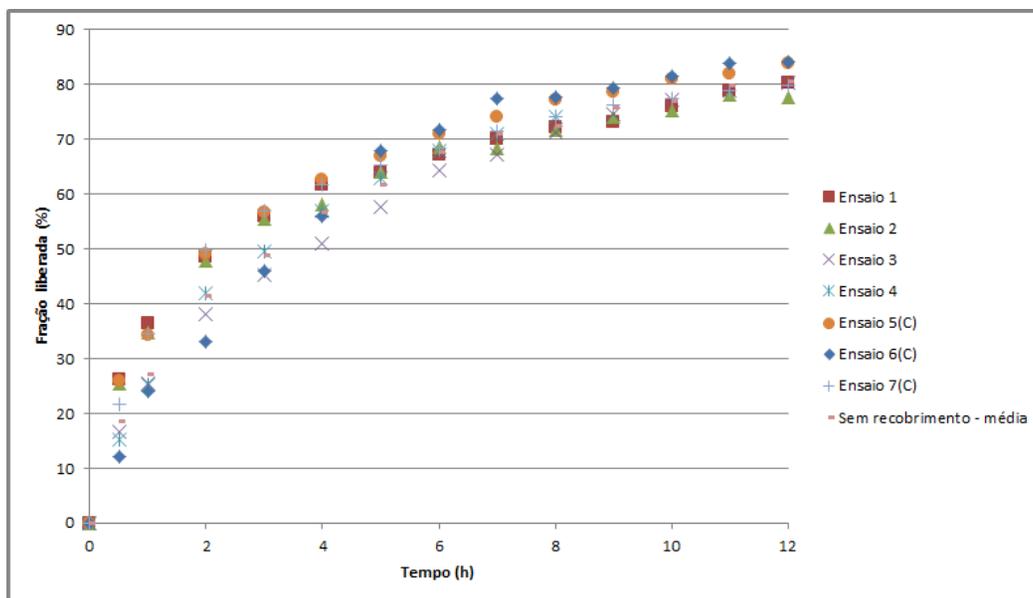


Figura 4.30. Perfis de liberação de nifedipino em *pellets* recobertos com Opadry® e em *pellets* sem recobrimento



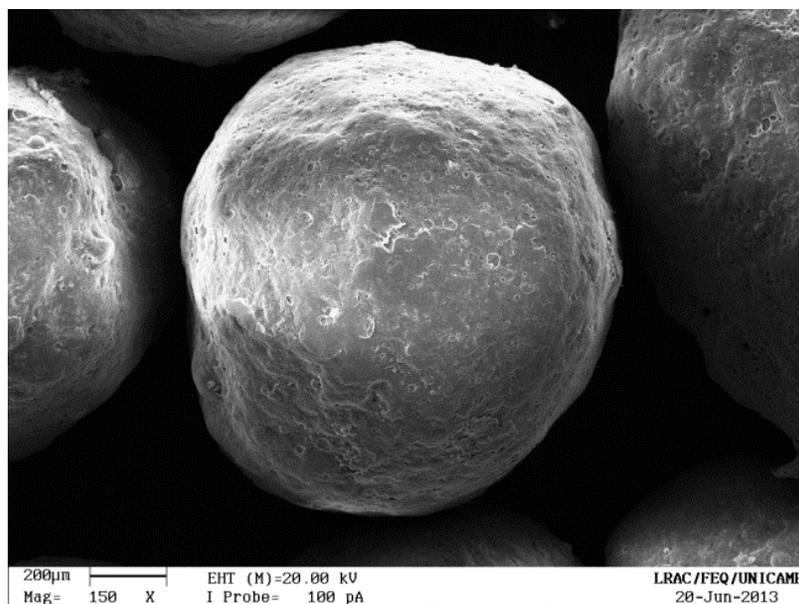
4.8.4 Microscopia eletrônica de varredura dos *pellets* recobertos

A análise de imagem dos microgrânulos de nifedipino de liberação modificada recobertos com Opadry®II e Opadry®, obtidos nos Ensaio 5(C) de cada polímero, foi realizada como descrito no item 3.7.2 e os resultados estão apresentados na Figura 4.31. As imagens foram ampliadas 45x, 150x e 1500x.

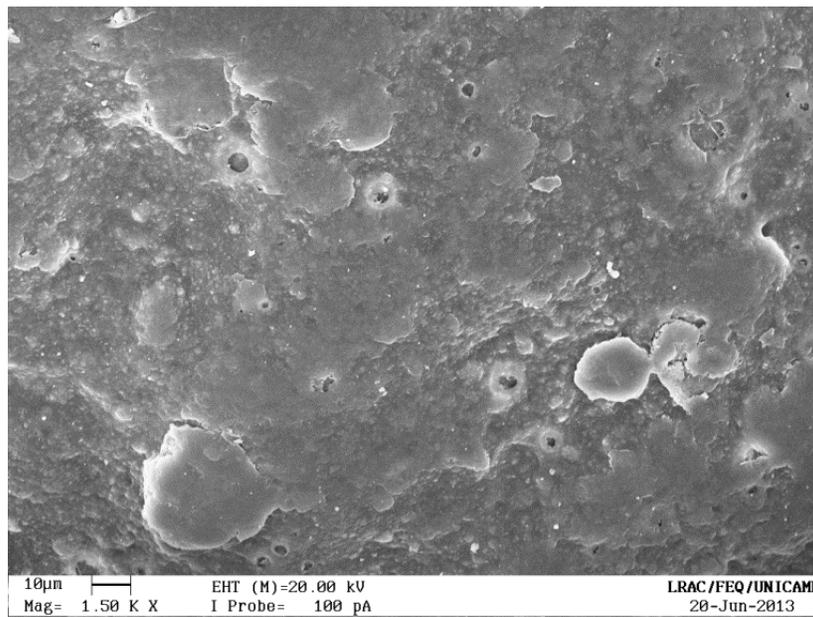
Os *pellets* recobertos com os polímeros Opadry®II e Opadry® apresentaram uma superfície mais lisa e uniforme (Figura 4.31(b) e Figura 4.32(b)) e não irregular e rugosa como a superfície observada nos *pellets* não recobertos (Figura 4.14 (d)).

Os *pellets* recobertos com Opadry®II, Figura 4.31(a), parecem apresentar uma superfície tão lisa e uniforme quanto os *pellets* recobertos com Opadry®, Figura 4.32(a).

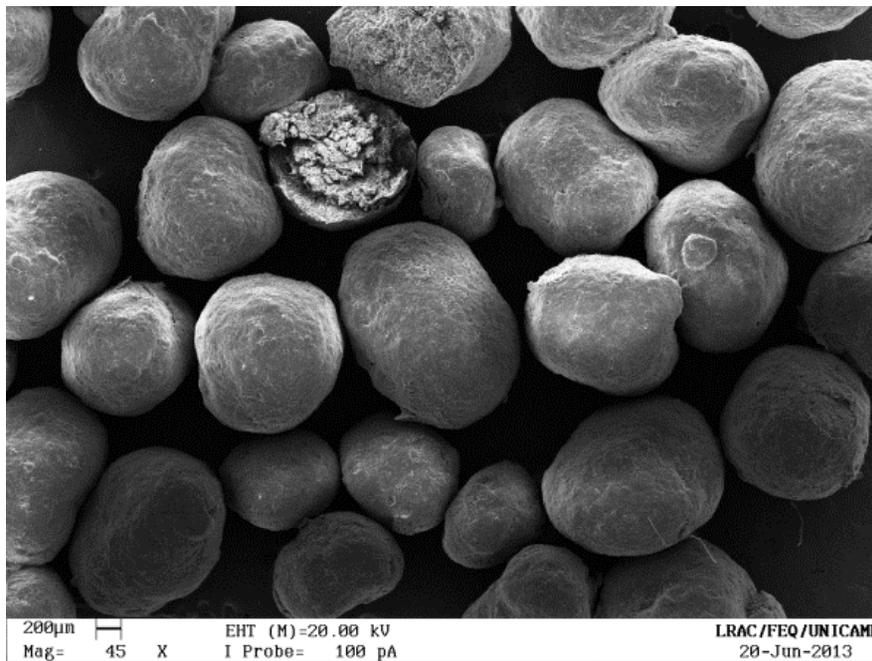
Figura 4.31. Microscopia eletrônica de varredura de *pellets* de nifedipino recobertos com Opadry®II



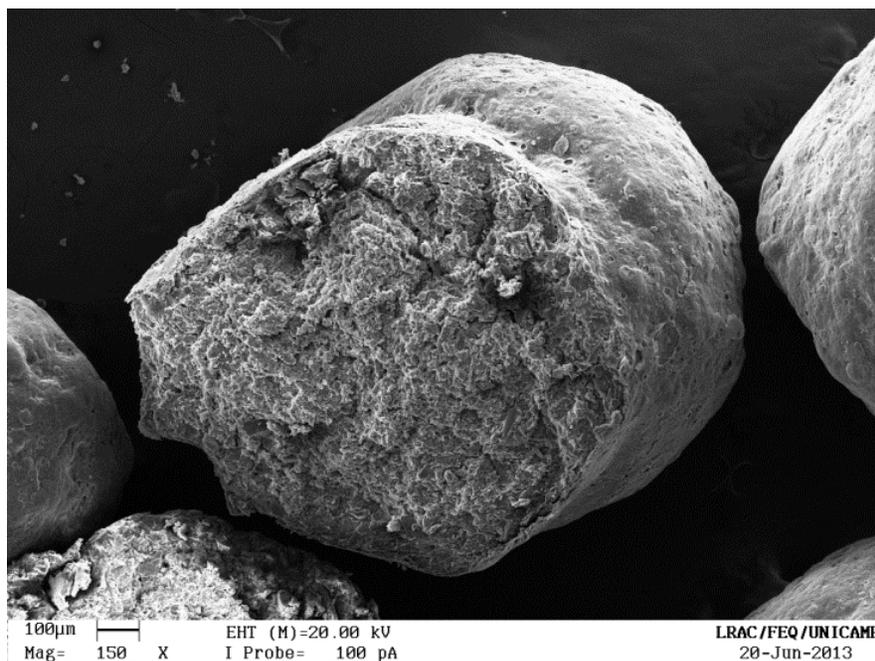
(a)



(b)

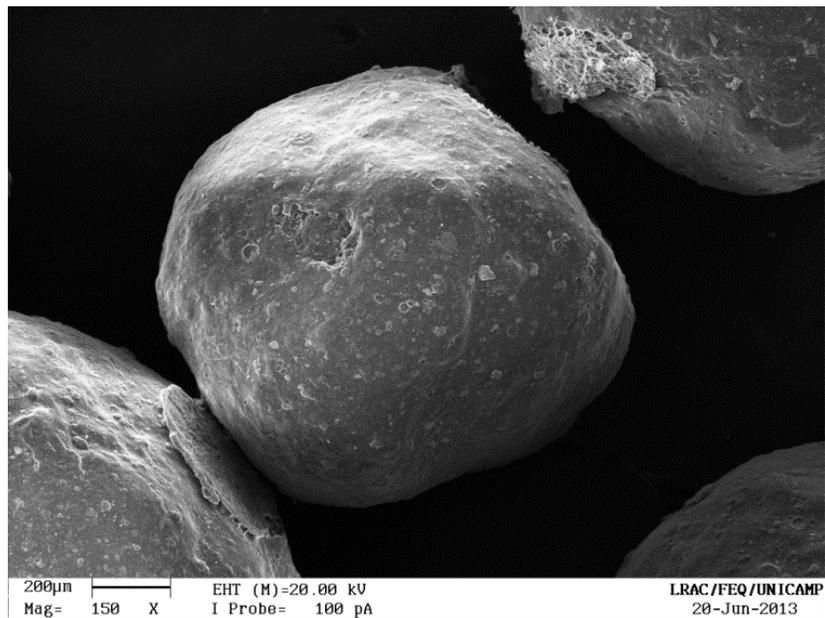


(c)

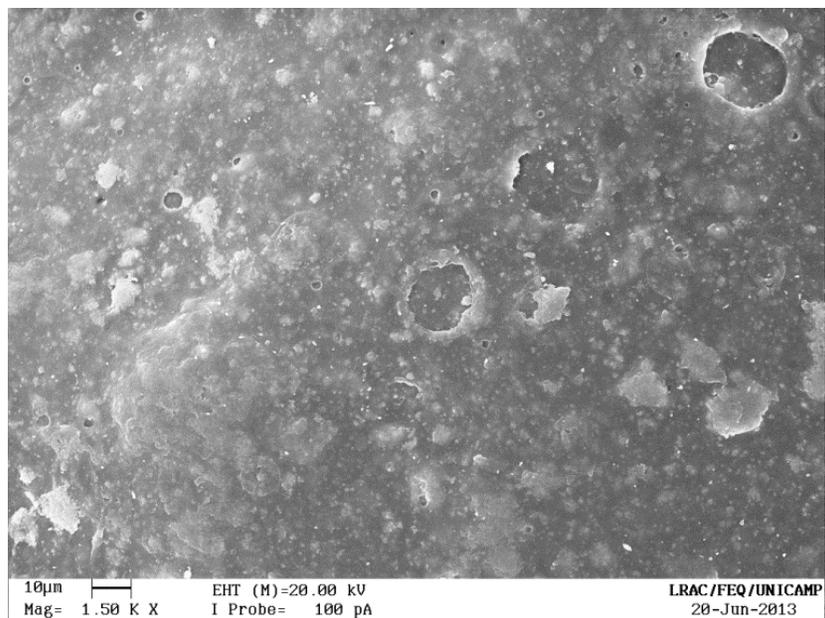


(d)

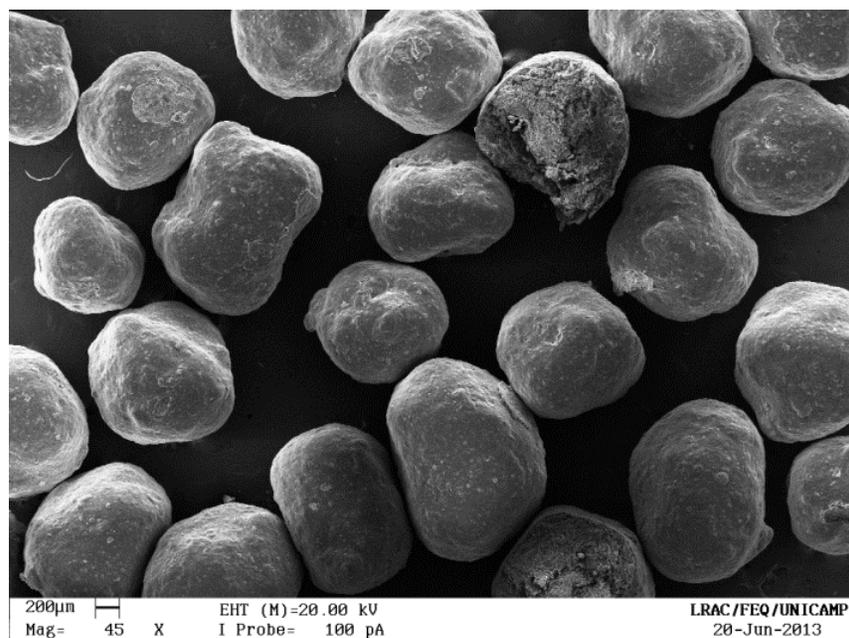
As Figura 4.31 (d) e Figura 4.32 (d) apresentam um dos microgrânulos cortados ao meio. É possível observar que, assim como na superfície do microgrânulo sem recobrimento, o interior dos *pellets* apresenta irregularidades e espaços vazios. A presença de poros maiores é devida à incorporação da lactose monohidratada na formulação dos microgrânulos e à presença do desintegrante croscarmelose sódica, responsável por provocar o intumescimento do microgrânulo. A incorporação desses excipientes na formulação dos microgrânulos foi fundamental para conferir ao *pellet* um perfil de liberação prolongado.

Figura 4.32. Microscopia eletrônica de varredura de *pellets* de nifedipino recobertos com Opadry®

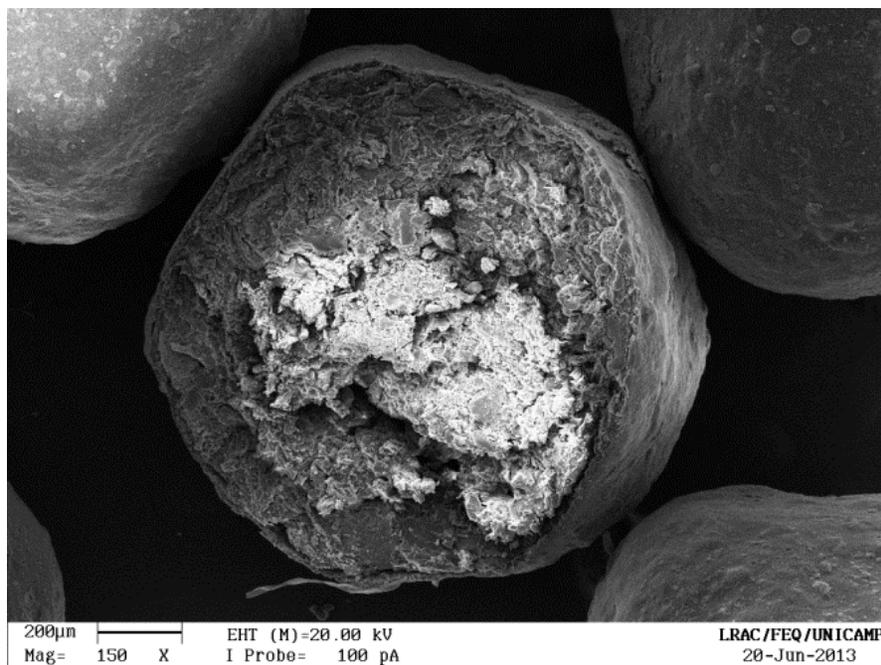
(a)



(b)



(c)



(d)

Os aglomerados observados nas micrografias dos *pellets* sem recobrimento (Figura 4.14 (b)) já não aparecem nas micrografias dos *pellets* recobertos, tanto com Opadry®II como com Opadry® (Figura 4.31(c) e Figura 4.32(c)).

4.9 Avaliação dos testes de estabilidade acelerada

Os testes de estabilidade acelerada (40°C – 75% Hr) foram realizados como descrito no item 3.10. Nas Figura 4.33 e Figura 4.34 podem ser vistos os perfis de dissolução dos *pellets* com e sem recobrimento durante os 180 dias de estudo. Tanto os *pellets* recobertos com os dois polímeros quanto os sem recobrimento permaneceram estáveis. A quantidade de ativo liberada nos 30, 60, 90 e 180 dias foi muito próxima à quantidade liberada no início (0 dia), já discutida no item 4.8.3. Esses resultados indicam que durante esse período de 180 dias, não ocorreu degradação física e química na matriz do microgrânulo suficiente para modificar o perfil de dissolução do ativo (ALLEN JR *et al.*, 2005).

Figura 4.33. Perfis de dissolução dos pellets de nifedipino sem recobrimento obtidos no estudo de estabilidade acelerada

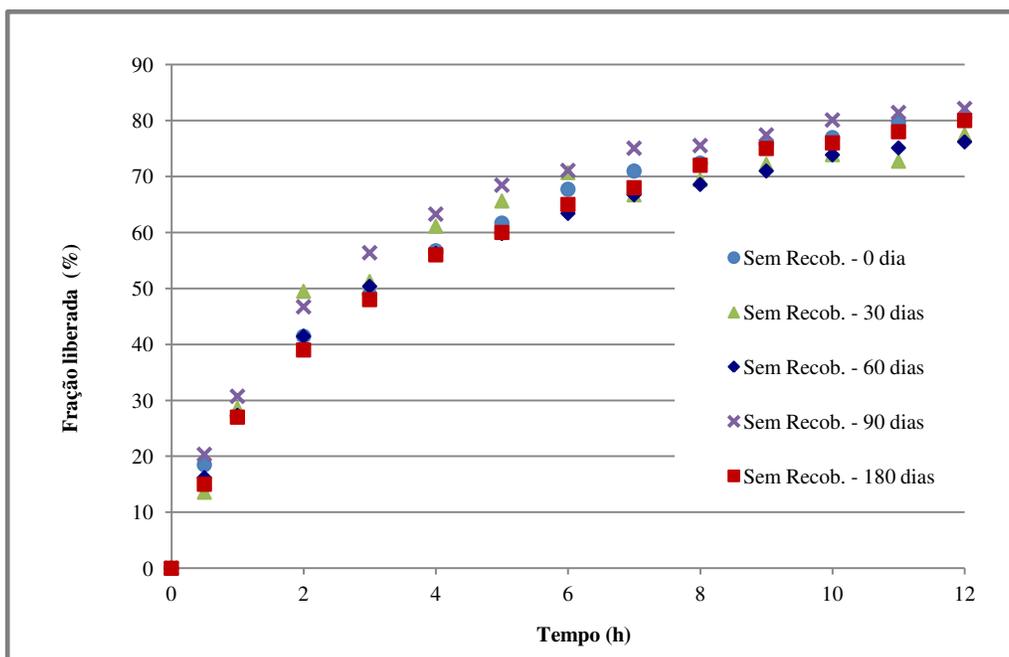


Figura 4.34. Perfis de dissolução dos *pellets* de nifedipino recobertos com Opadry® II obtidos no estudo de estabilidade acelerada

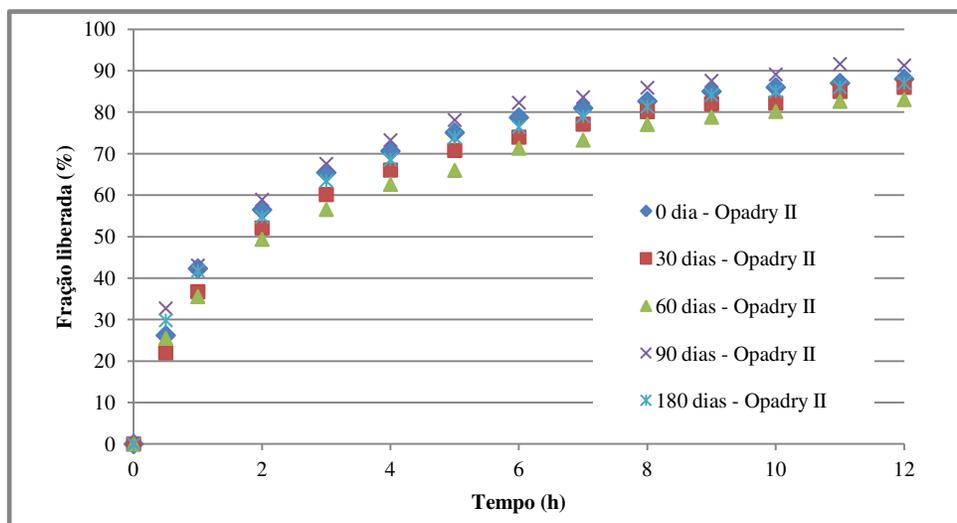
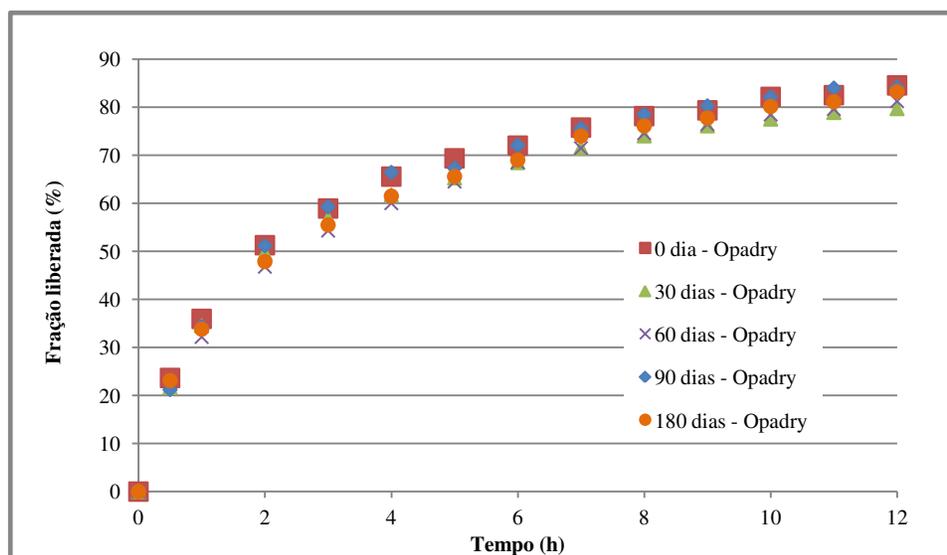


Figura 4.35. Perfis de dissolução dos *pellets* de nifedipino recobertos com Opadry® obtidos no estudo de estabilidade acelerada



Os teores de ativo nos *pellets* foram determinados durante todo o período de estudo da estabilidade e podem ser vistos na Tabela 4.16. A quantidade de ativo presente nos microgrânulos manteve-se constante tanto nos *pellets* sem recobrimento quanto nos *pellets* recobertos.

Visualmente, os microgrânulos submetidos ao teste de estabilidade acelerada não apresentaram alteração na cor, nem mesmo os microgrânulos que não receberam revestimento.

No que diz respeito à estabilidade acelerada, 40°C e 75% Hr, os *pellets* de nifedipino com e sem recobrimento apresentaram-se estáveis. Portanto, os *pellets* devem ser submetidos à estabilidade em longo prazo, 24 meses, para que seja possível comprovar a estabilidade e prever prazo de validade do microgrânulo.

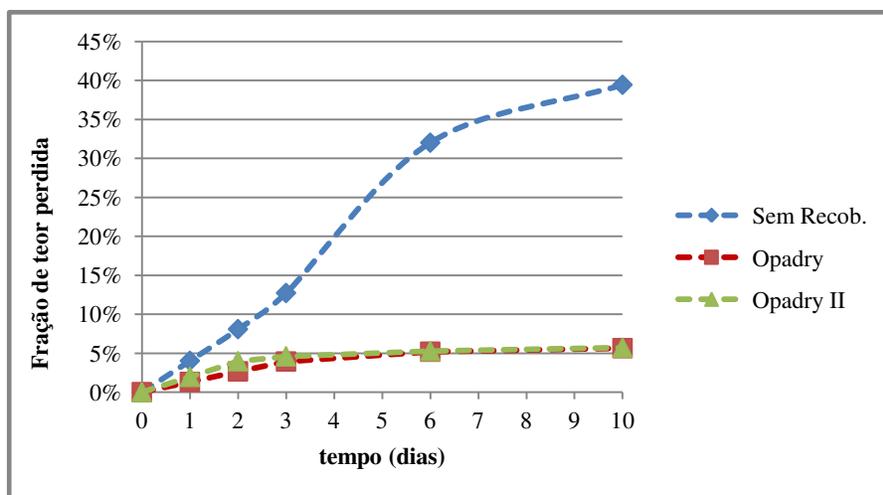
Como o nifedipino é um ativo que degrada na presença de qualquer tipo de luz, como descrito no item 2.5, os microgrânulos com e sem revestimento foram submetidos também à exposição da luz do dia e luz fluorescente do laboratório. Os teores de ativo obtidos neste estudo estão apresentados na Tabela 4.17. Nos *pellets* sem recobrimento, o nifedipino degradou com uma velocidade muito mais rápida do que nos *pellets* recobertos com as duas suspensões poliméricas, sendo que após 10 dias de exposição à luz os microgrânulos recobertos apresentaram apenas cerca de 5% da fração perdida de teor enquanto que os *pellets* sem revestimento tiveram 40% da fração de teor de nifedipino perdida. A Figura 4.36 mostra a fração perdida do teor de ativo nos microgrânulos com e sem revestimento durante os 10 dias de exposição à luz.

Tabela 4.16. Teores de nifedipino presentes nos *pellets* recobertos e sem recobrimento durante o estudo da estabilidade (40°C – 75% Hr)

Teor de nifedipino nos <i>pellets</i> (%)			
Período (dias)	Sem Recob	Opadry® II	Opadry®
0	24,55 ± 0,15	21,72 ± 0,30	22,15 ± 0,10
30	24,52 ± 0,06	21,75 ± 0,45	22,45 ± 0,19
60	24,60 ± 0,44	21,74 ± 0,05	22,10 ± 0,38
90	24,61 ± 0,17	21,76 ± 0,24	22,40 ± 0,25
180	24,58 ± 0,19	21,71 ± 0,06	22,38 ± 0,16

Tabela 4.17. Teores de nifedipino presentes nos *pellets* recobertos e sem recobrimento durante o estudo da estabilidade à exposição da luz

Período (dias)	Teor de nifedipino nos <i>pellets</i> (%)		
	Sem Recob	Opadry® II	Opadry®
0	24,37 ± 0,15	22,43 ± 0,30	22,15 ± 0,10
1	23,39 ± 0,24	21,99 ± 0,25	22,86 ± 0,25
2	22,40 ± 0,46	21,54 ± 0,08	21,56 ± 0,18
3	21,20 ± 0,39	21,40 ± 0,15	21,28 ± 0,27
6	16,57 ± 0,18	21,25 ± 0,19	21,00 ± 0,35
10	14,76 ± 0,14	21,15 ± 0,21	20,90 ± 0,18

Figura 4.36. Fração de teor de nifedipino perdida nos *pellets* no estudo da estabilidade à exposição de luz

Apenas os perfis de dissolução dos microgrânulos revestidos submetidos à exposição de luz permaneceram inalterados, indicando que, apesar da ligeira perda de teor, a matriz dos microgrânulos revestidos não sofreu alterações físicas de forma a alterar o perfil de dissolução do *pellet*, como pode ser visto na Figura 4.37.

Os perfis de dissolução dos *pellets* sem recobrimento apresentaram-se estáveis apenas durante os três primeiros dias de exposição à luz, nos quais a perda do teor de nifedipino foi pequena. A partir do sexto dia, a fração de nifedipino liberada nos microgrânulos sem revestimento aumentou, no décimo dia de exposição à luz, cerca de

90% do ativo já havia sido liberado em apenas 4 horas de dissolução, alterando o perfil de dissolução obtido originalmente (Figura 4.38). Além disso, a mudança na coloração dos microgrânulos pôde ser observada visualmente a partir do 4º dia de exposição à luz. Estes resultados corroboram com o teor de ativo obtido experimentalmente nos *pellets* durante os 10 dias de exposição à luz (Tabela 4.17), uma vez que, no sexto e décimo dia de análise, os *pellets* sem revestimento haviam perdido mais de 30% da fração de teor de nifedipino.

Figura 4.37. Perfis de dissolução dos *pellets* revestidos obtidos no estudo da estabilidade à exposição da luz

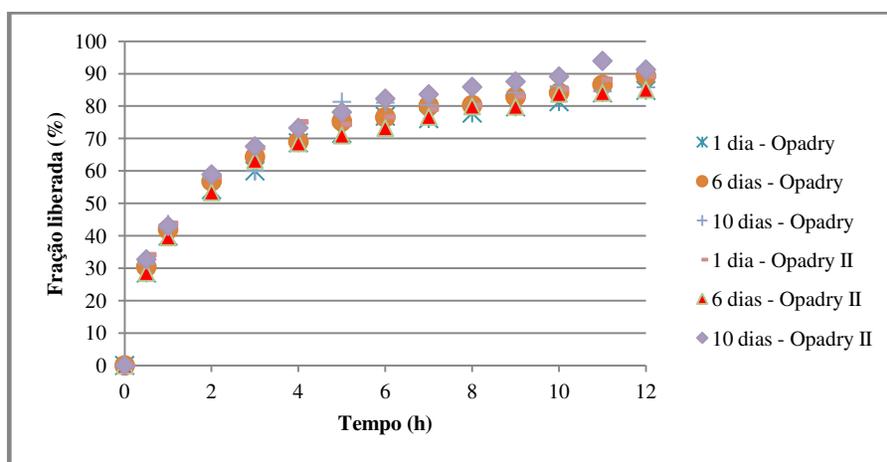
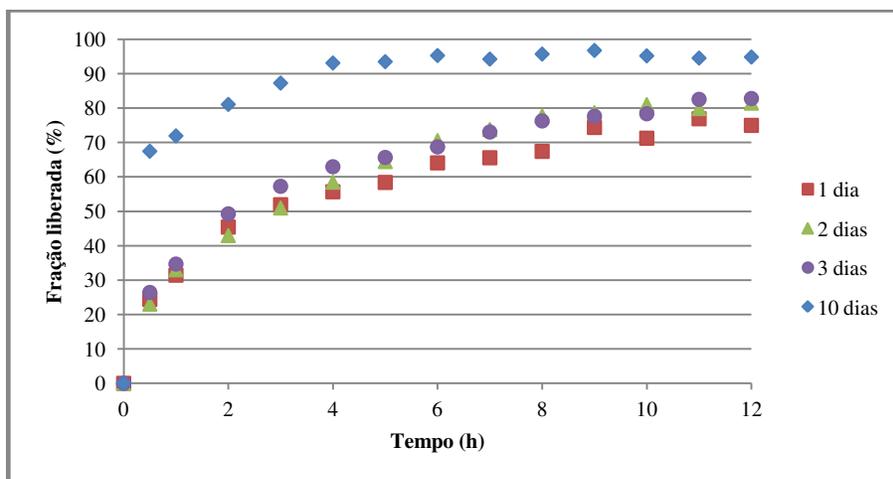


Figura 4.38. Perfis de dissolução dos *pellets* sem revestimento obtidos no estudo da estabilidade à exposição da luz



Os *pellets* recobertos apresentaram perda do teor de ativo de aproximadamente 5% no terceiro dia de exposição à luz (Figura 4.36) e, posteriormente, não houve mais perda significativa. Já os *pellets* sem recobrimento apresentaram perda do teor de ativo crescente desde o início do estudo da estabilidade. No terceiro dia de exposição à luz os microgrânulos sem recobrimento apresentaram cerca de 13% de perda do teor, mais de 30% de perda no 6º dia e cerca de 40% no 10º dia. Visualmente, apenas os microgrânulos sem recobrimento apresentaram alteração na coloração a partir do 4º dia, indicando alterações químicas na matriz dos *pellets*. Portanto, o recobrimento dos microgrânulos de nifedipino com matriz de liberação prolongada é indicado para protegê-los da luz, evitando a degradação do ativo e a alteração no perfil de dissolução. Além disso, é recomendável a embalagem âmbar, uma vez que os *pellets* recobertos, tanto com Opadry® quanto com Opadry®II, apresentaram 5% de perda do ativo durante os testes de estabilidade à exposição de luz.

5 Conclusões

O desintegrante croscarmelose sódica em *pellets* de nifedipino à base de celulose microcristalina influencia positivamente a taxa de dissolução, acelerando o perfil de liberação da droga. Com teores de croscarmelose acima de 22%, conseguiu-se liberação total do ativo em até 12 horas. A presença da croscarmelose sódica promove um aumento na porosidade dos *pellets*, que, ao entrar em contato com o meio de dissolução, aumenta a taxa de dissolução da droga. Os perfis de liberação obtidos quando o teor de croscarmelose utilizado foi superior a 22%, foi superior aos de outros trabalhos que fizeram uso de dispersões sólidas ou de partículas micronizadas do ativo. A liberação do ativo em *pellets* à base de MCC retarda a liberação do ativo quando comparada com a liberação em *pellets* à base de lactose, para uma mesma quantidade de desintegrante.

A distribuição granulométrica e o tamanho das partículas de nifedipino incorporado na formulação dos microgrânulos influenciaram a velocidade da liberação do ativo no meio de dissolução *in vitro*. A liberação do ativo se apresentou mais lenta quando partículas de nifedipino com granulometria maior foi utilizada na formulação dos *pellets*.

O perfil de liberação do ativo em *pellets* à base de celulose microcristalina foi controlado variando-se a proporção celulose microcristalina : croscarmelose sódica : lactose moohidratada na formulação dos *pellets*, juntamente com a utilização de polímeros controladores da liberação incorporados na matriz dos microgrânulos. *Pellets* de nifedipino com matriz de liberação prolongada apresentaram valores de fração de ativo liberada muito próximos aos valores descritos na Farmacopeia Americana USP XXXII para comprimidos de nifedipino de liberação prolongada.

Os *pellets* de nifedipino de liberação prolongada são classificados como categoria D de Geldart e a vazão de ar utilizada nos processos de recobrimento foi 1,15 vezes superior a vazão de mínima fluidização determinada experimentalmente.

A faixa granulométrica de *pellets* de liberação prolongada utilizados nos processos de recobrimento, de 0,71 a 1,40 mm, corresponde a 84% dos microgrânulos obtidos no processo de peletização por extrusão-esferonização. A análise granulométrica dos *pellets* recobertos indicou que 88% dos microgrânulos revestidos apresentaram granulometria entre 0,71 e 1,40 mm.

O teor de ativo obtido nos *pellets* recobertos é menor que o teor obtido nos *pellets* sem recobrimento devido ao ganho de massa de polímero adquirido nos processos de recobrimento, além de estar muito próximo ao valor teórico calculado pelo balanço de massa em cada ensaio de recobrimento.

O estudo da reologia das suspensões poliméricas utilizadas nos processos de recobrimento apontou que as suspensões se comportam como o modelo proposto por Isaac Newton, portanto são classificadas como fluidos newtonianos. A viscosidade dinâmica da suspensão polimérica Opadry® é praticamente o dobro da viscosidade da suspensão polimérica Opadry®II, e, além disso, a viscosidade cinemática da suspensão polimérica Opadry® é superior à viscosidade cinemática da suspensão Opadry®II. Portanto, o recobrimento realizado com Opadry®II proporciona tamanho de gotículas de suspensão mais adequados e uniformes, melhorando o desempenho do processo, quando comparado com a suspensão polimérica Opadry®.

Os valores de eficiência no estudo do processo se mostraram mais elevados quando o processo de recobrimento foi realizado com a suspensão polimérica Opadry®II, chegando a atingir 98%. Os valores de fração de aglomerados obtidos com as duas suspensões poliméricas mostraram-se semelhantes entre si, exceto para a condição de menor temperatura e maior vazão de suspensão.

A análise estatística do estudo do processo de recobrimento com as suspensões poliméricas contendo Opadry®II e Opadry® mostrou que a variável temperatura do ar e a interação entre as variáveis temperatura do ar e vazão de suspensão influenciaram significativamente a eficiência do processo de recobrimento. A variável que mais influenciou a eficiência do processo foi a temperatura do ar. O recobrimento realizado com temperaturas e vazões mais elevadas resultou em uma melhor eficiência do processo, sendo que com o polímero Opadry®II, a eficiência foi muito próxima de 100%.

A variável vazão de suspensão foi a única que influenciou significativamente a fração de aglomerados, quando os *pellets* foram recobertos com a suspensão polimérica Opadry®II. O efeito positivo desse fator indicou que valores de vazão de suspensão mais elevados resultam em maior fração de aglomerados, o que, no processo de recobrimento é indesejável.

No recobrimento realizado com a suspensão polimérica contendo Opadry®, além da variável vazão de suspensão, a variável temperatura do ar de entrada também influenciou significativamente a fração de aglomerados. O efeito negativo da temperatura indicou que o recobrimento realizado com valores menores de temperatura do ar resulta em valores maiores de fração de aglomerados. Além disso, a variável vazão de suspensão também influenciou significativamente a fração de aglomerados, seu efeito positivo indicou que valores de vazão de suspensão mais elevados resultam em maior fração de aglomerados, assim como observado também para o recobrimento com a suspensão polimérica contendo Opadry®II.

A análise de variância realizada com os resultados obtidos nos dois planejamentos experimentais, juntamente com os gráficos dos valores preditos versus observados permitiram afirmar que os modelos lineares propostos são preditivos. As equações das superfícies de respostas foram obtidas em variáveis codificadas.

Os *pellets* recobertos apresentaram perfis de dissolução semelhantes aos *pellets* sem recobrimento em todos os ensaios realizados, tanto com o Opadry® quanto com Opadry®II. Esse resultado era esperado, uma vez que os polímeros utilizados nas suspensões poliméricas são de liberação imediata e foram aplicados em microgrânulos de nifedipino de liberação prolongada. Portanto, pode-se afirmar que os polímeros Opadry® e Opadry®II não modificaram o perfil de dissolução presente na matriz do *pellet* sem recobrimento.

As análises de imagem dos microgrânulos recobertos com as duas suspensões poliméricas, realizadas no MEV, apresentaram superfícies mais lisas e uniformes, diferentemente dos *pellets* sem recobrimento, os quais apresentaram superfícies rugosas e irregulares.

Nos testes de estabilidade (40°C e 75% Hr), os *pellets* com e sem recobrimento mostraram-se estáveis quanto ao teor de ativo, perfil de dissolução e aspectos visuais.

Entretanto, quando submetidos à exposição direta da luz do dia e fluorescente, os *pellets* recobertos perderam apenas 5% do teor, enquanto que os sem recobrimento perderam mais de 40%, mostrando a eficácia do recobrimento nos pellets de nifedipino com matriz de liberação prolongada.

Pellets de nifedipino com matriz de liberação prolongada não são produzidos por nenhum laboratório no Brasil até o momento. A única indústria farmacêutica que produz forma farmacêutica de nifedipino com liberação prolongada é a Bayer, mas em forma de comprimidos. Portanto, este estudo possibilitou o desenvolvimento de uma forma farmacêutica que ainda não existe no Brasil devido ao perfil de liberação prolongada em *pellets* ser muito difícil de obter, além disso, os *pellets* de nifedipino desenvolvidos neste trabalho possibilitarão uma administração oral de no máximo duas vezes ao dia, reduzindo assim a frequência de sua administração quando comparado com formas farmacêuticas de liberação imediata.

6 Sugestões para trabalhos futuros

Apesar de os resultados obtidos no presente estudo serem relevantes para a indústria farmacêutica, muitas pesquisas ainda precisam ser realizadas. Ainda com relação ao princípio ativo nifedipino, propõe-se:

- a. Desenvolvimento de *pellets* de nifedipino de liberação imediata, uma vez que, a maioria dos laboratórios brasileiros produzem comprimidos de nifedipino de liberação imediata, muito provavelmente, devido ao menor custo quando comparado com os de liberação modificada (cerca de duas vezes menor que o de liberação entérica e 10 vezes menor que o de liberação prolongada).
- b. Desenvolvimento de *pellets* de nifedipino de liberação entérica, uma vez que, além de a maioria dos laboratórios brasileiros produzir comprimidos de nifedipino de liberação entérica, seu custo é aproximadamente cinco vezes menor que os comprimidos de liberação prolongada. Neste caso, é necessário o recobrimento do microgrânulo com polímeros de liberação gastrorresistente.
- c. Estudar a influência das diferentes granulometrias de partículas de nifedipino no perfil de liberação do ativo. Propor operações unitárias que reduzem o tamanho de partículas, como a homogeneização e micronização.
- d. Estudar a influência do tipo de secagem, no processo de peletização, no perfil de dissolução do *pellet* de nifedipino de matriz de liberação prolongada. No presente estudo, os *pellets* foram secos em estufa de circulação de ar forçada, a secagem poderia ser feita no próprio leito fluidizado e em um secador de bandejas, por exemplo.

- e. Estudar a influência da variável pressão de atomização na eficiência do processo de recobrimento e na fração de aglomerados, que neste trabalho foi mantida fixa.

Como continuidade do estudo de ativos pouco solúveis em água, propõe-se:

- a. Desenvolvimento de *pellets* de ativos pouco solúveis, pelo processo de extrusão-esferonização, com perfil de liberação imediata;
- b. Desenvolvimento de *pellets* de ativos pouco solúveis, pelo processo de extrusão-esferonização, com perfil de liberação prolongada próximo aos parâmetros farmacopeicos existentes;
- c. Desenvolvimento de *pellets* de ativos pouco solúveis, pelo processo de extrusão-esferonização, com perfil de liberação gastrorresistente próximo aos parâmetros farmacopeicos existentes.
- d. Estudar a estabilidade dos *pellets* desenvolvidos.

7 Referências Bibliográficas

ALBANEZ, R., *Recobrimento gastrorresistente de pellets de diclofenaco de sódio em leito fluidizado tipo Wurster*. Faculdade de Engenharia Química, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2012. 140 p. Dissertação de Mestrado.

ALBANEZ, R., NITZ, M., TARANTO O.P. Enteric coating process of diclofenac sodium pellets in a fluid bed coater with a Wurster insert: Influence of process variables on coating performance and release profile. *Advanced Powder Technology*, v.24, p. 659-666, 2013.

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.

ANAL AK. *Controlled-Release Dosage Forms*. In: Gad, SC, *Pharmaceutical Manufacturing Handbook*: Wiley-Interscience, New Jersey, 2008, 1370 p.

BAERT, L., REMON, J. P. Influence of amount of granulation liquid on the drug release rate from pellets made by extrusion-spheronisation. *Int. J. Pharm*, v.95, p.135-141, 1993.

BECHGAARD, H., HAGERMANN, N. G. Controlled-release multi-units and single unit doses. A literature review. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, v.4, p. 53-67, 1978.

CALDWELL, H.C., ROSEN, E. New air suspension apparatus for coating discrete solids. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, v.53, p. 1387-1391, 1964.

CAMPBELL, R.J., SACKETT G.L. *Film Coating*. In: *Coating – Drug Manufacturing Technology Series*. USA: Interpharm CRC, 1999, 348 p.

CHIEN, Y.W. Novel drug delivery system: Fundamentals, Development concept. *Biomedical Assessments*. 1 st edition. Marcel Dekker Inc, 2001, p. 126-132.

CONINE, J. W., HADLEY, H. R. Preparation of small solid pharmaceutical spheres. *Drug Cosmet.Ind*, v.106, p. 38-41, 1970.

COUDERC, J.-P. *Incipient fluidization and particulate systems*. In: DAVISON, J. F., CLIFT, R., HARRISON, D. Fluidization. 2ed. London: Academic Press, 1985, cap.1, p. 1-41.

DE CASTRO, W.V., PIRES, M.A.S., OLIVEIRA, M.A., VIANNA-SOARES, C.D., NUNAN, E.A., PIANETTI, G.A., MOREIRA-CAMPOS, L.M., MERTENS-TALCOTT,S.U., DERENDORF H. The influence of formulation on the dissolution profile of diclofenac sodium tablets. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, v. 32, p.1103-1109, 2006.

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.

DIETRICH, R. Food technology transfers to pellet production. *Manuf. Chem*, v.60, p. 29-33, 1989.

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.

EMARA, L. H., BADR, R. M., ELBARY, A. A. Improving the dissolution and bioavailability of nifedipine using solid dispersions and solubilizers. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, v. 28, p. 795-807, 2002.

ESKILSON, C. Controlled release by microencapsulation. *Manuf. Chem*, v.56, p. 33-39, 1985.

FIELDEN, K. E., NEWTON, J. M., ROWE, R. C. The influence of moisture content on spheronization of extrudate processed by a ram extruder. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 97, p. 79 – 92, 1993.

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.

FRIEDRICH, H., NADA, A., BODMEIER, R. Solid state and dissolution rate characterization of co-ground mixtures of nifedipine and hydrophilic carriers. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, v. 31, p. 719-728, 2005.

FUKUMOTO, T. *The 11th Symposium on Particulate Preparations and Designs*, p. 1-6. 1994.

GANDI R; KAUL C.L., PANCHAGNULA R. Extrusion and spheronization in the development of oral controlled-release dosage forms. *Pharm Sci Technol Today*, v. 2, p. 160-170, 1999.

GAZZANIGA, A., SANGALLI, M. E., BRUNI, G., ZEMA, L., VECCHIO, C., GIORDANO, F. The use of β -cyclodextrin as a pelletization agent in the extrusion/spheronization process. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, v. 24, p. 869-873, 1998.

GELDART, D. *Gas fluidization technology*, John Wiley & Sons, Inc. New York, 1986.

GHEBRE-SELLASSIE, I. Pellets: A general overview. *Pharmaceutical Pelletization Technology*. Marcel Dekker Inc. New York and Basel, 1989, p. 1-13.

GIUDICE, V. *Controlled release nifedipine preparation*. US Patent nº WO 86/01717, 1985.

HAMDANI, J., MOËS, A.J., AMIGHI, K. Development and evaluation of prolonged release pellets obtained by the melt pelletization process. *Int J Pharm*, v. 245, p.167-177, 2002.

HICKS, D. C., FREESE, H. L. *Extrusion and spheronizing equipment. Pharmaceutical Pelletization Technology*. New York. Basel:Marcel Dekker Inc. 1989. p.71-100.

HUANG, J., WIGENT, R. J., SCHWARTZ, J. B. Nifedipine molecular dispersion in microparticles of ammonio methacrylate copolymer and ethylcellulose binary blends for controlled drug delivery: effect of matrix composition. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, v. 32, p. 1185-1197, 2006.

KLEINBACH, E. E., RIEDE, T. H. Coating of solids. *Chemical Engineering and Processing*, v. 34, p. 329-337, 1995.

KRÄMER, J., BLUME, H. Biopharmaceutical Aspects of Multiparticulates. In: GHEBRESELLASSIE, I. *Drugs and the Pharmaceutical Sciences*, v. 65: Multiparticulate Oral Drug Delivery, 490 p., Marcel Dekker, USA, 1994.

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.

KUMAR, M. N. V., KUMAR, N. Polymeric controlled drug delivery systems: perspective issues and opportunities. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, v. 27, p. 1-30, 2001.

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

KUSHAARI, K., PANDEY, P., TURTON, Y. Monte Carlo simulations to determine coating uniformity in a Wurster fluidized bed coating process. *Powder Technol*, v. 166, p. 81-90, 2006.

LACHMAN, L., LIEBERMAN, H. A., KANIG, J. L. *Teoria e prática na indústria farmacêutica*. Trad. de João F. Pinto, Ana Isabel Fernandes. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2001, v. 2.

LIN, SY., KAWASHIMA, Y. Current status and approaches to developing press-coated chrono delivery drug systems. *J. Controlled Release*, v.157, p. 331-353, 2012.

LIU, L., KHANG, G., RHEE, J., LEE, H. Monolithic osmotic tablet system for nifedipine delivery. *J. Controlled Release*, v. 67, p. 309-322, 2000.

LOPEZ, M. F. B. *Sistemas de liberação controlada - Sistemas de liberação controlada- estudo de revestimento aquoso em formas sólidas, comprimidos e microgrânulos, com vistas à veiculação de fármacos de ação tuberculostática*. São Paulo: FÁRMACOS e Medicamentos, Universidade de São Paulo, 1995. 164 p. Dissertação de Mestrado.

MEHTA, K.A., KISLALIOGLU, M.S., PHUAPRADIT, W., MALICK, A.W., SHAH, N.H. Multi-unit controlled release systems of nifedipine and nifedipine:pluronic F-68 solid dispersions: characterization of release mechanisms. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, v. 28, p. 275-285, 2002.

NAKAHARA, N. US Patent 3 227 520, 1964.

NAKAYAMA, M. *The 9th Symposium on Particulate Preparations and Designs*. p. 55-58, 1992.

NANDE, V. S., BARABDE, U. U., MORKHADE, D. M., PATIL, A. T., JOSHI, S. B. Sustained release microspheres of diclofenac sodium using PEGylated rosin derivatives. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, v. 33, p. 1090-1100, 2007.

NEUMERKEL, O., SAKR, A., SÜSS, W. Studies of the production and testing of fluidized-bedrotor granules with modified release. *Pharmazie*, v. 11, p. 837-839, 1999.

NIKOWITZ, K., KÁSA, P.J., HÓDI, K.P., REGDON, G.J. Study of the preparation of a multiparticulate drug delivery system with a layering technique. *Powder Technol*, v. 205, p. 155-159, 2011.

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

NITZ, M., CALAFE, L., MOFFA, M. Microgrânulos de liberação modificada. *Revista Química e Derivados*, ed 479, 2008.

NITZ, M., TARANTO, OP. Film coating of theophylline pellets in a pulsed fluid bed coater. *Chem Eng Process*, v. 47, p. 1412–1419, 2008.

O'CONNOR, R. E., SCHWARTZ, J. B. Spheronization II. Drug release from drug-diluent mixtures. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, v.11, p. 1837-1857, 1985.

OSTUKA, A. M., GAO, J., MATSUDA, Y. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, v. 20, p. 2977–2992, 1994.

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.

REYNOLDS, A. D. A new technique for the production of spherical particles. *Manuf. Chem. Aerosol News*, v. 41, p. 40-43, 1970.

RHODES C.T. e PORTER S.C. Coating for controlled-release drug delivery systems. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, v. 24, p. 1139-1154, 1998.

RICHARDSON, J. F. 1971. *Incipient fluidization and particulate systems*. In: DAVIDSON, J.F., HARRISON, D. *Fluidization*. 2nd. London: Academic Press, 1977, cap.2, p.26-61.

ROBINSON, M.J., GRASS, G.M., LANT, R.J. An apparatus and method for the coating of solid particles. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 57, 1968.

ROCHA, S. C. S; TARANTO, O. P. *Coating and Agglomeration in Fluidized Beds*. In: Maria Laura Passos, Marcos Antonio S e Barrozo. Arun S. Mujumdar. *Fluidization Engineering Praticce*. Laval – Canada, 2013, p. 96-119.

ROCHA, S.C.S.; TARANTO, O.P.; MORIS, V.A.S. *Recobrimento de partículas em leitos de jorro e fluidizado*. In: José Teixeira Freire, Ana Maria da Silveira. Fenômenos de Transporte em Sistemas Particulados: Fundamentos e Aplicações. 1 ed. São Carlos: Editora da UFSCAR, 2009, p. 131-164.

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

SADEGHI, F., FORD, J. L., SIAHBOOMI, A. R. The influence of drug type on the release profiles from Surelease-coated pellets. *Int J Pharm*, v. 254, p. 123-125, 2003.

SALSA, T., VEIGA, F., PINA, M. E. Oral Controlled-Release Dosage Forms. I. Cellulose Ether polymers in Hydrophilic Matrices. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, v. 23, p. 929-938, 1997.

SANTOS, H. M. M., VEIGA, F. J. B., PINA, M. E. T., SOUSA, J. J. M. S. Obtenção de pellets por extrusão e esferonização farmacêutica – Parte I – Avaliação das variáveis tecnológicas e de formulação. *Ver. Bras, Cienc. Farm Braz J Pharm Sci*, v. 40, p. 455-470, 2004.

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

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. *et al.* Identification and characterization of factors controlling tablet coating uniformity in a Wurster coating process. *Powder Technology*, v.110, p. 29–36, 2000.

SHIMIZU, T., NAKANO, T., MORIMOTO, S., TABATA, T., HAMAGUCHI, N., IGARI, Y. Formation study for lansoprazole fast-disintegrating tablet. Effect of compression on dissolution behavior. *Chem. Pharm. Bull.*, v. 51, p. 942-947, 2003.

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*, 2004, p. 860 – 867.

SILVA, M. W. *Estudo do recobrimento de celulose microcristalina em leito fluidizado pulsado rotativo*. Faculdade de Engenharia Química, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2006. 99 p. Dissertação de Mestrado.

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

SOONS, P.A., SCHOEMAKER, H. C., COHEN, A. F., BREIMER, D. D. Intraindividual variability in nifedipine pharmacokinetics and effects in healthy subjects. *Journal of Clinical Pharmacology*, v.32, p. 324-331, 1992.

SOUTO, C., RODRÍGUEZ, A., PARAJES, S., PACHECO, R. A comparative study of the utility of two superdisintegrants in microcrystalline cellulose pellets prepared by extrusion-spheronization. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, v. 61, p. 94-99, 2005.

SUN, C.C. Critical roles of porosity in tableting properties characterization and solids formulation development. *American Pharmaceutical Review* 8, p. 102-107, 2005.

SWARBRICK, J., BOYLAN, J. C. *Economic characteristics of the R&D-intensive pharmaceutical industry to fermentation processes*. New York:Marcel Dekker, p. 395-442, 1992.

TANG, X., TIAN, X., CI, L. Preparation and evaluation of pH-dependent gradient-release pellets for TCM. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, v. 30, p. 1079-1087, 2004.

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.

The Dow Chemical Company. *Using Methocel Cellulose Ethers for Controlled Release of Drugs in Hydrophilic Matrix Systems*. www.colorcon.com.br. 2000.

THO, I., SANDE, S.A., KLEINEBUDDE, P. Disintegrating pellets from a water-insoluble pectin derivated produced by extrusion/spheronization. *Eur. J. Pharm. Biopharm*, v. 56 p. 371-380, 2003.

TOTAL, C. B. Formulation dependent pharmacokinetics – does the dosage form matter for nifedipine? *J. Cardiovasc. Pharmacol*, v. 44, p. 82-86, 2004.

TRIGGER, D. *Pharmaceutical compositions containing nifedipine and process for the preparation thereof*. US Patent n° WO 93/13773, 1993.

USP XXXII. *The United States Pharmacopeia*, NF 27, 3rd ed, p. 3083-3089, 2009.

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

WALLEY, T. J., HEAGERT, A. M., WOODS, K. L., BING, R. F., POHL, J. E., BARNETT, D. B., Pharmacokinetics and pharmacodynamics of nifedipino infusion in normal volunteers. *Br. J. Clin. Pharmacol*, v. 23, p. 693-701, 1987.

WANG, X. S., RHODES, M. J. Using pulsed flow to overcome defluidization. *Chem. Eng. Sci*, v. 60, p. 5177-5181, 2005.

WURSTER, D. E. *Methods of applying coating to edible tablets or the like*. US Patent 2,648,609, filed Jan. 21, and issue Aug. 11, 1949.

WURSTER, D. E. *Particle coating process*. US Patent n° 3.253.944. Wisconsin Alumni Research Foundation, 1966.

YAMADA, H., KAKIZAWA, M., KAMATA, E., GOMI, S. *The 19th Symposium on Particulate Preparations and Designs*, p. 52-54, 2002.

YUEN, K. H., DESHMUKH, A. A., NEWTON, J. M. *Development and In-Vitro Evaluation of a Multiparticulate Sustained Release Theophylline Formulation*. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, v. 19, p. 855-874, 1993.

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

ZHANG, G., PINNAMARAJU, P. *A process to manufacture sustained release medicaments*. US Patent n° WO 98/04394, 1996.

ZHANG, G., SCHWARTZ, J.B., SCHNAARE, R.L. Effect of spheronization technique on drug release from uncoated beads. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, v. 16, p. 1171-1184, 1990.

ZHU, X. J., YUAN, W., LI, P., LIU, X., HE, J. Q. Pharmacokinetics of a novel nifedipine and pH-sensitive N-succinyl chitosan/alginate hydrogel bead in rabbits. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, v. 36, p. 1463-1468, 2010.

Anexo 1

A Figura A.1 representa a curva de calibração da bomba peristáltica, feita com água à temperatura ambiente, utilizada no recobrimento dos microgrânulos.

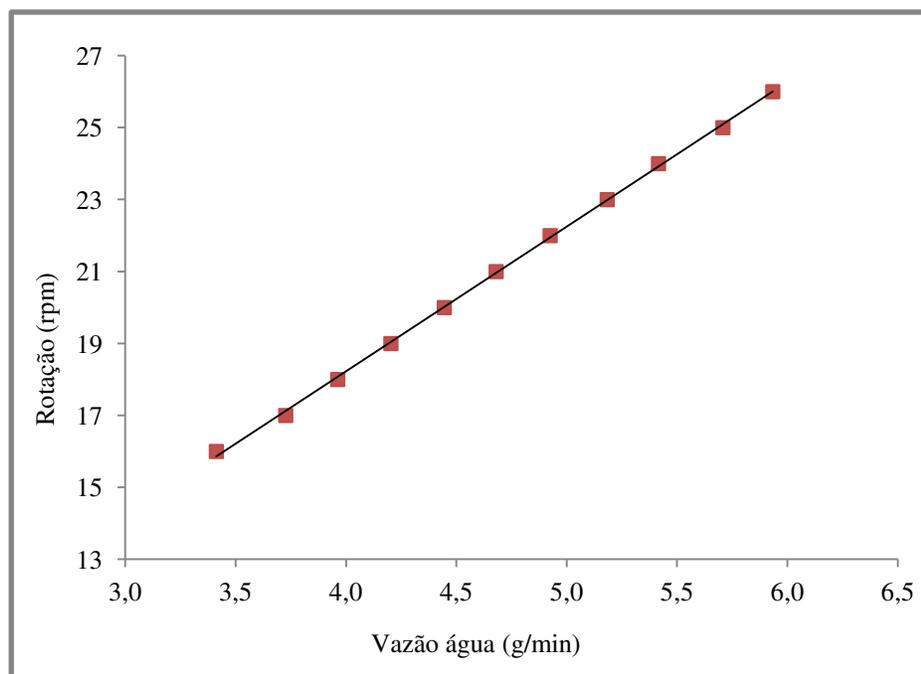


Figura A.1. Curva de calibração da bomba peristáltica.

$$\text{Equação da reta: } Rotação = 4,0227 \cdot V_{\text{água}} + 2,1325$$

$$R^2 = 0,9994$$

Anexo 2

A Figura A.2 representa o gráfico de varredura, realizado para identificar o comprimento de onda para determinação do teor de nifedipino presente nos microgrânulos.

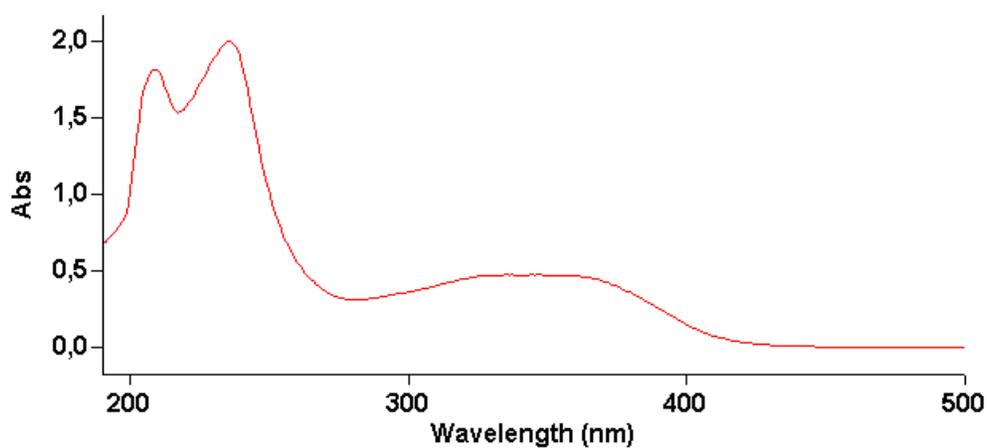


Figura A.2. Gráfico de varredura - nifedipino em metanol.

Comprimento de onda: 350 nm – Abs 0,476.

Portanto, o comprimento de onda utilizado para a determinação do teor de nifedipino nos microgrânulos foi de 350 nm.

Anexo 3

A Figura A.3 representa a curva de calibração para quantificação do teor de nifedipino nos *pellets*. Meio utilizado: metanol

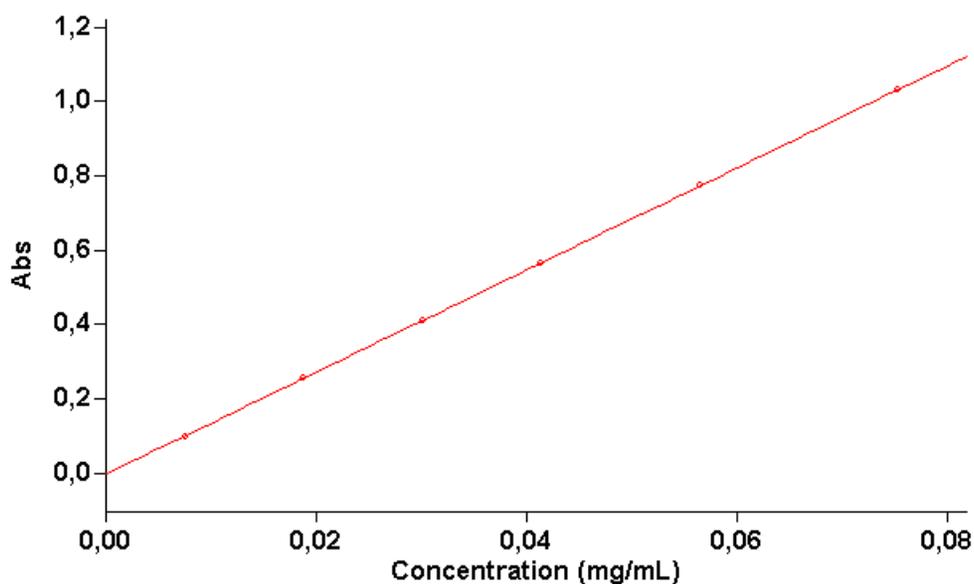


Figura A.3. Curva de calibração para quantificação do teor de nifedipino nos microgrânulos

Comprimento de onda: 350 nm;

Concentração em mg/mL;

Pontos realizados em triplicata;

Equação da reta: $Abs = 13,75130 \cdot C - 0,00351$

$R^2 = 0,99999$

Anexo 4

A Figura A.4 representa o gráfico de varredura, realizado para identificar o comprimento de onda para determinação da fração de nifedipino liberada no meio de dissolução: fluído gástrico com 0,5% sulfato de lauril de sódio.

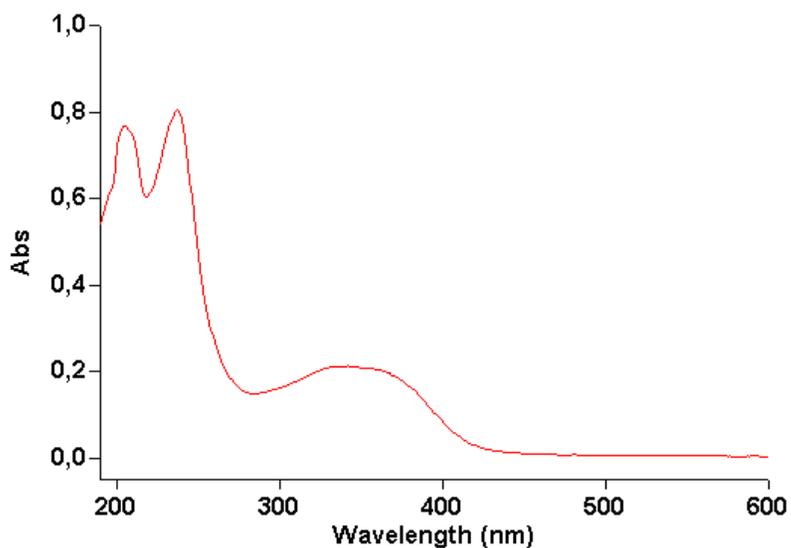


Figura A.4. Gráfico de varredura - nifedipino em meio ácido (fluído gástrico com 0,5% sulfato de lauril de sódio)

Comprimento de onda: 238 nm – Abs 0,805.

Portanto, o comprimento de onda utilizado para a quantificação do teor de nifedipino nos *pellets* foi de 238 nm.

Anexo 5

A Figura A.5 representa a curva de calibração para liberação de nifedipino em meio ácido.

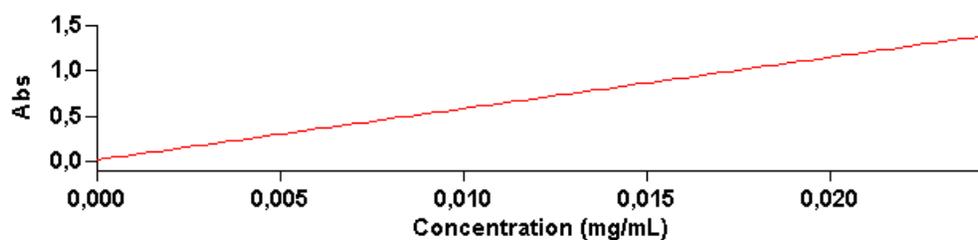


Figura A.5. Curva de calibração para dissolução em meio ácido pH 1,2 (fluido gástrico com 0,5% sulfato de lauril de sódio)

Comprimento de onda: 238 nm;

Concentração em mg/mL;

Pontos realizados em triplicata;

Equação da reta: $Abs = 57,12310 \cdot C + 0,01204$;

$R^2 = 0,99982$