



UNICAMP

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

FACULDADE DE ENGENHARIA QUÍMICA

DEPARTAMENTO DE TERMOFLUIDODINÂMICA

ÁREA DE CONCENTRAÇÃO:

ENGENHARIA DE PROCESSOS

**DESENVOLVIMENTO DO PROCESSO DE
RECOBRIMENTO E SECAGEM DE MICROGRÂNULOS
EM LEITO FLUIDIZADO**

Tese de Doutorado apresentada à Faculdade de Engenharia Química como parte dos requisitos exigidos para obtenção do título de Doutor em Engenharia Química.

OSVALDO SOARES DA SILVA

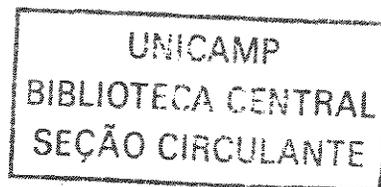
Mestre em Engenharia Química, 1996 (DEQ/UFPB)

Prof^a D^{ra} Sandra Cristina dos Santos Rocha

Orientadora

Campinas – São Paulo

Junho 2003



UNICAMP

200326715

UNIDADE	Be
Nº CHAMADA	TUNICAMP
	Si38d
V	EX
TOMBO BC/	55074
PROC.	16-124103
C	<input type="checkbox"/>
D	<input checked="" type="checkbox"/>
PREÇO	R\$ 11,00
DATA	07/08/03
Nº CPD.	

BIBID. 297401

CM00187265-4

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

Si38d Silva, Osvaldo Soares da
 Desenvolvimento do processo de recobrimento e
 secagem de microgrânulos em leito fluidizado / Osvaldo
 Soares da Silva. --Campinas, SP: [s.n.], 2003.

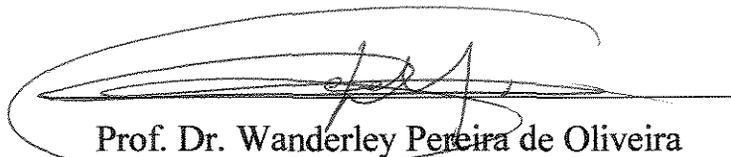
 Orientador: Sandra Cristina dos Santos Rocha.
 Tese (doutorado) - Universidade Estadual de
 Campinas, Faculdade de Engenharia Química.

 1. Revestimento. 2. Fluidização. 3. Partículas. 4.
 Aglomeração. 5. Atomização. I. Rocha, Sandra Cristina
 dos Santos. II. Universidade Estadual de Campinas.
 Faculdade de Engenharia Química. III. Título.

Tese de Doutorado defendida por Osvaldo Soares da Silva e aprovada em 9 de junho de 2003 pela banca examinadora constituída pelos doutores:



Prof.^a. Dr.^a. Sandra Cristina dos Santos Rocha
DTF/FEQ – UNICAMP



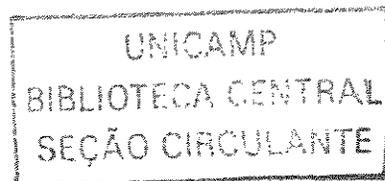
Prof. Dr. Wanderley Pereira de Oliveira
DCF/FCFRP – USP



Prof.^a. Dr.^a. Rosiane Lopes da Cunha
DEA/FEA – UNICAMP



Prof.^a. Dr.^a. Fernanda Paula Collares
DTA/FEA – UNICAMP

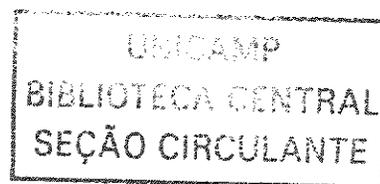


Prof. Dr. Osvaldir Pereira Taranto
DTF/FEQ – UNICAMP

Este exemplar corresponde à versão final da Tese de Doutorado em Engenharia Química, defendida por Osvaldo Soares da Silva e aprovada pela banca examinadora em 9 de junho de 2003.



Prof.^a Dr.^a Sandra Cristina dos Santos Rocha
Orientadora



EPITÁFIO

Devia ter amado mais
Ter chorado mais
Ter visto o sol nascer
Devia ter arriscado mais
E até errado mais
Ter feito o que eu queria fazer
Queria ter aceitado as pessoas como elas são
Cada um sabe a alegria e a dor que traz no coração

O ACASO VAI ME PROTEGER ENQUANTO EU ANDAR DISTRAÍDO (2 X)

Devia ter complicado menos
Trabalhado menos
Ter visto o sol se pôr
Devia ter me importado menos
Com problemas pequenos
Ter morrido de amor
Queria ter aceitado a vida como ela é
A cada um cabe alegrias e a tristeza que vier

Refrão (2X)

Devia ter complicado menos
Trabalhado menos.

TITÃS

Dedico

À Cássia, pelo cuidado e carinho em
tempos de tese e durante toda a caminhada.

AGRADECIMENTOS

À professora Dr^a. Sandra Cristina dos Santos Rocha, minha orientadora e amiga, pela competência, dedicação, seriedade, apoio e por proporcionar uma ambiente de trabalho adequado e de boa convivência: O LFS.

À minha família pelo carinho e certeza que tudo ia dar certo, desde o princípio, mesmo sem entender os mecanismos necessários para isso.

Aos meus colegas e amigos do Doutorado Marta, Virgínia, Josy, Fátima, Mário, Gaúcho, Cris e Celina, pela amizade, ajuda, troca de idéias e momentos de lazer.

Aos amigos de laboratório Roberto e Melissa, que chegaram depois, mas acompanharam uma parte do processo.

Ao casal amigo Elcimar e Consuelo Nóbrega pelo apoio, consideração e amizade em todos os momentos de contatos esporádicos e de convivência.

Ao professor Wanderley Oliveira e à pós-graduanda Cláudia Regina da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, por viabilizar e colaborar com a preparação do granulado e com os testes de dissolução.

Às professoras Fernanda Collares e Rosiane Cunha da FEA/Unicamp, pela leitura criteriosa e sugestões significativas durante o exame de qualificação.

À professora Odelsia L. S. Alsina da Universidade Federal de Campina Grande, por me ensinar os primeiros passos da pesquisa e acreditar no meu potencial.

Ao técnico e amigo Michael Luzio pela colaboração, amizade e competência no trabalho de laboratório.

Aos amigos remanescentes da ABIS, Wilton e Nagel, que formaram uma outra equipe com Luís e Pedro, proporcionando proveitosas discussões nas tardes de sexta-feira

Aos bolsistas de Iniciação Científica, Luiz Eduardo, na etapa de fluidodinâmica, e Sérgio Marsal, na etapa de recobrimento.

Ao técnico Levi Madeira, pela contribuição na montagem experimental.

Aos colegas dos laboratórios vizinhos Dani, Érika, Álvaro, Uiran, Lecsi, Wagner, Sérgio, Wanda, Vinícius, Mirian, Marcel e todos que não recordo no momento.

Aos amigos da moradia, Ronaldo, Sérgio, Felipe, Wanda e Wagner, por compartilhar os momentos de trabalho na Unicamp e nos finais de semana em Campinas.

À colega de graduação e mestrado, Delba Nisi, pela amizade e por ter acompanhando de perto algumas etapas do programa de doutorado.

Ao amigo Gabriel e sua família pelo apoio e amizade no início do Doutorado.

Ao amigo Dalcir, pela visita no final de tarde e pelas caronas freqüentes.

À FAPESP, pelo suporte financeiro.

*Desenvolvimento do Processo de Recobrimento e Secagem de
Microgrânulos em Leito Fluidizado*

SUMÁRIO

RESUMO	v
ABSTRACT	vi
ÍNDICE DE FIGURAS	vii
ÍNDICE DE QUADROS E TABELAS	xii
NOMENCLATURA	xiv
CAPÍTULO 1 – INTRODUÇÃO	1
CAPÍTULO 2 – REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	4
2.1 – Fundamentos de fluidização	4
2.1.1 – Introdução	4
2.1.2 – Características das partículas	4
2.1.3 – Regimes de fluidização	6
2.1.4 – Parâmetros fluidodinâmicos	7
2.2 – Distribuidor de gás para leito fluidizado	11
2.3 – Recobrimento e secagem em leito fluidizado	15
2.4 – Recobrimento de partículas em leito fluidizado	15
2.5 – Tipos de recobrimento	28
2.6 – Materiais para recobrimento	30
2.7 – Problemas no recobrimento	31
2.7.1 – Tecnologia de aglomeração	32
2.7.1.1 – Definição	32

2.7.1.2 – Processos de aglomeração	34
2.7.1.3– O desejável e indesejável na aglomeração	35
2.7.1.4 – Mecanismo de formação e crescimento de grânulos	36
2.7.1.5 – Fatores que contribuem com o processo de aglomeração em fluidodinamicamente ativos	38
2.7.1.6 – Aglomeração em leitos fluidodinamicamente ativos	41
2.8 – Forças interpartículas	49
CAPÍTULO 3 – MATERIAIS E MÉTODOS EXPERIMENTAIS	55
3.1 – Material Utilizado	55
3.1.1 – Material a ser recoberto	55
3.1.2 – Diclofenaco de sódio	56
3.1.2.1 – Grânulos de diclofenaco de sódio a serem recobertos	56
3.1.3 – Suspensão de recobrimento	57
3.2 – Projeto e montagem da unidade experimental	59
3.2.1 – Sistema de atomização	63
3.2.2 – Projeto e construção do ciclone	64
3.2.3 – Especificação das linhas de ar de fluidização	65
3.2.4 – Equipamentos periféricos e instrumentação	65
3.3 – Metodologia	66
3.3.1 – Caracterização das partículas	66
3.3.2 – Preparação dos grânulos de diclofenaco de sódio	68
3.3.3 – Aferição da placa de orifício	68
3.3.4 – Testes preliminares de fluidização para definição das condições de operação	69
3.3.4.1 – Fluidodinâmica do leito	70

3.3.4.2 – Influência da carga de partículas na velocidade de mínima fluidização	71
3.3.4.3 – Influência do ar de atomização na fluidização	71
3.3.4.4 –Influência do tempo de fluidização na friabilidade das partículas	72
3.3.4.5 – Tamanho de partículas na suspensão de recobrimento	72
3.3.4.6 – Processo de recobrimento	73
3.4 – Planejamento experimental	74
3.5 – Procedimento experimental	76
3.5.1 – Recobrimento de partículas	76
3.5.2 – Teste de dissolução dos grânulos de diclofenaco de sódio revestidos	76
3.7 – Cálculo de eficiência, crescimento relativo e índice de aglomerados durante o processo de recobrimento de MICROCEL	78
3.8 – Observação microscópica da qualidade da superfície recoberta	78
3.8.1 – Microscópio óptico	78
3.8.2 – Microscópio eletrônico de varredura – MEV	78
3.9 – Teste de reabsorção de vapor de água	79
 CAPÍTULO 4 – RESULTADOS E DISCUSSÃO	 80
4.1 – Caracterização das partículas de MICROCEL	80
4.1.1 – Distribuição granulométrica	80
4.1.2 – Densidade real e aparente	82
4.2 – Ensaios fluidodinâmicos preliminares para definição das faixas de operação	83
4.2.1 – Fluidodinâmica do leito	83
4.2.2 – Influência da carga de partículas na velocidade de mínima fluidização	84
4.2.3 – Influência do ar de atomização na fluidização	86
4.2.4 – Influência do tempo de fluidização na friabilidade das partículas	87
4.3 – Distribuição granulométrica das partículas na suspensão de recobrimento	89

4.4 – Ensaios de recobrimento preliminares	89
4.4.1 – Umidade das partículas de MICROCEL no momento do colapso do leito	92
4.5 – Ensaios fluidodinâmicos e de recobrimento	94
4.5.1 – Velocidade de mínima fluidização para os três lotes de partículas	94
4.6 – Ensaios de recobrimento	96
4.7 – Resultado do planejamento fatorial completo 2 ⁴	100
4.7.1 – Análise dos efeitos e da regressão dos modelos estatísticos para as respostas do planejamento	101
4.8 – Qualidade da superfície da MICROCEL recoberta	121
4.8.1 – Análise via microscópio óptico	121
4.8.2 – Análise via microscópio eletrônico de varredura - MEV	122
4.9 – Liberação do diclofenaco de sódio segundo padrão USP XXIV	126
4.10 – Teste de reabsorção de umidade de MICROCEL recobertas em leito fluidizado	128
CAPÍTULO 5 – CONCLUSÕES E SUGESTÕES	131
5.1 – Conclusões	131
5.2 – Sugestões para futuros trabalhos	133
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	134

RESUMO

O recobrimento de microgrânulos encontra suas principais aplicações nas indústrias de alimentos e farmacêutica. Os microgrânulos, segundo a tecnologia farmacêutica, são partículas com diâmetro na faixa de 0,1 a 0,8 mm, usados como excipiente para fabricação de comprimidos e cápsulas, no qual é inserido o princípio ativo do medicamento. Os principais objetivos do recobrimento de fármacos são: obter um produto com liberação controlada do princípio ativo; proteger os componentes; facilitar o manuseio e administração; mascarar sabor e isolar substâncias incompatíveis. A celulose microcristalina – MICROCEL é o principal excipiente usado na indústria farmacêutica, em formulações sólidas de dosagem oral, devido à baixa reatividade com os ingredientes ativos. Neste trabalho, estudou-se o recobrimento de MICROCEL com suspensão aquosa de Eudragit® em leito fluidizado. A suspensão polimérica à base de Eudragit® foi atomizada sobre o leito de partículas, através de um bico atomizador de duplo-fluido. As variáveis operacionais foram: pressão de atomização (P_{at}) igual a 68,95, 137,89 e 206,84 kPa; vazão de suspensão (W_s) igual a 6,4, 11,4 e 16,50 g/min; temperatura do ar na entrada do leito (T_{ar}) igual a 50, 60 e 70 °C e diâmetro de partícula (d_p) igual a 0,200, 0,269 e 0,329 mm. Os resultados experimentais permitiram investigar as variáveis-resposta: eficiência do processo, crescimento relativo de partículas, índice de aglomeração e razão tempo de atomização/tempo de processo, utilizando um planejamento fatorial 2^4 . Os resultados principais observados foram: eficiência do processo de 61 a 92 %; crescimento de partículas de 10 a 13 %, índice de aglomerados de 0,02 a 4,70 % e razão de tempo de atomização/tempo de processo de 0,18 a 0,72. O planejamento experimental forneceu modelos estatisticamente significativos para as respostas eficiência do processo, crescimento de partículas e razão tempo de atomização/tempo de processo. A partir dos resultados do processo de recobrimento, considerou-se como faixa ótima de operação: P_{at} = 137,89 kPa; W_s = 11,4 g/min; T_{ar} = 70 °C e d_p = 0,269 mm. Nestas condições, realizaram-se experimentos de recobrimento de um granulado de MICROCEL, impregnado com diclofenaco de sódio. Em seguida, o granulado recoberto foi submetido a um teste de dissolução do princípio ativo, em pH ácido e básico, para testar a gastro-resistência e validar o processo de recobrimento entérico.

Palavras-chave: recobrimento de partículas, fluidização, MICROCEL, liberação controlada, Eudragit®.

ABSTRACT

Microgranules coating process has been applied mainly in both food and pharmaceutical industries. According to pharmaceutical technology, microgranules are particles of diameter range from 0.1 to 0.8 mm. The main objectives of solid particle coating are to obtain a product with controlled release of active components, to protect the particle from external conditions and to mask taste and odor. The objective of this work was to study the coating of MICROCEL (micro-crystalline cellulose) with an aqueous polymeric suspension of Eudragit® in a laboratory scale fluidized bed. The coating operation was carried out using a fluidized bed with top spraying by a double-fluid nozzle. In the present study, a 2^4 factor with three central points, 19 -run full factorial design was employed to evaluate the effects of the operational variables on the coating process. The independent variables studied were the air pressure of atomization (P_{at}); the flowrate of coating suspension (W_s), the inlet air temperature (T_{ar}) and the particle diameter (d_p) on the coating of MICROCEL. The values of the variables at the lower, central and upper levels were fixed in 68.95, 137.89 and 206.84 kPa for P_{at} ; 6.4, 11.4 and 16.5 g/min for W_s ; 50, 60 and 70 °C for T_{ar} and 0.200, 0.269 and 0.329 mm for d_p . The responses analyzed were the process efficiency, particles growth, agglomeration index and atomization–process time ratio. From the statistical analysis of the results, polynomial models for the response variables were adjusted. The results showed that process efficiency, particles growth and atomization–process time ratio could be accurately predicted over the range of experimental conditions. The results pointed out the optimized operational range for the coating process: $P_{at} = 137.89$ kPa; $W_s = 11.4$ g/min; $T_{ar} = 70$ °C and $d_p = 0.269$ mm. For these conditions, experimental runs of coating of granulated MICROCEL and sodium diclofenac were carried out. The granulated mixture was prepared by wet granulation process. After that, tests were performed in a dissolution apparatus according to USP XXIV (American pharmacopeia). The tests had the objective of verifying the gastrointestinal resistance release and thus validate the coating process.

Key-words: coating of particles, fluidization, MICROCEL, controlled release, Eudragit®.

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 2.1 – Diagrama simplificado de classificação de partículas para fluidização através de ar em condições normais (GELDART, 1986).	5
Figura 2.2 – Regimes de fluidização em função da velocidade superficial do gás.	6
Figura 2.3 – Qualidade de fluidização em função do tipo de distribuidor (KUNII e LEVENSPIEL, 1991).	13
Figura 2.4 – Exemplos de distribuidores de gás para leito fluidizado (KUNII e LEVENSPIEL, 1991).	14
Figura 2.5 – Liberação (%) em função do tempo de recobrimento para os diferentes tipos de recobrimento (KLEINBACH e RIEDE, 1995).	18
Figura 2.6 – Exemplos de forças de ligação que atuam no processo de aglomeração (PIETSCH, 1997).	33
Figura 2.7 – Limites para faixa de tamanho e temperatura em diferentes técnicas de aglomeração (KADAM, 1991).	34
Figura 2.8 – Mecanismo de aglomeração por nucleação (KADAM, 1991)	36
Figura 2.9 – Mecanismo de aglomeração por coalescência (KADAM, 1991).	37
Figura 2.10 – Mecanismo de aglomeração por crescimento (KADAM, 1991).	37
Figura 2.11 – Mecanismo de aglomeração por formação de camadas (KADAM, 1991).	38
Figura 2.12 – Influência do teor de umidade do material na velocidade de mínima fluidização de esferas de vidro e areia (STRUMILLO e KUDRA, 1986).	49
Figura 2.13 – Efeito da viscosidade e do volume de líquido adicionado no comportamento de um leito, segundo Geldart (McLAUGHLIN e RHODES, 2001).	54
Figura 3.1 – Esquema do aparato experimental	60
Figura 3.2 – (a) Foto do sistema experimental com o leito fluidizado em destaque. (b) região de fluidização e de atomização do leito de partículas.	61
Figura 3.3 – Diagrama esquemático da placa distribuidora de ar.	61
Figura 3.4 – Detalhes de construção do leito fluidizado.	62
Figura 3.5 – Corte longitudinal de um bico atomizador a ar.	64

Figura 3.6 –	Relações geométricas do ciclone Lapple e dimensões projetadas.	64
Figura 3.7 –	Fotos das amostras de MICROCEL: a) MC – 200; b) MC – 500.	67
Figura 3.8 –	Círculo inscrito e circunscrito numa imagem projetada de uma partícula.	68
Figura 4.1 –	Distribuição granulométrica das partículas de MICROCEL (a) por análise de imagem e (b) por análise de peneiras.	81
Figura 4.2 –	Distribuição granulométrica da MICROCEL para o LOTE I – (a) análise de imagem e (b) análise por peneiras.	81
Figura 4.3 –	Distribuição granulométrica da MICROCEL para o LOTE II – (a) análise de imagem e (b) análise por peneiras.	82
Figura 4.4 –	Distribuição granulométrica da MICROCEL para o LOTE III – (a) análise de imagem e (b) análise por peneiras.	82
Figura 4.5 –	Curva característica de fluidização com carga de 1 kg.	83
Figura 4.6 –	Influência da carga de partículas na velocidade de mínima fluidização de MICROCEL.	85
Figura 4.7 –	Influência do ar de atomização durante a fluidização.	87
Figura 4.8 –	Distribuição granulométrica de MICROCEL com: 0; 1 e 2 h de fluidização.	88
Figura 4.9 –	Foto das partículas de MICROCEL para (a) 0 h; (b) 1 h; (c) 2 h de fluidização e (d) finos recolhido pelo ciclone (aumento 40 X).	88
Figura 4.10 –	Distribuição granulométrica da suspensão de recobrimento (A) após passar no moinho e (B) antes de passar no moinho.	89
Figura 4.11 –	Distribuição granulométrica dos finos recolhidos pelo ciclone durante a fluidização e o recobrimento.	92
Figura 4.12 –	Influência da pressão no leito e umidade das partículas em função do tempo. $P_o = 495$ Pa e $X_o = 8$ %.	93
Figura 4.13 –	Influência da temperatura no leito e umidade das partículas em função do tempo. $T_o = 34$ °C e $X_o = 8$ %.	94
Figura 4.14 –	Curva característica de fluidização para LOTE I ($0,18 < dp < 0,25$ mm).	94
Figura 4.15 –	Curva característica de fluidização para LOTE II ($0,25 < dp < 0,30$ mm).	95

Figura 4.16 – Curva característica de fluidização para LOTE III ($0,30 < d_p < 0,42$ mm).	95
Figura 4.17 – Teor de umidade das partículas de MICROCEL durante o processo de recobrimento. Nível (-1): - $P_{at} = 68,9$ kPa; $W_s = 6,40$ g/min; $T_{ar} = 50$ °C e $d_p = 0,20$ mm. Nível (+1): - $P_{at} = 206,85$ kPa; $W_s = 16,50$ g/min; $T_{ar} = 70$ °C e $d_p = 0,329$ mm.	97
Figura 4.18 – Influência da $Y_{microcel}$ no processo de recobrimento para o ensaio 09: $P_{at} = 206,85$ kPa, $W_s = 6,4$ g/min, $T_{ar} = 70$ °C e $d_p = 0,20$ mm.	98
Figura 4.19 – Influência da $Y_{microcel}$ no processo de recobrimento para o ensaio 15: $P_{at} = 206,85$ kPa, $W_s = 16,5$ g/min, $T_{ar} = 70$ °C e $d_p = 0,20$ mm.	99
Figura 4.20 – Diagrama de pareto para a eficiência do processo.	103
Figura 4.21 – Valores preditos em função dos valores observados para a eficiência do processo.	104
Figura 4.22 – Distribuição dos resíduos para a eficiência do processo.	104
Figura 4.23 – Superfície de resposta da eficiência em função de P_{at} e T_{ar} para $W_s = 11,40$ g/min e $d_p = 0,269$ mm.	105
Figura 4.24 – Superfície de resposta do crescimento em função de P_{at} e d_p para $W_s = 11,40$ g/min e $T_{ar} = 60$ °C.	106
Figura 4.25 – Superfície de resposta da eficiência em função de T_{ar} e d_p para $P_{at} = 137,89$ kPa e $W_s = 11,40$ g/min.	106
Figura 4.26 – Diagrama de pareto para crescimento de partícula.	108
Figura 4.27 – Valores observados em função dos valores preditos para o crescimento de partículas.	109
Figura 4.28 – Distribuição dos resíduos para a variável resposta crescimento de partículas.	109
Figura 4.29 – Superfície de resposta do crescimento em função de P_{at} e W_s para $T_{ar} = 60$ °C e $d_p = 0,269$ mm.	110
Figura 4.30 – Superfície de resposta do crescimento em função de P_{at} e d_p para $W_s = 11,40$ g/min e $T_{ar} = 60$ °C.	111
Figura 4.31 – Superfície de resposta do crescimento em função de T_{ar} e d_p para $P_{at} = 137,89$ kPa e $W_s = 11,40$ g/min.	111
Figura 4.32 – Diagrama de pareto para o índice de aglomerados.	113
Figura 4.33 – Valores observados em função dos valores preditos para o índice de aglomerados.	114

aglomerados.

- Figura 4.34 – Distribuição dos resíduos para o índice de aglomerados. 114
- Figura 4.35 – Diagrama de pareto para a razão t_{at}/t_r 116
- Figura 4.36 – Valores observados em função dos valores preditos para a razão t_{at}/t_r . 116
- Figura 4.37 – Distribuição dos resíduos para a razão t_{at}/t_r 117
- Figura 4.38 – Superfície de resposta da razão t_{at}/t_r em função de W_s e T_{ar} para $P_{at} = 137,89$ kPa e $d_p = 0,269$ mm. 118
- Figura 4.39 – Superfície de resposta da razão t_{at}/t_r em função de W_s e d_p para $P_{at} = 137,89$ kPa e $T_{ar} = 0,269$ mm. 118
- Figura 4.40 – Superfície de resposta da razão t_{at}/t_r em função de T_{ar} e d_p para $P_{at} = 137,89$ kPa e $W_s = 11,40$ g/min. 119
- Figura 4.41 – Foto óptica das partículas de MICROCEL para o experimento 5 (ampliação 40X). (a) partículas recobertas; (b) aglomerados obtidos. 121
- Figura 4.42 – Foto óptica das partículas de MICROCEL para o experimento 7 (ampliação 40X). (a) partículas recobertas; (b) aglomerados obtidos. 122
- Figura 4.43 – Foto óptica das partículas de MICROCEL para o experimento 14 (ampliação 40X). (a) partículas recobertas; (b) aglomerados obtidos. 122
- Figura 4.44 – Fotos das partículas de MICROCEL obtidas pela microscopia eletrônica de varredura para o LOTE II (0,25 a 0,30 mm) antes do recobrimento com ampliação de (a) 100X e (b) 200X.. 123
- Figura 4.45 – Foto das partículas de MICROCEL obtida pela microscopia eletrônica de varredura para o LOTE II (0,25 a 0,30 mm) com ampliação 500X. 123
- Figura 4.46 – Fotos das partículas de MICROCEL obtidas pela microscopia eletrônica de varredura para o experimento 3, após recobrimento, com ampliação de (a) 100X e (b) 200X. 124
- Figura 4.47 – Foto das partículas de MICROCEL obtida pela microscopia eletrônica de varredura, para o experimento 3, com ampliação 500X. 124
- Figura 4.48 – Fotos das partículas de MICROCEL obtidas pela microscopia eletrônica de varredura para o experimento 7, após recobrimento, com ampliação de (a) 100X e (b) 200X. 124
- Figura 4.49 – Fotos das partículas de MICROCEL obtidas pela microscopia eletrônica de varredura para o experimento 7, após recobrimento, com ampliação 500X. 125

- Figura 4.50 – Fotos das partículas de MICROCEL obtidas pela microscopia 125 eletrônica de varredura para o experimento 14, após recobrimento, com ampliação de (a) 100X e (b) 200X.
- Figura 4.51 – Fotos das partículas de MICROCEL obtidas pela microscopia 125 eletrônica de varredura para o experimento 14, após recobrimento, com ampliação de 700X.
- Figura 4.52 – Dissolução de grânulos de diclofenaco de sódio (0,3 – 0,6 mm) não- 127 recobertos ($t = 0$) e recobertos com suspensão de Eudragit L30-D55[®] ($t = 25 - 75$ min) em função do tempo de dissolução em sucos gástrico e entérico artificiais (símbolo aberto e linha pontilhada indicam repetição).
- Figura 4.53 – Dissolução de grânulos de diclofenaco de sódio (0,6 – 0,7 mm) não- 128 recobertos ($t = 0$) e recobertos com suspensão de Eudragit L30-D55[®] ($t = 25 - 50$ min) em função do tempo de dissolução em sucos gástrico e entérico artificiais (símbolo aberto e linha pontilhada indicam repetição).
- Figura 4.54 – Curvas de reabsorção de umidade de MICROCEL dos ensaios de 129 recobrimento 3, 8, 15, 16 e 18 e partículas não recobertas em leito fluidizado.
- Figura 4.55 – Curvas de reabsorção de umidade de MICROCEL dos ensaios de 130 recobrimento 3, 8, 15, 16 e 18 e partícula não recobertas em leito fluidizado, normalizadas em relação à umidade inicial das partículas.

ÍNDICE DE QUADROS E TABELAS

Tabela 2.1 – Parâmetros de processo envolvidos no recobrimento de partículas por aspersão (MAA <i>et al.</i> , 1996).	17
Tabela 2.2 – Condições operacionais para os testes realizados por KAGE <i>et al.</i> (1996).	23
Tabela 2.3 – Relação das formulações de acordo com os tipos de EUDRAGIT® para dispersões aquosas (EUDRAGIT, 1999).	31
Quadro 2.1 – Processos mecânicos por combinação e separação (PIETSCH, 1997).	33
Tabela 2.4 – Fenômeno da aglomeração nos processos mecânicos (PIETSCH, 1997).	35
Tabela 3.1 – Características da MICROCEL, fornecidas pelo fabricante.	55
Tabela 3.2 – Formulação para preparação dos grânulos de diclofenaco de sódio a serem recobertos.	56
Tabela 3.3 – Composição da suspensão de recobrimento (DONIDA, 2000)..	57
Tabela 3.4 – Variáveis independentes e seus níveis para o planejamento experimental.	75
Tabela 4.1 – Caracterização das partículas de MICROCEL	80
Tabela 4.2 – Velocidade de mínima fluidização experimental e calculada por correlações.	84
Tabela 4.3 – Queda de pressão, ΔP , e velocidade de mínima fluidização em função da carga de partículas.	86
Tabela 4.4 – Resultados experimentais dos ensaios preliminares de recobrimento:	90
Tabela 4.5 – Velocidades de mínima fluidização experimental e calculadas por correlações.	96
Tabela 4.6 – Planejamento fatorial completo 2^4 – Matriz das variáveis independentes e variáveis resposta para os ensaios de recobrimento.	100
Tabela 4.7 – Estimativa dos efeitos para a eficiência do processo.	102
Tabela 4.8 – Análise de variância – eficiência do processo de recobrimento.	103
Tabela 4.9 – Estimativa dos efeitos para o crescimento de partículas.	107
Tabela 4.10 – Análise de variância – crescimento relativo de partículas no processo de recobrimento.	108

Tabela 4.11 – Estimativa dos efeitos para o índice de aglomerados.	112
Tabela 4.12 – Análise de variância – índice de aglomerados das partículas no processo de recobrimento.	113
Tabela 4.13 – Estimativa dos efeitos para a razão t_{at}/t_r .	115
Tabela 4.14 – Análise de variância – razão t_{at}/t_r	116
Tabela 4.15 – Resumo da análise de variância a 90 % de confiança, para as respostas eficiência do processo, crescimento de partículas, índice de aglomerados e razão t_{at}/t_r .	120

NOMENCLATURA

A	área de seção transversal	m^2
AF	área do furo	m^2
Agl	índice de aglomeração	%
AL	área fracional livre	%
Ar	número de Arquimedes	–
BC	entrada para o ciclone	m
C	concentração de sólidos	–
CD	coeficiente de arraste	–
CP	constante de coesão dos pós	N/m^2
Cresc	crescimento relativo de partículas	%
CV	coeficiente de variação	–
D	diâmetro	m
d	diâmetro	μm
E	eficiência de evaporação	–
F	força	Pa
g	aceleração gravitacional	m/s^2
G	peso	Pa
H	altura do leito de partículas	cm
k	constante da taxa de crescimento	min^{-1}
K	constante da taxa de elutriação de finos	$kg/m^2.s$
L	comprimento	cm
M	massa	g
NC	número de coesões	–
NF	número de furos da placa	–

P	pressão	kPa
Q	vazão de ar	kg/min
Re	número de Reynolds $= \frac{dU \rho_g}{\mu}$	–
t	tempo	min
T	temperatura do gás	°C
U	velocidade superficial do gás	cm/s
VP	volume de poros	m ³
VS	volume de sólidos	m ³
VT	volume do recipiente ou cubeta	m ³
W	vazão da suspensão	g/min
WC	taxa de crescimento	–
x	fração mássica das partículas	–
X	umidade das partículas	%
Z	altura parte cônica do ciclone	cm

Subscritos

a	relativo à região de atomização
aa	água
agl	aglomerados
ap	aparente
ar	ar de fluidização
at	atomização
b	“bulk” – relativo à densidade de um volume de partículas que cai em queda livre
bu	base úmida
B	regime de bolhas

C	relativo ao ciclone
cc	circunferência circunscrita
d	arraste
D	placa distribuidora
e	calculado por equação
f	relativo ao final do experimento
g	gás
gt	gotículas
h	relativo ao arraste do leito
i	inicial
j	retido na peneira
L	relativo ao leito de partículas
max	relativo à condição máxima
mf	condição de mínima fluidização
microcel	partículas durante recobrimento
o	condição inicial no experimento
oc	relativo à saída de ar do ciclone
OL	relativo ao leito
p	partícula
pm	relativo a porosimetria de mercúrio
q	queda da partícula
r	recobrimento
s	suspensão de recobrimento
sat	relativo à saturação
SL	saída do leito
ss	sólido seco

t	relativo a quantidade total
tm	terminal
u	relativo à saída de partículas do ciclone

Letras gregas

α	fração de partículas na zona de aspersão	—
β	fração de área molhada no leito pela aspersão	—
δ	crescimento relativo de partículas	%
ΔH	variação de altura através da placa de orifício	mm
ΔP	queda de pressão	Pa
ε	porosidade do leito	—
ϕ	esfericidade das partículas	—
γ	constante	—
η	eficiência de recobrimento	%
ϕ	razão entre o tempo de atomização e de processo = t_{av}/t_r	—
λ	razão entre a força interpartícula e a força de arraste do fluido	—
Λ	taxa de elutriação	kg/s
μ	viscosidade do fluido	g/cm.s
Θ	ângulo de contato	°
ρ	densidade	g/cm ³
ψ	força efetiva interpartícula	dina
ω	constante da equação (2.21)	—

CAPÍTULO 1

INTRODUÇÃO

O recobrimento de partículas encontra inúmeras aplicações nas indústrias química, agrícola e, principalmente, farmacêutica. A técnica de revestir pílulas e comprimidos com soluções açucaradas tem sido um processo utilizado na Indústria Farmacêutica desde o século XVII, tendo apresentado uma evolução significativa a partir de 1950 quando foram introduzidos novos conceitos em equipamentos para recobrir e, nos anos 70, quando foi iniciado o recobrimento com materiais poliméricos, formadores de filme. As principais vantagens do recobrimento por filme ou película são: tempo de processo e custo de mão-de-obra reduzidos, pequeno acréscimo de peso das partículas e possibilidade de modificar e controlar a dissolução do fármaco. Os materiais e os equipamentos de recobrimento contribuem para os programas contínuos de desenvolvimento e aperfeiçoamento da tecnologia farmacêutica. Como uma alternativa viável na seleção do equipamento, tem-se o leito fluidizado que é adequado para movimentar partículas pequenas ou microgrânulos, na faixa granulométrica de 0,1 a 1 mm.

Atualmente, medicamentos envolvendo microgrânulos recobertos têm recebido atenção especial dos pesquisadores e do mercado de fármacos. Microgrânulos, segundo a tecnologia farmacêutica, são partículas com diâmetro na faixa de 0,1 a 0,8 mm usados como excipiente para fabricação de comprimidos e cápsulas, nos quais é incorporado o princípio ativo do medicamento. O uso de microgrânulos revestidos apresenta vantagens importantes como:

- controlar a dosagem e o tempo de liberação da droga;
- facilidade na dosagem, com maior confiança e conforto ao paciente;
- adição em alimento sólido ou líquido para facilitar a administração a crianças ou idosos;
- diminuir os efeitos colaterais, especialmente para os fármacos ativos;

– formulação com liberação modificada: liberação sustentada, prolongada, repetida ou retardada.

A tecnologia de recobrimento de microgrânulos, envolve o desenvolvimento de composições de recobrimento, processo e equipamento para recobrir. No Brasil, não existem unidades de produção de microgrânulos recobertos em leite fluidizado convencional, daí a importância do desenvolvimento desse projeto. O processo utilizado no país, para recobrir comprimidos, é na maioria o método tradicional, através de drageadeira, mas algumas indústrias como a Almapal S.A. utilizam o leite fluidizado para revestimento de grânulos. A indústria mundial de fármacos, utiliza um processo em leite fluido, conhecido como técnica em estado suspenso, sendo que as empresas como a Glatt e Rohm da Alemanha, praticamente são fornecedores exclusivos destes equipamentos, tornando seu mercado altamente monopolizado e de custo muito elevado (FREITAS, 2001).

A literatura apresenta trabalhos sobre recobrimento de microgrânulos, visando principalmente analisar as características do filme formado em partículas inertes como vidro, alumina e outros (SMITH & NIENOW, 1983; TSUTUSUMI *et al.*, 1995; KAGE *et al.*, 1996; LINK & SCHLÜNDER, 1997; ABE *et al.*, 1998 e SAKAI & ATAÍDE, 2000) bem como a análise do produto com relação à formulação, presença de aditivos e eficiência na cinética de liberação (CHANG & RUDNIC, 1991; ICHIKAWA *et al.*, 1994; BECKERT *et al.*, 1996 e ALTAF *et al.*, 1998). Todavia, estudos sobre a otimização do processo com base nas variáveis operacionais utilizando partículas “reais” ou comerciais utilizadas como excipiente na tecnologia farmacêutica, são limitados.

Desde 1992, vem se desenvolvendo trabalhos sobre recobrimento de partículas no Laboratório de Fluidodinâmica e Secagem - LFS da FEQ/UNICAMP (ROCHA, 1992, TARANTO, 1992). Foi estudado o recobrimento de comprimidos em leitos de jorro e jorro-fluidizado (ATAÍDE, 1996), recobrimento de comprimidos em leite de jorro bidimensional para três posições de atomização da suspensão (QUEIROZ FILHO, 1997) e recobrimento de uréia com enxofre fundido em leite de jorro bidimensional (AYUB, 1997). Também foi desenvolvido um trabalho sobre recobrimento de uréia com soluções poliméricas, que mostrou-se bastante promissor com relação à escolha da formulação da suspensão de recobrimento (DONIDA, 2000). Recentemente, foi concluído um trabalho sobre recobrimento de sementes de brócolos em leite de jorro e fluidizado com suspensão aquosa de hidróxi-etil-celulose (ALMEIDA, 2002). Os resultados foram promissores,

principalmente por preservar as sementes quando submetidas às condições ambientais e não afetar a qualidade de germinação.

Com base nesta experiência dispõe-se de uma infra-estrutura básica e técnicas para realizar experimentos de recobrimento de partículas. Dessa forma, a presente proposta de trabalho teve como objetivo geral a instalação e análise experimental do processo de recobrimento de celulose microcristalina – MICROCEL em leito fluidizado.

Devido à importância do tema em questão, e da necessidade de fundamentação do estudo e desenvolvimento do processo de recobrimento de microgrânulos em leitos fluidodinamicamente ativos, foi proposto neste trabalho desenvolver as seguintes etapas:

- analisar e classificar os microgrânulos em forma e tamanho adequados para utilização nos equipamentos e no processo de recobrimento;
- montagem de um sistema experimental envolvendo o projeto de um leito fluidizado de partículas, a atomização e a secagem da solução de recobrimento, visando obter os microgrânulos revestidos e estudar as influências das variáveis do processo na qualidade do recobrimento, como: vazões de suspensão de recobrimento e de ar de secagem, temperatura do ar que movimenta o leito e seca a suspensão e pressão do ar de atomização. As variáveis de processo e a caracterização da partícula original embasarão a avaliação qualitativa da eficiência do processo de recobrimento, através da verificação da homogeneidade do recobrimento e a avaliação quantitativa, pela razão entre a quantidade de sólidos aderida ao produto e a adicionada ao leito;
- obtenção dos dados experimentais, baseado em planejamento experimental e análise estatística dos resultados;
- avaliação dos resultados obtidos sobre as influências das variáveis de processo na qualidade do produto final e na eficiência do processo;
- obtenção de um modelo estatístico para as respostas eficiência do processo de recobrimento, crescimento relativo de partículas, índice de aglomeração e razão entre o tempo de atomização e o tempo de processo;
- para condições ótimas de operação no equipamento, realização de testes com princípio ativo, com estudo de liberação *in vitro*.

CAPÍTULO 2

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 – Fundamentos de fluidização

2.1.1 – Introdução

A fluidização é o mecanismo em que um leito de partículas é suspenso por uma corrente de fluido ascendente, fazendo com que as partículas se movimentem randomicamente. A partir de uma determinada velocidade do fluido, quando a fluidização se inicia, a diferença de pressão no leito permanece aproximadamente constante. O sistema nessas condições se assemelha a um fluido, por isto o nome fluidizado.

O estudo da fluidização envolve a avaliação dos parâmetros fluidodinâmicos como a velocidade e a porosidade de mínima fluidização. Estes parâmetros são obtidos a partir do levantamento das curvas características de queda de pressão em função da velocidade superficial do fluido, bem como as curvas representativas da velocidade superficial e a porosidade do leito. Estes parâmetros são essenciais para o dimensionamento de equipamentos em leito fluidizado.

Os parâmetros fluidodinâmicos, velocidade e porosidade de mínima fluidização, podem ser estimados por equações empíricas e semi-empíricas, como a equação de WEN & YU (1966) e a equação de GELDART & ABRAHAMSEN (1981).

2.1.2 – Características das partículas

Com relação ao comportamento das partículas na fluidização, GELDART (1986) identificou quatro categorias, que de acordo com o diâmetro e densidade são classificadas em tipo C, A, B e D, como mostradas na Figura 2.1, onde:

Categoria C: Possui baixa densidade, tem partículas coesivas, é extremamente difícil de fluidizar, com a formação de canais e sem a formação de bolhas. Proporciona baixa expansão do leito e pobre mistura dos sólidos.

Categoria A: Possui uma grande faixa de fluidização entre a velocidade de mínima fluidização, U_{mf} , e a velocidade para iniciar as bolhas, U_B , proporcionando alta expansão do leito e alta mistura do gás e do sólido. Quando a velocidade do gás aumenta acima de U_B , a fluidização é borbulhante e é caracterizada por:

- as bolhas tem movimentos ascendentes mais rápidos que o gás;
- as bolhas surgem após o distribuidor, dividem-se e coalescem quando sobem em direção à superfície do leito
- em leito raso, só há uma boa mistura das partículas, quando poucas bolhas estão presentes;
- quando estas bolhas atingem o diâmetro do leito, o regime muda para pistonado.

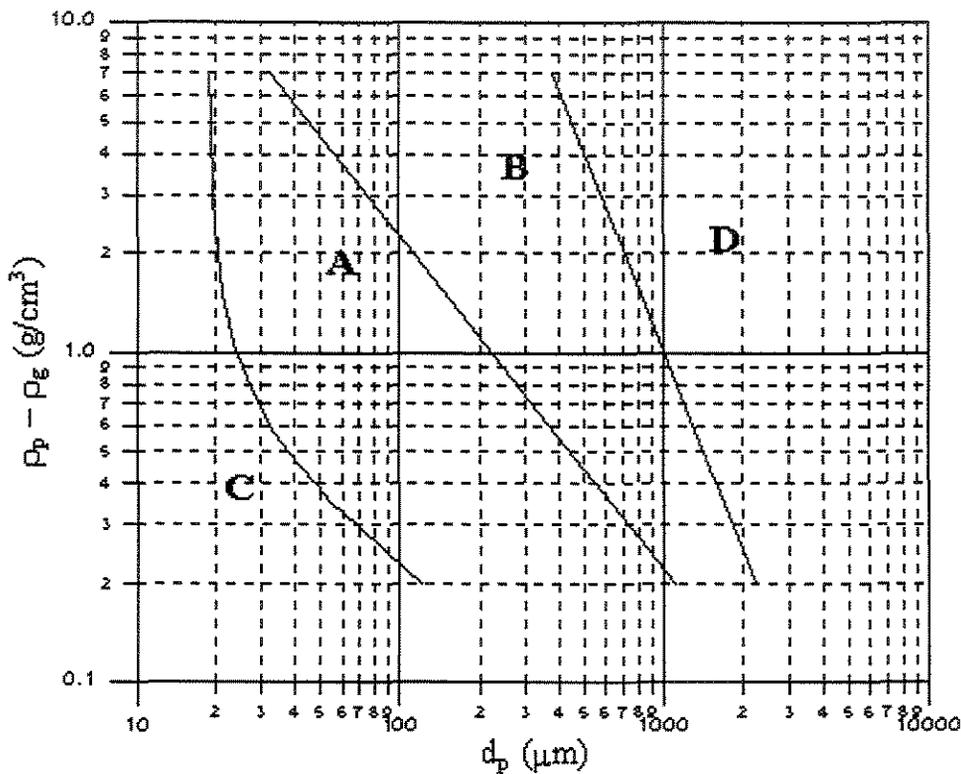


Figura 2.1 – Diagrama simplificado de classificação de partículas para fluidização através de ar em condições normais (GELDART, 1986).

Categoria B: Não há evidência do tamanho máximo de bolhas, de modo que a coalescência é o fenômeno predominante. O tamanho das bolhas aumenta com a altura do leito e com a velocidade do gás em excesso ($U - U_{mf}$), apresentando moderada expansão do leito e mistura de partículas.

Categoria D: Possui alta densidade, requer alta velocidade para fluidizar e

proporciona baixa expansão do leito e também baixa mistura de sólidos. São mais adequadas ao movimento do jorro. As bolhas tem movimentos ascendentes mais lentos que o gás e quando atingem o diâmetro do leito, observa-se o *slugging* ou regime pistonado.

2.1.3 – Regimes de fluidização

De acordo com GRACE (1984), a fluidização pode ser dividida em vários regimes, apresentados na Figura 2.2, onde:

Leito fixo: com velocidade do gás de zero até a de mínima fluidização. Nesta fase, as partículas estão imóveis e o fluido escoava entre os interstícios.

Fluidização particulada: com velocidade do gás entre a de mínima fluidização e a mínima para iniciar o regime de bolhas. O leito se expande de maneira homogênea, a superfície superior é bem definida, pouca agregação de partículas e flutuação de pressão pequena.

Fluidização borbulhante: com velocidade do gás entre a mínima para iniciar o regime de bolhas e a mínima para o regime empistonado. Várias bolhas são formadas próximas ao distribuidor e sobem para a superfície do leito.

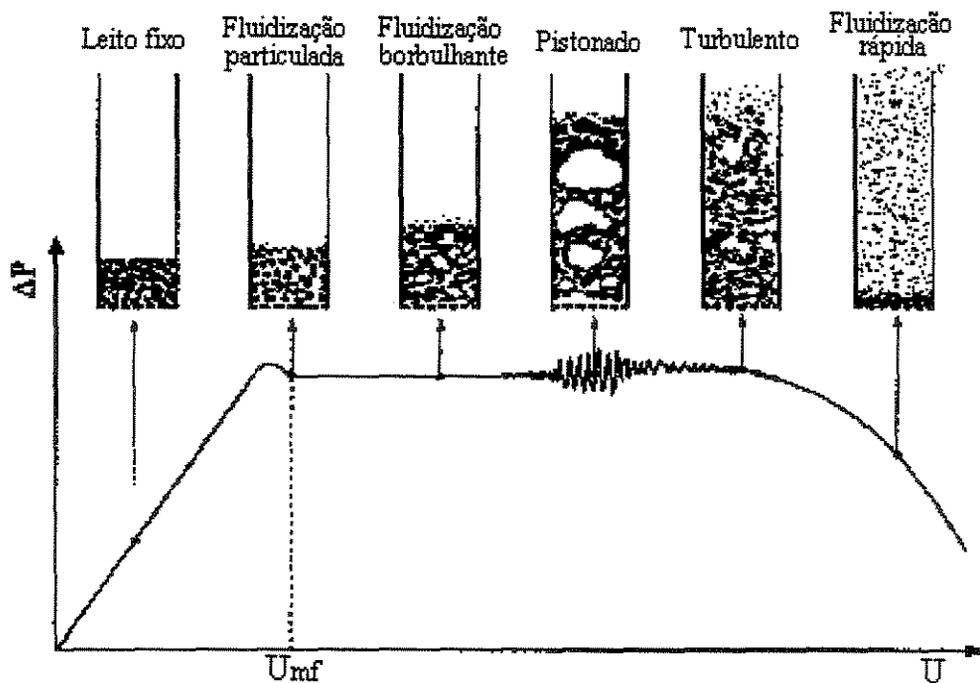


Figura 2.2 – Regimes de fluidização em função da velocidade superficial do gás.

Fluidização pistonada: com velocidade do gás entre a mínima para fluidização pistonada e a mínima para o regime turbulento. As bolhas formadas ocupam grande parte

da coluna e a superfície superior sobe e sofre colapsos com frequência, flutuações de pressão são observadas.

Fluidização turbulenta: com velocidade do gás entre a mínima para a fluidização turbulenta e a velocidade terminal das partículas. São observadas pequenas regiões de vazios e movimentos desordenados de partículas, a superfície superior é indefinida e pequenas flutuações de pressão são observadas.

Fluidização rápida: com velocidade do gás acima da velocidade terminal das partículas. A superfície não é definida, as partículas são transportadas para fora pelo topo e podem ser capturadas por um ciclone e recirculadas próximo ao fundo da coluna.

Transporte pneumático: a velocidade do gás é muito superior à velocidade terminal das partículas. Não há praticamente partículas descendentes próximo a superfície do distribuidor de ar. As partículas são arrastadas do leito.

2.1.4 – Parâmetros fluidodinâmicos

Para a compreensão do mecanismo da fluidização de sólidos em determinado processo, faz-se necessária a determinação de parâmetros fluidodinâmicos, velocidade e porosidade de mínima fluidização, que traduzem o comportamento do leito poroso quando da passagem do fluido através deste. Para que tais parâmetros possam ser determinados e avaliados, deve-se analisar o efeito da velocidade superficial do fluido sobre o gradiente de pressão. Este estudo é essencial não só para o projeto de leitos fluidizados, como também para a avaliação das condições de um equipamento já projetado.

Porosidade de mínima fluidização

A porosidade de mínima fluidização (ϵ_{mf}) corresponde à porosidade do leito na condição de mínima fluidização que por sua vez, corresponde à velocidade superficial do fluido na qual se tem o início da fluidização.

Fazendo-se um balanço entre as forças de arraste devido ao movimento ascendente do ar e o peso das partículas, tem-se:

$$\left[\begin{array}{l} \text{queda de pressão} \\ \text{no leito} \end{array} \right] \cdot \left[\begin{array}{l} \text{área da seção} \\ \text{transversal} \\ \text{do leito} \end{array} \right] = \left[\begin{array}{l} \text{volume do} \\ \text{leito} \end{array} \right] \cdot \left[\begin{array}{l} \text{fração de} \\ \text{sólidos} \end{array} \right] \cdot \left[\begin{array}{l} \text{peso específico} \\ \text{de sólidos} \end{array} \right]$$

$$\Delta P.A = A.H_{mf}(1 - \varepsilon_{mf}) \cdot (\rho_p - \rho_g) \cdot g \quad (2.1)$$

Rearranjando a Equação 2.1, chega-se à seguinte equação para o cálculo da porosidade de mínima fluidização:

$$\varepsilon_{mf} = 1 - \frac{\Delta P}{H_{mf}(\rho_p - \rho_g)g} \quad (2.2)$$

A Equação 2.2 pode ser usada para o cálculo da porosidade do leito em função da queda de pressão e altura do leito quando a velocidade superficial do ar varia desde zero até a velocidade máxima.

Uma equação empírica usada para estimativa da porosidade de mínima fluidização em função do diâmetro do material em microns é (McCABE & SMITH, 1967):

$$\varepsilon_{mf} = 1 - 0,356(\log d_p - 1) \quad (2.3)$$

Velocidade mínima de fluidização

A velocidade mínima de fluidização corresponde a velocidade superficial do gás em que a queda de pressão se iguala ao peso aparente dos sólidos. Nestas condições, imediatamente, a fluidização é iniciada. As várias correlações existentes para estimativa da velocidade de mínima fluidização, são baseadas na Equação de Ergun. Neste trabalho, utilizou-se as seguintes correlações:

a) WEN & YU (1966) utilizaram a equação de Ergun para partículas esféricas e não esféricas, para qualquer faixa de Reynolds. Foram feitas duas considerações:

1 – a equação de Ergun é válida para a condição de mínima fluidização;

2 – a porosidade de mínima fluidização (ε_{mf}), depende do fator de forma (ϕ_p) de acordo com as relações:

$$\frac{1}{\phi_p \cdot \varepsilon_{mf}^3} \cong 14 \quad \text{e} \quad \frac{1 - \varepsilon_{mf}}{\phi_p^2 \varepsilon_{mf}^3} \cong 11$$

Baseado nestas duas considerações, a Equação de Ergun pode ser reescrita da seguinte forma:

$$\text{Re}_{mf} = \left[33,7^2 + 0,0408 \frac{d_p^3 \rho_g (\rho_p - \rho_g) g}{\mu^2} \right]^{0,5} - 33,7 \quad (2.4)$$

b) BABU *et al.* (1978) apresentaram uma correlação empírica para partículas grandes e pequenas com número de Reynolds na condição de mínima fluidização, variando de 0,02 a 200:

$$Re_{mf} = [25,25^2 + 0,0651Ar]^{1/2} - 25,25 \quad (2.5)$$

c) GRACE (1982) apresentou uma correlação baseada em dados da literatura com números de Arquimedes variando de 1 a 10^8 :

$$Re_{mf} = [27,2^2 + 0,0408Ar]^{1/2} - 27,2 \quad (2.6)$$

d) LUCAS *et al.* (1986) apresentaram uma correlação para partículas com esfericidade de de 0,5 a 0,8 fluidizadas por ar:

$$Re_{mf} = [32,1^2 + 0,0571Ar]^{1/2} - 32,1 \quad (2.7)$$

A partir da velocidade mínima de fluidização pode-se estimar a velocidade de trabalho (velocidade superficial) do leito fluidizado. A velocidade de trabalho é um parâmetro muito importante para o dimensionamento de uma câmara em leito fluidizado.

ROBINSON *et al.* (1968) fizeram uma revisão sobre os métodos de operação utilizados nos processos de recobrimento de formas farmacêuticas. O trabalho enfoca os processos de recobrimento em panela rotatória, compressão de comprimidos e principalmente em leito fluido e leito de jorro. No leito fluidizado e no leito de jorro, a principal força para a separação de partícula é o arraste que representa o resultado da interação entre a partícula e a vazão de gás ascendente. A força de arraste, (F_d), é dada por:

$$F_d = \gamma^{1/2} \cdot CD \cdot \rho_g \cdot A_p \cdot U^2 \quad (2.8)$$

onde:

F_d – força de arraste, (dina)

γ – constante

CD – coeficiente de arraste

ρ_g – densidade do gás, (g/cm^3)

A_p – área da seção efetiva da partícula, (cm^2)

U – velocidade superficial, (cm/s)

Para que haja separação de partícula:

$$F_d = G_p + \psi$$

Onde:

G_p – peso da partícula, (dina)

ψ – força efetiva interpartícula, (dina)

Se $\psi > G_p$, o leito não fluidiza nem jorra porque não há movimento de partículas suficiente para fragmentar os canais criados pela corrente de gás ascendente. De forma alternativa, este movimento de partículas pode se caracterizar como um leito deslizante, que resulta de forma ocasional em supertensão ou pistonado. Este tipo de adaptação é ineficiente para o recobrimento de partículas. De acordo com esta condição limitante, ($\psi \gg G_p$), pode-se considerar a elutriação das partículas do leito, pois a velocidade superficial do gás oferece uma separação maior que a necessária para o transporte. Desta forma, se G_p for proporcional a d_p (diâmetro da partícula), a um limite inferior, a partícula não pode ser recoberta nem em leito fluidizado nem em leito de jorro. Este limite inferior varia com o material utilizado (partícula e recobrimento), mas os autores indicam um valor de d_p próximo a 100 μm (ROBINSON *et al.*, 1968).

MA & KATO (1998) estudaram a elutriação em leito fluidizado de uma mistura formada de partículas finas e grossas. A composição da mistura era de partículas grossas de sílica (grupo B: GELDART, 1986) com diâmetro de 331 μm e de partículas finas de calcário (grupos A e C: GELDART, 1986) com sete tamanhos diferentes, variando de 9,5 a 88 μm . Cada tamanho foi combinado com a sílica, gerando sete sistemas diferentes para os experimentos. O leito utilizado tinha diâmetro de 7,1 cm e altura de 102 cm. A velocidade superficial do gás variou de 0,3 a 0,9 m/s. Foi utilizada outra coluna com tamanho de 10x60 cm para medir a velocidade de mínima fluidização das partículas grossas e da mistura. As partículas elutriadas de calcário foram recolhidas por um ciclone. Após os experimentos, a fração mássica dos finos no leito foi obtida por análise de peneiras. A taxa de elutriação no leito, Λ_L , pode ser calculada por:

$$\Lambda_L = \left(\frac{\Lambda_t}{A} \right) \begin{pmatrix} x_h \\ x_L \end{pmatrix} \quad (2.9)$$

onde: A – área da seção transversal do leito, (m²)

Λ_t – taxa de elutriação total, (kg/s)

x_L – fração mássica das partículas de tamanho i , no leito

x_h – fração mássica das partículas de tamanho i , arrastadas do leito

Considerando um diâmetro médio único para os pós elutriados e que a velocidade do gás foi sempre maior que a velocidade terminal dos finos, temos:

$x_h = 1$ e $\Lambda_L = \Lambda$. Deste modo, a equação resultante é:

$$\Lambda = \left(\frac{\Lambda_L}{A} \right) \left(\frac{1}{x_L} \right) \quad (2.10)$$

Fazendo-se um gráfico de Λ em função da velocidade superficial do gás, foi observado que Λ aumenta rapidamente com o aumento da velocidade. Para analisar o efeito do tamanho do pó na taxa de elutriação, analisou-se Λ em função do diâmetro da partícula, para várias velocidades. Observou-se que ocorreu um máximo na taxa de elutriação em torno do diâmetro de 35 μm . Esta observação contradiz a idéia de que partículas menores tenham uma maior taxa de elutriação. Na prática, observa-se que com a diminuição do diâmetro do pó, a força de adesão interpartículas é maior. Desta forma, a fluidização de partículas dos grupos A e B, resulta de um balanço entre a força hidrodinâmica e a força gravitacional. As partículas do grupo C interferem no comportamento da fluidização quando o diâmetro é bem pequeno e aderem às partículas do grupo B, pelas forças de coesão, formando uma fase densa. Para os pós coesivos foi proposta uma correlação adimensional para a taxa de elutriação, baseada no número de coesões:

$$\frac{K}{\rho_g (U - U_{tm})} = 5,38 \text{Re}^{2,22} \cdot \text{NC}^{-0,15} \quad \text{para } \text{NC} \geq 4,5 \quad (2.11)$$

onde $\text{NC} = \frac{CP}{\rho_p d_p g}$ é o número de coesões; CP é a constante de coesão dos pós que pode assumir um valor característico igual 4 N/m² quando o $d_p < 100 \mu\text{m}$, Re é o número de Reynolds efetivo e K é a constante da taxa de elutriação de finos.

Os autores concluíram que a taxa de elutriação diminuiu com o decréscimo do diâmetro do pó e este comportamento foi atribuído à força de adesão inter-partícula.

Observaram que uma análise teórica e experimental são necessárias para ampliar os conhecimentos sobre as relações entre elutriação e forças de adesão inter-partícula dos pós do grupo C.

2.2 – Distribuidor de gás para leito fluidizado

Há algum tempo, é comum o uso de placas porosas de bronze sinterizado, areia sinterizada, plástico sinterizado ou aço inoxidável como distribuidores de leito fluidizado em escala de laboratório. Esta prática diminuiu, recentemente, pelas seguintes razões:

- as placas sinterizadas podem sofrer variações na espessura ou permeabilidade, provocando regiões mortas e regiões de alto escoamento;
- as placas destes materiais tem alto preço, são frágeis e de difícil operação;
- os resultados não são representativos para aumento de escala, desde que a placa porosa proporcione a formação de bolhas pequenas em operações industriais.

As placas perfuradas são, muitas vezes, utilizadas em leitos fluidizados em escala de laboratório. A perda de carga através da placa perfurada, ΔP_D , pode ser calculada pela Equação (2.12), (GELDART, 1986):

$$U.A_L = CD.NF.AF \sqrt{\frac{2\Delta P_D}{\rho_g}} \quad (2.12)$$

- em que:
- U – velocidade superficial do gás, (cm/s)
 - A_L – área da seção transversal do leito, (cm²)
 - CD – coeficiente de arraste
 - ΔP_D – perda de carga na placa distribuidora, (Pa)
 - NF – número de furos da placa
 - AF - área do furo, (mm²)

Escolha do tipo de distribuidor

Segundo KUNII & LEVENSPIEL (1991), baseados em experimentos de outros pesquisadores, a qualidade das bolhas num regime de fluidização é fortemente influenciada pelo tipo de distribuidor utilizado. Esta análise é apresentada na Figura 2.3, de onde pode-se concluir que:

- com poucas aberturas na entrada de ar, a flutuação na densidade do leito é desprezível para qualquer vazão;

- a densidade do leito varia com a altura e com a canalização do gás;
- com muitas aberturas na entrada de ar, a flutuação na densidade do leito é desprezível para baixas vazões de ar;
- a densidade do leito é mais uniforme, com bolhas menores e maior contato gás/partícula.

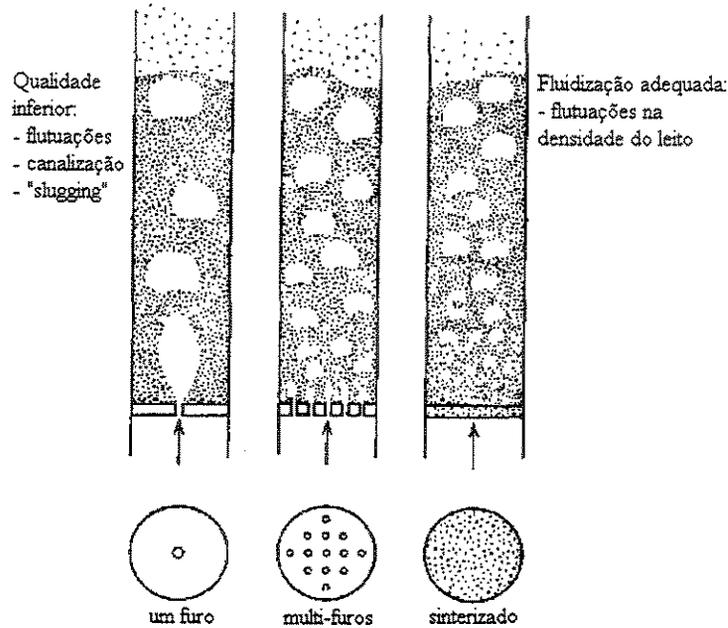


Figura 2.3 – Qualidade de fluidização em função do tipo de distribuidor (KUNII & LEVENSPIEL, 1991).

No projeto de um distribuidor de ar, é necessário considerar inicialmente a influência da perda de carga e, em seguida, selecionar o tipo de distribuidor a ser utilizado. A escolha de materiais cerâmicos e metálicos apresenta algumas vantagens. Os cerâmicos têm a facilidade na confecção dos furos, resistência à corrosão e altas temperaturas e os metálicos são resistentes ao impacto e apresentam viabilidade econômica.

Na Figura 2.4, são apresentados vários tipos de distribuidores para leito fluidizado, onde:

- a) Placa simples, plana e perfurada – geralmente usada em escala de laboratório, apresenta desvantagem quando as partículas pequenas obstruem os orifícios;
- b) Duas placas perfuradas e sobrepostas – este tipo pode resolver os problemas apresentados no item (a). É conveniente para uso em escala industrial, é de fácil construção, com boa distribuição de gás;

c) Côncava e perfurada – usada em leitos de partículas com baixo ângulo de escoamento para promover alta mistura de sólidos, evitando a formação de bolhas e canais no centro do leito;

d) Convexa e perfurada – usada em leito de partículas que apresenta baixa escoabilidade ;

e) Placas perfuradas com recheio – funciona como isolante térmico quando um leito aquecido é alimentado por gás frio. Melhora a distribuição de gás e aumenta a perda de carga;

f) Fendas entre barras em forma de grade – possui características da placa perfurada mas com menor distribuição de gás;

g) e h) Bocais com “cap” – evitam que as partículas caiam no distribuidor. Apresentam complicações na construção, no entanto, a distribuição de gás não é superior aos tipos (b) e (e);

i) Placas com multi-filtros – apresentam melhor distribuição de gás que os tipos (g) e (h), todavia, cuidados especiais serão necessários para garantir que a entrada de gás esteja livre de obstáculos e j) Grade de tubos.

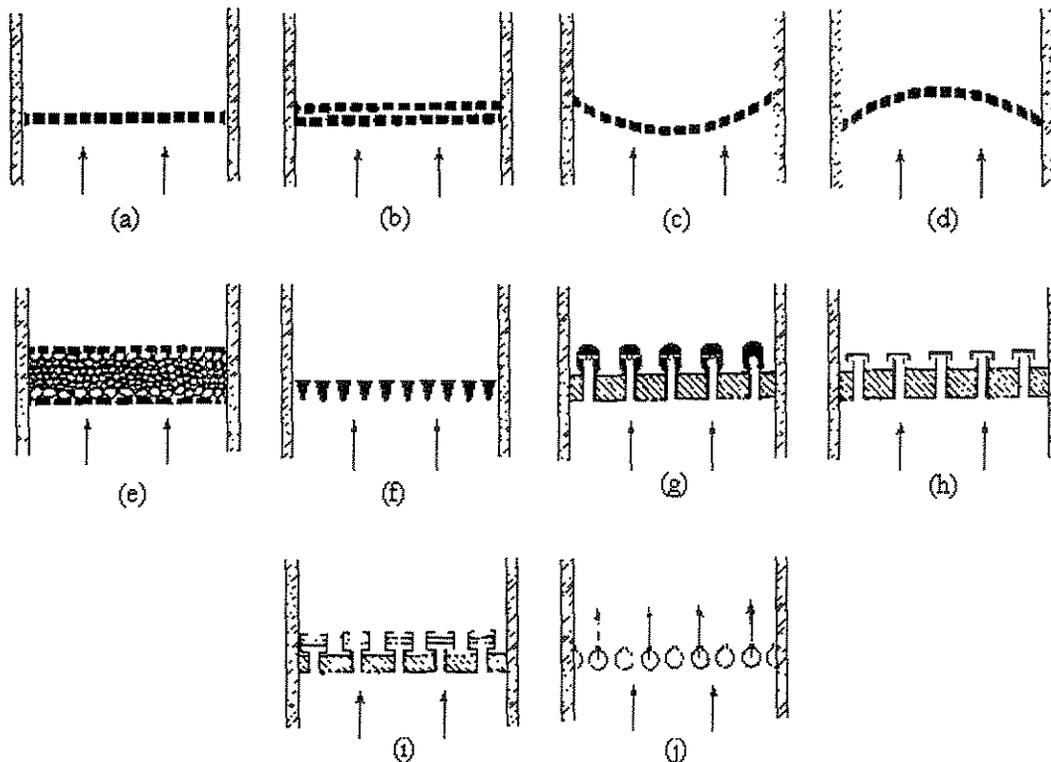


Figura 2.4 – Exemplos de distribuidores de gás para leito fluidizado (KUNII & LEVENSPIEL, 1991).

A experiência tem mostrado que os distribuidores tipo defletores e outros como

trocadores de calor, melhoram de forma considerável o contato gás-partícula pela quebra no crescimento das bolhas, sem no entanto comprometer o projeto do equipamento pelo aumento da perda de carga no leito.

2.3 – Recobrimento e secagem em leito fluidizado

O secador que proporciona um contato mais íntimo entre o material e o gás de secagem apresenta uma operação mais eficiente. Dentre os possíveis, destaca-se o secador em leito fluidizado (KUNII & LEVENSPIEL, 1991), cujo princípio baseia-se no contato sólido-gás através da fluidização das partículas sólidas em uma coluna, por uma corrente ascendente de gás.

Nos últimos anos, a fluidização vem sendo bastante utilizada nos processos industriais em reações catalíticas, combustão, calcinação, granulação, recobrimento, extração de metais por flotação e, principalmente, em secagem de materiais em suspensão e granulados. A ampla utilização desse mecanismo de contato deve-se, principalmente a alta mobilidade e intensa mistura dos sólidos, permitindo altíssimas taxas de transferência de calor e massa e um elevado grau de uniformidade da temperatura no interior do leito.

2.4 – Recobrimento de partículas em leito fluidizado

A qualidade dos produtos sólidos é determinada por sua composição química e propriedades físicas. Na indústria química e farmacêutica, os processos de formulação são empregados para se obter produtos com propriedades desejadas, através do recobrimento de sólidos. Faz-se recobrimento de sólidos com vários objetivos, tais como:

- a) ativar um catalisador por recobrimento;
- b) modificar, sustentar ou retardar o princípio ativo de um medicamento;
- c) colorir comprimidos e alimentos (fatores estéticos);
- d) proteger sólidos contra higroscopicidade e produtos tóxicos;
- e) melhorar as propriedades de manuseio.

A proposta do recobrimento, desde o princípio, tem sido modificar as propriedades químicas e físicas das partículas, tais como: sabor, aparência, taxa de dissolução, reatividade, fluidez, friabilidade, entre outras.

Os métodos e equipamentos utilizados na indústria farmacêutica para recobrimento de partículas sólidas incluem: drageadeiras, leitos de jorro e leitos fluidos

(ROBINSON et al., 1968). O recobrimento de drogas com soluções açucaradas para fins medicinais data do século XVII. Desde o princípio até hoje, os equipamentos mais utilizados foram as drageadeiras. No entanto, WÜRSTER (1953) patenteou um equipamento que utiliza suspensão a ar quente, que mostrou-se eficiente no recobrimento de comprimidos com filme polimérico. Este processo foi denominado recobrimento em leito fluido, leito ativo ou leito móvel. O processo em leito fluidodinamicamente ativo, minimiza a abrasão e defeitos no filme formado, provocados pelo contato partícula/partícula. O leito fluidizado se enquadra nessa categoria, tem o mesmo princípio e pode operar com bateladas de 0,5 a 500 kg de partículas com diâmetros que variam de 50 µm até tamanhos maiores que os comprimidos. O projeto inicial de Würster tem recebido mudanças significativas, principalmente com o objetivo de melhorar o projeto do bico atomizador e da distribuição do ar. Atualmente, há 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 do leito (RHODES & PORTER, 1998). Apesar deste 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.

O princípio básico do recobrimento constitui-se em um leito de partículas que é movimentado por uma corrente de gás ascendente e sobre as quais é aspergida uma solução ou suspensão de recobrimento. Esta solução vai envolvendo a partícula num processo simultâneo de umedecimento e secagem até formar uma camada com características específicas. O recobrimento por aspersão é um processo complexo que envolve três operações fundamentais: fluidização, atomização e secagem. Para que se tenha um processo adequado é necessário o conhecimento e controle dos parâmetros envolvidos que são variáveis de operação, variáveis de projeto do equipamento e propriedades associadas à partícula e ao líquido de recobrimento. O desempenho de um equipamento de recobrimento é avaliado com base em três critérios: qualidade do produto; eficiência do processo e tempo de processamento. Uma operação de recobrimento é considerada ótima, quando o produto obtido apresenta qualidade desejada, quantidade mínima de partículas aglomeradas e o material ativo seja liberado em tempo e meio adequados (MAA et al., 1996). A Tabela 2.1 apresenta as operações fundamentais envolvidas num processo de recobrimento por aspersão em leito fluidizado.

Tabela 2.1 – Parâmetros de processo envolvidos no recobrimento de partículas por aspersão (MAA *et al.*, 1996).

FLUIDIZAÇÃO	Vazão do ar de secagem Posição do bico de aspersão (topo, base ou tangencial) Projeto do leito (aço inoxidável, vidro, acrílico, etc.) Tamanho e densidade da partícula Carga de partículas Material de recobrimento
ATOMIZAÇÃO	Vazão do ar de atomização Vazão de líquido (solução ou suspensão) Projeto do bico (mistura interna ou externa) Viscosidade, tensão superficial e densidade do líquido
SECAGEM	Temperatura de entrada do ar de secagem Vazão do ar de secagem Vazão de líquido (solução ou suspensão) Vazão do ar de atomização Concentração da solução

Segundo KLEINBACH & RIEDE (1995), o recobrimento pode ser classificado nos tipos A, B e C:

TIPO A – recobrimento ideal, caracterizado por um recobrimento integral com camada de espessura uniforme. A relação entre a taxa de liberação do princípio ativo e o tempo é linear;

TIPO B – o recobrimento também é intacto, no entanto, a espessura da camada formada não é uniforme para todas as partículas. Em consequência disso, a quantidade de princípio ativo liberada 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 – é diferente do tipo B, em que algumas partículas apresentam imperfeições na camada de recobrimento. 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 2.5 ilustra os tipos de recobrimento descritos.

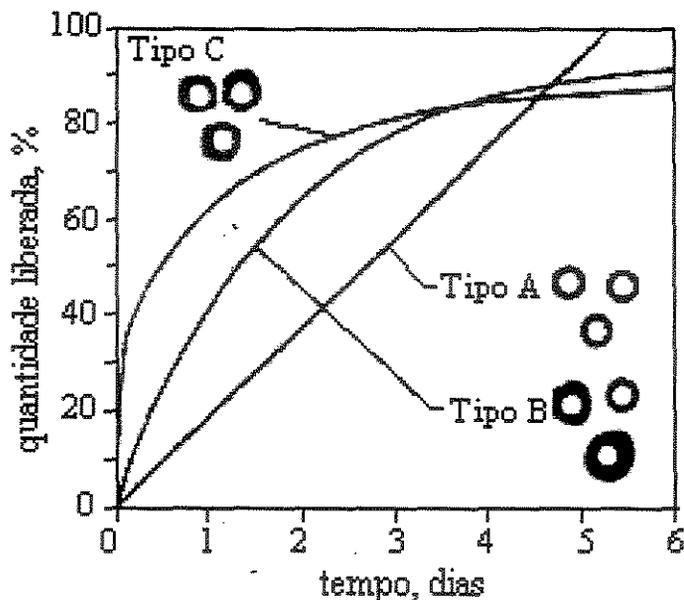


Figura 2.5 – Liberação (%) em função do tempo de recobrimento para os diferentes tipos de recobrimento (KLEINBACH & RIEDE, 1995).

Na maioria das aplicações, pretende-se um recobrimento do tipo A, o qual é utilizado para se obter um produto com liberação retardada do princípio ativo. Este tipo de recobrimento é obtido quando duas condições acontecem:

- a) cada partícula recebe a mesma quantidade de recobrimento;
- b) a camada de recobrimento formada sobre a superfície da partícula tem a mesma espessura.

Supondo que essas proposições eram verdadeiras, KLEINBACH & RIEDE (1995) 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/cm^3 de densidade, com velocidade de mínima fluidização igual a 1,6 m/s. A suspensão de recobrimento foi uma dispersão polimérica aquosa com teor de sólidos de 15 e 25 % em peso. Utilizou-se um leito fluidizado de 14 cm de diâmetro onde as partículas foram movimentadas por altas velocidades do gás (3 a 4,6 m/s) e o bico atomizador foi colocado na base do leito. Os autores concluíram que a definição dos parâmetros de processo são necessários para se chegar a uma qualidade satisfatória de recobrimento. Dessa forma, são necessárias novas técnicas de laboratório, associadas a modelos teóricos, para minimizar o trabalho

experimental requerido num processo de recobrimento de um produto desejado.

SINGISER & LOWENTHAL (1961) recobriram comprimidos, de forma côncava padrão e diâmetro de 3,5 a 6,25 mm de face, com filme entérico. No trabalho, fez-se uma modificação no equipamento proposto por WÜRSTER (1953), de modo que a entrada de ar na parte inferior do leito, fosse de forma cônica. Esta alteração resultou num novo padrão de circulação para os comprimidos. A temperatura do ar na saída do leito (32 a 38 °C) e a umidade dos comprimidos representaram os parâmetros de controle para a descarga do leito e tempo de secagem. Utilizou-se três câmaras de recobrimento com 15,2; 25,4 e 38,1 cm e capacidade de 4; 20 e 40 kg de comprimidos, respectivamente. Como solução de recobrimento utilizou-se o padrão CAP (ftalato acetato de celulose) dissolvido em acetona e etanol na proporção de 625 mL de solução por quilo de comprimidos. A aplicação deste método apresentou as seguintes vantagens:

- a) após o recobrimento, os comprimidos apresentaram uma superfície lisa;
- b) o procedimento automatizado não requereu habilidade técnica;
- c) não houve necessidade de acabamento após o recobrimento;
- d) aplicação rápida;
- e) perda de material desprezível na parede equipamento;
- f) não houve escape de vapores do solvente no ambiente de trabalho;
- g) pequeno aumento de peso;
- h) quantidade de material de recobrimento uniforme, em cada batelada.

Em comparação aos métodos convencionais, o processo em leito fluido leva 40 minutos para recobrir mais 20 minutos para a secagem de uma mesma quantidade de comprimidos que a drageadeira, na qual esse processo leva duas horas (TUERCK & CHARKHUFF, 1960).

CALDWELL & ROSEN (1964) patentearam um equipamento para recobrimento em leito fluido por suspensão a ar, como modificação do processo Würster. O equipamento opera em condições ótimas para uma carga de partículas de 10-25 kg. Foram recobertos "pellets" de açúcar e sulfato de cálcio na faixa de 40-16 mesh com soluções de glicídios dissolvidas 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 temperatura do ar de movimentação das partículas foi uma variável crítica na preparação dos pellets recobertos. A corrente de ar quente permitiu um recobrimento mais eficiente. Variando a temperatura de 40 para 50 °C, em bateladas com tempo de operação semelhante, a porcentagem da droga liberada variou de 17 a 100 % quando submetida a teste de liberação num fluido intestinal padrão (USP – Farmacopéia Americana). Chegou-se à conclusão que o equipamento é versátil e pode ser utilizado em vários processos farmacêuticos de recobrimento, como a aplicação de pós e líquidos em "pellets" e na preparação de recobrimento entérico de "pellets", comprimidos e cápsulas. Obteve-se alto grau de reprodutibilidade em condições similares e em escala industrial. Não houve problemas relativos à mudança de escala.

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 tubo central por onde passam as partículas em movimento ascendente, quando entra em contato com gotículas de líquido que são aspergidas por um bico 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. As partículas caem na região densa entre a parede e o tubo central, dando continuidade ao ciclo de recobrimento. Foram recobertas partículas de açúcar na faixa de 710-840 μm com soluções de etilcelulose e em seguida foram feitos testes de dissolução e verificou-se que o material recoberto foi liberado 81 % em média, durante quatro horas. Também foram recobertos cristais de AAS (ácido acetil salicílico) com soluções de CAP (ftalato acetato de celulose). Para os testes de dissolução, utilizou-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.

DAVIES & GLOOR (1971) estudaram o efeito das propriedades físicas dos grânulos e das variáveis de processo na granulação em um granulado spray de leito fluido. Utilizou-se um granulador em leito fluido construído em aço inoxidável com capacidade de 10 kg. O leito possui um recipiente de partículas que aumenta de 35,6 a 53,3 cm, que corresponde à expansão do diâmetro. As partículas de lactose, na faixa de 177 a 840 μm ,

foram suportadas por uma tela de distribuição e movimentadas por um elevador pneumático acoplado à base da coluna. O bico de atomização foi colocado no centro do leito a 72,4 cm acima da tela de retenção de partículas e, para aspergir a suspensão granulante, foi operado a uma pressão de 1,5 kg /cm². A temperatura de granulação foi mantida em 50 °C e a vazão do ar de fluidização em 594,6 m³/h. Foram analisadas: vazão de suspensão, pressão do ar de atomização, posição do bico de atomização e temperatura do ar de entrada. As principais conclusões foram:

a) a altura do bico de atomização apresentou efeito significativo no tamanho e na friabilidade dos grânulos formados, enquanto as propriedades do escoamento e redução da carga, apresentaram efeito desprezível;

b) temperaturas elevadas aumentam a taxa de evaporação do solvente, diminuindo a umidade e o crescimento de partículas, enquanto a baixas temperaturas, o molhamento das partículas provoca a defluidização do leito;

c) baixa pressão de atomização aumenta o tamanho das gotas aspergidas, provocando aglomeração e dificultando o estado de fluidização;

d) o tamanho médio do grânulo ainda pode ser aumentado com o poder de molhamento da suspensão ou aumento da concentração da suspensão de atomização.

Em outro trabalho de pesquisa (SMITH & NIENOW, 1983), foram recobertas partículas de vidro e alumina por aglomeração em leito fluidizado. O estudo teve o objetivo de esclarecer os mecanismos de crescimento de partículas e de como determinar condições para eliminar o fenômeno de defluidização. O leito consta de uma coluna de vidro com 15 cm de diâmetro com placa perfurada no distribuidor. A solução de recobrimento foi à base de ácido benzóico e polietileno glicol dissolvidos em metanol. A ponta do bico atomizador coincide com a superfície do leito fixo, de modo que ao fluidizar este fica submerso, e o jato de aspersão tem um contato direto com as partículas. A escolha da posição do bico foi importante para evitar que ocorram os seguintes problemas: aglomeração – quando o bico é colocado sobre o leito; encharcamento – quando o bico é colocado muito próximo ao leito e elutriação – quando é colocado bem distante do leito e as gotículas secam antes de colidir com as partículas. O crescimento da película foi analisado por peneiramento, através de amostras retiradas do leito em intervalos de tempo pré-determinados. Utilizou-se a notação velocidade do gás em excesso, $(U - U_{mf})$, para verificar esta dependência. Observou-se que as partículas retiradas do leito a $(U - U_{mf}) = 0,15$ ou $0,275$ m/s apresentaram aglomeração e

que a altas velocidades (acima de 0,525 m/s), o mecanismo dominante é o crescimento da película por formação de camadas e que este independe da velocidade do gás em excesso (SMITH & NIENOW, 1983).

No trabalho de CHENG & TURTON (1994), foram feitos estudos para determinar a uniformidade do recobrimento de partículas esféricas de 1 mm de diâmetro. Foi utilizado um leito fluidizado que consiste de uma coluna cilíndrica em acrílico com 6 polegadas de diâmetro e um tubo central acoplado coaxialmente ao leito. Acima do tubo central, o leito tem uma câmara de expansão com 9 polegadas de diâmetro onde há a liberação das partículas. Na base do leito, foi colocada uma placa distribuidora em aço inoxidável, na qual foi acoplado o bico atomizador. A quantidade de material aderido às partículas durante cada batelada foi medida e avaliada, através das mudanças nas condições de fluidização. Investigou-se estas variações com base na quantidade de material aderido à partícula e o número de vezes que a partícula cruza a região de aspersão. Para isto, foi utilizada e implementada a técnica de traçador magnético para medir a taxa de circulação de sólidos. Foi proposto um modelo fenomenológico, baseado nos efeitos de obstrução ou retardamento da partícula nesta região do leito. Para o modelo desenvolvido, foram feitas considerações com relação à interação de partículas e ao material de recobrimento:

- a) a zona de aspersão tem a forma de um cone oco;
- b) o movimento das partículas na zona de aspersão possui velocidade constante;
- c) a porosidade na zona de aspersão é constante;
- d) as partículas são distribuídas igualmente, sem interrupção, entre o bico de aspersão e a parede interna do tubo central.

O modelo se mostrou preditivo, no entanto, é bastante sensível a variações nas condições operacionais, principalmente em relação a variação na geometria do leito e a não-uniformidade na porosidade da região de aspersão.

MAA *et al.* (1996) estudaram a viabilidade do processo de recobrimento de lactose usando um recobridor em leito fluido do tipo Glatt (STREA-1). Os experimentos foram realizados em bateladas de 0,2 e 0,5 kg. O leito consiste de uma unidade de controle, uma câmara de secagem e um bico de atomização duplo-fluido, apresentando duas configurações: bico atomizador na base, com tubo central; e no topo do leito. A unidade de controle permite o acompanhamento do tempo de operação, vazão do ar de secagem,

temperatura do ar de entrada, pressão de atomização e pressão do ar na saída do leito. Para comparar os resultados, foi testado um recobridor por aspersão (GPCG-1), com base no processo Wurster, utilizado em trabalho anterior (MAA *et al.*, 1996). As partículas tinham duas frações de tamanho, 53-125 μm e 125-250 μm e tiveram aspersão com água pura, solução aquosa de lactose e solução aquosa da proteína rhDNase (*recombinant human deoxyribonuclease*). O desempenho do recobrimento foi baseado em três critérios: qualidade do produto, rendimento do produto e tempo de produção. Foi analisado o efeito dos parâmetros de operação, projeto do equipamento e formulação da proteína sobre o desempenho do recobrimento. De modo geral, o equipamento GPCG-1 produziu partículas com menor aglomeração e maior rendimento comparado ao STREA-1. Os melhores resultados foram observados, quando se trabalhou com partículas na faixa de 125-250 μm , no equipamento GPCG-1, bico de atomização na base e a solução de recobrimento contendo 14 e 28 mg/mL da proteína DNase.

O trabalho de KAGE *et al.* (1996) teve como objetivo discutir o efeito das variáveis operacionais na eficiência do recobrimento de esferas de vidro com pós de nylon e sílica, em dispersões aquosas de PVA (álcool polivinil). O equipamento experimental constitui-se em uma coluna em leito fluidizado com 21 cm de diâmetro acoplada a uma parte cônica onde é inserida uma placa distribuidora com 10 cm de diâmetro. As condições em que foram realizados os experimentos são apresentados na Tabela 2.2 a seguir:

Tabela 2.2 – Condições operacionais para os testes realizados por KAGE *et al.* (1996).

Variável	Valor	Unidade
Vazão de suspensão	3 a 15×10^{-6}	m^3/min
Vazão do gás de entrada	0,9	m^3/min
Temperatura do leito	55 a 125	$^{\circ}\text{C}$
Temperatura da suspensão	30	$^{\circ}\text{C}$

Para fazer o recobrimento, a dispersão foi aspergida 30 cm acima do leito de partículas. Para fazer a análise da massa aderida e da eficiência do recobrimento, foram retiradas pequenas amostras de partículas em intervalos de 5 e 10 minutos. A amostra foi imersa em água e após a dissolução, o pó foi separado e pesado. A temperatura e a concentração de nylon e de sílica, na solução de recobrimento, foram mantidas constantes.

Os melhores resultados foram obtidos para baixas temperaturas e altas umidades do gás de entrada. Com base no trabalho realizado, os autores concluíram que a eficiência do recobrimento é determinada pelo teor de umidade da película formada e esta é diretamente influenciada pela temperatura de operação.

LINK e SCHLÜNDER (1997) desenvolveram um novo método que permite a observação direta do mecanismo de formação da partícula, desde a deposição da gota de líquido, espalhamento, umedecimento e secagem. Baseado neste método, um equipamento experimental foi desenvolvido, permitindo uma pesquisa detalhada dos mecanismos básicos pelos quais os grânulos são formados. O granulador em leito fluidizado consta de uma coluna cilíndrica de vidro com 15 cm de diâmetro, um tubo capilar para suspender o coletor de partículas e um bico atomizador. As partículas utilizadas foram esferas de alumínio de 1,3 mm de diâmetro, recobertas com soluções aquosas de cloreto de sódio e lactose, a diferentes concentrações e com suspensão aquosa de hidróxido de cálcio. Os resultados apresentados mostraram que usando este método é possível obter informações se a granulação é viável para o material de interesse e quais são os parâmetros ótimos de processo. Atualmente, nenhum projeto de granulação por aspersão em leito fluidizado é realizado sem utilizar incansáveis testes em planta piloto. O novo método apresentado por LINK e SCHLÜNDER (1997) pode ajudar a minimizar o trabalho de pesquisa preliminar e a quantidade de materiais testados exigidos para um novo produto ou formulação, para que seja granulado com êxito em leito fluidizado.

MAA e HSU (1997) mostraram a viabilidade do recobrimento de partículas pequenas com solução de proteína num recobridor tipo Glatt. O equipamento consta de um recobridor em “spray”, baseado no processo Würster e uma câmara de secagem em leito fluidizado. Os experimentos foram realizados em quatro bateladas de 0,5 kg de lactose em cada uma, nas seguintes condições: concentração de rhDNase de 41 e 28 mg/mL; temperatura do ar de entrada 68 a 85 °C e vazão de líquido 12-14 g/min. Utilizou-se duas faixas de tamanho das partículas de lactose: 53 a 125 µm e 125 a 250 µm. A solução de recobrimento, à base de uma proteína padrão rhDNase, foi aspergida por um bico atomizador duplo fluido com 0,7 mm de abertura. Variou-se a concentração de proteína para se obter várias camadas de recobrimento. A viabilidade deste processo é demonstrada com base em quatro critérios:

- a) baixa aglomeração de partículas;

- b) alta eficiência na produção;
- c) forte integridade no recobrimento;
- d) estabilidade da proteína.

Conclui-se que com o aumento da concentração de proteína, aumenta-se a camada de recobrimento, provocando agregação das partículas. Observou-se a formação de uma quantidade significativa de aglomerados durante o processo de recobrimento. Para minimizar este efeito, utilizou-se um estabilizador térmico para reduzir a agregação e aumentar a bioatividade da proteína.

MARONGA e WNUKOWSKI (1997) desenvolveram um procedimento para estabelecer os perfis de temperatura e umidade no recobrimento de partículas em leito fluidizado. O processo envolve medidas diretas das variáveis nas posições escolhidas, gerando valores adicionais entre a posição medida e a posição processada, para se obter os perfis. Foi utilizado um programa computacional para sobrepor os perfis de umidade e temperatura, em conjunto com as características dos valores medidos, que levou a uma delimitação das diferentes zonas dentro do leito. O equipamento experimental tem capacidade superior a 10 kg e o processo pode ser operado de forma contínua ou em batelada. A coluna de fluidização cônico-cilíndrica, com a parte cônica junto à placa distribuidora. O diâmetro da parte cônica do leito é 0,225 m na base e 0,3 m no topo. Para promover uma boa distribuição de ar, uma placa em aço inoxidável com malha de 0,325 mm e 1 mm de espessura foi utilizada. As partículas recobertas foram grânulos de lactose, que passavam numa malha de 1,25 mm e eram retidas numa de 0,8 mm. A aspersão sobre o leito era feita com água através de um bico de atomização com vazão de $0,9 \times 10^{-6} \text{ m}^3/\text{s}$ e a velocidade do gás em excesso ($U - U_{mf}$) igual a 0,874 m/s. Os resultados dos perfis foram apresentados através de gráficos com tonalidades de cores diferentes para representar a variação da pressão, temperatura e umidade em cada zona do leito. A forma exata do perfil depende de muitas variáveis como: número de partículas, vazão e modo de aspersão, velocidade de fluidização e geometria do leito. O procedimento representou uma ferramenta importante no projeto de unidades de processo e na escolha de suas variáveis para que se obtenha um bom rendimento no recobrimento.

ABE *et al.* (1998) analisaram experimentalmente a influência das variáveis operacionais no processo de recobrimento, como massa de recobrimento no produto final e eficiência do recobrimento. Utilizou-se um leito fluidizado cilíndrico com 25 cm de

diâmetro. Na base do leito, foi acoplado um disco rotatório de 23 cm e no espaço entre o disco e a parede interna do leito, uma malha com “mesh” 74 μm . Foram utilizadas partículas de vidro com distribuições granulométricas diferentes: de 149 a 297 μm recobertas com solução de cloreto de sódio, e de 350 a 500 μm recobertas com solução de *dextrana* (PM 15.000 a 20.000). A operação de recobrimento foi realizada de acordo com o seguinte procedimento: a vazão, temperatura do ar de entrada (70 °C) e a velocidade rotacional do disco foram ajustadas nas condições especificadas, e em seguida, o leito foi carregado com as partículas. O ar de fluidização promove a expansão das partículas próximas à parede do leito, que a seguir são desaceleradas, caem no centro do disco e são arrastadas pela força centrífuga em direção à parede, formando um movimento contínuo. Quando o leito entrava em equilíbrio térmico, a solução de recobrimento era aspergida sobre o mesmo, pelo bico atomizador tipo mistura externa, colocado a 20 cm acima do leito. Como resultado, foi obtido que a massa de recobrimento por unidade de área de uma partícula, seguiu uma distribuição normal. Ainda foi analisado o coeficiente de variação, CV, que determina uma relação teórica das variáveis operacionais com o recobrimento em leito fluidizado:

$$CV = (1 - \alpha) \left(\frac{2.t_q}{\beta.t_r} \right)^{1/2} \quad (2.13)$$

onde: α – fração de partículas na zona de aspersão
 t_q – tempo de queda da partícula no leito, (s)
 β – fração de área molhada no leito pela aspersão
 t_r – tempo de recobrimento, (min)

TSUTUSUMI *et al.* (1995) recobriram partículas de catalisador com diâmetro médio de 55,6 μm , densidade 1,5 g/cm^3 e velocidade terminal 0,18 m/s. Foi utilizada uma coluna em leito fluidizado de 5 cm de diâmetro por 150 cm de altura, movimentada com CO_2 supercrítico através do processo RESS (*Rapid Expansion of Supercritical Fluid Solutions*). O processo apresenta as seguintes vantagens em relação aos processos convencionais de recobrimento:

- a) é possível recobrir partículas coesivas, sem formar aglomerados;
- b) a expansão do fluido supercrítico, permite a secagem a baixa temperatura;

c) é possível formar um filme coesivo e uniforme na superfície da partícula com redução da concentração do soluto.

Os autores estudaram os efeitos hidrodinâmicos, concentração de soluto na solução de recobrimento e eficiência do recobrimento. O material de recobrimento utilizado foi parafina ($P_f = 48 - 50 \text{ }^\circ\text{C}$) e CO_2 supercrítico a $31 \text{ }^\circ\text{C}$ e pressão crítica de 7,4 MPa. O procedimento experimental foi realizado para 200 g de partículas fluidizadas com ar a uma velocidade supercrítica de 1,63 m/s. O CO_2 líquido era conduzido a alta pressão, de 16,2 – 23,3 MPa, e aquecido a $100 \text{ }^\circ\text{C}$, para a coluna de extração contendo 50 g de parafina. Após a extração da parafina, a $100 \text{ }^\circ\text{C}$ durante 60 – 160 min, a solução de CO_2 e parafina era expandida no leito através de um bico atomizador colocado na base da coluna. Após os experimentos, a coluna era despressurizada e a parafina removida da coluna e pesada. Em seguida, determinava-se a concentração de parafina no CO_2 supercrítico. A massa e a taxa de recobrimento foram medidas através de pequenas amostras de partículas recobertas retiradas pelo ciclone em intervalos de tempos regulares. A eficiência de recobrimento foi definida como a razão entre a quantidade total de massa de recobrimento e a quantidade de material de recobrimento adicionada ao leito. Observou-se que a massa de recobrimento é proporcional ao tempo de recobrimento, indicando uma taxa constante de recobrimento e que o aumento da concentração de parafina aumenta a eficiência do recobrimento. Concluiu-se que o processo permite recobrir partículas finas a baixas temperaturas, sugerindo a possibilidade de diversas aplicações na indústria.

JONG (1991) estudou a influência das variáveis de processo na granulação de partículas em leito fluidizado. O granulador, tipo Glatt, com capacidade de 30 kg de partículas foi movimentado com velocidade em torno de 1 m/s. As etapas do processo compreenderam: granular partículas de lactose e amido com diâmetro médio de $65 \text{ }\mu\text{m}$; peneirar as partículas granuladas, para manter uma faixa uniforme de tamanho, 122-398 μm ; fazer uma mistura dos grânulos com princípio ativo durante 10 minutos e realizar a compressão dos comprimidos. A suspensão de granulação, composta de lactose, amido de batata, amilopectina e copolímero PVP (polivinil pirrolidona) foi aspergida sobre o leito de partículas. Na suspensão de granulação foi adicionado estearato de magnésio a 0,5 % em peso, como lubrificante. Foram obtidos resultados para resistência da partícula, tempo de desintegração e friabilidade, como função do tamanho e densidade do grânulo. A friabilidade é principalmente uma função da resistência no desgaste (esmagamento) dos

comprimidos feitos com lactose e amido, pois estas partículas possuem baixa porosidade. A porosidade destes “pellets” variou de 0,18 a 0,30, em todos os experimentos.

Os polímeros solúveis em água têm sido largamente utilizados na granulação de pós farmacêuticos. Os filmes formados não funcionam como barreiras efetivas na liberação sustentada de microgrânulos. Todavia, eles são úteis como soluções de fixação ou formação de multicamadas com a finalidade de recobrir para mascarar o sabor e evitar que os grânulos adquiram umidade. No trabalho de FUKUMORI *et al.* (1993), foram recobertos pós de lactose na faixa de 53 – 63 μm com soluções de HPC (hidroxipropil celulose), tendo as soluções os seguintes aditivos: PEG (polietileno glicol), NaCl (cloreto de sódio), SAC (sacarose), ALG (alginato de sódio), MC (metil celulose), CMC-Na (carboximetil celulose de sódio), entre outros. O equipamento utilizado foi um processador Wurster GPCG-1, tipo Glatt com bico atomizador de 0,8 mm. O recobrimento foi realizado com soluções aquosas de HPC contendo vários aditivos. O tamanho das gotículas foi determinado pela viscosidade da solução de aspensão. No estudo, três aditivos produziram aumento na viscosidade da solução: ALG, MC e CMC-Na. A eficiência do recobrimento por HPC foi alta, variando de 83 a 99 %. Através de observação microscópica, verificou-se que partículas maiores que 75 μm sofreram aglomeração. Quando utilizou-se os aditivos NaCl e PEG, a aglomeração foi reduzida em 18 %. Todavia, a aglomeração aumentou para os aditivos ALG e MC, enquanto que para os demais, este efeito foi desprezível. Assim sendo, é provável que o grau de aglomeração deva ser, inicialmente, dependente do tamanho das gotículas e da força ligante do material. Com isso, admite-se que PEG e NaCl sejam candidatos a inibirem a aglomeração no recobrimento de partículas finas, mesmo que os dois aditivos não afetem a distribuição no tamanho das gotículas de aspensão.

2.5 – Tipos de recobrimento

Segundo FREIRE e OLIVEIRA (1992), os principais tipos de recobrimento existentes podem ser classificados em três grupos distintos:

1. Recobrimento com suspensões aquosas à base de açúcar

É um processo que baseia-se na utilização de duas matérias-primas principais: açúcar e água. Este processo apresenta inúmeros problemas, como: aumento excessivo no peso da partícula recoberta, tempo longo de processamento, entre outros. Todavia, os produtos recobertos à base de açúcar figuram entre os mais apresentáveis.

2. Recobrimento por cristalização de materiais fundidos

As diferenças principais referentes aos outros procedimentos utilizados são:

- material é atomizado sobre as partículas no estado fundido;
- geralmente não se utilizam solventes;
- ao contrário de se fornecer calor para a secagem, aqui é retirado o calor, para solidificação do material fundido sobre a partícula.

Um exemplo de aplicação comercial desta técnica é o recobrimento de fertilizantes muito solúveis com enxofre para reduzir a taxa de liberação do nutriente.

3. Recobrimento por filme

Este tipo de recobrimento surgiu como forma alternativa, para solucionar os problemas inerentes ao recobrimento com suspensões aquosas à base de açúcar. Esta operação consiste na deposição de uma membrana fina e uniforme na superfície das partículas. Na operação de recobrimento por filme, o agente de recobrimento geralmente é atomizado sobre um leito fluidodinamicamente ativo do material a ser recoberto. Os componentes principais de uma formulação para o recobrimento por filme são: um polímero, um plastificante, corantes e um solvente. Os principais polímeros utilizados são derivados de celulose, como por exemplo, acetato ftálico de celulose e hidroxipropil metil celulose. Como forma alternativa aos derivados de celulose, utilizam-se certos acrílicos copolímeros do ácido metacrílico e do metacrilato de metila. A maioria dos polímeros utilizados são dissolvidos em água ou em solventes orgânicos. Caso o polímero não seja solúvel em água, como por exemplo o metil celulose e alguns acrílicos, eles podem ser aplicados na forma de dispersões aquosas.

A incorporação de um plastificante na formulação tem a finalidade de dar flexibilidade ao filme final, de forma a suportar melhor os esforços. Exemplos típicos de plastificantes incluem a glicerina, o polietileno glicol, ésteres de citrato e alguns ésteres de ftalato. Na escolha do plastificante, deve-se garantir que o mesmo seja compatível com o polímero utilizado, para que as propriedades do filme se mantenham estáveis durante o armazenamento.

Os principais solventes utilizados nas operações de recobrimento por filme pertencem a uma das seguintes classes: álcoois, cetonas, éteres, hidrocarbonetos clorados e água. A função dos solventes no processo de recobrimento é facilitar a deposição dos

materiais formadores de filme à superfície do substrato. Uma boa interação entre o solvente e o polímero é requerida para garantir a obtenção de um filme com propriedades adequadas, quando ocorrer a secagem do recobrimento (FREIRE e OLIVEIRA, 1992).

2.6 - Materiais para recobrimento

Derivados de Celulose: O derivado de celulose mais empregado no revestimento com solvente aquoso é o HPMC (hidroxi-propil-metil celulose), que forma filmes transparentes, flexíveis, solúveis em água, não pegajosos e com boas propriedades de recobrimento em comprimidos com logotipos em relevo. A HPC (hidroxi-propil celulose) forma filmes pegajosos e o MC (metil celulose) tem o ponto de gelificação a 37 °C, ocasionando obstrução e demora na dissolução *in vivo*.

A presença de pigmentos na formulação de revestimento diminui a permeabilidade à umidade. A escolha de proporções adequadas de polímero-pigmento é um fator crítico na obtenção de revestimentos de qualidade. De forma empírica, sugere-se que esta relação seja 2:1. Atualmente, existem várias soluções poliméricas comerciais disponíveis no mercado para recobrimento de partículas, tendo como solvente produtos orgânicos ou água. Os solventes comumente utilizados nas soluções (cloreto de metileno, acetona, metanol e isopropanol) apresentam pontos de ebulição inferiores ao da água, evaporando rapidamente, sem penetrar no substrato (excipiente). Todavia, as soluções aquosas não apresentam riscos aos operadores, por não apresentarem contaminação ao ambiente de trabalho (LOPEZ, 1995).

Acrílicos: Os sistemas acrílicos, na forma de látex (suspensão de partículas microscópicas do polímero em água), têm a vantagem de permitir um teor total de sólidos de 20 % ou mais, maior que nos sistemas celulósicos. Esta característica permite diminuir a quantidade de água aplicada ao leito e o tempo de processo. As desvantagens que apresentam referem-se ao risco de coagulação pela diluição do sistema para a concentração de trabalho, com a presença de eletrólitos, solventes orgânicos, mudança de pH, formação de espuma, calor, resfriamento e forças de cisalhamento (PORTER e HOGAN, 1984).

Os produtos de resinas acrílicas, comercialmente conhecidos como EUDRAGIT, tem aproximadamente 20 anos no mercado. São copolímeros de ácido metacrílico, aminoetilmetacrilatos e ésteres neutros de ácidos acrílicos e metacrílicos. As propriedades de permeabilidade e solubilidade dependem da quantidade de grupos ácidos, básicos e

hidrofílicos presentes. Podem ser utilizados com solventes orgânicos ou em dispersões aquosas. Os polímeros EUDRAGIT podem ser aplicados em todas as formas de dosagem sólida: comprimidos, cápsulas e microgrânulos. Este polímero pode ser usado também na fabricação de *pellets*, grânulos e comprimidos para liberação constante/ininterrupta. Os polímeros são processados na forma de solução em solvente orgânico (álcool ou acetona) como misturas de soluções orgânicas em água pura ou água e látex.

Com a preocupação de se utilizar recobrimento polimérico aquoso, é apresentado na Tabela 2.3 uma relação das formulações de EUDRAGIT, dispersões aquosas, que serão de interesse para nosso trabalho.

Tabela 2.3 – Relação das formulações de acordo com os tipos de EUDRAGIT® para dispersões aquosas (EUDRAGIT, 1999).

Tipo →	L	RL	RS	NE
Aplicação principal	(a)	(b)	(c)	(d)
Característica do filme formado	Solúvel em fluido intestinal pH 5,5	Altamente permeável	Parcialmente permeável	Permeável com intumescência
Solvente recomendado	Água	Água	Água	Água
Plastificante recomendado	Citrato de trietila e polietileno glicol	Trietil citrato	Trietil citrato	Não necessário
Nome comercial	L30-D55	RL30D	RS30D	NE30D
Teor polimérico (%)	30	30	30	30
Aditivos testados	Solvente orgânico (3 % de água)	0,25 % ácido ascórbico ≅ (20% plastificante)	0,25 % ácido ascórbico ≅ (20 % plastificante)	-

- (a) Recobrimento entérico, recobrimento resistente às condições de clima tropical;
 (b) Recobrimento de desintegração rápida, formulação para liberação constante, pH independente;
 (c) Liberação constante, pH independente;
 (d) Liberação constante, pH independente, aditivo para outras dispersões de Eudragit.

2.7 - Problemas no recobrimento

As dificuldades encontradas durante o processo de recobrimento tem origem em diversos pontos envolvidos em cada etapa (LOPEZ, 1995):

a) Os defeitos relativos ao núcleo, geralmente, têm relação com a dureza, a aspereza e a laminação.

b) O preparo do material de revestimento é outro ponto crítico. As formulações contendo pigmentos são susceptíveis à má dispersão dos sólidos, resultando em perdas das propriedades mecânicas do filme.

c) O desequilíbrio entre o regime de aspersão e a secagem gera defeitos como superfície enrugada, e a umidade excessiva na área de aspersão provoca remoção parcial da camada de revestimento formada (*peeling*).

d) As soluções concentradas são difíceis de serem aplicadas, de modo que a qualidade do revestimento é baixa e a perda de material aumenta pela secagem das gotículas. Estas soluções minimizam o tempo de processo, no entanto, podem resultar em aglomeração das partículas.

e) O aumento da temperatura da solução de revestimento, diminui a viscosidade e facilita a aspersão sobre as partículas.

f) A diminuição do tamanho das gotas, pelo aumento da pressão, aumenta a área total de aspersão, facilita a troca de calor, aumenta a evaporação e seca mais rápido as partículas recobertas.

g) O aumento na temperatura do ar que movimenta as partículas, favorece a secagem do filme, mas deteriora a qualidade do revestimento.

h) O leque de aspersão, que sai do bico atomizador, deve ter o comprimento adequado para evitar que haja perda de material na parede do leito.

2.7.1 – Tecnologia de aglomeração

2.7.1.1 – Definição

A aglomeração é um fenômeno de aumento de tamanho de partículas, devido a mudanças na superfície do material particulado causado pelas forças de ligação entre partículas e um material ligante ou através das forças interpartículas.

A aglomeração é uma operação unitária que envolve a tecnologia de processos mecânicos. Os processos mecânicos podem ser classificados em processos de combinação e separação, produzindo partículas com ou sem aumento de tamanho, respectivamente. O Quadro 2.1 mostra um resumo destas operações.

Quadro 2.1 – Processos mecânicos por combinação e separação (PIETSCH, 1997).

Processo	COMBINAÇÃO	SEPARAÇÃO	
Sem mudar o tamanho da partícula	Mistura de pós e fabricação de blendas	Separação mecânica: - filtro - classificador - peneira, etc	Estas mudanças ocorrem de acordo com as características do sólido particulado (tamanho, volume, distribuição, forma, densidade, massa, porosidade e teor de umidade)
Com mudança de tamanho de partícula	Aumento de tamanho por AGLOMERAÇÃO	Redução de tamanho: - moinho - triturador	

A força dos aglomerados deriva da ação das forças ligantes que atuam entre os pontos de coordenação das partículas, nas interfaces ligante-partícula ou através da pressão capilar no preenchimento do volume de poro das partículas. A Figura 2.6 mostra exemplos de forças de ligação que atuam no processo de aglomeração.

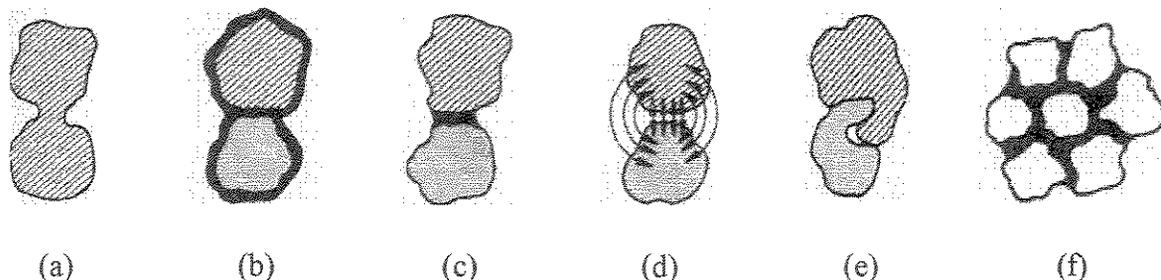


Figura 2.6 – Exemplos de forças de ligação que atuam no processo de aglomeração (PIETSCH, 1997).

Na letra (a), observa-se um exemplo de forças que atuam no processo de sinterização, fundição parcial e cristalização de substâncias solúveis. Em (b), as forças acontecem por reação química e ligações com suspensões de alta viscosidade. Outro tipo de ligação é através de pontes líquidas e cristalização de substâncias dissolvidas, letra (c). No caso (d), atuam forças moleculares, forças eletrostáticas, forças magnéticas e forças de valência. Em seguida, observa-se na letra (e), forças de acoplamento (*interlocking*) e na letra (f) ocorrem forças capilares através de conglomerados saturados de líquido.

2.7.1.2 – Processos de aglomeração

Como mostrado anteriormente, o processo de aglomeração é uma operação na qual partículas pequenas se transformam em partículas maiores. Esta operação pode ocorrer em decorrência do processo, como no caso de peletização, compactação e *tableting* ou por formação de aglomerados a partir de pós finos, como na aglomeração em leito fluidodinamicamente ativo e *prilling*.

Há várias técnicas de aglomeração para largas faixas de temperatura e diâmetro de partículas. Na Figura 2.7, observa-se um diagrama esquemático destas técnicas de granulação.

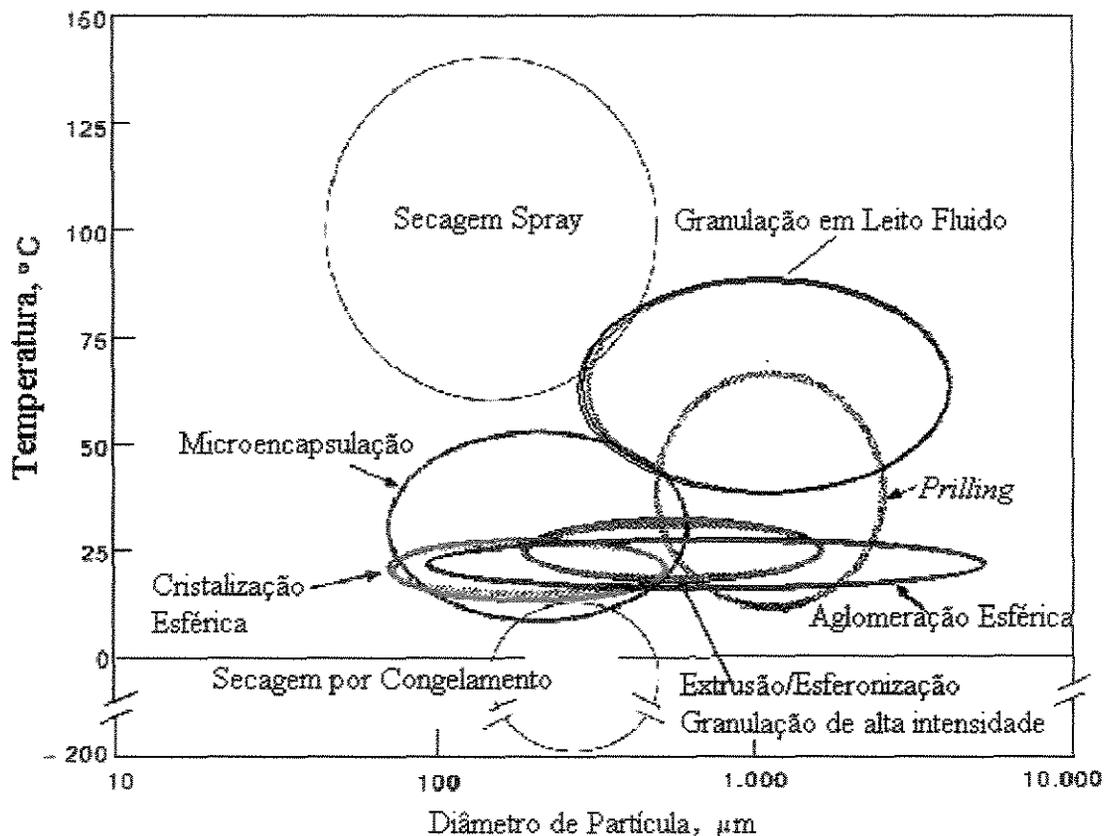


Figura 2.7 – Limites para faixa de tamanho e temperatura em diferentes técnicas de aglomeração (KADAM, 1991).

De modo geral, os processos são representados por círculos esféricos ou achatados, dependendo da faixa de temperatura e diâmetro de partículas utilizados. De acordo com a Figura 2.7, a maioria dos processos ocorre na faixa de 100 a 1000 μm e temperaturas de 20 a 75 °C. O processo de aglomeração esférica, ocorre para uma larga

faixa de diâmetros (100 a 7.000 μm) e estreita faixa de temperatura (20 a 30 $^{\circ}\text{C}$). Pode-se observar que, o maior limite de temperatura de entrada do ar no leito, ocorre no processo “Spray Drying” e granulação em leito fluidodinamicamente ativo, com temperatura máxima de 140 $^{\circ}\text{C}$ e 90 $^{\circ}\text{C}$, respectivamente. Enquanto que as temperaturas de saída para estes processos, podem estar na faixa de 60 $^{\circ}\text{C}$ e 40 $^{\circ}\text{C}$, respectivamente. É importante observar que a maior faixa de temperatura de operação ocorre para o processo de secagem por congelamento (-200 a 15 $^{\circ}\text{C}$).

2.7.1.3 – O fenômeno de aglomeração desejável ou indesejável

Tabela 2.4 – Fenômeno da aglomeração nos processos mecânicos (PIETSCH, 1997).

OPERAÇÃO UNITÁRIA	PROCESSO	AGLOMERAÇÃO		
		Desejável	Indesejável	Depende
Mistura	Mistura seca		x	
	Mistura úmida			x
	Agitação		x	
	Suspensão		x	
	Dispersão		x	
	Leito Fluidizado			x
Aumento de tamanho de partícula	Aglomeração	x		
	Briquetagem	x		
	Tabletting	x		
	Recobrimento			x
	Peletização		x	
	Sinterização	x		

Durante a produção e processamento de uma matriz sólida num sistema disperso, o fenômeno da aderência torna-se mais importante quanto menor for o tamanho da partícula, causando agregação, aglomeração, recobrimento e acúmulo.

O tamanho crítico de partícula está em torno de 100 μm , mas é possível que partículas maiores sejam afetadas, devido à presença de uma grande fração de finos na distribuição ou se o mecanismo de aderência tornar-se efetivo. A aderência de materiais finamente divididos é observada durante a operação em engenharia de processos mecânicos e podem ser desejável ou indesejável. A Tabela 2.4 apresenta um resumo da ocorrência do fenômeno da aglomeração desejável e indesejável no processo mecânico de crescimento de partícula e mistura.

A maioria destes processos, inclusive o recobrimento, necessita do fenômeno da aglomeração para que haja crescimento de partículas. Todavia, a operação apresenta um lado indesejável neste processo, que é a tendência à aglomeração entre os substratos, provocando um decréscimo na eficiência, comprometendo a qualidade dos núcleos recobertos e causando, muitas vezes, um completo colapso do leito fluidodinamicamente ativo.

2.7.1.4 – Mecanismo de formação e crescimento de grânulos

De modo geral, há quatro mecanismos principais no crescimento de partículas por aglomeração, são eles:

- Nucleação;
- Coalescência;
- Crescimento;
- **Formação de camadas.**

Nucleação: De acordo com CAPES (1980), a formação de aglomerados pelo mecanismo de nucleação se torna mais evidente quando estes aglomerados tem diâmetro até 1 mm. Inicialmente, dois ou mais núcleos sólidos se formam e mantêm-se juntos através de pontes líquidas no estado pendular. O tamanho destes núcleos depende do tamanho das gotas de líquido e, conseqüentemente, o tamanho de gotículas produzidas pelo bico de aspersão influencia no tamanho do grânulo formado. Os detalhes do mecanismo de nucleação, desde a etapa de molhamento (ponte líquida) até a consolidação das partículas (ponte sólida), são mostrados na Figura 2.8.

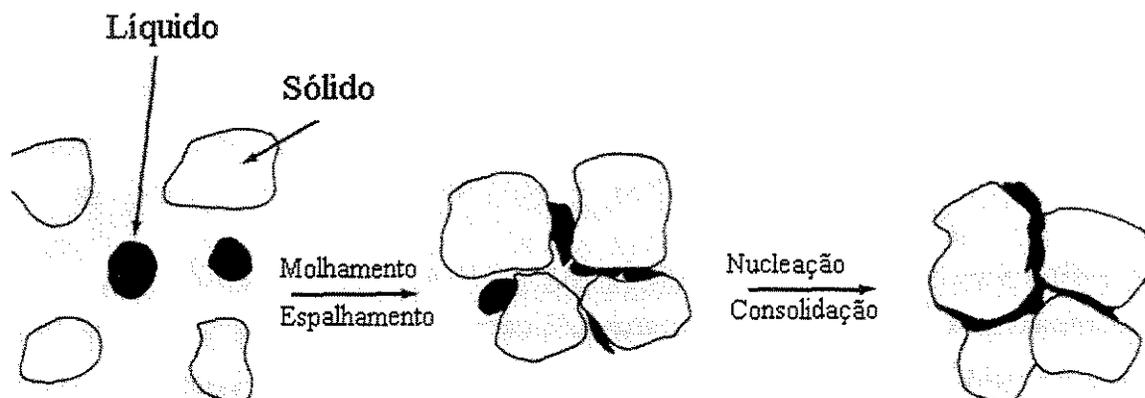


Figura 2.8 – Mecanismo de aglomeração por nucleação (KADAM, 1991)

Coalescência: O critério básico de adesão no mecanismo por coalescência é que dois sólidos colidem entre si, coalescem e a ligação resultante é mais forte que os efeitos

combinados de todas as forças atuantes. O processo continua, causando aumento de tamanho por aglomeração (Figura 2.9).

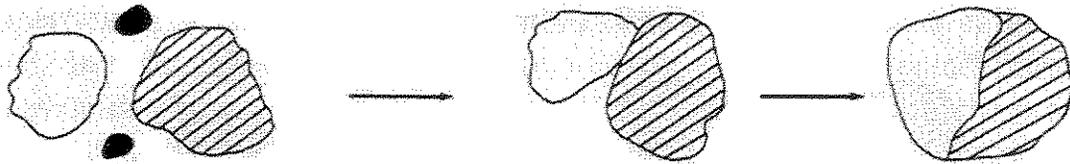


Figura 2.9 – Mecanismo de aglomeração por coalescência (KADAM, 1991).

Crescimento: Este é o mecanismo convencional de crescimento por aglomeração. O fenômeno ocorre da seguinte maneira. Inicialmente, partículas se aderem formando aglomerados. Na sequência, outras partículas se juntam ao aglomerado já formado, e assim o mesmo vai aumentando o tamanho. Durante este mecanismo de crescimento, pode ocorrer a produção de partículas menores por abrasão e/ou atrito entre as partículas e os aglomerados formados ou entre os próprios aglomerados. Todavia, o aumento de tamanho é o mecanismo dominante durante o processo. A Figura 2.10, mostra a sequência do mecanismo.

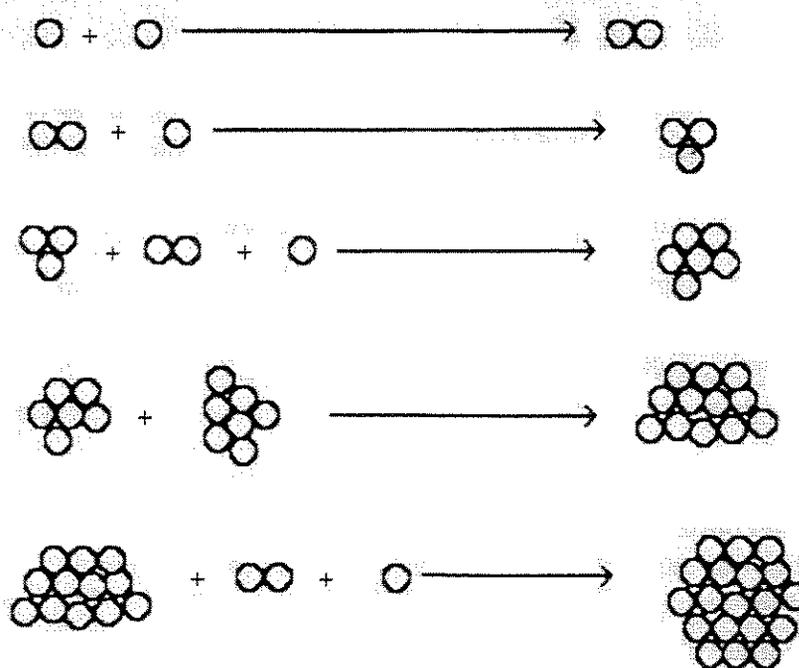


Figura 2.10 – Mecanismo de aglomeração por crescimento (KADAM, 1991).

Formação de camadas: O crescimento de partículas por formação de camadas, ocorre em torno de um núcleo, no qual partículas menores colidem e aderem formando camadas

concêntricas. O recobrimento de partículas é um exemplo deste tipo de crescimento na formação do filme. A Figura 2.11 apresenta, esquematicamente, este mecanismo.

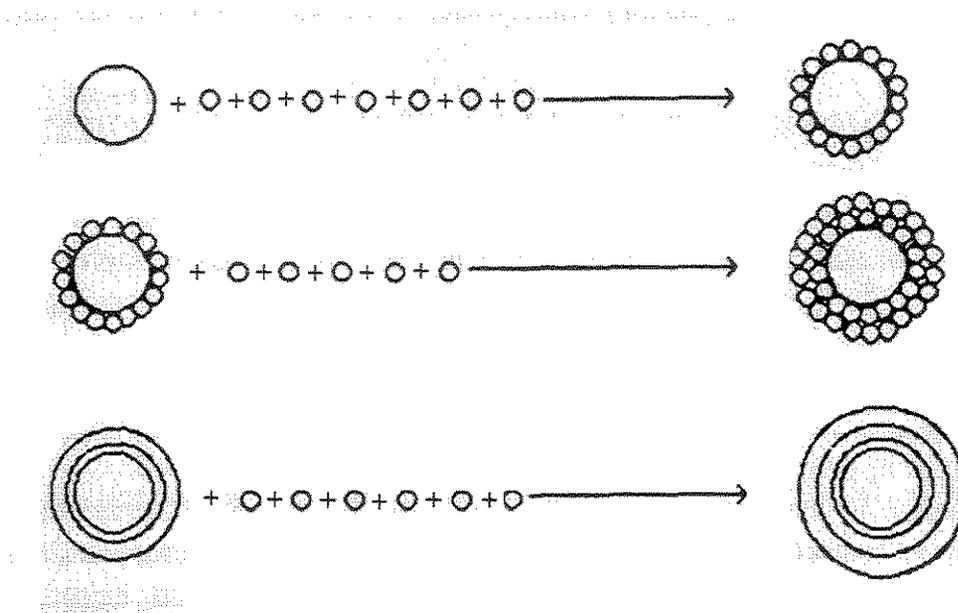


Figura 2.11 – Mecanismo de aglomeração por formação de camadas (KADAM, 1991).

2.7.1.5 – Fatores que contribuem com o processo de aglomeração em leitos fluidodinamicamente ativos

AULTON e BANKS (1981), em uma revisão sobre a formação de aglomerados em processo de recobrimento em leitos móveis de comprimidos ou cápsulas, examinaram a maioria das variáveis envolvidas e as classificaram de acordo com sua origem ou funcionalidade em três categorias: (1) equipamento; (2) processo e (3) produto e formulação.

Parâmetros do equipamento que afetam as propriedades do produto final:

Placa de distribuição de ar: A placa distribuidora de ar é responsável pela distribuição uniforme do ar no leito para a circulação adequada das partículas. Se a distribuição não for adequada no caso de granulação, recobrimento e/ou peletização, pode ocorrer formação descontrolada de aglomerados, chegando ao colapso do leito fluidodinamicamente ativo.

Geometria do leito: A geometria do leito interfere no movimento das partículas e dependendo deste movimento a aglomeração pode ser favorecida ou não.

Altura e localização do bico atomizador: A localização do bico atomizador pode ser no topo do leito, verticalmente, na lateral, angularmente, ou na base do leito, junto com o fluxo de ar. A altura deve ser regulada de forma que a nuvem formada com a atomização seja

suficientemente adequada para que as gotas formadas não sequem antes de atingir as partículas, ao atingirem espalhem-se e não ocorra perdas nas paredes do leito.

Vibração mecânica: O agitador mecânico é um acessório que oferece ao leito uma modificação no equipamento, permitindo a movimentação de materiais coesivos, ou para a quebra de aglomerados grandes formados devido à inadequada distribuição do agente ligante.

Parâmetros do processo que afetam as propriedades do produto final:

Carga do leito: A carga do leito está diretamente relacionada com a fluidodinâmica da partícula. Leitos com grandes cargas apresentam canais preferenciais e zonas mortas, devido a uma circulação insuficiente dos sólidos. Estas zonas mortas prejudicam a uniformidade do produto e favorecem a formação de aglomerados em condições indesejáveis.

Velocidade do ar de fluidização: A velocidade do ar de movimentação das partículas é responsável por regimes fluidodinâmicos estáveis, com movimento adequado do material, como também pela taxa de evaporação do agente ligante da suspensão. O aumento da taxa de ar provoca o aumento da taxa de evaporação e o atrito entre partículas, formando assim aglomerados com distribuição de tamanhos mais estreita.

Temperatura do ar: A temperatura influencia na qualidade do recobrimento, eficiência do processo e no crescimento do grânulo. É um parâmetro importantíssimo na secagem e na qualidade do recobrimento como também no processo de formação de aglomerados.

Umidade: A umidade do ar afeta diretamente o processo de secagem. Mudanças na umidade do ar de entrada mudam o gradiente de temperatura de granulação e o gradiente de temperaturas de secagem. Maiores variações de temperatura de granulação e secagem fornecem aglomerados de maiores tamanhos, ou seja, quanto maior a umidade do ar menor é a eficiência de secagem, formando aglomerados maiores.

Ângulo de atomização: O ângulo da atomização, ou seja, o leque de gotas atomizadas, influencia no diâmetro do jato formado pelo “spray” a uma dada altura do “spray”. O aumento do ângulo do “spray” aumenta o tamanho das gotas formadas, aumentando diretamente a formação de aglomerados.

Regime do “spray”: A aspersão da suspensão durante o recobrimento/granulação pode ser

contínua ou intermitente.

Tamanho e tipo de bico atomizador: Os bicos atomizadores mais adequados são os de duplo fluido, sendo com orifícios de 1,2-2,2 mm, dependendo da taxa de líquido a ser utilizada, viscosidade e tensão superficial da suspensão. Com os bicos atomizadores de duplo fluido pode-se controlar o tamanho das gotas formadas através da vazão e pressão do ar comprimido.

Taxa de ar de atomização: O tamanho da gota formada depende linearmente da razão ar-líquido. Qualquer mudança na taxa de ar de atomização altera esta razão e, por conseqüência, o tamanho das gotas. A taxa de ar de atomização deve ser ajustada com a taxa de líquido para se obter uma atomização adequada, com tamanho de gotas controlado, para evitar a formação de gotas grandes que dificultam a secagem e favorecem a formação de aglomerados.

Pressão de ar de atomização: A pressão do ar de atomização é responsável pela razão ar-líquido no orifício do bico atomizador. O aumento da pressão de ar de atomização diminui o tamanho das gotas formadas.

Tamanho da gota: O tamanho da gota é dependente da taxa de líquido, da taxa do ar de atomização, da pressão de ar de atomização, da viscosidade do líquido e do ângulo do “spray”. O tamanho da gota afeta diretamente a qualidade do recobrimento obtido, bem como a eficiência do processo.

Taxa de líquido: A taxa de líquido deve ser balanceada com a taxa de evaporação do solvente durante o processo. Altas taxas de líquido podem causar o encharcamento do leito, favorecendo a formação de aglomerados. O equilíbrio da umidade no leito deve ser monitorada para evitar o encharcamento ou perdas por elutriação de gotas secas.

Parâmetros do material e da formulação que afetam as propriedades do produto final:

Propriedades físicas do material a ser revestido: Uma eficiente movimentação e circulação dos sólidos no leito depende das propriedades do material, como coesividade, distribuição de tamanho, forma, natureza cristalina ou amorfa, propriedades estáticas e higroscopicidade. Materiais extremamente coesivos ou com grande carga estática são difíceis de movimentar. Materiais higroscópicos são difíceis de se recobrir sem a formação de aglomerados. Materiais com ampla distribuição de tamanhos apresentam problemas de segregação no leito. Todas estas propriedades afetam diretamente a fluidodinâmica do leito, e por

conseqüência o processo de recobrimento e secagem.

Molhamento: A natureza hidrofóbica ou hidrofílica das partículas tem grandes efeitos no grau de molhamento. O molhamento está diretamente ligado as características da superfície do sólido e da tensão superficial do líquido, através do ângulo de contato entre o líquido de recobrimento e a superfície da partícula a ser recoberta.

Material formador do filme: geralmente são polímeros (é um dos fatores limitantes das condições térmicas do processo) e devem ser escolhidos de acordo com o objetivo do revestimento desejado.

Concentração: A concentração do material formador do filme afeta o tempo de processamento e adesão entre a partícula e o filme já seco. Concentrações altas geralmente formam filmes não uniformes e favorecem a formação de aglomerados.

Temperatura da solução/suspensão: A temperatura afeta diretamente a viscosidade da solução influenciando na formação de gotas no “spray”, favorecendo ou não a formação de aglomerados, dependendo do comportamento reológico da solução.

Solvente utilizado: Os solventes podem ser orgânicos ou aquosos. Em geral, solventes orgânicos, devido à rápida vaporização da superfície molhada, tendem a formar menos aglomerados. No entanto, para utilização de solventes orgânicos, o equipamento deve ser especialmente projetado e instalado, prevenindo explosões e contaminações do meio ambiente. Os solventes aquosos vêm sendo comumente utilizados para drogas sensíveis e por ser de fácil manuseio. O solvente utilizado determina as condições térmicas e operacionais do processo.

Viscosidade da solução/suspensão: A concentração da solução afeta a viscosidade e esta afeta o tamanho da gota atomizada, favorecendo ou não a formação de aglomerados.

2.7.1.6 – Aglomeração em leitos fluidodinamicamente ativos

Um estudo resumido de casos de formação de aglomerados indesejáveis no processo de recobrimento de partículas em leitos fluidos é apresentado a seguir, confirmando os principais parâmetros que afetam o processo de recobrimento com a formação de aglomerados.

ILEY (1991) recobriu partículas inorgânicas porosas e não-porosas com diferentes tamanhos (560 e 490 μm) com polímero látex (30 % em massa) no processo Wurster. Ao

estudar o efeito do tamanho e da porosidade das partículas no recobrimento em filme, observou que as partículas porosas apresentam maior tendência a formar aglomerados que as partículas não porosas. Ao comparar resultados de qualidade do recobrimento obtidos por microscopia eletrônica de varredura, observou que as partículas porosas formaram filmes irregulares, geralmente aglomerados de partículas. Com testes de liberação, por condutividade elétrica, obteve os perfis de liberação para partículas não porosas e porosas. Os perfis de liberação de partículas não porosas foram mais lentos que os obtidos para as partículas porosas, confirmando a importância da qualidade do recobrimento obtido no processo de liberação e justificando que a formação de aglomerados é indesejável no processo de recobrimento em filme. A penetração do material de recobrimento nos poros, das partículas porosas, por forças capilares contribuiu para ineficiência de secagem, com formação de pontes líquidas e, por consequência, o favorecimento de formação de aglomerados.

LINK e SCHLÜNDER (1997) estudaram a influência de parâmetros operacionais e fluidodinâmicos em processos de granulação e recobrimento, ao recobrir partículas de alumina com uma suspensão aquosa de cloreto de sódio, lactose e cal hidratada em leito fluidizado. Observaram que existe uma relação linear entre o crescimento da partícula e o número de vezes que esta atravessa a região de atomização. A taxa de crescimento apresentou-se proporcional à umidade da partícula, passando por um máximo, e depois ocorreu a queda da taxa, iniciando-se a aglomeração das partículas. O espalhamento e a adesão das gotas na superfície da partícula, foram melhorados com adição de um surfactante para redução da tensão superficial da suspensão. A formação de aglomerados não foi observada quando utilizaram a suspensão com surfactante.

BECHER e SCHLÜNDER (1996), em trabalho sobre o mecanismo de crescimento de grânulos em leito fluidizado, observaram que existe um valor limite para alimentação da solução de recobrimento, sendo que acima deste a aglomeração não pode ser controlada, levando à formação de grandes aglomerados e a defluidização (colapso) do leito de partículas.

LITSTER e SARWONO (1996) estudaram experimentalmente a formação de aglomerados em um granulador fluidizado rotatório de 0,3 m de diâmetro. Esferas de vidro de vários tamanhos foram recobertas com parafina fundida. Os efeitos do tamanho das partículas (1,5 a 8,0 mm), da taxa de atomização do líquido (17 a 43 g/min) e da velocidade

de rotação (20 a 40 rpm) sobre a fração de aglomerados formados foram investigados. A formação de aglomerados foi controlada pelas colisões entre os grânulos molhados na zona de aspersão. Esta formação apresentou-se fortemente dependente do tamanho da partícula, sendo que partículas menores resultaram na formação de aglomerados de 60 a 90 %, enquanto que as partículas maiores que 4 mm não formaram aglomerados. O aumento da taxa de atomização do ligante favoreceu a formação de aglomerados, sendo possível determinar o ponto de transição do regime de granulação para aglomeração dependente do tamanho inicial da partícula. Este ponto de transição, definida entre a alta fração de aglomerados obtidos (regime não inercial) e a não formação de aglomerados (regime de recobrimento) é fortemente dependente do aumento da taxa de atomização do líquido, mas com dependência fraca da velocidade de rotação. O aumento na velocidade de rotação desfavorece a formação de aglomerados, ou seja, diminui a porcentagem formada devido à maior circulação dos sólidos e, por conseqüência, melhor taxa de secagem. Entretanto, este efeito apresentou-se pequeno em relação à taxa de atomização do ligante.

KAGE *et. al.* (1996), ao recobrirem esferas de vidro com nylon e sílica em pó em um leito fluidizado, observaram que a homogeneidade do recobrimento depende das condições de secagem e o molhamento (forças de adesão) das partículas de nylon e sílica sobre as esferas de vidro. A força de adesão entre partículas de nylon foi maior que entre as partículas de nylon e o vidro, formando um recobrimento de aglomerados de partículas sobre a esfera de vidro.

WATANO *et. al.* (1997), ao estudarem o recobrimento em filme de fármacos em leito fluidizado agitado, observaram que a taxa de líquido adicionada ao leito é o fator limitante no processo de aglomeração das partículas recobertas. O líquido adicionado é responsável pelo aumento de umidade do leito, sendo necessário para recobrir partículas sem formar aglomerados, manter a umidade do leito a um nível em que ocorra a secagem sem formação de pontes líquidas entre as partículas.

SCHNEIDER e BRIDGWATER (1993) em um estudo sobre estabilidade de leitos de jorro úmidos, utilizados no processo de secagem de pastas com partículas inertes, granulação, recobrimento, etc., apresentam como um fator contribuinte para o aumento da significância de forças coesivas de partículas em processo de recobrimento ou granulação, a diminuição do líquido no leito, devido à secagem. Esta diminuição aumenta a viscosidade das gotas e favorece a formação de pontes líquidas entre partículas que podem vir a

solidificar, formando os aglomerados.

PASSOS *et al.* (1997), ao estudarem a secagem de pastas em leitos de jorro com partículas inertes, concluíram que a instabilidade do regime de jorro, a formação de aglomerados de partículas inertes e pastas, e o pó aderido as paredes do leito são os principais problemas para secadores de pastas de leito de jorro. Para a obtenção de um produto seco em pó de boa qualidade e com eficiência, torna-se necessário estabelecer as melhores condições operacionais para cada material em questão.

PASSOS e MUJUMDAR (2000) realizaram um estudo sobre o efeito das forças coesivas em leito de jorro e fluidizado de partículas molhadas. Estes leitos são utilizados para o processamento de materiais pastosos, incluindo a produção de pós finos através da secagem de suspensões em leitos de partículas inertes, recobrimento de comprimidos ou “pellets”, granulação, etc. Nestes processos, a operação do leito móvel é mais complexa devido ao desenvolvimento de forças coesivas resultantes de pontes líquidas entre as partículas. Estas forças podem afetar o fluxo de gás no leito, levando à aglomeração descontrolada de partículas e a um contato gás-sólido ruim. As principais variáveis que afetam a taxa de secagem de pastas em leitos de partículas inertes são a temperatura e a taxa do ar de circulação das partículas. Ambas variáveis governam a transferência de calor e a taxa de circulação dos sólidos, respectivamente, sendo necessário um ajuste adequado para não ocorrer aglomeração.

DEWETTINCK *et al.* (1998) analisaram a tendência à aglomeração no recobrimento de partículas (esferas de vidro de diâmetro 365 μm e densidade de 2496 kg/m^3), com soluções aquosas de LBG (goma de feijão), CMC (carboximetil celulose) e ALG (alginato de sódio) em um leito fluidizado tipo Glatt. Foram utilizadas esferas de vidro para garantir que os efeitos observados nos experimentos fossem atribuídos apenas ao recobrimento aplicado. Para avaliar alguns aspectos da aglomeração foi proposto o cálculo da eficiência de evaporação, que, para um processo de secagem convectivo, é dado pela equação:

$$E = \frac{X_{SL} - X_{ar}}{X_{sat} - X_{ar}} \quad (2.14)$$

onde: E – eficiência de evaporação

X_{ar} - umidade absoluta do ar na entrada do leito, (kg/kg)

X_{SL} - umidade absoluta do ar na saída do leito, (kg/kg)

X_{sat} - umidade absoluta do ar na saturação, (kg/kg)

O valor limite de E observado ficou em torno de 0,47 e quando excedia muito este valor, o resultado era um completo colapso do leito, acompanhado de uma cobertura das paredes do leito e do bico de atomização por partículas aglomeradas. Os autores verificaram que a tendência à aglomeração ocorre devido à umidade do filme durante as etapas de recobrimento e não devido as propriedades da solução. Foram analisadas as propriedades reológicas da solução de recobrimento. Para o recobrimento com LBG e CMC, os resultados são similares, apresentando uma superfície mais uniforme, de modo que as imperfeições são desprezíveis. Para as soluções de recobrimento contendo ALG e CAR (carragena), as características relacionadas à higroscopicidade e reologia são similares, no entanto, a solução de CAR permite uma alta taxa de aspensão antes que o colapso do leito ocorra, para o qual o conceito de transição vítrea fornece alguns esclarecimentos relevantes. Este fenômeno também pode influenciar a magnitude das imperfeições na superfície recoberta.

Com objetivo de inibir a aglomeração de partículas pelo rápido crescimento durante o recobrimento de celulose cristalina (Celphere, 282 μm), YUASA *et al.* (1997) acrescentaram NaCl a diferentes concentrações (0,5 a 8 % em peso) as soluções aquosas de HPC (hidroxipropil celulose) e HPMC (hidroxipropil metil celulose). Para o processo de recobrimento, utilizou-se um leito fluidizado com inserção de um bico atomizador no topo do leito. Através de imagens de microscopia eletrônica, observou-se que com adição de NaCl a rugosidade da superfície das partículas aumentou. FUKUMORI *et al.* (1993) relataram que a inibição da aglomeração se deve ao aumento da rugosidade na superfície das partículas recobertas, devido à cristalização pela adição de NaCl. Todavia, as partículas recobertas sem adição de NaCl também apresentaram rugosidade em sua superfície, assim entende-se, neste trabalho, que a inibição de aglomeração deve-se a outros fatores. Para investigar este fato, foram analisados alguns efeitos:

1. Efeito da concentração de NaCl na viscosidade e transmitância da solução aquosa de HPC a 30 °C. Foi observado que para uma concentração de NaCl superior a 6 %, a viscosidade e a transmitância da solução de recobrimento diminuíram abruptamente;

2. Razão entre a temperatura e viscosidade de uma solução aquosa de 6 % em peso de HPC com e sem adição de NaCl. Observou-se que a viscosidade só começa a diminuir bruscamente, para a solução isenta de NaCl, a partir de 50 °C, enquanto que para a solução com adição de NaCl a viscosidade diminui a temperaturas bem inferiores, à medida que aumenta-se a concentração de NaCl;

3. Efeito da concentração de NaCl no diâmetro médio da partícula recoberta, durante o recobrimento a diferentes temperaturas de entrada de ar: 70, 80 e 90 °C. Observou-se que sem adição de NaCl, as partículas aumentaram de tamanho por aglomeração, de 300 para 900 µm, enquanto que para a adição de NaCl de 0,5 e 5 %, o diâmetro médio das partículas recobertas diminuem significativamente com o aumento da concentração e temperatura, atingindo um valor limite observado de 450 µm, para a concentração de 5 % de NaCl, independente da temperatura.

Dando continuidade ao estudo sobre inibição de aglomeração no recobrimento de partículas em leito fluidizado, YUASA *et al.* (1999) avaliaram o efeito do tamanho da nuvem de aspersão, na redução da aglomeração, bem como o efeito de NaCl no tamanho desta nuvem. Foram recobertas partículas de CP (celphere) com HPMC (hidroxipropil metil celulose) e aditivo NaCl, em leito fluidizado. Para medir o tamanho da nuvem de aspersão, utilizou-se um transmissor e um processador de sinais que atravessava o jato de aspersão. As imagens foram capturadas por um processador e enviadas a um microcomputador. Este jato era variado através do deslocamento da posição do bico de atomização de 4, 8, 12 e 18 cm em relação ao leito de partículas. Foi observado que para uma altura em torno de 20 cm, o jato de aspersão adere-se às paredes do leito. Durante cada experimento, foram coletadas amostras de 5 g em intervalos de 30 min.

SAKAI e ATAÍDE (2000) analisaram o efeito das variáveis de processo na taxa de crescimento de partículas, fração mássica de aglomerados e eficiência média de recobrimento. Foram recobertas esferas de vidro de três diâmetros distintos: 0,5475; 0,2735 e 0,1630 mm, em leito fluidizado. As variáveis de processo analisadas foram: diâmetro médio das esferas, carga de partículas no leito e descarga de solução de recobrimento. Com base na cinética de crescimento e considerando-se que o recobrimento em leito fluidizado comporta-se como um sistema de mistura perfeita (VERLOOP *et al.*, 1968), o processo foi descrito matematicamente como um modelo de primeira ordem, através da equação integrada a seguir:

$$WC = 1 - \exp(-k.t_r) \quad (2.15)$$

onde: WC = taxa de crescimento

k = constante da taxa de crescimento, (min^{-1})

t_r = tempo de recobrimento, (min)

Foi definida a eficiência do processo de recobrimento como a razão da quantidade de sólidos depositada sobre as partículas pela quantidade de massa sólida de recobrimento atomizada em função do tempo (Equação 2.16).

$$\eta(\%) = \frac{(M_f - M_o)}{W_s \cdot C_s \cdot t_r} \cdot 100 \quad (2.16)$$

Após o tempo de processo de recobrimento, determinou-se o índice de aglomeração, como:

$$\text{Agl}(\%) = \frac{M_{\text{agl}}}{M_i} \cdot 100 \quad (2.17)$$

Os autores concluíram, neste trabalho, que:

- a taxa de crescimento das partículas em leito fluidizado pode ser determinada experimentalmente, retirando-se alíquotas do leito ao longo do tempo, com remoção da massa aderida às esferas e com pesagem da massa seca, posteriormente;
- a eficiência média obtida apresentou valores acima de 80 %;
- o modelo linear de mistura perfeita descreve bem a cinética de crescimento de partículas ($r^2 > 0,97$);
- os parâmetros analisados: carga de esferas, descarga de solução de recobrimento e diâmetro das esferas, exerceram influência significativa na cinética de crescimento e na porcentagem de aglomerados;
- o percentual de aglomerados é bastante sensível à relação carga de partículas/vazão de suspensão de recobrimento.

A literatura apresenta diversos trabalhos sobre a influência das forças interpartículas na dinâmica de leitos ativos, principalmente a força devido à ponte líquida que ocorre quando a terceira fase (a líquida) é adicionada ao leito de partículas. Os trabalhos se

referem ao recobrimento de partículas ou secagem de pastas e suspensões em leito de jorro e fluidizado. No recobrimento de partículas, o início do processo acontece com o leito em boas condições de mistura e esse comportamento vai sendo comprometido à medida que a suspensão/solução de recobrimento é adicionada ao leito. Em muitos casos, dependendo das condições operacionais, principalmente vazão de suspensão e pressão de atomização, o leito é desfluidizado (colapso) ou a alimentação da suspensão de recobrimento passa a ser realizada de forma intermitente. No caso da secagem de pastas e suspensões, geralmente com operação em batelada, o leito sofre modificações importantes na sua estabilidade no momento inicial do processo. Alguns autores (MEDEIROS, 2001; SPITZNER NETO e FREIRE, 2000) analisaram este efeito através do cálculo aproximado do grau de saturação da polpa de frutas tropicais e ovo homogeneizado, respectivamente, em relação ao leito de partículas. O grau de saturação é calculado através da razão entre o volume de pasta/suspensão adicionada ao leito e o volume de vazios no leito.

Vários autores (ARAI e SUGIYAMA, 1974; ARAI *et al*, 1980; D'AMORE *et al*, 1979; VANECEK *et al*, 1967) estudaram a influência do teor de umidade, tipo do material e diâmetro da partícula na fluidodinâmica de leitos fluidizados. Os materiais que facilmente absorvem água, que são materiais porosos e capilares porosos, não alteram as características de fluidização, mesmo quando possuem alto teor de umidade. Por exemplo, algumas resinas de troca iônica com 50 % de umidade, apresentam o mesmo desempenho durante a fluidização quando comparadas com o material seco. Todavia, para outros materiais, como esferas de vidro ou areia, após atingir um certo teor de umidade começam a surgir dificuldades em atingir o regime de fluidização, aumentando significativamente a velocidade na condição de mínima fluidização, juntamente com a não uniformidade da estrutura do leito e a formação de canais. Isso ocorre para materiais que não absorvem água, onde observa-se um aumento na velocidade de mínima fluidização para baixos teores de umidade. Esse fenômeno, para os dois tipos de materiais, pode ser observado na Figura 2.12, para esferas de vidro e argila.

Para a maioria das aplicações de secagem, a maior dificuldade em iniciar o regime de fluidização corresponde a um determinado intervalo de umidade que corresponde à umidade livre, período de taxa de secagem constante. O teor de umidade já não interfere mais na fluidodinâmica do leito para taxa de secagem decrescente.

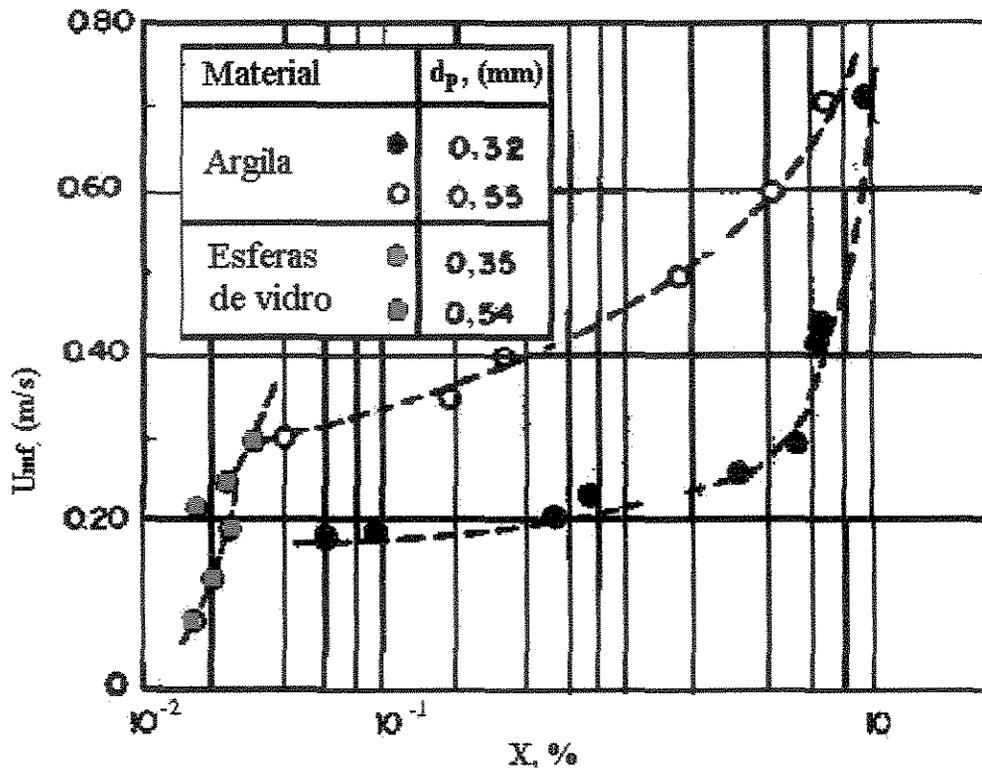


Figura 2.12 – Influência do teor de umidade do material na velocidade de mínima fluidização de esferas de vidro e argila (STRUMILLO e KUDRA, 1986).

2.8 – Forças interpartículas

SEVILLE e CLIFT (1984) mostraram o efeito da adição de líquido não-volátil durante o recobrimento de um determinado material do grupo B de Geldart, utilizando um leito fluidizado. Observou-se um aumento da coesividade deste material, dificultando a fluidização. Um aumento da porosidade do leito e da velocidade na condição de mínima fluidização foi observado para a faixa estudada. Foram fluidizadas partículas de vidro de densidade igual a 2950 kg/m^3 , em um leito de 15,2 cm de diâmetro com distribuidor em placa perfurada. A adição de uma pequena quantidade de líquido não volátil em material do grupo B mostra o comportamento fluidodinâmico do material na faixa de transição do grupo A/C.

RHODES *et al.* (2001) estudaram a influência das forças interpartículas nas características de fluidização de partículas dos grupos C, A, B e D, segundo classificação de Geldart. Para fazer este estudo, foi desenvolvido um software de simulação baseado no

método de elementos finitos (DEM). Como considerações do modelo, foi considerado que:

- o movimento do gás de fluidização é descrito pela equação integrada de Navier Stokes;
- o movimento de uma partícula é descrito pela equação de Newton do movimento;
- as colisões partícula-partícula e parede-partícula foram simuladas pela Lei de Hooke;
- as interações entre partículas e gás de fluidização foram descritas considerando duas hipóteses: i) quando a porosidade do leito era menor que 0,8, utilizou-se a equação de Ergun para leito empacotado; ii) quando a porosidade do leito era maior que 0,8, utilizou-se uma equação modificada da resistência do fluido sobre uma única partícula.

Com objetivo de estudar o efeito geral das forças interpartículas (ψ) foi necessário utilizar uma força conhecida e de fácil ajuste – peso flutuante de uma partícula. Assim, foi possível variar a força interpartícula (ψ) com o incremento da constante ω :

$$\psi = \frac{\omega \cdot \pi \cdot d_p^3 \cdot g (\rho_p - \rho_g)}{6} \quad (2.18)$$

Os parâmetros de entrada do programa foram: o leito fluidizado possui 8 cm de diâmetro e 20 cm de altura; 4000 partículas de diâmetro igual a 1 mm e densidade igual a 2650 kg/m³ foram fluidizadas a ar; o intervalo de tempo, para o qual a velocidade do gás permanece constante, foi $\Delta t = 1,5$ s.

O comportamento do leito durante o tempo de simulação foi identificado em três instantes, de acordo com a movimentação das partículas:

- TIPO I – leito fixo ($t = 0$ a 9,5s ou $U = 0$ a 0,778 m/s);
- TIPO II – pequenas flutuações do leito com rearranjo de partículas ($t = 9,5$ a 15,5 s ou $U = 0,778$ a 0,858 m/s);
- TIPO III – flutuações na queda de pressão do leito e aumento da velocidade do gás: formação, coalescência e erupção de bolhas ($t > 15,5$ s ou $U > 0,858$ m/s).

O limite entre o comportamento de partículas do grupo A e B foi definido pelo seguinte critério:

- $\frac{U_B}{U_{mf}} > 1$: partículas do grupo A; (2.19)

$$- \frac{U_B}{U_{mf}} = 1 : \text{partículas do grupo B.} \quad (2.20)$$

A variação de U_B/U_{mf} em função de ω para partículas de diferentes densidades foi verificada e através do resultado, mostrou-se que U_B/U_{mf} aumenta com o aumento de ω e não apresenta variação para partículas de diferentes densidades. Observou-se, também, que a transição do comportamento de partículas do grupo B para o A ocorre quando ω se aproxima de 1.

As principais conclusões do trabalho foram:

–a velocidade de mínima fluidização não é sensível a variações de forças interpartículas, ou seja, não varia com ω . Por outro lado, a velocidade mínima de bolha aumenta com o aumento das forças interpartículas, para as partículas dos grupos A e B;

– a transição do comportamento das partículas do grupo B para o grupo A, ocorre quando a força interpartícula é aproximadamente igual ao peso flutuante de uma única partícula.

PASSOS e MASSARANI (2000) fizeram uma análise das forças coesivas entre partículas utilizando leitos fluidizados. Foi apresentado um modelo para descrever a ruptura do leito de partículas em função das forças coesivas. Foram fluidizadas partículas de vidro, do grupo B de Geldart, numa coluna construída em acrílico com as seguintes dimensões: 70 cm de altura e diâmetro de 7,6 cm, acoplada a um distribuidor de ar em forma cônica, empacotado com esferas de aço (5 mm). Para induzir o efeito coesivo no leito de partículas de vidro, foram utilizados três líquidos diferentes: água, nujol e glicerina. Os ensaios foram realizados com uma carga fixa de partículas de 762 g, com adição de líquido variando de 0 a 20 mL.

As observações visuais mais relevantes sobre o comportamento destes leitos, na condição de fluidização incipiente foram:

–para os leitos com nujol (0 a 0,5 mL adicionado), após ΔP_{max} ocorre o deslizamento do leito na parede da coluna, evidenciando o rompimento das forças de adesão entre as partículas e a parede. Em seguida, o leito quebra-se e as partículas caem em forma de chuva, significando a quebra das forças de coesão;

–para alimentação de 2 mL de nujol, o leito desliza na parede, sem movimento das partículas e estas mantêm-se coesas e não há fluidização;

–para alimentação de glicerina igual ou maior a 0,4 mL, o leito desliza e cai na base da coluna, partindo-se;

–regiões defluidizadas acima do distribuidor;

–histerese nas curvas de queda de pressão em função da velocidade, aumentando com o aumento da alimentação de líquido;

–para nujol – observou-se regime mais estável com dados mais reprodutíveis;

–para glicerina – fluidização difícil, formação de caminhos preferenciais para o ar e expansão considerável do leito após a ruptura.

A partir dos resultados experimentais, foram definidas condições necessárias para a resolução do modelo proposto. O modelo foi descrito com as seguintes equações e considerações:

–tensões efetivas no sólido independem da coordenada z (força interativa ar-partícula);

– $\varepsilon_L \cong \varepsilon_{\text{efetiva no escoamento}} = \text{constante}; (1-\varepsilon)(\rho_p - \rho_g) = \text{constante};$

– $\frac{\partial P}{\partial r} = 0$ e $\frac{\partial P}{\partial z} \equiv \frac{dP}{dz} < 0 =$ força de interação ar-partícula por unidade de volume do meio;

– $\frac{dP}{dz}$ – função de U para $\varepsilon, \rho_g, \mu_g$ e d_p constantes;

–variação de pressão ao longo de z relacionada à força interativa ar-partícula:

$$- \frac{d(r|\tau_{rz}|)}{rdz} = -W_e = - \left[\frac{dP}{dz} + (1-\varepsilon)(\rho_s - \rho_g)g \right] \quad (2.21)$$

$$- \left(\frac{\sigma_{\theta\theta}}{r} \right) + \frac{d(r\sigma_{rr})}{rdr} = 0; \quad (2.22)$$

– critério de quebra do leito, segundo Mohr-Coulomb:

$$|\tau_f| = (\sigma_f + \sigma_o) \tan \Theta = \tau_o + \sigma_f \tan \Theta \quad (2.23)$$

onde: Θ – ângulo de contato das partículas;

Θ_w – ângulo de contato das partículas na parede.

O programa foi resolvido numericamente e apresentou como resultado uma análise dos perfis das tensões que atuam no leito.

Para um mesmo Θ_w , a diminuição de Θ com o aumento da adição de líquido ao leito significa uma menor resistência dos aglomerados ao cisalhamento. Para um mesmo Θ , a diminuição de Θ_w com aumento da adição de líquido ao leito significa uma menor resistência das partículas úmidas ao cisalhamento na parede. Os autores reforçam a idéia a respeito dos resultados preliminares, evidenciando que os líquidos lubrificantes (como nujol) facilitam o deslizamento do leito sobre as paredes da coluna mas, não necessariamente, reduzindo o efeito da coesão entre partículas.

A necessidade de entender a defluidização de um leito de partículas devido à presença de líquido na superfície das partículas, foi investigada por McLAUGHLIN e RHODES (2001) utilizando partículas inertes de diâmetro igual 1,09 mm e densidade 2,59 g/cm³. O leito utilizado para fluidizar as partículas, possui 15 cm de diâmetro, distribuidor de ar com furos de 1 mm em arranjo triangular. Os ensaios foram realizados com a introdução de um líquido newtoniano e não-volátil com diferentes viscosidades e tensão superficial. Estudou-se o comportamento do leito, segundo a fluidização de partículas do grupo B de Geldart, principalmente através de observações visuais e da queda de pressão em função da velocidade superficial do ar no leito. Antes da adição de líquido, a fluidização do sistema apresentou comportamento do grupo B de Geldart e esta condição serviu para efeito de comparação para os outros estágios, ao longo dos ensaios. O incremento da adição de líquido resultou na transição do comportamento do grupo B para o grupo A de Geldart e eventualmente para o grupo C.

O resultado principal relaciona a mudança no comportamento de um leito de partículas pela adição de líquido a diferentes viscosidades. A transição de um grupo para outro (Geldart) foi avaliada por λ (razão entre a força interpartícula e a força de arraste do fluido). A força interpartícula, devido à ponte líquida é expressa pela soma das forças viscosas e tensão superficial, enquanto a força de arraste do fluido é expressa pelo peso flutuante de uma única partícula.

$0,6 < \lambda_{AC} < 1,07$ – mudança no comportamento do leito do grupo A para o C.

$0,02 < \lambda_{BA} < 0,06$ – mudança no comportamento do leito do grupo B para o A.

O resultado geral é mostrado na Figura 2.13 através do efeito da viscosidade do líquido adicionado ao leito em função do volume de líquido adicionado (razão entre o volume de líquido adicionado e o volume de sólido no leito, em porcentagem).

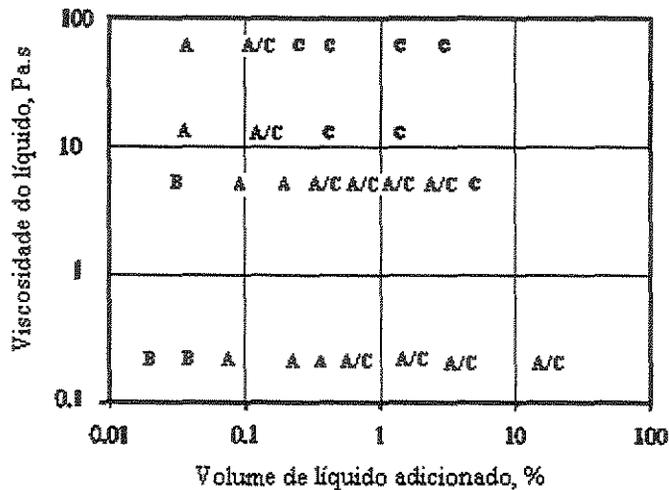


Figura 2.13 – Efeito da viscosidade e do volume de líquido adicionado no comportamento de um leito, segundo Geldart (McLAUGHLIN e RHODES, 2001).

PONT *et al.* (2001) investigaram os efeitos das propriedades físico-químicas como viscosidade e molhamento do líquido de granulação na superfície das partículas sólidas, na cinética de granulação em leito fluidizado. Foram realizados ensaios de granulação em bateladas de 2 kg com partículas de areia ($d_p = 100 \mu\text{m}$) e esferas de vidro ($d_p = 95$ e $500 \mu\text{m}$). A suspensão de granulação é composta de carboximetil metil celulose (CMC) a 1, 2 e 3 % em peso, para fazer o estudo da viscosidade da suspensão entre 16 e 185 cP. As partículas foram fluidizadas de acordo com as seguintes condições operacionais: temperatura do leito igual a $50 \text{ }^\circ\text{C}$; velocidade de fluidização ($U - U_{mf}$) igual a 19 cm/s ; vazão do ar de fluidização e do ar de atomização foram mantidas constantes em $2,6 \text{ g/min}$ e $0,64 \text{ m}^3/\text{h}$, respectivamente. O efeito da tensão superficial entre $0,072$ e $0,033 \text{ N/m}$ é investigado pela adição de surfactante à suspensão contendo 1 % de CMC em peso. Os resultados indicam que o crescimento de aglomerados é favorecido quando a tensão superficial aumenta e o ângulo de contato diminui, enquanto a viscosidade da suspensão apresentou menor efeito que os parâmetros de interface. Os resultados mostram que as forças dominantes no processo de granulação são as forças por capilaridade.

Quando uma suspensão é pulverizada sobre um leito fluidizado contendo partículas hidrofóbicas, grande parte da suspensão é elutriada e coletada por um ciclone na forma de pó, mostrando que a secagem da suspensão ocorre a baixa temperatura. Este resultado indica que a atomização da suspensão utilizada neste trabalho sobre partículas sólidas, possui fraca característica de molhamento e o processo pode ser usado para secagem de suspensões termosensíveis ((PONT *et al.*, 2001).

CAPÍTULO 3

MATERIAIS E MÉTODOS EXPERIMENTAIS

3.1 – Material Utilizado

3.1.1 – Material inerte a ser recoberto

O material utilizado como suporte ou substrato no processo de recobrimento, para determinar uma faixa operacional otimizada de trabalho, foram partículas sem princípio ativo de celulose microcristalina – MICROCEL, com a faixa de diâmetros entre 0,1 e 0,8 mm. A celulose microcristalina é apresentada comercialmente de várias formas, de acordo com sua distribuição granulométrica. Neste trabalho, foram utilizados os tipos MC-200 e MC-500. A MICROCEL, adquirida da Blanver Farmoquímica LTDA, é um pó fino, branco, inodoro, fibroso, insolúvel em água e, de acordo com o fabricante, apresenta as especificações, mostradas na Tabela 3.1

Tabela 3.1 – Características da MICROCEL, fornecidas pelo fabricante.

Tipo	ρ_b (g/cm ³)	Peneira (mm)	Retidos (%)
MC – 200	0,36	0,15	57,5
MC – 500	0,43	0,25	63,5

Foram realizados testes preliminares, incluindo ensaios fluidodinâmicos e de recobrimento. Nestes ensaios, foram utilizadas partículas de MICROCEL do tipo MC – 500, caracterizadas em relação à distribuição granulométrica e diâmetro médio de partícula para a faixa de tamanho 0,21 a 0,42 mm. Para os testes preliminares de recobrimento, foi realizada uma análise da distribuição granulométrica por peneiras antes e após o recobrimento. A partir dos testes preliminares verificou-se que a MICROCEL apresenta uma fluidização com bolhas que favorece a movimentação do leito e se adequa ao processo

de recobrimento. Com esta informação e com o objetivo de utilizar o diâmetro de partículas como uma variável independente no planejamento experimental, ampliou-se a faixa de tamanho de partículas utilizadas nos ensaios preliminares de 0,21 a 0,42 mm para 0,18 a 0,42 mm. Desta forma, esta faixa ampliada de partículas, composta pelos tipos MC – 200 e MC – 500, foi dividida em 3 lotes distintos: LOTE I = 0,18 a 0,25 mm; LOTE II = 0,25 a 0,30 mm; e LOTE III = 0,30 a 0,42 mm. Os ensaios posteriores aos testes preliminares, que compõe o planejamento experimental, foram realizados utilizando-se essas três faixas de tamanho de partículas. A metodologia empregada encontra-se descrita no item 3.3.1, e os resultados desta caracterização são apresentados e discutidos no item 4.1.

3.1.2 – Diclofenaco de sódio

Diclofenaco de sódio, ácido 2-2,6 diclorofenilamino-benzoacético monossódico é um antiinflamatório não esteroideal que possui também atividade analgésica e antipirética. É derivado do ácido fenilacético, com valor de pKa igual a 4,0. Como resultado, o diclofenaco de sódio (DS) é praticamente insolúvel em soluções ácidas, porém dissolve-se em fluidos intestinais e água. Acredita-se que seus efeitos farmacológicos decorrem da sua capacidade de inibir a ciclooxigenase, impedindo a formação de prostaglandinas. Os efeitos gastrointestinais são comumente vistos. O tempo de meia vida curto do diclofenaco de sódio, associado aos seus efeitos colaterais, requer um sistema de liberação controlada como sistema alternativo de formulação para este fármaco.

3.1.2.1 – Grânulos de diclofenaco de sódio a serem recobertos

Após a análise do recobrimento de MICROCEL em leito fluidizado, foi feita uma aplicação tecnológica do processo. O material utilizado como suporte no processo de recobrimento da faixa operacional considerada ótima, foram grânulos com diclofenaco de sódio como princípio ativo, preparados de acordo com a formulação apresentada na Tabela 3.2.

Tabela 3.2 – Formulação para preparação dos grânulos de diclofenaco de sódio a serem recobertos.

Material	Quantidade (%)
MICROCEL	60
Diclofenaco de sódio	20
Polivinilpirrolidona K-30	20

3.1.3 – Suspensão de recobrimento

As partículas são recobertas, por atomização da suspensão polimérica, em leito fluidizado. Foi utilizada uma suspensão polimérica, à base de Eudragit L30-D55[®], contendo 12 % de sólidos em suspensão. A Tabela 3.3 apresenta a formulação desta suspensão.

Tabela 3.3 – Composição da suspensão de recobrimento (DONIDA, 2000).

Reagentes	(%) em massa
Eudragit L30-D55	16,7
PEG 6000	0,75
Talco	2,75
Estearato de magnésio	1,00
Dióxido de titânio	1,20
Corante	0,80
Citrato de trietila	0,50
Água	76,30

Esta suspensão foi escolhida com base nos resultados encontrados por DONIDA (2000), que trabalhando com a mesma formulação no recobrimento polimérico de uréia, obteve a formação de um filme uniforme e liso. Cada componente tem uma função específica na suspensão de recobrimento, como segue: o polietileno glicol – PEG 6000 e o citrato de trietila são plastificantes e têm a finalidade de dar flexibilidade à película, para que suporte melhor as tensões mecânicas; o talco e o estearato de magnésio, tem a função de agentes de separação e alisamento, reduzindo a aglutinação da película ao secarem e produzirem uma superfície lisa; o estearato de magnésio é responsável pela diminuição da tensão superficial da suspensão, facilitando o espalhamento da mesma sobre a superfície da partícula e sobre a primeira camada do filme seco sobre a partícula; o dióxido de titânio é um opacificante, fornecendo ao revestimento uma coloração uniforme, impedindo que a superfície do núcleo seja visualizada, principalmente para partículas de coloração escura; o corante é usado para proporcionar cor e boa aparência às partículas recobertas, principalmente para melhorar a visualização e identificar os defeitos na película formada nos testes de microscopia.

As suspensões poliméricas à base de Eudragit L30-D55[®] não podem ser

submetidas à agitação mecânica, pois o material sofre mudanças no seu comportamento reológico devido à vigorosa agitação fornecida. Como resultado, obtém-se um produto com aspecto gelatinoso, que não pode ser utilizado no processo de recobrimento por gerar problemas no transporte e atomização. Por outro lado, os sólidos presentes na suspensão devem possuir um tamanho relativamente pequeno se comparados ao material a ser recoberto. Para que esse objetivo fosse atingido, foi necessário passar a suspensão através de um moinho coloidal, no qual o material foi submetido a elevadas tensões cisalhantes. Foi por esse motivo que o preparo da suspensão de recobrimento requereu uma técnica criteriosa de preparação.

O procedimento de preparação da suspensão de recobrimento empregado nos ensaios preliminares consistiu de quatro etapas, como segue: a primeira etapa envolveu a preparação de uma parte da suspensão que não contém o polímero à base de Eudragit[®], chamada de suspensão de pigmentos, composta por PEG 6000, talco, dióxido de titânio, corante, estearato de magnésio e trietil citrato. Estes materiais foram adicionados, nesta ordem, a uma parte de água (aproximadamente 500 g), sob forte agitação mecânica. A segunda etapa consistiu em passar essa suspensão através de um moinho coloidal durante 15 minutos, para redução de tamanho de partículas. A redução do tamanho de partículas evita o entupimento do bico atomizador durante o processo de recobrimento e favorece a obtenção de partículas recobertas com superfície uniforme. A terceira etapa foi a preparação da suspensão polimérica, à base de Eudragit[®], utilizando a outra parte de água, sob agitação magnética. A quarta, e última, etapa consistiu em misturar estas duas suspensões, sob agitação, com o auxílio de uma bomba peristáltica de modo que a suspensão de pigmentos fosse adicionada à suspensão polimérica.

Para a execução do planejamento experimental, a técnica de preparação da suspensão de recobrimento foi modificada, sem comprometer o desempenho do processo. Para reduzir o tempo de preparo da suspensão, optou-se por preparar a suspensão de pigmentos diretamente no moinho coloidal, adicionando primeiro a água (aproximadamente 500 g), seguido do PEG 6000, talco, dióxido de titânio, corante, estearato de magnésio e trietil citrato, nesta ordem. Enquanto isso, o Eudragit[®] foi dissolvido na quantidade restante de água, sob agitação magnética. Após deixar a suspensão de pigmentos por 15 minutos no moinho coloidal, o material foi retirado do equipamento e adicionado à suspensão de Eudragit[®]. Após a mistura das suspensões de pigmento e Eudragit[®], formando a suspensão

definitiva para o processo de recobrimento, esta suspensão foi agitada magneticamente durante 30 minutos e permaneceu em repouso por 24 h para reduzir a espuma formada na superfície.

Antes de ser utilizada no processo de recobrimento, a suspensão foi agitada magneticamente durante 15 minutos e em seguida foi peneirada com auxílio de um coador, com malha de aproximadamente 0,30 mm, para retirar coágulos e aglomerados que possam ter se formado durante o repouso da mesma. Tal procedimento foi realizado para evitar a obstrução do bico atomizador.

Após o peneiramento, duas amostras de aproximadamente 8 mL foram coletadas para analisar o teor de sólidos presentes na suspensão de recobrimento. O procedimento consistiu em pesar a quantidade de suspensão inicial e colocar o material para secagem em estufa por 24 h a 105 °C, permitindo medir a massa de sólido seco na amostra de suspensão coletada.

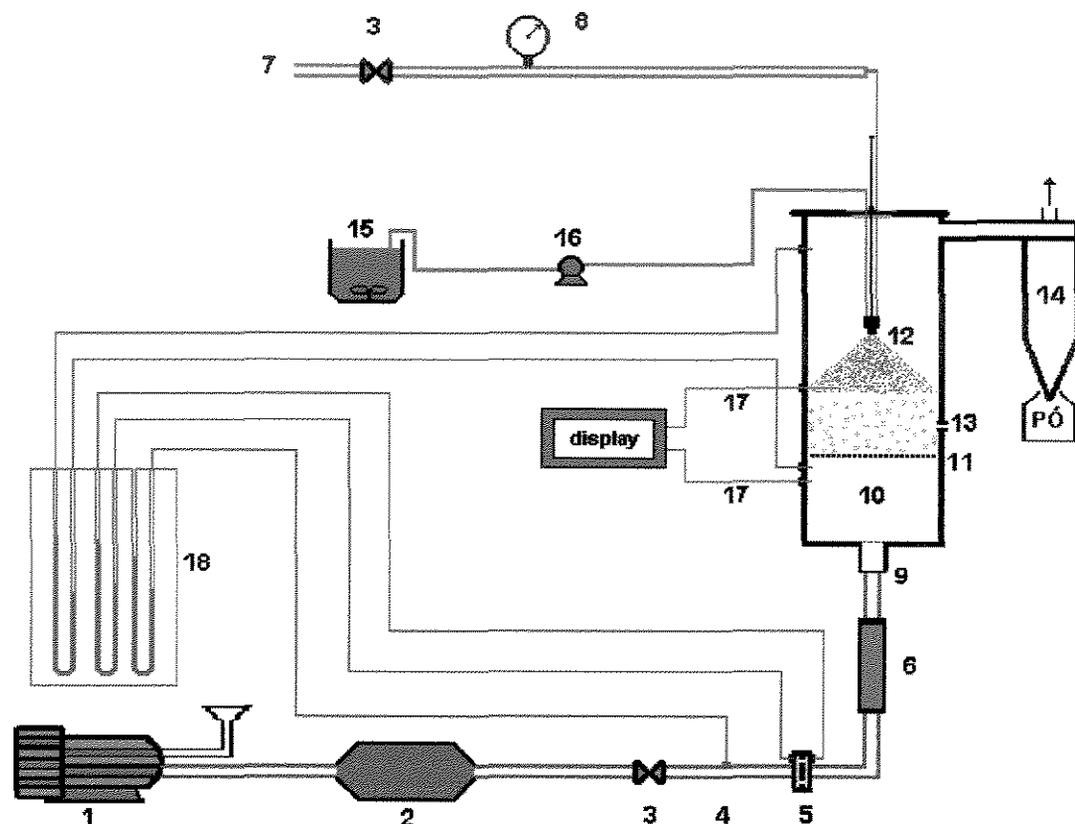
Foi necessário calcular o teor de sólidos para cada suspensão uma vez que os aditivos empregados poderiam apresentar variações na umidade. Além disso, a suspensão decanta facilmente podendo haver retenção de sólidos no interior do moinho coloidal. A quantidade de sólidos retida no moinho coloidal pode ser aparentemente desprezível, entretanto, pequenas alterações no teor de sólidos da suspensão podem afetar de forma significativa a eficiência do processo de recobrimento (η).

3.2 – Projeto e montagem da unidade experimental

O esquema do aparato experimental utilizado no processo de recobrimento é mostrado na Figura 3.1. O leito consiste de uma coluna cilíndrica, construída em acrílico, com 14 cm de diâmetro interno e 60 cm de altura, contendo uma câmara *plenum* (10) de 20 cm de altura, na parte inferior do leito, abaixo da placa distribuidora (11). Acima da placa distribuidora há uma abertura de 2 cm de diâmetro por onde é colocado um coletor tipo seringa para retirada de amostras (13).

O ar de fluidização é fornecido por um compressor (1) e aquecido por um conjunto de quatro resistências (6); a temperatura do ar é controlada por um sistema liga-e-desliga acoplado a um termopar (17); a vazão do ar é regulada por uma válvula gaveta (3) e medida por uma placa de orifício (5) acoplada a um manômetro diferencial de tubo em U (18). Essa linha ainda possui uma tomada de pressão estática (4) acoplado a um manômetro em U; um

agitador magnético mantém a suspensão de recobrimento sob agitação no reservatório de suspensão (15); a suspensão de recobrimento é transportada através de um tubo de silicone por uma bomba peristáltica (16) até o bico atomizador (12); uma linha de ar comprimido (7) fornece ar ao bico atomizador, sendo a pressão controlada por uma válvula que possui um manômetro de Bourdon (8).



LEGENDA

- | | | |
|-----------------------|---------------------------|-------------------------------|
| 1. Soprador | 7. Linha de ar comprimido | 13. Ponto de coleta |
| 2. Resfriador | 8. Manômetro de Bourdon | 14. Ciclone |
| 3. Válvula | 9. Entrada do leito | 15. Reservatório de suspensão |
| 4. Tomada de pressão | 10. Câmara <i>Plenum</i> | 16. Bomba peristáltica |
| 5. Placa de orifício | 11. Placa distribuidora | 17. Termopares |
| 6. Aquecedor elétrico | 12. Região de atomização | 18. Manômetros diferenciais |

Figura 3.1 – Esquema do aparato experimental

Na Figura 3.2-(a) pode ser observado uma foto do sistema experimental e periféricos, onde o leito de partículas de MICROCEL está fixo antes de iniciar a fluidização. Já na Figura 3.2-(b) observa-se uma foto do leito com carga de partículas fluidizando, com destaque da região de fluidização e de atomização do leito. Observa-se que o leito apresenta fluidização borbulhante com uma expansão igual a duas vezes a altura

do leito fixo. Essa condição favorece o processo de recobrimento de partículas por apresentar movimentação adequada, evitando a formação de aglomerados e a perda de suspensão agregada à parede do leito.

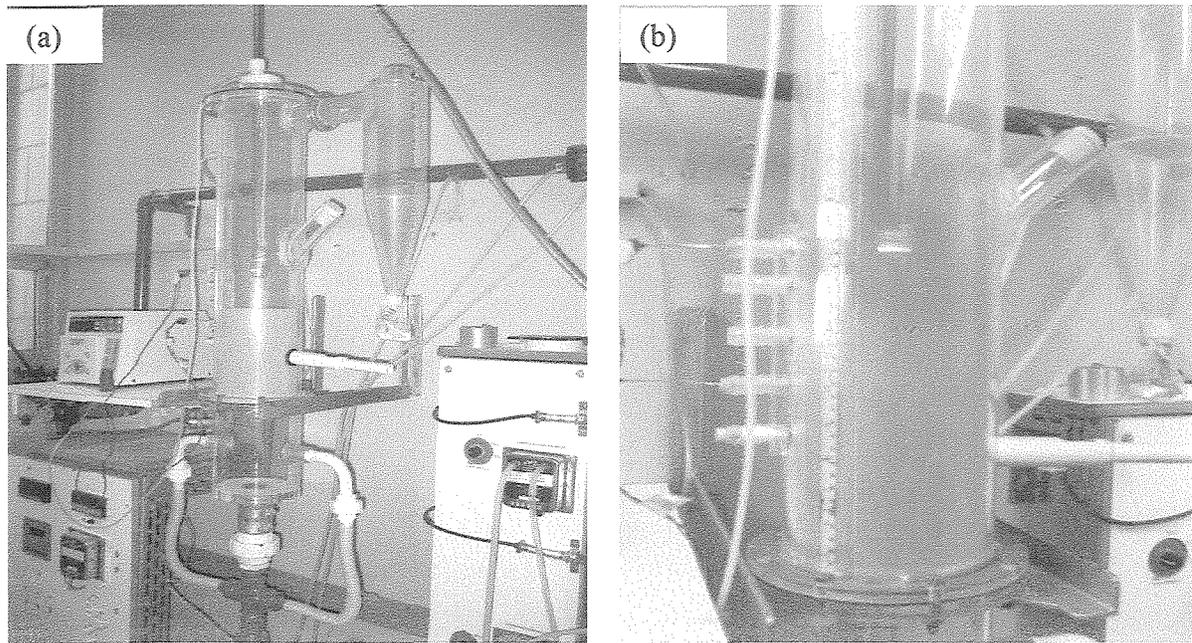


Figura 3.2 – Foto do sistema experimental com o leito fluidizado em destaque (a) e a região de fluidização e de atomização do leito de partículas (b).

A placa de distribuição de gás, construída em aço inox, foi acoplada ao leito acima da câmara *plenum*. A placa perfurada apresenta orifícios de 1 mm de diâmetro, em arranjo triangular, de modo que a área perfurada representa 5 % da área total da placa. Os detalhes são mostrados na Figura 3.3. A Equação (3.1), utilizada para o cálculo do número de furos, foi baseada em GELDART e BAEYENS (1985). Sobre a placa distribuidora foi colada uma tela em aço inoxidável com abertura de 0,106 mm para suportar as partículas de MICROCEL.

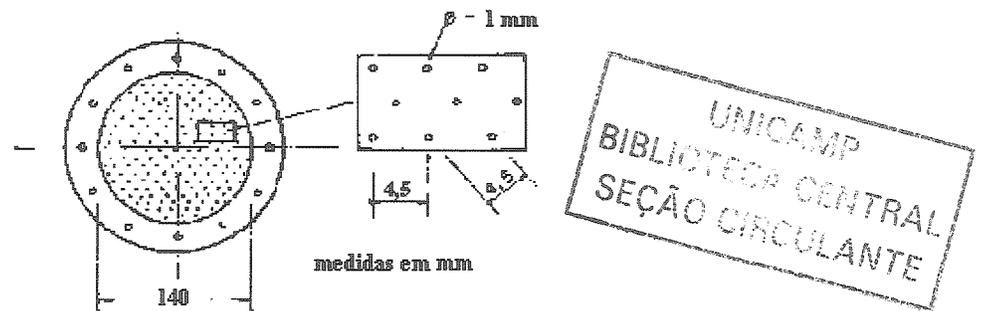


Figura 3.3 – Diagrama esquemático da placa distribuidora de ar.

$$AL = \frac{NF \cdot AF}{A} \quad (3.1)$$

onde: AL = área fracional livre, %

NF = número de furos, (-)

AF = área do furo, (mm²)

A = área da placa, (cm²).

O leito fluidizado utilizado no processo de recobrimento, cujos detalhes de projeto são mostrados na Figura 3.4, possui uma abertura no topo do leito para encaixar o bico de atomização e duas flanges com 8 furos cada.

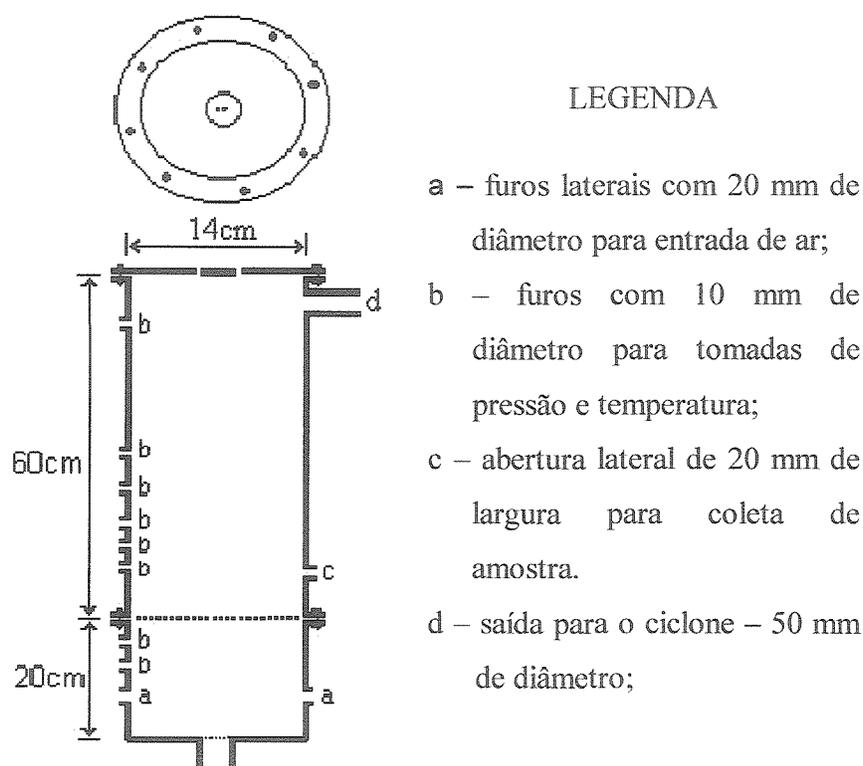


Figura 3.4 – Detalhes de construção do leito fluidizado.

O leito foi construído em acrílico de 4 mm de espessura. As medidas de temperatura foram realizadas na região da câmara *plenum* e em dois pontos distintos no leito de partículas: acima da placa distribuidora e na zona de aspersão. A entrada de ar no leito pode ser realizada de duas maneiras: na base e nas laterais da câmara *plenum*. Inicialmente, foi testada a entrada de ar no leito através da câmara *plenum* com entradas laterais. No entanto, a melhor distribuição de ar, que promoveu uma intensa movimentação do leito, foi obtida utilizando a entrada de ar apenas pela base do leito.

Na lateral superior do leito foi acoplado um ciclone (14, Figura 3.1), baseado no modelo Lapple, de 10 cm de diâmetro, para a coleta de partículas de MICROCEL ($d_p < 0,21$ mm) elutriadas, bem como gotículas de suspensão que secam antes de aderir às partículas de MICROCEL. Na lateral do leito, 10 cm acima da placa distribuidora, há uma abertura de 20 mm (13, Figura 3.1) para coleta de amostras durante os ensaios. A coleta é efetuada por um coletor tipo seringa que permanece acoplado ao leito para evitar perdas de material ao ser introduzido no mesmo, durante os ensaios. Para efetuar a coleta de amostras, introduz-se o coletor no leito e com movimento na direção radial até o centro do mesmo, coleta-se as partículas.

3.2.1 – Sistema de atomização

O ar de atomização é fornecido por um compressor de 10 cv, deslocamento de 1,1 m³/min e pressão máxima de 1206,58 kPa. A linha de ar de atomização tem diâmetro de uma polegada e a pressão de atomização é medida através de um manômetro de Bourdon.

A suspensão de recobrimento é mantida em um tanque de 2 L submetida à agitação magnética. O bombeamento da suspensão até o bico atomizador é efetuado por meio de uma bomba peristáltica Masterflex[®], modelo L/S 7523-20. A suspensão de recobrimento é conduzida até o bico por meio de um tubo de silicone de diâmetro interno igual a 1,6 mm. Esta suspensão ao entrar em contato com a corrente de ar comprimido, é atomizada, produzindo gotículas finamente divididas. Estas gotículas apresentam tamanhos variados, dependendo da pressão e vazão de ar utilizadas. Outros fatores que afetam o tamanho das gotículas são, principalmente, a viscosidade e a tensão superficial da suspensão de recobrimento, o modelo do bico atomizador e o ângulo do jato formado na saída do bico. No presente trabalho, foram utilizados parâmetros operacionais definidos e controle das propriedades da suspensão, de forma que as gotículas produzidas sejam as menores possíveis ($d_{gt} < 0,05$ mm).

A Figura 3.5 mostra o modelo do bico atomizador escolhido. O bico atomizador é de duplo fluido, com mistura interna e jato redondo. A configuração escolhida (modelo SU11, adquirido da Spraying Systems, com capacidade de 5 a 61 mL/min e 68,95 a 399,89 kPa para vazão e pressão, calibrada para água) fornece a graduação mais fina de atomização para uma determinada vazão e pressão. A vazão correspondente ao limite inferior, 5 mL/min, foi a testada inicialmente nos testes preliminares de recobrimento.

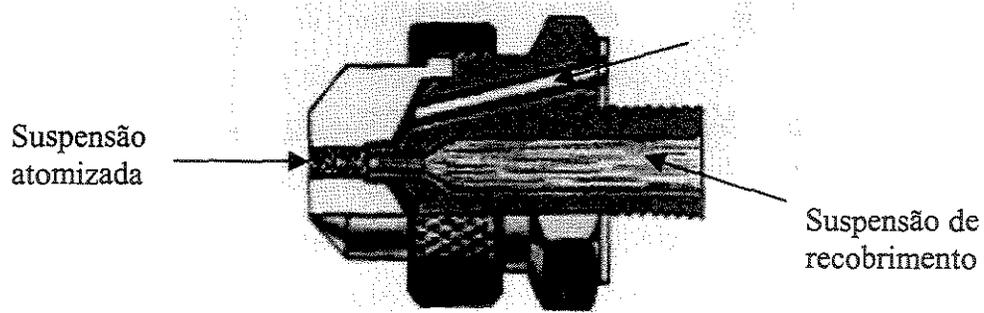


Figura 3.5 – Corte longitudinal de um bico atomizador a ar.

3.2.2 – Projeto e construção do ciclone

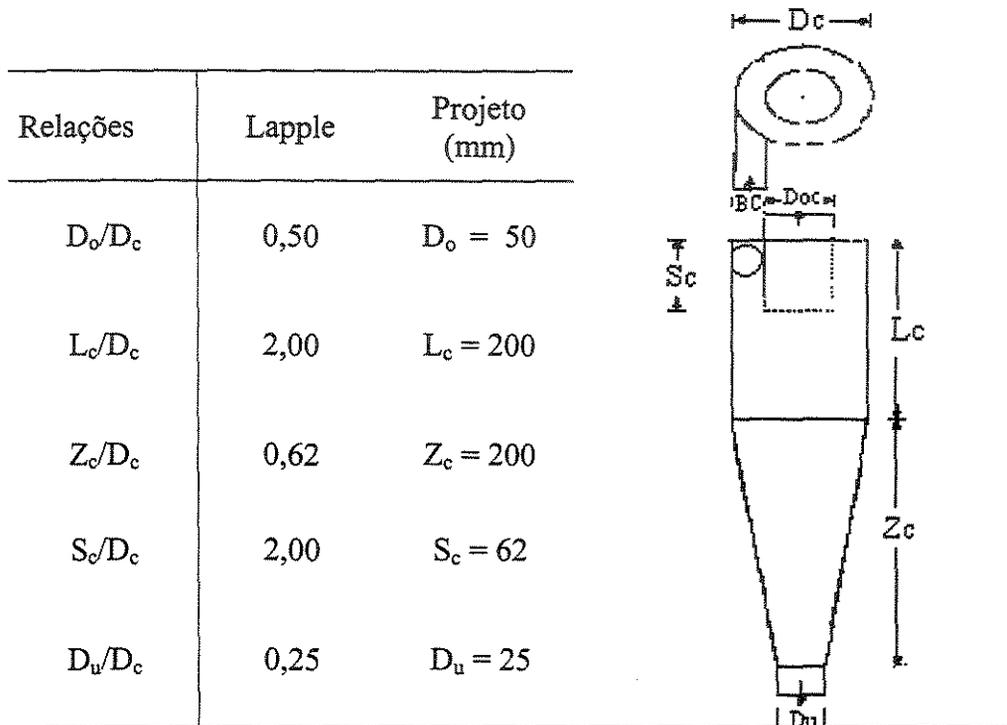


Figura 3.6 – Relações geométricas do ciclone Lapple e dimensões projetadas.

O ciclone consiste em um equipamento de separação centrífuga, comumente utilizado para separar pós ou partículas dispersas em correntes gasosas. Possui grande capacidade para operar em correntes fluidas, contendo partículas sólidas, melhorando amplamente o contato entre elas (YEN *et al.*, 1990). No presente trabalho, foi utilizado um ciclone baseado no tipo Lapple para coletar material que venha a ser arrastado do leito, no caso partículas de MICROCEL elutriadas, que tenham sofrido fragmentação pelo atrito e suspensão seca que não tenha aderido às partículas de MICROCEL. Segundo SILVA (2000), o grau de friabilidade de MICROCEL é baixo, menor que 2 %, mesmo para altas

velocidades de fluidização ($7,8xU_{mf}$), como as utilizadas em seu trabalho. Isto significa dizer que o atrito sofrido pelas partículas no leito fluidizado de MICROCEL não é suficiente para danificar o produto e produzir fragmentos que são arrastados do leito. Todavia, em virtude da necessidade de se quantificar todo o substrato envolvido no recobrimento, optou-se pela instalação do ciclone como forma de garantir a consolidação dos balanços materiais que serão efetuados para o cálculo da eficiência do recobrimento. O ciclone foi projetado tomando como base os dados de SILVA (2000) e a partir das relações específicas do ciclone Lapple, apresentadas na Figura 3.6. Todavia, a conexão ciclone\leito tem formato circular com diâmetro de 50 mm, não obedecendo às relações do referido modelo.

3.2.3 – Especificação da linha de ar de fluidização

O ar necessário para fluidizar as partículas de celulose, mantendo o leito estável, é fornecido por um compressor radial, modelo CRE03, com 2 CV de potência. Antes da entrada do leito, foi montado um sistema de aquecimento de ar, por resistências. É utilizada na linha de ar de fluidização, uma placa de orifício em aço inoxidável, construída na oficina da Faculdade de Engenharia Química da UNICAMP. A metodologia empregada para aferição da placa foi testada e encontra-se descrita no item 3.3.2.

3.2.4 – Equipamentos periféricos e instrumentação

- Agitador de peneiras, marca Produtest, com marcador de tempo;
- Agitador magnético marca Fisatom, Modelo 753, potência 50 W;
- Agitador mecânico marca Fisatom, Modelo 713, potência 80 W;
- Analisador de tamanhos de partículas tipo Mastersizer da marca Malvern, modelo S – MAM 5005. Faixa de tamanho de partículas: 5×10^{-5} a 3,5 mm;
- Aparelho de dissolução – Dissolution Test Station, modelo SR8 PLUS, marca Hanson Research - Laboratório de Pesquisa e Desenvolvimento em Tecnologia Farmacêutica da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto/USP;
- Aquecedor elétrico composto por 4 resistências, com potência total de 2800 W;
- Balança analítica marca Ada, precisão 0,0001 g;
- Balança técnica marca Ohaus, precisão 0,1 g;
- Bomba peristáltica da Masterflex, Modelo L/S 7523-20, capacidade 2 a 130 mL/min;
- Compressor radial, modelo CRE03, com 2 CV de potência;

- Controlador de temperatura, marca IOPE, precisão 0,1°C;
- Equipamento Gemini, modelo 2375 V4.01, para determinar área superficial de partícula pelo método BET, Langmuir e Método-t.
- Equipamento para medida de umidade - Karl Fischer da Metrohm, Modelo 758 KFD Titrino;
- Estufa de secagem e esterilização, marca FANEM, modelo 315 SE;
- Manômetro diferencial em vidro, tipo tubo em U, para medidas de queda de pressão no leito e vazão do ar de fluidização – precisão 0,5 mm;
- Microscópio eletrônico de varredura – MEV, marca Leica, modelo LEO 440i;
- Microscópio óptico, marca Stereozoom, modelo 48920-20 MFG 420T acoplado a um sistema de aquisição de imagem – ScanPro;
- Moinho coloidal fabricado pela OSMEC, motor EBERLE de $\frac{3}{4}$ CV e 3470 rpm;
- Picnômetro à Hélio, modelo Accupyc 1330, marca Micromeritics®;
- Porosímetro por intrusão de mercúrio, modelo WIN9400 Series, marca Micromeritics®;
- Termômetro de mercúrio Incoterm, faixa: -10 a 150 °C, desvio: $\pm 0,05$ °C;
- Termopares tipo T (cobre-constantan) ligados a um indicador digital de temperatura; marca IOPE, modelo SP – G22c8.

3.3 – Metodologia

3.3.1 – Caracterização das partículas

Na caracterização das partículas de MICROCEL, as seguintes determinações foram realizadas:

Distribuição granulométrica: A distribuição granulométrica foi determinada por análise de imagem utilizando o Malvern Mastersizer® por via úmida e também pela técnica usual de análise de peneiras. A análise através do Mastersizer® consiste em determinar a distribuição granulométrica de partículas em suspensão líquida e em suspensão a ar, considerando o volume equivalente das partículas na dispersão. A análise por via úmida, cujo meio dispersante utilizado foi água, é mais simples e os resultados são mais consistentes. Entretanto, é necessário que o material não apresente modificação na presença da suspensão líquida, como aumento de volume da partícula e solubilidade.

Densidades real e aparente: As densidades real e aparente da MICROCEL foram determinadas em picnômetro a gás hélio e em porosímetro por intrusão de mercúrio, respectivamente. Antes de serem analisadas, as amostras de MICROCEL permaneceram na estufa durante 24 h a 105 °C, para a eliminação da umidade do produto, que é 2,2 % em base úmida, de acordo com o fabricante. A partir das densidades real e aparente, foi calculada a porosidade do material, utilizando a Equação 3.2.

$$\varepsilon = \frac{VP}{VT} = 1 - \left(\frac{VS}{VT} \right) = 1 - \left(\frac{\rho_{ap}}{\rho_p} \right) \quad (3.2)$$

Esfericidade: O cálculo da esfericidade baseou-se em fotos obtidas através de um microscópio óptico acoplado a um sistema de aquisição de imagem, ScanPro. As fotos estão apresentadas na Figura 3.7, para partículas de MICROCEL do tipo MC-200 e MC – 500. O método de estimativa da esfericidade utilizado pelo sistema de aquisição de imagem é baseado na projeção de cada partícula, como mostra a Figura 3.8, através da razão entre o maior círculo inscrito e o menor círculo circunscrito à mesma.

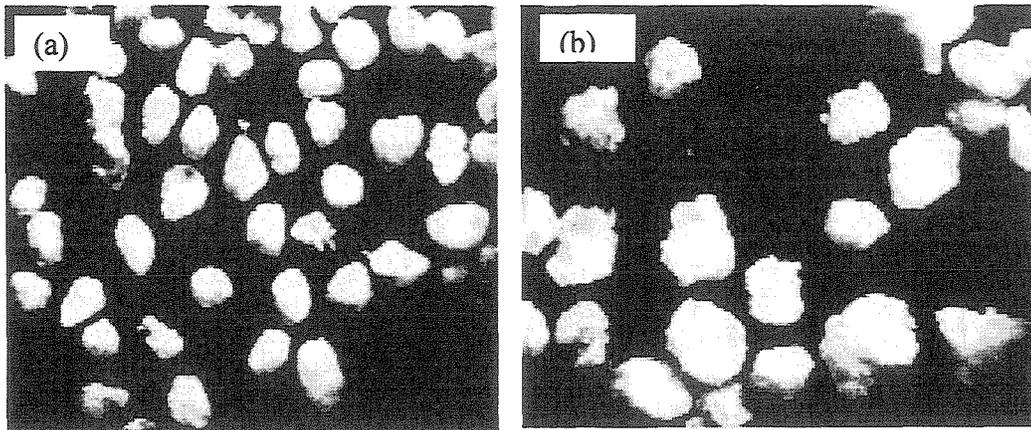


Figura 3.7 – Fotos das amostras de MICROCEL: a) MC – 200; b) MC – 500.

A razão entre o diâmetro do círculo menor pelo maior é igual a esfericidade da partícula, conforme Equação 3.3.

$$\phi = \frac{d_{ci}}{d_{cc}} \quad (3.3)$$

Este procedimento foi feito para um número médio de 100 partículas, escolhidas ao acaso durante as projeções. O software de aquisição de imagem, ScanPro, armazena os

dados em planilhas compatíveis às do Microsoft Excel que facilitam o cálculo da esfericidade.

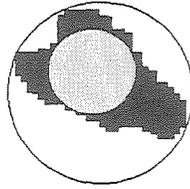


Figura 3.8 – Círculo inscrito e circunscrito numa imagem projetada de uma partícula.

3.3.2 – Preparação dos grânulos de diclofenaco de sódio

A preparação dos grânulos de diclofenaco de sódio consistiu de duas etapas: 1) fase úmida: misturou-se 60 % de MICROCEL, 20 % de diclofenaco de sódio e 10 % de PVP K – 30. Passou-se a mistura de pós na granuladeira por duas vezes para garantir a homogeneização. Com 10 % do PVP K – 30 que foi reservado preparou-se uma solução com álcool etílico. O pó homogeneizado foi umedecido com a solução de PVP K – 30 até obter a consistência desejada. Em seguida, passou-se essa mistura na granuladeira com malha de 3 mm; 2) fase de secagem: a mistura foi pré-seca em estufa com circulação de ar na temperatura de 60 °C. Com a mistura ainda úmida, passou-se novamente na granuladeira utilizando malha com abertura de 1 mm. Deixou-se secar durante 24 h em estufa a 40 °C. O produto obtido foi peneirado de forma que sua granulometria ficou numa faixa de 0,3 a 0,7 mm.

3.3.3 – Aferição da placa de orifício

O controle da vazão na linha de ar para a fluidização das partículas foi realizado por uma válvula gaveta. Há uma placa de orifício nesta linha, onde a tomada de pressão diferencial é feita nos cantos da placa, sendo a leitura realizada em um manômetro diferencial, tipo tubo em U, contendo fluido manométrico de densidade igual a 0,75 g/cm³. A aferição da placa de orifício permite a obtenção da vazão do ar de fluidização pela Equação 3.4, que foi deduzida de acordo com OWER e PANKHURST (1977):

$$Q = 0,7185 \left[\frac{\Delta P}{273,15 + T} \right]^{0,5} - \left[\frac{0,2225}{P_{est}} \cdot \frac{(\Delta P)^{1,5}}{(273,15 + T)^{0,5}} \right] \quad (3.4)$$

onde: Q é a vazão de ar em kg/min

ΔP é a queda de pressão na placa de orifício, em cm de água;

P_{est} é a pressão estática medida na linha de ar, antes da placa, em cm de água;

T é a temperatura do ar, em $^{\circ}C$.

A partir da Equação 3.4, foi possível calcular a velocidade média do ar no leito utilizando-se a Equação 3.5, onde ρ_g representa a densidade do ar e A_{OL} é a seção transversal do leito de partículas.

$$U = \frac{Q}{\rho_g \cdot A_{OL}} \quad (3.5)$$

3.3.4 – Testes preliminares de fluidização e de recobrimento para definição das condições de operação

Os testes preliminares realizados para ajudar na escolha das faixas operacionais de trabalho e do planejamento experimental foram:

- Dois ensaios fluidodinâmicos, utilizando-se cargas de 0,7 e 1 kg num leito fluidizado, cuja geometria serviu como base para a construção do leito utilizado neste trabalho (SILVA, 2000). Com os parâmetros fluidodinâmicos determinados, foi possível verificar a altura máxima do leito de partículas para velocidades de operação até $5xU_{mf}$;
- Cinco ensaios fluidodinâmicos para verificar o efeito da presença do ar de atomização na dinâmica do leito;
- Um ensaio fluidodinâmico, com duração de duas horas, para verificar o efeito do tempo de fluidização na friabilidade das partículas;
- Três ensaios fluidodinâmicos, com cargas de 0,5; 0,7 e 1 kg, para verificar a influência da carga de partículas na velocidade de mínima fluidização e queda de pressão no leito;
- Um ensaio de caracterização da suspensão de recobrimento para verificar o tamanho de sólidos em suspensão. Com objetivo de evitar entupimento do bico atomizador, os sólidos em suspensão foram reduzidos de tamanho, utilizando um moinho coloidal;
- Cinco ensaios de recobrimento para verificar a viabilidade do processo de recobrimento das partículas de MICROCEL para a faixa de tamanho estudada, com

base nos valores obtidos para eficiência do processo, crescimento de partículas e índice de aglomerados.

3.3.4.1 – Fluidodinâmica do leito

Como mencionado anteriormente, utilizou-se partículas de MICROCEL de 0,21 a 0,42 mm nos testes preliminares de fluidização e recobrimento. Os ensaios fluidodinâmicos foram conduzidos de acordo com a seguinte metodologia: inicialmente, carregou-se o leito com a massa de sólidos escolhida, previamente pesada em balança analítica (precisão de 0,1 g); em seguida, iniciou-se o ensaio de fluidização para vazões crescentes, aumentando-se gradualmente a vazão de ar. Registrou-se continuamente, para cada vazão, a queda de pressão referente à placa de orifício, a queda de pressão no leito, e a altura do leito de partículas (H_L). A vazão de ar foi aumentada, observando-se um aumento gradativo de queda de pressão, até o momento em que surgiram as primeiras bolhas, quando ocorre uma diminuição brusca da queda de pressão no leito. A partir daí, o sistema entra em regime de fluidização e não há mais variação significativa na queda de pressão no leito, com o aumento da vazão.

O mesmo procedimento foi utilizado para as medidas com vazão decrescente, até a interrupção completa da vazão de ar. A velocidade de mínima fluidização foi determinada através do método gráfico na curva de fluidização obtida para vazões decrescentes e calculada a partir de correlações da literatura para efeitos comparativos.

Velocidade de mínima fluidização: Para comparar os valores experimentais da velocidade de mínima fluidização, utilizou-se quatro correlações encontradas na literatura, conforme já apresentadas no capítulo de revisão: correlação de WEN e YU (1966), desenvolvida para partículas esféricas, densidade na faixa 2,36 – 24,6 g/cm³ e diâmetro na faixa 2,0 – 6,3 mm; correlação de BABU *et al.* (1978) para partículas com esfericidade de 0,63 – 0,74, densidade na faixa 2,56 – 3,924 g/cm³ e diâmetro na faixa 0,05 – 2,87 mm; correlação de GRACE (1982) para dados da literatura com partículas cujo número de Arquimedes encontra-se na faixa de 1 – 10⁸ e correlação de LUCAS *et al.* (1986) para partículas com esfericidade de 0,1 a 1 fluidizadas a ar, baseadas na Equação de Ergun. As Equações 3.6 a 3.9 mostram, respectivamente, as correlações mencionadas:

$$Re_{mf} = [33,7^2 + 0,0408Ar]^{1/2} - 33,7 \quad (3.6)$$

$$Re_{mf} = [25,25^2 + 0,0651Ar]^{1/2} - 25,25 \quad (3.7)$$

$$Re_{mf} = [27,2^2 + 0,0408Ar]^{1/2} - 27,2 \quad (3.8)$$

$$Re_{mf} = [32,1^2 + 0,0571Ar]^{1/2} - 32,1 \quad (3.9)$$

3.3.4.2 – Influência da carga de partículas na velocidade de mínima fluidização

Após a conclusão da montagem experimental deste trabalho, realizou-se três ensaios para verificar a fluidodinâmica do leito, utilizando cargas de 0,5; 0,7 e 1 kg de partículas de MICROCEL. A metodologia empregada na realização dos ensaios foi a descrita no item 3.3.4.1 (fluidodinâmica do leito). A partir das curvas características à velocidade decrescente, foi determinada a velocidade de mínima fluidização para cada carga, utilizando-se o método clássico de Richardson (RICHARSON, 1971).

3.3.4.3 – Influência do ar de atomização na fluidização

Antes dos ensaios de recobrimento, foram realizados testes fluidodinâmicos com MICROCEL com o objetivo de estabelecer as condições adequadas de fluidização e velocidade de operação, com base na observação da dinâmica do leito de partículas. O estudo da influência do ar de atomização foi realizado com carga fixada em 0,7 g de partículas para todos os ensaios. Esta carga foi a que apresentou fluidização de melhor qualidade, de acordo com testes preliminares. Inicialmente, posicionou-se o bico atomizador na parte superior do leito a uma altura de 9 cm em relação à superfície do leito de partículas e utilizou-se a pressão manométrica de ar igual a 34,47 kPa. Uma altura maior causa a expulsão de partículas do leito pelo ar de atomização e pode favorecer a secagem da suspensão de recobrimento antes de encontrar as partículas, diminuindo a eficiência do processo. Por outro lado, o bico atomizador muito próximo ao leito pode causar encharcamento das partículas na superfície do leito, podendo favorecer a formação de aglomerados durante os ensaios de recobrimento.

Com a carga no leito, aumentou-se a vazão de ar até que o leito atingisse uma fluidização com boa mistura das partículas. Em seguida, a válvula foi sendo fechada, anotando-se, para cada ponto, os desníveis dos manômetros de pressão estática, queda pressão na placa de orifício e queda de pressão no leito, até o fechamento total da válvula. Esse procedimento foi repetido para diferentes pressões do ar de atomização: 68,95; 103,42 e 137,89 kPa. Com esses dados, construí-se de um gráfico de queda de pressão no leito em função da velocidade do ar para comparar a fluidodinâmica com e sem o ar de atomização.

Foram também verificadas visualmente as condições fluidodinâmicas do leito.

3.3.4.4 – Influência do tempo de fluidização na friabilidade das partículas

Durante o ensaio fluidodinâmico, foram retiradas amostras de 50 g nos tempos de 0, 1 e 2 h para verificar se houve quebra de partículas provocada pelo atrito dentro do leito. As amostras foram submetidas a análise de peneiras para obter a distribuição granulométrica de partículas em função do tempo de fluidização.

O estudo da influência do tempo de fluidização foi realizado para a carga que apresentou a melhor fluidização. Foram realizadas análises granulométricas das partículas em peneiras padronizadas, para amostras de partículas antes da fluidização, partículas que foram fluidizadas durante 1 h e também partículas fluidizadas por 2 h. Com os dados referentes aos diâmetros de malha das peneiras (d_{pj}) e as frações mássicas das partículas que ficam retidas em cada peneira, x_j , obteve-se o diâmetro médio de Sauter, definido como:

$$\overline{d}_p = \frac{1}{\sum_i^n \frac{x_j}{d_{pj}}} \quad (3.10)$$

Através da comparação entre a distribuição granulométrica e o \overline{d}_p , encontrados para cada amostra, foi possível verificar se houve quebra de partículas durante a fluidização.

3.3.4.5 – Tamanho de partículas na suspensão de recobrimento

Como este trabalho trata do recobrimento de partículas finas, da ordem de 0,30 mm, resolveu-se fazer uma análise granulométrica da suspensão de recobrimento para verificar o tamanho de sólidos em suspensão.

Foi feita análise de imagem através do Malvern MasterSizer[®], para determinar o tamanho de partículas e observou-se na suspensão uma grande quantidade de sólidos da ordem de 0,10 mm. Espera-se que um filme de recobrimento sobre partículas de 0,3 mm apresente uma superfície não uniforme e rugosa quando os sólidos em suspensão são dessa ordem de grandeza. Também foi verificado através de testes preliminares que o bico atomizador apresentou problemas de entupimento com este tamanho de sólidos em

suspensão. O bico atomizador utilizado tem abertura de 1 mm com objetivo de produzir uma nuvem de aspersão com gotículas finamente divididas.

3.3.4.6 – Processo de recobrimento

Foram realizados cinco ensaios de recobrimento de MICROCEL utilizando a faixa de tamanho de partículas escolhida para os testes preliminares: 0,21 a 0,42 mm, conforme já definido anteriormente. Verificou-se fluidização borbulhante, de boa qualidade para essa faixa de tamanho de partículas utilizadas nos ensaios preliminares. Após os ensaios, foi realizada uma divisão dos experimentos em duas categorias com identificação por números de 1 a 5, conforme o procedimento de realização do experimento: alimentação de suspensão de forma contínua (ensaios 1 e 2) e alimentação de suspensão de forma intermitente (ensaios 3, 4 e 5).

O processo é iniciado com o fornecimento de ar de fluidização através de um compressor de 2 CV, com o leito vazio. O ar é aquecido por um conjunto de 4 resistências na linha de alimentação de ar do equipamento até a temperatura de 60 °C. Após estabilizar a temperatura no leito, a válvula de alimentação de ar de fluidização é fechada e uma carga de 700 g de MICROCEL é introduzida no leito. Em seguida, a válvula é aberta e ajustada à velocidade de operação pré-estabelecida, em torno de 15 cm/s, de modo a oferecer uma boa movimentação do leito.

A escolha da carga e da velocidade de operação foi baseada em testes fluidodinâmicos e limitada pelas dimensões do equipamento.

A etapa seguinte refere-se à atomização da suspensão de recobrimento, conforme descrito no item 3.2.1 (sistema de atomização). Ao chegar ao bico, a suspensão de recobrimento entra em contato com uma corrente de ar comprimido com pressão pré-estabelecida, produzindo uma pulverização da suspensão sobre o leito de partículas. Após o recobrimento, a bomba peristáltica é desligada e as partículas ficam fluidizando durante 15 minutos, para que a umidade residual das partículas seja reduzida, evitando empacotamento e facilitando a retirada do material do leito.

Para os ensaios utilizando vazões de suspensão superiores a 6 g/min e pressão de atomização de 137,89 ou 206,84 kPa, houve a necessidade de fazer alimentação de suspensão de forma intermitente, devido à tendência de empacotamento do leito. Em cada interrupção da suspensão de recobrimento, fazia-se leitura de temperatura e queda de

pressão, observava-se a dinâmica das partículas no leito e coletava-se uma amostra das partículas. Em seguida determinava-se a umidade das partículas utilizando o método de Karl Fischer, em triplicata.

Após o leito entrar em regime fluidizado, o ensaio continuava, reiniciando a atomização da suspensão de recobrimento, até que houvesse a necessidade de uma nova interrupção da suspensão de recobrimento provocado pela instabilidade dinâmica do leito. Esse procedimento foi repetido até o consumo total de suspensão, que corresponde a uma faixa de 756 a 965,3 g para os ensaios.

O produto final é retirado do leito com auxílio de um aspirador de pó e em seguida é pesado de onde retira-se amostras para determinação da umidade final pelo método de Karl Fischer. A etapa final consiste em separar o produto por peneiras e a partir dos valores da massa total após o recobrimento (M_f), umidade das partículas recobertas (X_{microcel}) e massa de aglomerados (M_{agl}), calcula-se a eficiência do processo de recobrimento, o crescimento relativo de massa e o índice de aglomerados.

3.4 - Planejamento experimental

Após a realização dos testes preliminares, avaliou-se que os ensaios de recobrimento poderiam ser conduzidos com ampliação dos valores das variáveis estudadas e o processo realizado com alimentação da suspensão de recobrimento de forma intermitente. Para quantificar a influência das variáveis operacionais no recobrimento de partículas, utilizou-se a técnica de planejamento fatorial, segundo BARROS NETO *et al* (2001).

Para analisar numericamente a qualidade do ajuste do modelo de cada resposta, foi utilizado o método Análise de Variância (BARROS NETO *et al.*, 2001). Segundo os autores, o exame dos resíduos é fundamental na avaliação da qualidade do ajuste de qualquer modelo. Um modelo que deixa resíduos consideráveis é obviamente um modelo ruim. Num modelo ideal, todas as previsões coincidem com os resultados observados.

A equação das somas de quadrados de desvios costumam ser chamadas de somas quadráticas (SQ). Assim,

$$\left[\begin{array}{l} \text{SQ em torno} \\ \text{da media} \end{array} \right] = \left[\begin{array}{l} \text{SQ devida} \\ \text{a regressão} \end{array} \right] + [\text{SQ residual}]$$

Ou então, numa forma mais compacta, $SQ_T = SQ_R + SQ_T$

Ou seja, uma parte da variação total das observações em torno da média é descrita pela equação de regressão e o restante fica por conta dos resíduos. Quanto mais próxima da parcela da média for a fração descrita pela regressão, melhor será o ajuste do modelo.

Inicialmente, foi avaliado o $R^2 = SQ_R/SQ_T$ ou coeficiente de determinação. O valor máximo de R^2 é 1, e só ocorrerá se não houver resíduo nenhum e, portanto, toda a variação em torno da média for explicada pela regressão. Quanto mais próximo de 1 estiver o R^2 , melhor será o ajuste do modelo às respostas observadas.

É possível calcular a porcentagem de variação explicada pelo modelo (SQ_R/SQ_T) e a porcentagem máxima de variação explicável [$(SQ_T - SQ_{ep})$]. Com a média quadrática e os graus de liberdade calcula-se o F que foi comparado ao F tabelado.

Com relação ao teste F da regressão, o modelo só é estatisticamente significativo, se o F, calculado for maior que o F tabelado. Alguns autores sugerem que este valor deva ser no mínimo de duas vezes. No entanto, uma regressão dada como significativa pelo teste F pode não ser útil para realizar predições. Já para o teste F da falta de ajuste, a razão entre o F calculado e o F tabelado deve ser menor que 1 para que o modelo possa ser usado para predição.

De acordo com um planejamento estatístico fatorial completo do tipo 2^4 , foram realizados 16 ensaios de recobrimento, com três repetições no ponto central. Neste planejamento, as variáveis analisadas no processo, denominadas de fatores, foram: pressão de atomização, P_{at} ; vazão de suspensão, W_s ; temperatura do ar de entrada no leito, T_{ar} ; e tamanho de partículas de MICROCEL, d_p , antes do recobrimento. Estes fatores foram analisados em três níveis. As variáveis resposta analisadas foram: eficiência do processo, η ; crescimento relativo da partícula, δ ; índice de aglomeração, Agl e razão entre tempo de atomização/tempo de processo – $\varphi = t_{at}/t_r$. A quarta variável resposta, φ , foi incluída na pesquisa, devido a vários fatores observados após os ensaios experimentais: número de intermitência, tempo de secagem para o leito adquirir estabilidade fluidodinâmica e relação do tempo de processo com a eficiência. Essa variável resposta em conjunto com a eficiência podem ser utilizadas, posteriormente, para uma análise econômica do processo. Foi feito um acompanhamento do comportamento fluidodinâmico do leito durante cada ensaio, com base na umidade das partículas durante o processo de recobrimento ($X_{microcel}$).

A Tabela 3.4 apresenta as variáveis e seus níveis, estabelecidos para os experimentos de recobrimento de partículas de MICROCEL.

Tabela 3.4 – Variáveis Independentes e seus níveis para o planejamento experimental.

Variáveis Independentes	Níveis		
	-1	0	+1
P_{at} (kPa)	68,95	137,89	206,84
W_s (g/min)	6,40	11,40	16,50
T_{ar} (°C)	50	60	70
d_p (mm)	0,200	0,269	0,329

3.5 – Procedimento experimental

3.5.1 – Recobrimento de partículas

Como mencionado anteriormente, a preparação do leito para o início do processo de recobrimento foi realizado de forma similar aos testes preliminares. As partículas permaneciam fluidizando durante 5 minutos para que os finos ($d_p < 0,10$ mm) fossem desagregados das partículas maiores ($0,18 < d_p < 0,42$ mm) e coletados pelo ciclone.

Enquanto a suspensão estava sendo atomizada, fazia-se observações visuais do leito para acompanhar o regime fluidodinâmico e identificar o momento em que o mesmo tendia ao colapso. Esse momento era identificado com a perda da movimentação das partículas, surgimento de zonas mortas próximas à placa distribuidora e decréscimo da temperatura do leito. Antes que o colapso do leito ocorresse, a atomização da suspensão era interrompida, e obtinha-se o primeiro ponto de intermitência.

3.5.2 – Teste de dissolução dos grânulos de diclofenaco de sódio revestidos.

Os grânulos de diclofenaco de sódio, preparados segundo procedimento apresentado em 3.3.2 foram recobertos com suspensão polimérica de Eudragit L30-D55®. O granulado foi separado em dois lotes de acordo com a faixa granulométrica: (1) 0,3 a 0,6 mm e (2) 0,6 a 0,7 mm. A carga de granulado utilizada para o recobrimento foi de 0,7 kg da faixa (1) e 0,4 kg da faixa (2). Durante os ensaios de recobrimento foram coletadas

amostras do granulado, nos tempos de 25, 50 e 75 min para a faixa (1) e 25 e 50 min para a faixa (2). Para avaliação da gastro-resistência dos grânulos recobertos em relação aos grânulos não-recobertos, foi utilizado o teste de dissolução, adaptado do método descrito na Farmacopéia Americana (USP-XXIV, 1997), para avaliação de formas farmacêuticas de liberação gastro-resistentes.

Os perfis de liberação foram obtidos em um aparelho de dissolução Hanson Research, modelo SR8. O aparelho consta de um banho termostaticado contendo oito cubas onde é colocado o meio de dissolução e as amostras a serem analisadas. Em cada cuba é introduzida uma haste com uma pá na extremidade para promover a agitação do meio. O dispositivo para coleta de amostra consta de um tubo metálico que permanece em contato com o meio de dissolução e em sua extremidade externa é acoplada uma seringa de volume correspondente à amostra a ser coletada. Como meio de dissolução foi utilizado 750 mL de ácido clorídrico 0,1 N, com temperatura controlada a $37 \pm 0,3$ °C, por 120 minutos a uma rotação de 100 rpm. Decorrido esse tempo, foi adicionado em cada cuba 250 mL de fosfato de sódio tribásico 0,2 M e o pH foi ajustado para 6,8 com o auxílio de hidróxido de sódio 2 N ou ácido clorídrico 2 N (se necessário). O tempo de permanência nesse meio foi de 45 minutos, devendo a quantidade mínima dissolvida ser superior a 75 %.

Alíquotas de 5 mL do meio de dissolução foram retiradas nos tempos 60, 120, 130, 140 e 165 minutos, sendo repostos os volumes retirados. A quantificação do teor de diclofenaco de sódio no meio de dissolução foi realizado por espectrofotometria UV-visível, utilizando um comprimento de onda de 276 nm.

As alíquotas retiradas no meio ácido foram basificadas com tampão fosfato até o pH 6,8, para que possíveis quantidades de diclofenaco de sódio presentes fossem quantificadas, visto que esse composto é pouco solúvel em meio ácido ($\cong 1,29$ µg/mL). As alíquotas retiradas em meio básico foram diluídas na proporção de 1:5 com tampão fosfato (pH 6,8). A detecção de diclofenaco de sódio nos primeiros 120 minutos do ensaio foi considerado como uma indicação da ocorrência de ruptura e/ou desintegração do núcleo, o que não deve ocorrer em uma forma farmacêutica gastro-resistente.

A solução de referência para a quantificação dos resultados foi preparada pela dissolução de 50 mg do granulado não revestido em 500 mL de tampão fosfato, o que equivale a uma concentração de diclofenaco de 20 µg/mL. Como branco foi empregado a

solução de tampão fosfato (pH 6,8).

3.6 – Cálculo de eficiência, crescimento relativo e índice de aglomerados durante o processo de recobrimento de MICROCEL

A eficiência do processo de recobrimento foi calculada pela definição utilizada por vários pesquisadores em trabalhos sobre recobrimento de partículas (KUCHARSKI e KMIÉC, 1988; OLIVEIRA, 1992; AYUB, 1993 e DONIDA, 2000).

A eficiência do processo é dada pela equação:

$$\eta = \frac{M_f - M_o}{W_s \cdot C_s \cdot t_{at}} \cdot 100 \quad (3.11)$$

O crescimento relativo de massa é dado pela seguinte equação:

$$\delta = \frac{M_f - M_o}{M_o} \cdot 100 \quad (3.12)$$

Durante o peneiramento das partículas recobertas, após o processo de recobrimento, pequena quantidade de material apresentou diâmetro maior que a faixa de tamanho utilizado (0,21 a 0,42 mm). Estas partículas foram chamadas de aglomerados e a quantidade obtida em cada ensaio, índice de aglomeração. Este índice de aglomeração é determinado pela Equação 3.13.

$$Agl = \frac{M_{agl}}{M_t} \cdot 100 \quad (3.13)$$

3.7 – Observação microscópica da qualidade da superfície recoberta

3.7.1 – Microscópio óptico

Através de um microscópio óptico, Microscópio Stereozoom com ampliação de 40X, observou-se a superfície das partículas de MICROCEL recoberta, analisando o formato das partículas e a uniformidade da cor após recobrimento.

3.7.2 – Microscópio eletrônico de varredura – MEV

Para análise das amostras de MICROCEL com e sem recobrimento, utilizou-se um Microscópio Eletrônico de Varredura – MEV, marca Leica, modelo LEO 440i. Antes da análise é necessário metalizar a amostra com uma fina película de material nobre. Utilizou-se o equipamento “Mini Sputer Coater” para depositar uma película de 92 Å, sobre a

superfície das partículas, composta de uma liga metálica (Au/Pd). A metalização é necessária para tornar a amostra condutora e não sofrer danos durante a exposição ao feixe de elétrons. A amostra é vaporizada com uma eluição de argônio antes de serem colocadas no suporte do MEV.

3.8 – Teste de reabsorção de vapor de água

A absorção de umidade ou higroscopicidade é uma propriedade intrínseca do material. O teste de reabsorção de vapor de água serve para avaliar o grau de tolerância das partículas, expostas a condições ambientais desfavoráveis. Esta determinação é de grande importância para a armazenagem, principalmente de materiais biológicos, por prolongados períodos.

O teste consistiu em expor a superfície das partículas de MICROCEL recobertas, obtidas em cinco ensaios diferentes, segundo o planejamento experimental: 03, 08, 15, 16 e 18 e partículas não recobertas, por um determinado período, em temperatura constante e atmosfera saturada em vapor.

Foram colocadas três amostras, contendo 10 g de partículas, em peneiras de 0,106 mm de abertura inseridas em placas quadradas 104 x 104 mm, construídas em acrílico, no mesmo formato das peneiras. Em cada placa, colocou-se 30 mL de água e as mesmas foram mantidas em câmaras a $25 \pm 1^\circ\text{C}$. O teor de umidade das amostras foi obtido nos seguintes tempos: 0, 2, 4, 6, 8, 10 e 24 horas de incubação. Através de pesagem, determinou-se a porcentagem de umidade em base úmida das partículas (X_{bu}). Após 24 h de incubação, as partículas foram colocadas em estufa por mais 24 h à temperatura de $105 \pm 2^\circ\text{C}$, sendo pesadas novamente para a avaliação da massa seca, m_{ss} . Os valores obtidos nas pesagens foram utilizados na Equação 3.14, para o cálculo da umidade em base úmida. Assim, para cada amostra de partícula analisada, foi construída uma curva de teor de umidade em função do tempo de incubação.

$$X_{bu} = \frac{m_{aa}}{m_{aa} + m_{ss}} \cdot 100 \quad (3.14)$$

CAPÍTULO 4

RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 – Caracterização das partículas de MICROCEL

As partículas de MICROCEL, utilizadas como suporte no processo de recobrimento, foram caracterizadas de acordo com os métodos descritos no Capítulo 3. O resumo dos resultados obtidos, bem como as técnicas de medida são apresentados na Tabela 4.1.

Tabela 4.1 – Caracterização das partículas de MICROCEL.

Propriedade	LOTES			Ensaio preliminar (0,21 a 0,42 mm)	Técnica de Medida
	I	II	III		
d_p , mm	0,200	0,269	0,329	0,331	(a)
d_p , mm	0,204	0,274	0,336	0,360	(b)
ρ_{ap} , g/cm ³	1,022	0,958	1,029	0,9697	(c)
ρ_p , g/cm ³	1,555	1,556	1,555	1,5526	(d)
ϵ_{pm}	0,328	0,335	0,379	0,335	(e)
ϵ_e	0,343	0,335	0,339	0,375	(f)
ϕ_p	0,65 ± 0,13	0,75 ± 0,08	0,66 ± 0,10	0,62 ± 0,12	(g)

- a) análise por peneiramento;
 b) análise de imagem;
 c) porosimetria de mercúrio;
 d) picnometria à hélio;
 e) porosimetria de mercúrio;
 f) calculada pela Equação 3.2;
 g) razão entre diâmetros inscrito e circunscrito.

4.1.1 – Distribuição granulométrica

A MICROCEL apresenta uma larga distribuição granulométrica. A faixa de tamanho utilizada nos ensaios preliminares, 0,21 a 0,42 mm, e a faixa de tamanho para os três lotes, LOTE I: 0,18 a 0,25 mm; LOTE II: 0,25 a 0,30 mm e LOTE III: 0,30 a 0,42 mm, foram submetidas a uma análise granulométrica por análise de imagem e por peneiras, apresentando diâmetro médio conforme mostrado na Tabela 4.1.

Observa-se que o diâmetro médio da distribuição por análise de imagem é maior que o diâmetro obtido por peneiramento. Para partículas de forma irregular, este resultado é consistente, pois a análise no Malvern Mastersizer® é baseada na imagem do volume projetado da partícula, enquanto a análise por peneiras é baseada na área do menor diâmetro geométrico da partícula, que atravessa a malha da peneira.

A Figura 4.1 mostra a distribuição granulométrica das partículas de MICROCEL obtida para a faixa de partículas (0,21 a 0,42 mm) utilizada nos ensaios preliminares.

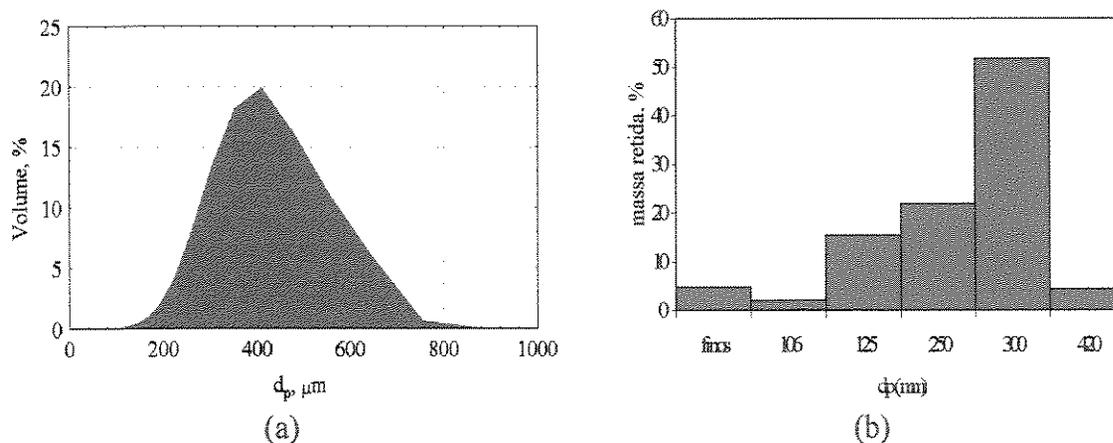


Figura 4.1 – Distribuição granulométrica das partículas de MICROCEL (a) por análise de imagem e (b) por análise de peneiras.

Nas Figuras de 4.2 a 4.4, são apresentadas as distribuições granulométricas, por análise de imagem e por peneiramento, das partículas de MICROCEL, para cada lote utilizado nos ensaios de recobrimento.

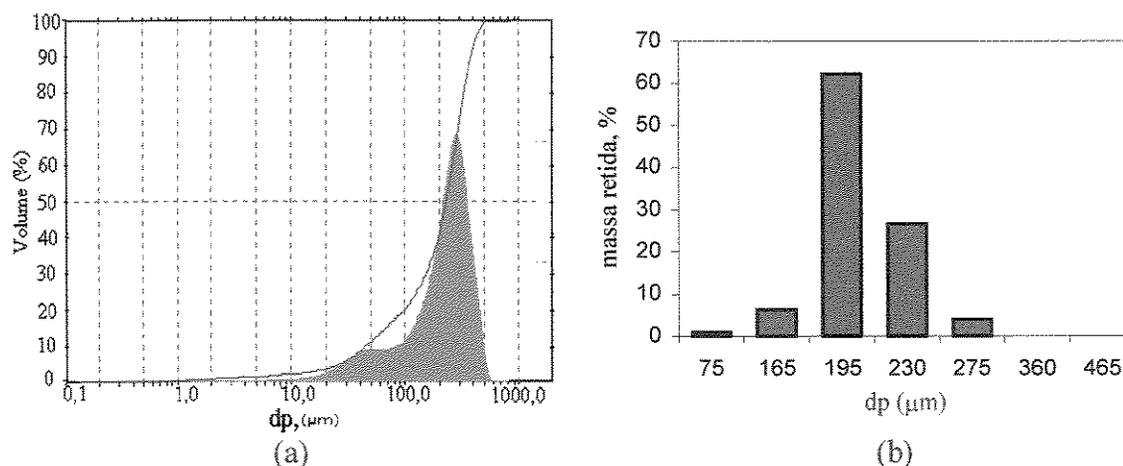


Figura 4.2 – Distribuição granulométrica da MICROCEL para o LOTE I – (a) análise de imagem e (b) análise por peneiras.

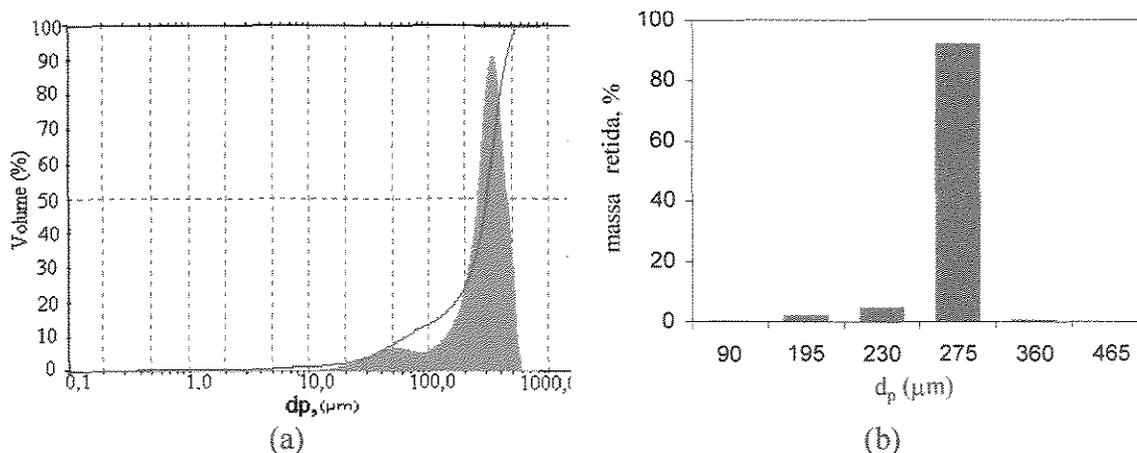


Figura 4.3 – Distribuição granulométrica da MICROCEL para o LOTE II – (a) análise de imagem e (b) análise por peneiramento.

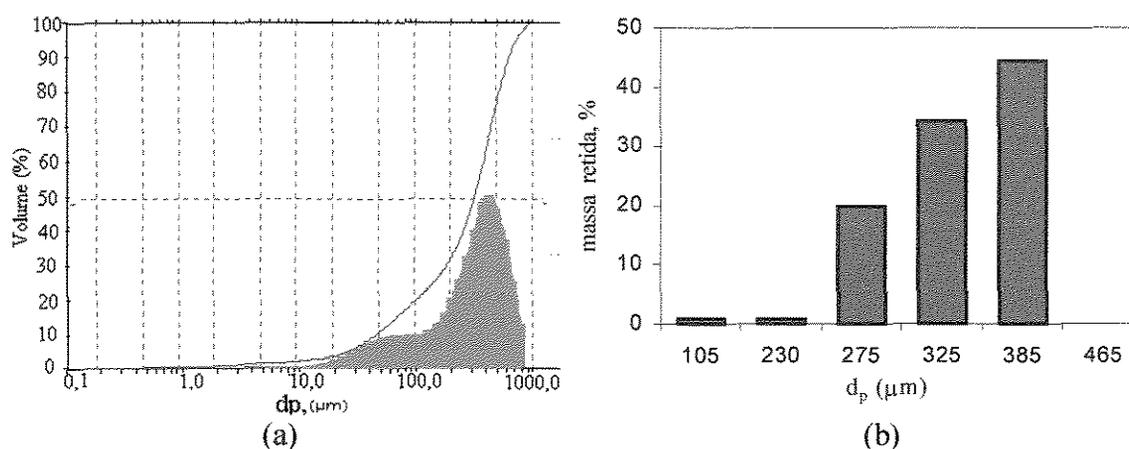


Figura 4.4 – Distribuição granulométrica da MICROCEL para o LOTE III – (a) análise de imagem e (b) análise por peneiramento.

Ao realizar a separação das partículas em três lotes distintos, constatou-se que 60 % do lote geral de partículas está concentrado na faixa de 0,25 a 0,30 mm, correspondente ao LOTE II. Observa-se na Figura 4.3b que a distribuição deste lote é mais uniforme e mais estreita, de modo que mais de 70 % das partículas dessa faixa, encontram-se retidas na malha com abertura de 0,275 mm. O LOTE I e III apresentam distribuição mais ampla, conforme observa-se nas Figuras 4.2b e 4.4b, respectivamente.

4.1.2 – Densidade real e aparente

Os valores de densidades aparente e real para a MICROCEL determinados pelos equipamentos e calculados pela relação de densidades (Equação 3.2), encontram-se na Tabela 4.1. A densidade real, obtida pelo picnômetro à hélio, apresenta valores consistentes pelo fato do equipamento trabalhar com um gás inerte, que possui uma das menores

moléculas e se comporta como um gás ideal. Os valores para densidade real são médios e apresentam desvios de medidas, inferiores a 0,10 %.

As diferenças observadas entre a porosidade obtida a partir de medidas de densidade e obtidas por porosimetria de mercúrio, são decorrentes do limite de acesso do mercúrio aos poros da partícula. Como a densidade real é determinada por picnometria à gás hélio, que possui uma das menores moléculas, o gás penetra em poros bem menores do que o mercúrio sob pressão consegue penetrar, uma vez que a intrusão de mercúrio é limitada a poros de raio igual a 18 Å.

4.2 – Ensaios fluidodinâmicos preliminares para definição das faixas de operação

4.2.1 – Fluidodinâmica do leito

As curvas características, obtidas experimentalmente nos dois ensaios preliminares, apresentaram comportamento similar, típico para leitos fluidizados conforme descrito na literatura (KUNII e LEVENSPIEL, 1991). A Figura 4.5 apresenta a curva característica para o ensaio preliminar realizado com carga igual a 1 kg, evidenciando a velocidade de mínima fluidização. Como mencionado na metodologia, foram realizados dois ensaios fluidodinâmicos com cargas de 0,7 e 1 kg (SILVA, 2000), antes da construção do leito utilizado neste trabalho.

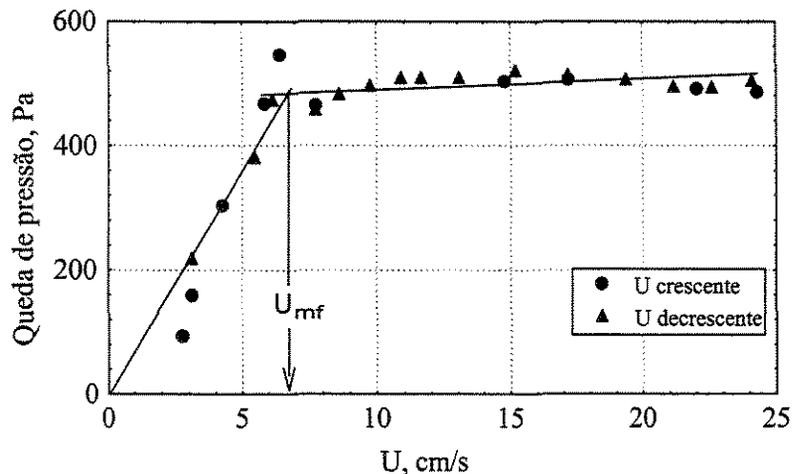


Figura 4.5 – Curva característica de fluidização com carga de 1 kg.

Durante os ensaios, foi observado que as partículas no leito iniciam um pequeno movimento de deslizamento na parede, antes de ocorrer o surgimento de pequenas bolhas que explodem na superfície. A velocidade de mínima fluidização foi determinada a partir do método clássico proposto por RICHARDSON (1971). Para cada ensaio, traçou-se a

evolução da queda de pressão em função da velocidade do gás. A velocidade de mínima fluidização corresponde a interseção do patamar horizontal relativo à perda de carga em que o leito está totalmente fluidizado, com a parte linear da curva para o leito fixo, à velocidade decrescente.

A Tabela 4.2 apresenta os valores da velocidade de mínima fluidização para dois ensaios fluidodinâmicos utilizados como teste na escolha da técnica de fluidização para este trabalho, bem como a comparação com correlações da literatura. Estas correlações foram apresentadas no item 3.3.4.1 da metodologia e ainda serão utilizadas para efeito de comparação no item 4.5.1 dos resultados, na verificação de influência do tamanho das partículas na velocidade de mínima fluidização. Observa-se, na Tabela 4.2, que as correlações utilizadas apresentam valores de U_{mf} com diferenças significativas em relação aos valores obtidos experimentalmente, com desvios relativos de até 40 %. O limite de aceitabilidade dessas correlações é de 20 % e o intervalo de confiança, para cada correlação, depende das condições operacionais utilizadas. Valores elevados de desvio indicam que as correlações não descrevem satisfatoriamente o comportamento fluidodinâmico do leito fluidizado sob as condições de mínima fluidização. Os valores de U_{mf} obtidos nesses testes, apresentaram diferenças significativas, o que pode ser atribuído a erros experimentais, pois como analisava-se apenas a técnica de fluidização, não houve uma preocupação com os valores dos parâmetros fluidodinâmicos obtidos. Durante os ensaios preliminares foi confirmado que a carga não influencia a velocidade de mínima fluidização

Tabela 4.2 – Velocidade de mínima fluidização experimental e calculada por correlações.

Ensaio teste	U_{mf} (cm/s)	Carga (kg)	Correlação para U_{mf} , cm/s				Desvio, %			
			Equações				Equações			
			(3.6)	(3.7)	(3.8)	(3.9)	(3.6)	(3.7)	(3.8)	(3.9)
01	5,9	0,7	7,34	8,34	4,94	5,86	24,45	41,40	16,29	0,74
02	7,4	1,0	7,34	8,34	4,94	5,86	0,77	12,74	33,23	20,86

4.2.2 – Influência da carga de partículas na velocidade de mínima fluidização

Foram obtidas curvas características de fluidização à velocidade decrescente. A região de mínima fluidização é bem definida e o patamar a velocidades mais elevadas

permaneceu constante para cada carga, não apresentando flutuações significativas na queda de pressão. Os resultados são apresentados na Figura 4.6.

A partir desse resultado, verificou-se que a velocidade de mínima fluidização apresentou um valor médio de $6,00 \pm 0,14$ cm/s, indicando que o valor da velocidade de mínima de fluidização não sofre influência com aumento da carga, como mostrado na literatura (GELDART, 1986). Os desvios observados para velocidade de mínima fluidização, estão de acordo com a faixa de erro obtida experimentalmente.

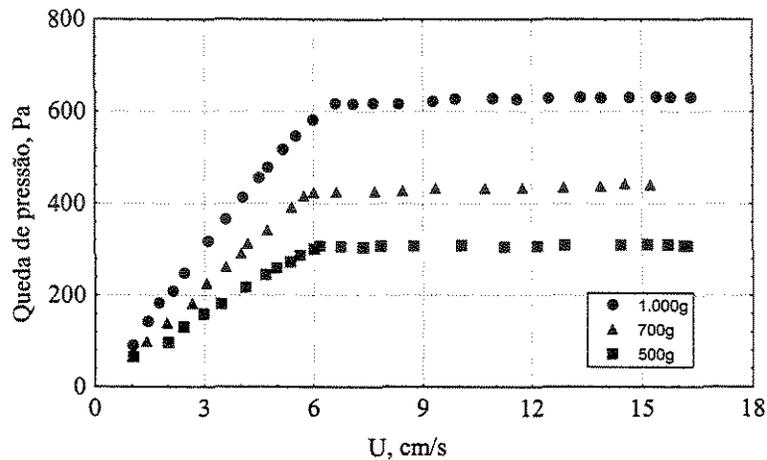


Figura 4.6 – Influência da carga de partículas na velocidade de mínima fluidização de MICROCEL.

Observa-se ainda, na Figura 4.6, a influência da carga de partículas na queda de pressão do leito durante o regime de fluidização. Segundo a técnica de fluidização (KUNII e LEVENSPIEL, 1991), quando o leito encontra-se num regime de fluidização particulada, a queda de pressão é equivalente ao peso do leito (F_P/A_{OL}). Se a queda de pressão observada for menor que F_P/A_{OL} , há um indicativo que o leito está parcialmente fluidizado. Na Tabela 4.3 é apresentada uma comparação entre os valores da queda de pressão e do peso do leito. Observa-se que os valores de queda de pressão experimental e peso do leito são similares, confirmando que o leito apresentou uma boa fluidização, caracterizada por intensa movimentação, para as três cargas utilizadas nos ensaios.

Através de observações visuais durante os experimentos, escolheu-se a carga de 0,7 kg de partículas como a que apresentou a melhor qualidade de fluidização, definida por uma intensa movimentação das partículas dentro do leito, conseqüentemente, essa carga foi escolhida para os experimentos iniciais de recobrimento. Além disso, foi identificado um

possível ponto de operação para os ensaios de recobrimento, com velocidade do ar a partir de 12 cm/s, correspondendo a $U = 2U_{mf}$ para estes ensaios. A partir dessa velocidade, as partículas apresentaram uma boa movimentação sem presença de zonas mortas no leito.

Tabela 4.3 – Queda de pressão e velocidade de mínima fluidização em função da carga de partículas.

Carga de partículas (kg)	$\frac{H_L}{D_L}$	U_{mf} (cm/s)	ΔP (Pa)	F_P/A_{0L}	$\frac{\Delta P}{F_P/A_{0L}}$
0,5	0,53	5,96	320	318,63	1,00
0,7	0,76	5,88	440	446,09	0,99
1,0	1,10	6,16	640	637,27	1,00

A literatura apresenta que a relação entre a altura do leito e o diâmetro da coluna é um parâmetro importante para as condições de fluidização, classificando os leitos como rasos ou profundos. De acordo com GELDART (1986), o leito é raso se H_L/D_L é menor que 1 e profundo se H_L/D_L maior que 1. Quando se trabalha na região de leito raso, podem ocorrer desvios entre a velocidade de mínima fluidização obtida experimentalmente e as calculadas pelas equações da literatura, obtendo-se inclusive valores diferentes para cargas de partículas diferentes. Esse comportamento é devido à maior ocorrência de canais preferenciais no leito pela dificuldade de distribuição satisfatória do gás de fluidização. No presente trabalho, observou-se que variando-se esta relação de 0,5 a 1,1, o leito apresentou fluidização borbulhante com boa movimentação de partículas e velocidade de mínima fluidização média de $6,00 \pm 0,14$ cm/s, portanto, sem apresentar diferenças significativas entre as cargas.

4.2.3 – Influência do ar de atomização na fluidização

Observou-se que a influência do ar de atomização é praticamente nula na queda de pressão do leito durante a fluidização, na faixa de pressão estudada,. Por outro lado, o ar de atomização auxiliou a movimentação e o grau de mistura das partículas no leito. Uma melhora na movimentação do leito foi observada a cada aumento da pressão do ar de atomização, para a faixa analisada. A Figura 4.7 mostra uma curva característica de fluidização com dados relativos aos ensaios com e sem ar de atomização para uma melhor comparação.

Através desta figura, observa-se que o ar de atomização causa aumento na queda

de pressão apenas quando o leito está fixo, portanto, não influenciando a fluidodinâmica nos ensaios de recobrimento de partículas, que são realizados com velocidades do ar bem acima da velocidade de mínima fluidização ($U = 2U_{mf}$).

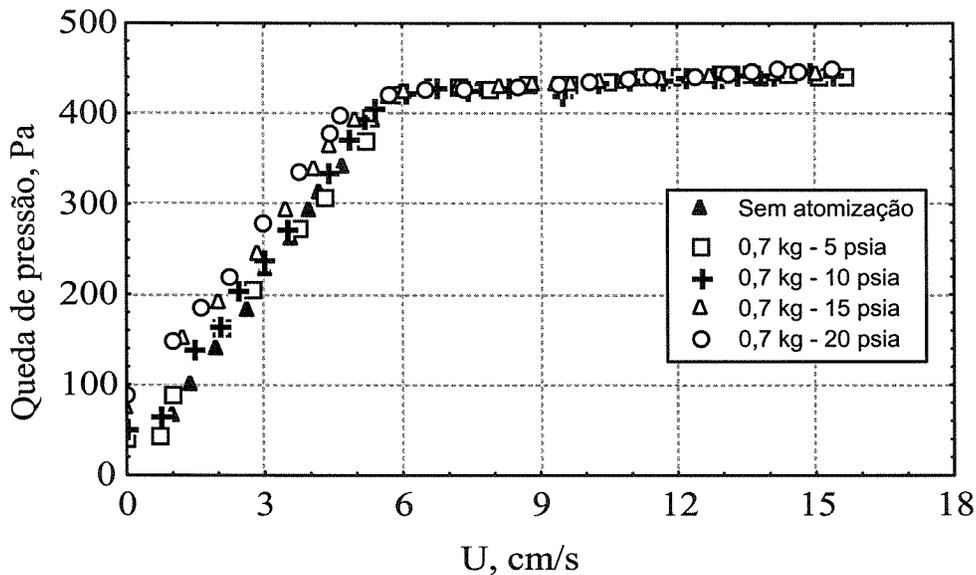


Figura 4.7 – Influência do ar de atomização durante a fluidização para uma carga de 0,7 kg de partículas.

4.2.4 – Influência do tempo de fluidização na friabilidade das partículas

Pela Figura 4.8, observa-se a influência do tempo de processo na distribuição granulométrica de partículas durante a fluidização de MICROCEL. Foi constatado que não houve quebra significativa de partículas, havendo apenas um alisamento ou desgaste na superfície das mesmas de modo que a quantidade que faltou na peneira superior #42 (0,355 mm) foi observada como aumento de massa na peneira seguinte #48 (0,300 mm). Todavia, ao fluidizar a faixa de tamanho definida para os ensaios preliminares (0,21 a 0,42 mm), observou-se uma quantidade de finos, em torno de 1,5 a 2 %, coletada pelo ciclone. Assim sendo, como não houve quebra, mas o ciclone coletou finos, fica evidente que estes finos ($d_p < 0,21$ mm) permaneceram ligados às partículas maiores por forças eletrostáticas, não sendo totalmente separados por peneiramento. Os finos recolhidos pelo ciclone (Figura 4.9d) possuem uma quantidade maior que 60 % de partículas com tamanho igual a 0,053 mm. Este resultado indica que as partículas são bastante coesivas nesta faixa de tamanho ($d_p < 0,21$ mm). Quando estão juntas às partículas maiores, apresentam dificuldade para serem separadas por peneiramento.

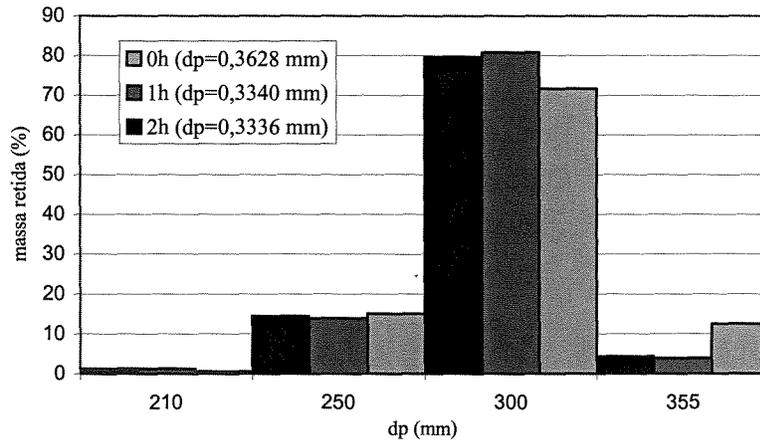


Figura 4.8 – Distribuição granulométrica de MICROCEL com: 0; 1 e 2 h de fluidização.

Na Figura 4.9 são mostradas as imagens das partículas de MICROCEL para cada tempo de processo e dos finos recolhidos pelo ciclone durante a fluidização. Observa-se que as partículas apresentam a mesma forma, indicando que não houve quebra durante o tempo de fluidização, com o ar de atomização sobre o leito.

Os finos recolhidos pelo ciclone foram submetidos a uma análise de peneiras, apresentando um diâmetro médio igual a 0,068 mm, quando as partículas foram somente fluidizadas, e 0,117 mm para as partículas após o recobrimento.

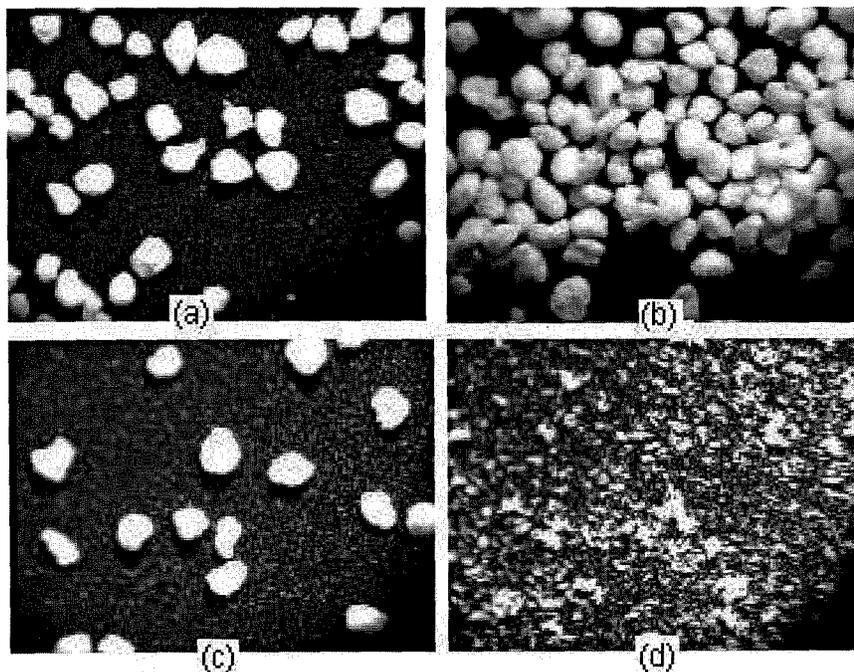


Figura 4.9 – Foto das partículas de MICROCEL para (a) 0 h; (b) 1 h; (c) 2 h de fluidização e (d) finos recolhido pelo ciclone (aumento 40 X).

4.3 – Distribuição granulométrica das partículas na suspensão de recobrimento

Os primeiros ensaios de recobrimento apresentaram problemas de entupimento do bico atomizador. A primeira tentativa para resolver este problema foi passar a suspensão através de um moinho coloidal, para reduzir o tamanho dos sólidos presentes na suspensão. Apenas a suspensão de pigmento é passada através do moinho coloidal, pois a suspensão de Eudragit[®] sofre variações na tensão superficial com este procedimento. O resultado foi satisfatório e pode ser confirmado através da distribuição granulométrica da suspensão antes e após passar no moinho. Na Figura 4.10, é apresentado o resultado da análise de distribuição granulométrica da suspensão de recobrimento, através do Malvern MasterSizer[®] por via úmida, cujo diâmetro é calculado com base na área projetada. É fácil identificar através do gráfico de distribuição que as partículas sofreram uma redução no diâmetro médio, de modo que a quantidade observada em torno de 0,10 mm foi deslocada para uma faixa próxima a 0,01 mm.

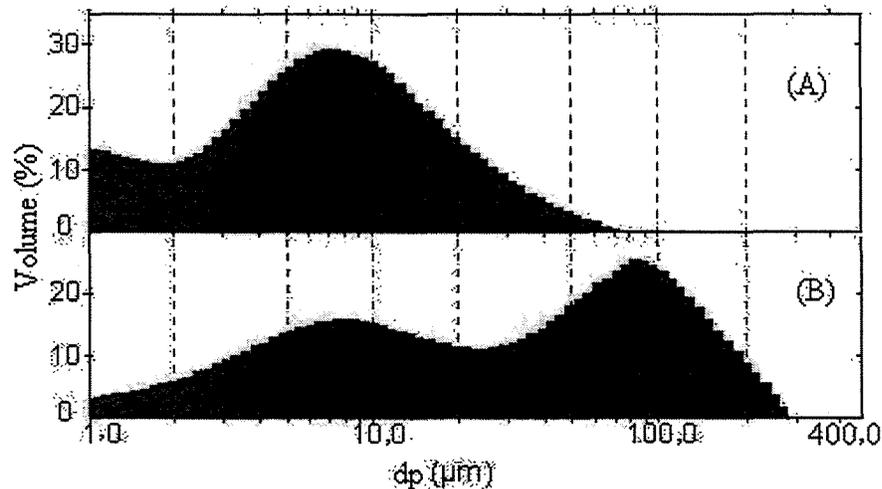


Figura 4.10 – Distribuição granulométrica da suspensão de recobrimento (A) após passar no moinho e (B) antes de passar no moinho.

4.4 – Ensaios de recobrimento preliminares

Os resultados dos ensaios de recobrimento preliminares são apresentados de acordo com o procedimento experimental utilizado em relação à alimentação da suspensão de recobrimento: forma contínua e forma intermitente. Todavia, para efeito de comparação, estes resultados foram discutidos em conjunto, fazendo-se referência ao número do experimento.

Os resultados dos ensaios de recobrimento de 1 a 5 encontram-se na Tabela 4.4.

Em relação aos ensaios 1 e 2, foi possível observar a influência da pressão de atomização na eficiência do processo de recobrimento. Mantendo a vazão de suspensão em 5,5 g/min e a temperatura do ar de entrada igual a 60 °C, observou-se que para $P_{at} = 68,95$ kPa a eficiência foi significativamente maior se comparada à obtida no ensaio realizado com $P_{at} = 137,89$ kPa. Isso ocorre porque o aumento da pressão de ar de atomização diminui o tamanho das gotículas formadas. A probabilidade dessas gotículas secarem e serem arrastadas para fora do leito antes de efetuar o recobrimento das partículas é maior, diminuindo a quantidade de suspensão aderida às partículas, em relação ao total adicionado ao leito.

Tabela 4.4 – Resultados experimentais dos ensaios preliminares de recobrimento.

VARIÁVEIS	ENSAIO				
	Contínuo		Intermitente		
	1	2	3	4	5
W_S (g/min)	5,5	5,4	8,9	13,4	15,9
P_{at} (kPa)	137,89	68,95	137,89	206,84	137,89
t_{at} (min)	70	110	40	35	70
T_{ar} (°C)	31	29	32	27	29
η (%)	55,6	69,4	80,3	78,2	86,4
δ (%)	3,3	7,1	4,4	5,6	17,5
Agl (%)	0,4	4,0	0,3	0,1	2,0
Finos (%)	0,3	2,1	0,4	0,3	3,7

Em relação ao crescimento relativo de partículas, pode se dizer que os resultados foram satisfatórios, apresentando os valores 3 e 7 %, de acordo com o crescimento normalmente observado nos processos de recobrimento por filme. Houve apenas uma exceção no caso do ensaio 5, que apresentou um crescimento bem maior, $\delta = 17,5$ %. O tempo de atomização e a vazão de suspensão de recobrimento para o ensaio 5 foram superiores aos demais ensaios, apresentando como resultado um crescimento relativo de massa das partículas bem maior.

Verificou-se que nos processos de recobrimento, quanto menor a pressão de atomização, maiores são as gotículas formadas pelo jato de aspensão, favorecendo a formação de aglomerados. Os resultados preliminares também indicaram que o índice de aglomerados apresentou o maior valor, 4 %, quando utilizou-se pressão de atomização igual

a 68,95 kPa. Foi observado durante a operação de recobrimento que à baixa pressão de atomização, o jato de aspersão não produz gotículas finamente divididas, formando um impregnado de partículas e suspensão no orifício de saída do bico atomizador. Esse impregnado ao tornar-se pesado caiu dentro do leito, não é fragmentado pela movimentação de partículas e contribui para a formação de aglomerados.

Observou-se que os valores de eficiência para os ensaios realizados de forma intermitente são bastante satisfatórios: 80,3, 78,2 e 86,4%. Nesses ensaios ainda é possível observar a influência da pressão de atomização: comparando os ensaios 3 e 4, nota-se que mesmo aumentando a vazão de suspensão de 8,9 para 13,4 g/min, a pressão de atomização mais elevada no experimento 4, não permitiu a obtenção de uma maior eficiência no processo.

Em relação à quantidade de finos recolhida pelo ciclone durante os ensaios de recobrimento preliminares, foi realizada uma distribuição granulométrica de partículas para o ensaio 5, por ter-se obtido uma maior quantidade (3,7 % da massa total) em relação aos ensaios 1, 3 e 4, que apresentaram quantidade de finos inferior a 0,5 %, e ao ensaio 2, que apresentou uma quantidade igual a 2,1 %. O histograma de distribuição granulométrica é apresentado na Figura 4.11. Para o histograma de recobrimento, observou-se que a quantidade de partículas retidas na peneira de 0,053 mm foi recolhida pelo ciclone no instante inicial do processo, devido essas partículas terem apresentado a cor original da MICROCEL. Isso indica que as mesmas não receberam nenhum recobrimento e, também, não são gotículas da suspensão que secaram antes de atingir as partículas de MICROCEL. Ainda em relação ao recobrimento, observou-se que uma quantidade maior que 70 % de partículas ficou retida na peneira com abertura de 0,15 mm. Como foi observado durante o recobrimento, o ar de atomização favorece o arraste de finos em maior quantidade para esta faixa de tamanho. Estes finos são arrastados quando as bolhas explodem na superfície do leito e entram em contato com o ar de atomização, jogando-os bruscamente em direção às paredes do leito em forma de pulso. Os pulsos levantam as partículas até a altura máxima do leito e quando coincidem com a saída do ciclone, são arrastados facilmente. Este resultado também mostra que grande parte das partículas que ficaram retidas na peneira de 0,053 mm, apenas com a fluidização, também foram recobertas passando a assumir um tamanho entre 0,15 e 0,21 mm. Outra observação que indica este comportamento está relacionada ao momento em que se aproxima o colapso do leito. Com a formação de

caminhos preferenciais, o ar percola através das aberturas formadas com maior velocidade e levanta as partículas até o topo do leito, facilitando o arraste para o ciclone.

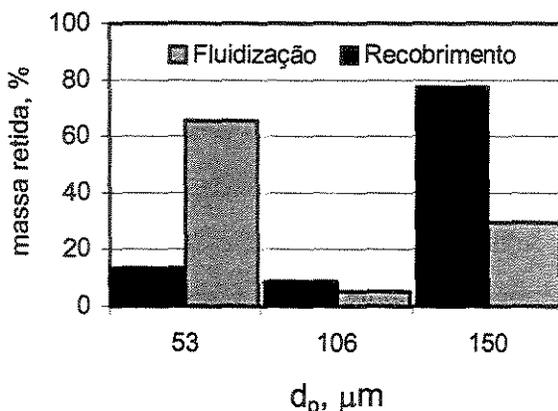


Figura 4.11 – Distribuição granulométrica dos finos recolhidos pelo ciclone durante a fluidização e o recobrimento.

Nesta etapa do trabalho, como tratava-se de ensaios preliminares e ainda com um número pequeno de experimentos, não foi possível afirmar com segurança quais as principais influências nas respostas encontradas para o processo de recobrimento, nas condições de operação estudadas. Entretanto, os ensaios preliminares indicaram que a umidade das partículas foi uma variável importante e deveria ser investigada de forma criteriosa quando o leito se aproxima do colapso. Através dos ensaios de recobrimento, foi possível escolher em que faixa de vazão de suspensão deveria se trabalhar para determinar o modo de alimentação da suspensão: forma contínua ou forma intermitente. Esses indicativos contribuíram para identificar mais uma variável a ser estudada no processo de recobrimento. Na geração da matriz experimental do planejamento, foi incluída a variável resposta razão entre o tempo de atomização/tempo de processo, ϕ . Essa razão pode variar de 0 a 1 dependendo da quantidade de intermitências e dos intervalos de tempo entre cada intermitência.

4.4.1 – Umidade das partículas de MICROCEL no momento do colapso do leito

As verificações experimentais indicaram que a vazão de suspensão associada à pressão de atomização influencia de maneira significativa o processo de recobrimento. Observou-se empacotamento do leito nos ensaios 3, 4 e 5, nos quais utilizou-se maiores valores de vazão de suspensão de recobrimento: 8,9; 13,4 e 15,9 g/min. Este fato foi precedido por alguns efeitos:

- redução da mistura de partículas no leito;
- redução da temperatura na zona de aspersão;
- pequeno aumento na queda de pressão;
- região morta próxima à placa distribuidora;
- formação de canais preferenciais.

Durante o ensaio 5, mediu-se a umidade das partículas em cada interrupção da atomização de suspensão, pela tendência de empacotamento do leito. A umidade foi relacionada aos efeitos que vinham sendo observados cada vez que o leito reduzia a movimentação e tendia ao colapso.

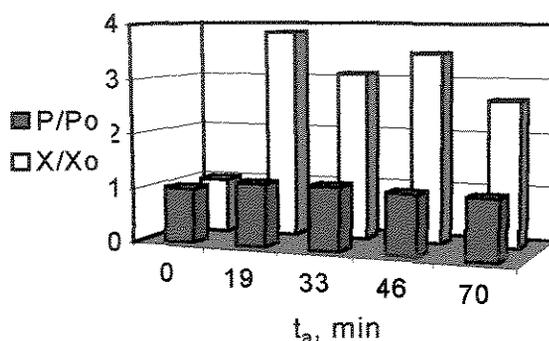


Figura 4.12 – Influência da pressão no leito e umidade das partículas em função do tempo. $P_0 = 495$ Pa e $X_0 = 8$ %.

Nas Figuras 4.12 e 4.13, é apresentado uma comparação entre a variação da umidade das partículas e a pressão e temperatura do leito, em função do tempo de recobrimento. A queda de pressão e temperatura do leito não apresentaram variações significativas se comparadas à umidade das partículas. Essas variáveis foram normalizadas em relação ao seu valor inicial para o ensaio. Pode-se observar que apenas a umidade tem variação superior a três vezes em relação à condição inicial das partículas, evidenciando sua forte influência no momento que o leito se aproxima do colapso. Desta forma, a variação que ocorre com a queda de pressão e temperatura do leito não são parâmetros que garantem a identificação do momento em que o leito tende a colapsar. Entretanto, quando o leito está perdendo a qualidade de fluidização, apresentando região morta próxima à placa distribuidora, é um indicativo de que as partículas sofreram um aumento significativo de umidade durante o processo de recobrimento. Neste ponto, interrompe-se a vazão de suspensão e espera-se que o leito recupere o movimento fluidodinâmico.

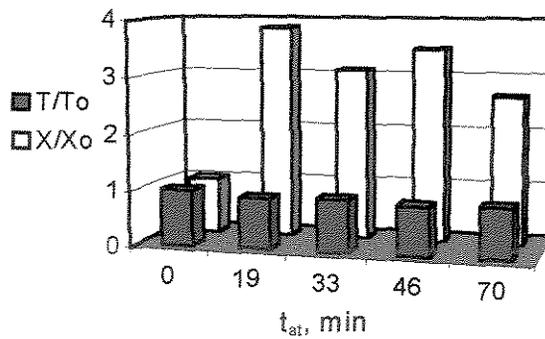


Figura 4.13 – Influência da temperatura no leito e umidade das partículas em função do tempo. $T_o = 34\text{ }^\circ\text{C}$ e $X_o = 8\%$.

4.5 – Ensaio fluidodinâmicos e de recobrimento

4.5.1 – Velocidade de mínima fluidização para os três lotes de partículas

Foram realizados ensaios para observar o comportamento fluidodinâmico das partículas de MICROCEL não recobertas, determinando-se as velocidades de mínima fluidização, U_{mf} , para cada LOTE. As Figuras 4.14, 4.15 e 4.16 apresentam as curvas características de fluidização, destacando a velocidade de mínima fluidização, segundo o método de RICHARDSON (1971), para os LOTES I, II e III, respectivamente.

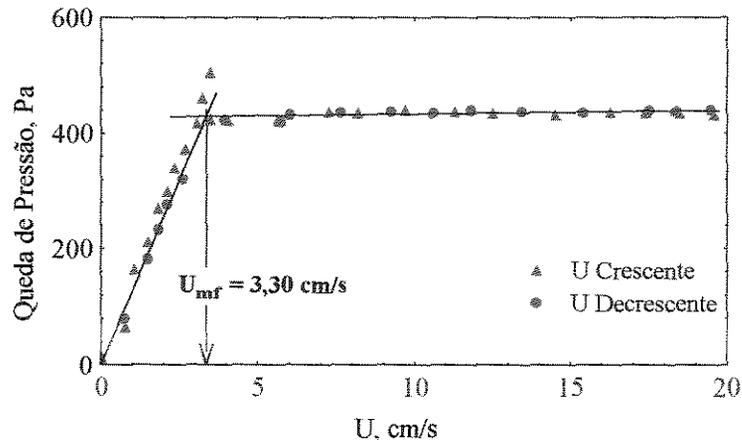


Figura 4.14 – Curva característica de fluidização para LOTE I ($0,18 < d_p < 0,25$ mm).

Estas figuras mostram a influência do tamanho de partículas na velocidade de mínima fluidização. Aumentando o tamanho de partículas, U_{mf} também aumenta. Todavia, a queda de pressão no leito se manteve constante após a velocidade de mínima fluidização para todos os lotes (I, II e III), mantendo a mesma carga de 0,7 kg. Este comportamento está de acordo com o apresentado na literatura (KUNII e LEVENSPIEL, 1991).

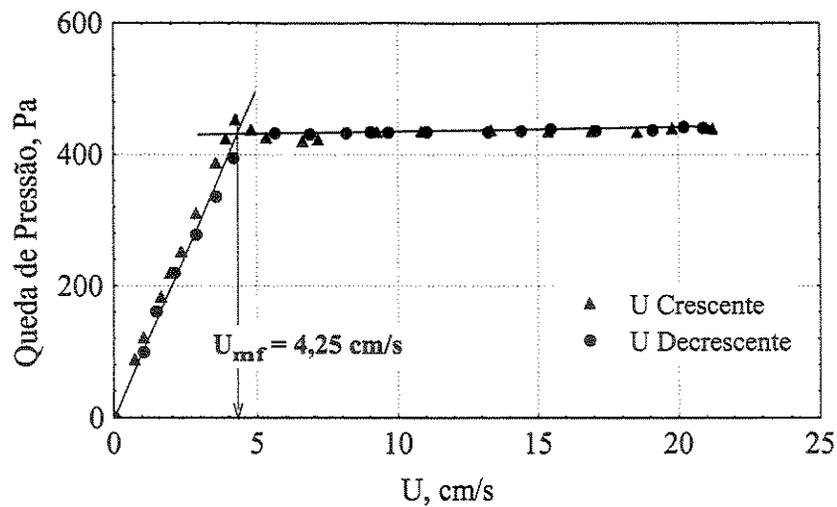


Figura 4.15 – Curva característica de fluidização para LOTE II ($0,25 < dp < 0,30$ mm).

A velocidade de operação especificada para os ensaios de recobrimento foi de 15,5 cm/s, apresentando as seguintes relações para a velocidade de mínima fluidização: $U = 4,7xU_{mf}$, $3,65xU_{mf}$ e $2,28xU_{mf}$ para os LOTES I, II e III, respectivamente.

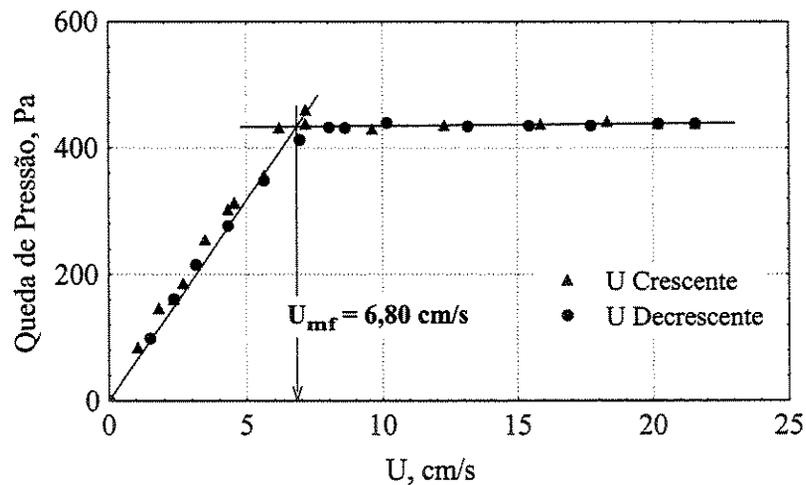


Figura 4.16 – Curva característica de fluidização para LOTE III ($0,30 < dp < 0,42$ mm).

A comparação dos valores calculados da velocidade de mínima fluidização com os dados experimentais é mostrada na Tabela 4.5.

A faixa de desvio médio absoluto atingido foi de 2,8 a 50,45 %. As Equações (3.6) e (3.7) apresentam boa concordância com os valores experimentais para as partículas na faixa de 0,25 a 0,42 mm. Entretanto, todas as equações apresentaram altos desvios para o menor tamanho de partículas, 0,18 – 0,25 mm. Outrossim, o maior desvio obtido foi observado ao se aplicar a Equação (3.8) para esta faixa de tamanho. Conforme comentado

no item 4.2.1, o limite de aceitabilidade dessas correlações é de 20 % e o intervalo de confiança, para cada correlação, depende das condições operacionais utilizadas.

Tabela 4.5 – Velocidades de mínima fluidização experimental e calculadas por correlações.

Faixa de Tamanho (mm)	U_{mf} (cm/s)								
	Experi-mental	Correlação							
		Eq. (3.6)	Desv. %	Eq. (3.7)	Desv. %	Eq. (3.8)	Desv. %	Eq. (3.9)	Desv. %
0,18 – 0,25	3,30	2,46	25,57	2,80	15,12	1,64	50,45	1,94	41,24
0,25 – 0,30	4,25	4,13	2,80	4,71	10,72	2,76	35,10	3,27	23,03
0,30 – 0,42	6,80	6,55	3,69	7,45	9,51	4,39	35,37	5,21	23,36

4.6 – Ensaios de recobrimento

Foram realizados 19 ensaios de recobrimento, segundo o planejamento fatorial completo 2^4 , com 3 ensaios no ponto central.

Durante os ensaios preliminares, observou-se a influência da umidade das partículas de MICROCEL durante o processo de recobrimento, a qual mostrou-se como fator determinante na escolha do procedimento experimental utilizado em relação à alimentação da suspensão de recobrimento (forma intermitente ou forma contínua). Para vazão de suspensão menor que 5,5 g/min é possível realizar os ensaios de forma contínua e para valores superiores a 5,5 g/min, é necessário realizá-los de forma intermitente. Como pretendia-se testar uma faixa mais ampla para a vazão da suspensão de recobrimento, o planejamento experimental foi realizado na faixa em que os experimentos são realizados de forma intermitente, haja visto que, a faixa de vazão de suspensão escolhida foi de 6,40 a 16,5 g/min.

À medida que a umidade do leito de partículas aumenta, a movimentação do leito diminui até atingir um valor de umidade crítica, para o qual o leito colapsa. Isso ocorre porque o aumento no teor de água das partículas torna o leito mais pesado, oferecendo uma maior resistência ao ar de fluidização. Além disso, à medida que o processo de recobrimento avança, há um acréscimo na massa seca de sólidos no leito, pois sobre as partículas de MICROCEL vai se formando uma película mais espessa de recobrimento. Deste modo, no decorrer do processo o leito tende a suportar um teor de água menor, já que

as partículas apresentam um acréscimo de massa devido ao recobrimento. Assim, para cada ciclo de atomização/secagem, o leito tende ao colapso com uma umidade menor do que o valor atingido anteriormente. A faixa de umidade observada no leito, entre a primeira e a última intermitência ocorre entre 5 e 27 % considerando todos os ensaios.

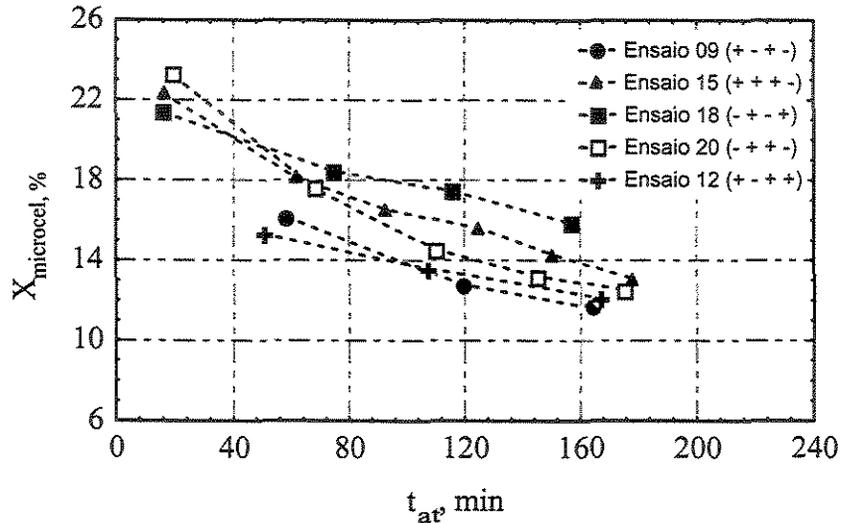


Figura 4.17 – Teor de umidade das partículas de MICROCEL durante o processo de recobrimento em função do tempo de atomização. Nível (-1): $P_{at} = 68,9$ kPa; $W_s = 6,40$ g/min; $T_{ar} = 50$ °C e $d_p = 0,20$ mm. Nível (+1): $P_{at} = 206,85$ kPa; $W_s = 16,50$ g/min; $T_{ar} = 70$ °C e $d_p = 0,329$ mm.

A Figura 4.17 evidencia este comportamento. Analisando o conjunto de cinco ensaios, observa-se que para vazão de suspensão igual a 16,5 g/min (ensaios 15, 18 e 20) a primeira intermitência ocorre numa umidade próxima a 22 %, quando decorridos 20 minutos de ensaio. Em relação à vazão de 6,40 g/min (ensaios 9 e 12), a primeira intermitência ocorre numa umidade próxima a 16 %, quando decorridos 55 minutos de ensaio. Todavia, mesmo verificando-se a tendência maior de colapso do leito para as maiores vazões, esse comportamento não foi verificado para outros ensaios. A umidade das partículas durante o recobrimento sofre influência, não apenas das condições experimentais, mas também da umidade relativa do ar de entrada no leito.

Dependendo das condições experimentais, a quantidade de interrupções variou de 3 a 6 vezes, como pode ser verificado nas Figuras 4.18 e 4.19. Os pontos identificados com setas correspondem ao momento da intermitência. Os pontos não identificados por setas, cuja umidade é bem inferior aos pontos de intermitência, corresponde ao momento no qual o leito reestabelece o movimento fluidodinâmico e o processo de recobrimento é reiniciado.

Comparando-se a Figura 4.18 com a Figura 4.19, observa-se que a vazão de suspensão desempenha uma função importante na quantidade de pontos de intermitência, pois o tempo de atomização é bem menor quando se utiliza a vazão de 16,5 g/min. Graficamente, esse comportamento é melhor visualizado através da inclinação do segmento entre o início da atomização e o ponto de intermitência. Na Figura 4.18, este segmento tem uma inclinação mais suave, que corresponde a um maior tempo de atomização, enquanto na Figura 4.19, o segmento é quase vertical, significando menor tempo de atomização.

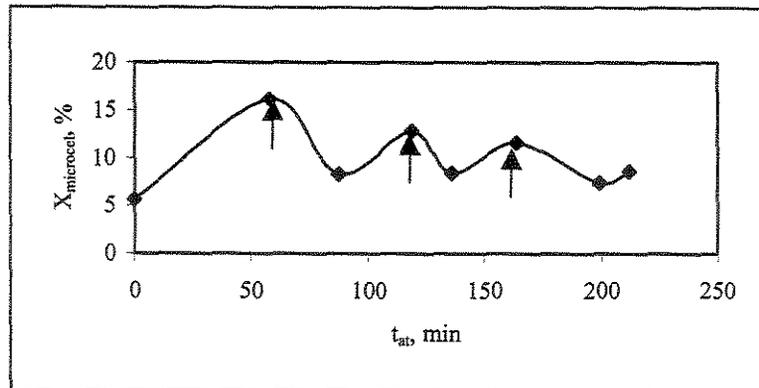


Figura 4.18 – Influência da $X_{microcel}$ no processo de recobrimento para o ensaio 09: $P_{at} = 206,85$ kPa, $W_s = 6,4$ g/min, $T_{ar} = 70^\circ\text{C}$ e $d_p = 0,20$ mm.

Ultrapassar o valor máximo de umidade obtido no período de atomização anterior pode ocasionar no colapso completo do leito, o que é altamente prejudicial, pois a ausência de movimento das partículas é uma situação bastante favorável para a formação de aglomerados. Além disso, o processo de secagem é prejudicado, pois quando o leito tende ao colapso, o ar de fluidização atravessa o leito exclusivamente por largos canais preferenciais, mantendo pouco contato com as partículas. Deste modo, os processos de transferência de calor envolvidos na secagem do leito de partículas, é prejudicado, ocasionando o aumento total do tempo de processo. Dessa forma, é importante a observação do regime fluidodinâmico do leito, para que não ocorra o princípio de colapso.

Após a realização de todos os ensaios de recobrimento, de acordo com o planejamento experimental, foram feitas algumas considerações sobre o processo de recobrimento com relação à alimentação da suspensão de forma intermitente. Durante o decorrer dos ensaios de recobrimento, observou-se que à medida que o leito vai sendo alimentado com a suspensão, seu comportamento fluidodinâmico vai sendo modificado, de modo a perder sua movimentação completa até o colapso do leito, caso a alimentação de

suspensão não seja interrompida. A determinação do valor de umidade das partículas dentro do leito, no instante em que o mesmo tende ao colapso, é importante. Entretanto, ele não pode se constituir no critério para definir o ponto de intermitência, já que o valor da umidade das partículas vai diminuindo ao longo do processo.

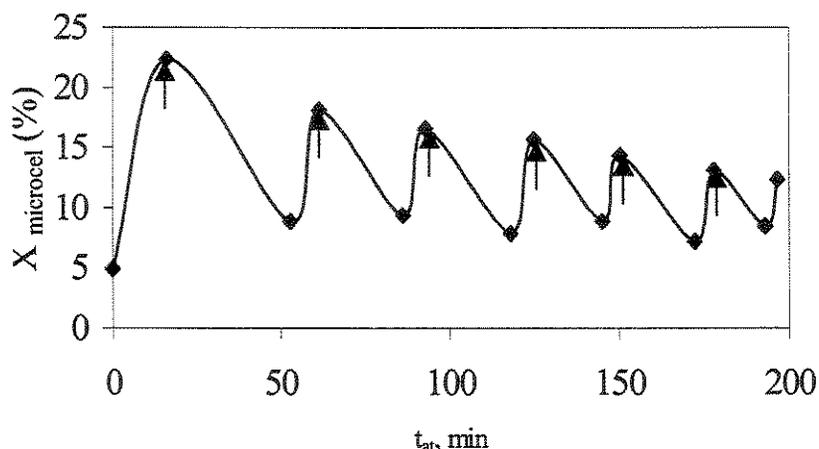


Figura 4.19 – Influência da $X_{microcel}$ no processo de recobrimento para o ensaio 15 em função do tempo de atomização: $P_{at} = 206,85$ kPa, $W_s = 16,5$ g/min, $T_{ar} = 70$ °C e $d_p = 0,20$ mm.

Até o momento a única evidência de saturação é de forma visual, pela formação de região morta próxima à placa distribuidora. Entretanto há uma metodologia de cálculo para estimar de forma aproximada, o grau de saturação de um leito de jorro durante a secagem de pasta e suspensões, utilizada por MEDEIROS (2001) e SPITZER NETO e FREIRE (2000). A medida do grau de saturação, utilizada por esses pesquisadores, é dada pela relação entre o volume de pasta ou líquido adicionado ao leito de partículas em m^3 e o volume de poros do leito também em m^3 . Esta metodologia, está sujeita a uma série de hipóteses, que podem ser adaptadas e seguidas quando se trabalha com recobrimento em leitos fluidodinamicamente ativos. Entretanto, essa metodologia não foi aplicada neste trabalho, devido o recobrimento de partículas ter sido realizado com alimentação da suspensão de forma intermitente. A idéia de grau de saturação foi bem aplicada em trabalhos onde o líquido alimentado era glicerol e a saturação do leito não sofria variações durante o processo (SCHNEIDER e BRIDGWATER, 1993; PASSOS e MASSARANI, 2000).

Nesse estudo, observou-se que ocorre uma saturação do leito antes de cada intermitência e a quantidade de líquido adicionada, vai diminuindo em cada intervalo de intermitência. Essa evidência pode ser confirmada nas Figuras 4.18 e 4.19.

4.7 – Resultado do planejamento fatorial completo 2⁴

A análise dos resultados obtidos para a eficiência, crescimento relativo, índice de aglomeração e razão entre o tempo de atomização e tempo de processo foi realizada através de métodos estatísticos, utilizando-se o software STATISTICA, de acordo com o planejamento fatorial completo 2⁴, cuja matriz estatística é mostrada na Tabela 4.6. A Tabela 4.6 apresenta as variáveis codificadas e variáveis de resposta para os ensaios de recobrimento. O resultado do planejamento forneceu um modelo de primeira ordem com três interações e intervalo de confiança de 90 %, considerando erro puro. Foi realizada a análise de efeitos para cada resposta e se é possível encontrar um modelo estatisticamente significativo e preditivo para estas respostas. Cada resposta foi analisada de forma separada. O modelo gerado e as superfícies de resposta só foram apresentados, quando o modelo foi estatisticamente significativo.

Tabela 4.6 – Matriz das variáveis independentes e variáveis resposta para os ensaios de recobrimento utilizando-se um planejamento fatorial completo 2⁴.

Exp	P _{at} (kPa)	W _s (g/min)	T _{ar} (°C)	d _p (µm)	η (%)	δ (%)	Agl (%)	φ -
01	-	-	-	-	75,13	11,85	0,53	0,46
13	+	-	-	-	69,74	10,47	0,02	0,50
12	-	+	-	-	91,86	14,11	0,15	0,19
02	+	+	-	-	64,78	10,15	0,04	0,19
10	-	-	+	-	88,01	11,48	0,88	0,60
18	+	-	+	-	65,26	10,13	0,22	0,62
06	-	+	+	-	79,71	12,21	3,08	0,27
09	+	+	+	-	61,54	10,14	0,09	0,27
15	-	-	-	+	83,84	13,38	0,98	0,45
20	+	-	-	+	78,01	11,17	0,79	0,54
07	-	+	-	+	92,10	13,32	4,70	0,18

Tabela 4.6 – (continuação).

04	+	+	-	+	78,09	12,33	1,24	0,19
17	-	-	+	+	91,25	12,73	2,30	0,75
08	+	-	+	+	70,05	11,16	0,19	0,69
19	-	+	+	+	73,30	11,57	0,77	0,28
16	+	+	+	+	75,61	12,80	0,39	0,45
03	0	0	0	0	78,30	11,92	1,29	0,38
05	0	0	0	0	81,30	12,37	1,29	0,37
14	0	0	0	0	80,82	11,62	1,29	0,32

4.7.1 – Análise dos efeitos e da regressão dos modelos estatísticos para as respostas do planejamento

Eficiência do processo, η

A Tabela 4.7 apresenta os efeitos das variáveis independentes na resposta eficiência do processo, para um modelo de primeira ordem com três interações, com limite de confiança de 90 %. Os termos grifados, na Tabela 4.7, correspondem aos termos com significância estatística. Os efeitos são considerados estatisticamente não significativos quando seus valores forem superiores ao desvio do efeito, ou quando os limites de confiança apresentam sinais contrários, ou seja, não há informação suficiente para ter certeza do verdadeiro valor do parâmetro.

Como apresentado na Tabela 4.7, a estimativa dos efeitos para eficiência do processo apresentou efeitos negativos na variável resposta para a pressão de atomização (P_{at}), e temperatura do ar de entrada e para a interação ($W_s.T_{ar}$). Os efeitos positivos na eficiência são dados pelo diâmetro da partícula (d_p) e pelas interações ($P_{at}.d_p$; $P_{at}.W_s.T_{ar}$ e $P_{at}.W_s.d_p$).

A significância dos efeitos individuais e combinados das variáveis independentes é confirmada pelo diagrama de pareto na Figura 4.20. Esses efeitos serão utilizados no correlacionamento de um modelo empírico. Através da Figura 4.20, podem também ser

visualizados os termos que apresentam maior influência na resposta. A pressão de atomização provoca diminuição na eficiência, sendo o efeito mais importante. Observa-se que a vazão de suspensão não apresentou efeito significativo e a temperatura do gás ficou no limite para $p = 10\%$, mas foi considerada como estatisticamente significativa. A vazão de suspensão e a temperatura do ar de entrada combinados entre si e com a pressão de atomização, apresentam efeito estatisticamente significativo, com efeitos da mesma ordem de grandeza que o efeito observado para o diâmetro de partícula. Os efeitos de terceira ordem, geralmente, são irrelevantes devido ao fato de serem relativos à ruídos, mas para a resposta eficiência, observa que o efeito de terceira ordem ($P_{at} \cdot W_S \cdot T_{ar}$) é o segundo mais significativo, apresentando um valor superior ao efeito observado para o diâmetro da partícula.

Tabela 4.7 – Estimativa dos coeficientes de regressão para a eficiência do processo.

Variáveis Independentes	Coefficientes de regressão	p	Desvio padrão	Limite de confiança – 90%	Limite de confiança + 90%
Média	77,79	0,00	0,37	76,69	78,89
P_{at}	-7,00	0,00	0,41	-8,20	-5,81
W_S	-0,27	0,57	0,41	-1,47	0,92
T_{ar}	-1,80	0,04	0,41	-2,99	-0,60
d_p	2,91	0,01	0,41	1,72	4,11
$P_{at} \cdot W_S$	-0,11	0,81	0,41	-1,30	1,08
$P_{at} \cdot T_{ar}$	-0,46	0,37	0,41	-1,66	0,72
$P_{at} \cdot d_p$	2,16	0,03	0,41	0,96	3,36
$W_S \cdot T_{ar}$	-2,78	0,02	0,41	-3,98	-1,58
$W_S \cdot d_p$	-0,23	0,62	0,41	-1,43	0,96
$T_{ar} \cdot d_p$	-0,92	0,15	0,41	-2,12	0,27
$P_{at} \cdot W_S \cdot T_{ar}$	3,62	0,01	0,41	2,42	4,82
$P_{at} \cdot W_S \cdot d_p$	2,02	0,03	0,41	0,83	3,22
$P_{at} \cdot T_{ar} \cdot d_p$	0,58	0,28	0,41	-0,61	1,78
$W_S \cdot T_{ar} \cdot d_p$	0,19	0,68	0,41	-1,00	1,38

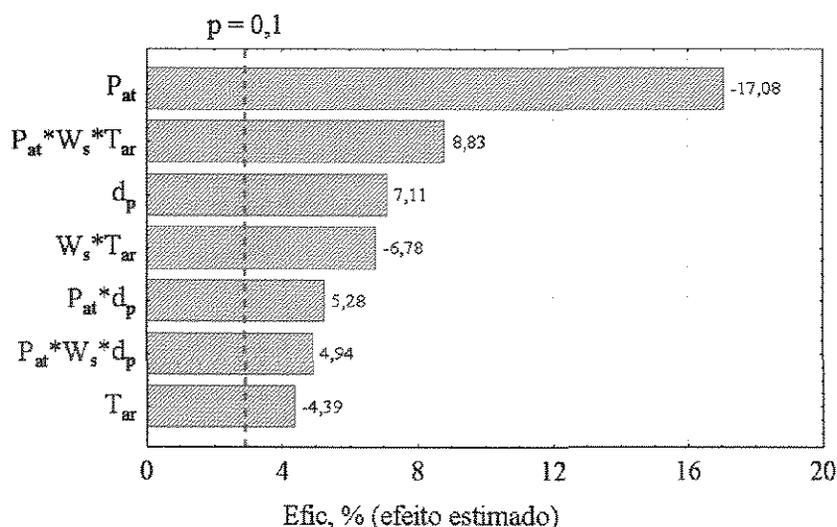


Figura 4.20 – Diagrama de Pareto para a eficiência do processo.

A significância estatística do modelo é determinada pela análise de variância, conforme indicado na Tabela 4.8. De acordo com os resultados mostrados, o modelo a ser ajustado aos dados de eficiência do recobrimento de MICROCEL apresenta uma boa qualidade de ajuste. A regressão explica 96,69 % da variação total em torno da média em relação ao valor máximo explicável de 99,64 %. A qualidade do ajuste é 94,58 %, o que significa que há um bom ajuste entre os valores observados e os preditos pela correlação. O valor de F obtido pelo modelo é 19,63 vezes superior ao F tabelado a um nível de confiança de 90 %. O teste F da falta de ajuste para eficiência apresentou valor de 0,19, que é um bom valor para fins preditivos.

Tabela 4.8 – Análise de variância – eficiência do processo de recobrimento.

Fonte de Variação	Soma Quadrática (SQ)	Nº de Graus de Liberdade	Média Quadrática (MQ)
Regressão (R)	1448,54	7	206,938
Resíduos (r)	49,56	11	4,50
Falta de Ajuste (fa)	44,18	9	4,90
Erro Puro (ep)	5,38	2	2,69
Total (T)	1498,11	18	

A comparação entre os valores experimentais e os calculados através do modelo de primeira ordem para a eficiência, ilustrado na Figura 4.21, mostra que existe um ajuste satisfatório entre os valores observados e preditos, principalmente na região do gráfico com eficiência acima de 70 %.

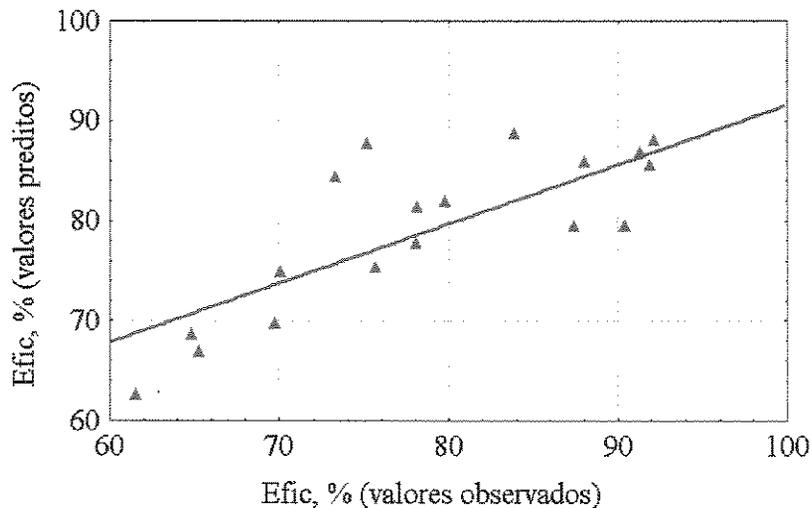


Figura 4.21 – Valores preditos em função dos valores observados para a eficiência do processo.

A Figura 4.22 apresenta uma distribuição não aleatória dos resíduos, para eficiência de até 80 % indicando que o modelo não representa adequadamente as variações para a eficiência nessa faixa.

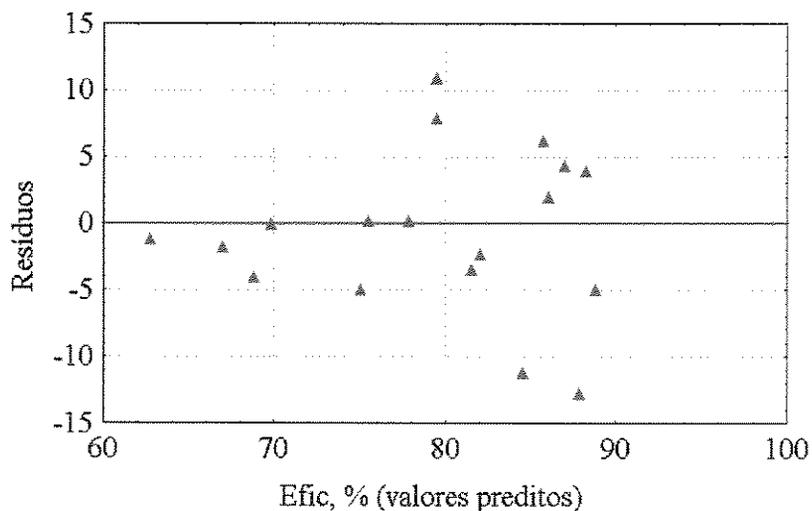


Figura 4.22 – Distribuição dos resíduos para a eficiência do processo.

Ainda na Figura 4.22, observa-se que há uma tendência de diminuição dos valores dos resíduos negativos, com o aumento da eficiência. Observa-se um comportamento aleatório dos resíduos para eficiência acima de 80 %. Esse comportamento pode estar relacionado ao resultado dos ensaios no ponto central, que apresentou eficiência média de $79,80 \pm 2,12$ %, indicando uma boa reprodutibilidade. Assim, os resultados indicam que apartir dos valores do teste F da falta de ajuste e da regressão, respectivamente, pôde-se obter um modelo para fins preditivos e estatisticamente significativos.

A partir da análise feita, foi possível extrair um modelo para a resposta eficiência do processo de recobrimento. O modelo está representado pela Equação (4.1).

$$\eta = 77,798 - 7,008. P_{at} - 1,801. T_{ar} + 2,917. d_p + 2,166. P_{at}. d_p - 2,783. W_s. T_{ar} + 3,622. P_{at}. W_s. T_{ar} + 2,028. P_{at}. W_s. d_p \quad (4.1)$$

Análise das superfícies de resposta

A comparação do valor de F tabelado em relação ao obtido pelo modelo para a eficiência, garante que os valores experimentais são bem representados pelo modelo ajustado. Dessa forma, verifica-se que o modelo para a eficiência é estatisticamente validado, podendo ser utilizado para gerar as superfícies de resposta.

Nas Figuras 4.23, 4.24 e 4.25 são mostradas as superfícies de resposta para eficiência do processo de recobrimento, para as combinações entre as variáveis estatisticamente significativas (P_{at} , T_{ar} e d_p), mantendo as outras duas fixas no ponto central.

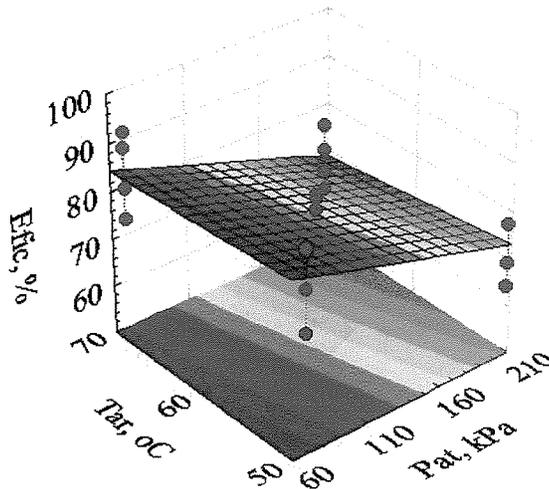


Figura 4.23 – Superfície de resposta da eficiência em função de P_{at} e T_{ar} para $W_s = 11,40$ g/min e $d_p = 0,269$ mm.

Durante os ensaios experimentais observou-se que o aumento da pressão de atomização diminuiu o tamanho de gotas formadas, provocando arraste das gotas que secam sem tocar às partículas dentro do leito, diminuindo assim a eficiência do processo. O arraste de gotículas devido à evaporação é acentuado de forma discreta com o aumento da temperatura. A Figura 4.23 indica a influência negativa da pressão de atomização, independente da temperatura do ar de entrada. Nas Figuras 4.24 e 4.25 observa-se a influência positiva do tamanho de partículas, indicando que para partículas maiores há um

crescimento maior da espessura de recobrimento, e por conseguinte, um aumento na eficiência. Quando comparamos um processo de recobrimento de mesma carga de partículas, e varia-se apenas o tamanho de partículas, as partículas maiores recebem maior quantidade de recobrimento num determinado tempo, devido a uma área superficial menor ser revestida.

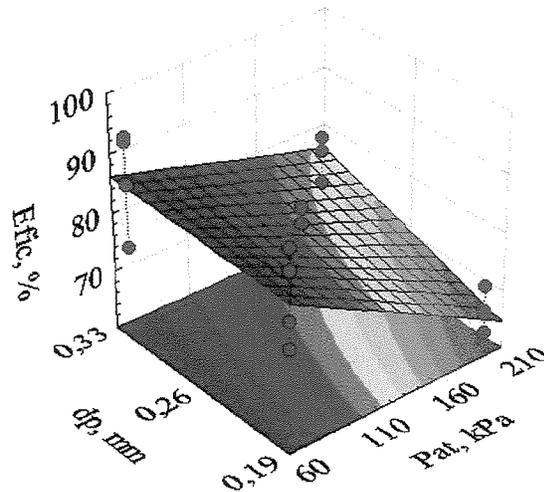


Figura 4.24 – Superfície de resposta do crescimento em função de P_{at} e d_p para $W_s = 11,40$ g/min e $T_{ar} = 60$ °C.

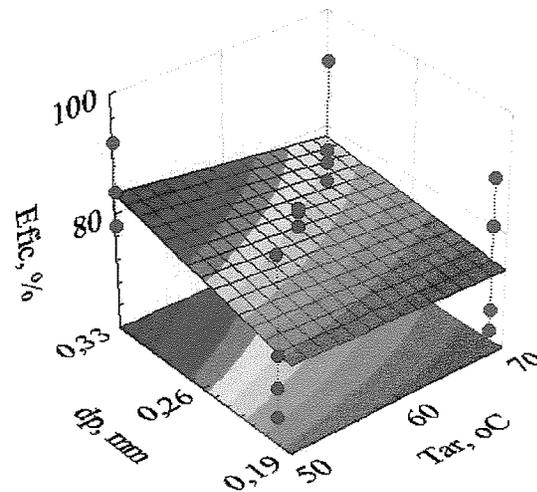


Figura 4.25 – Superfície de resposta da eficiência em função de T_{ar} e d_p para $P_{at} = 137,89$ kPa e $W_s = 11,40$ g/min.

Crescimento de partículas, δ

Observa-se, na Tabela 4.9, que todas as variáveis independentes apresentam efeitos significativos sobre a variável resposta crescimento de partícula. A pressão de atomização apresenta efeito negativo sobre a resposta, e esse efeito também é o mais

importante, como observado na resposta eficiência. A vazão de suspensão e o diâmetro da partícula apresentam efeito positivo sobre o crescimento e a temperatura do gás exerce efeito negativo. Com relação à importância dos efeitos das variáveis independentes, verifica-se que esses efeitos embora significativos, não foram dos mais relevantes, quando comparados aos efeitos de outras respostas.

Tabela 4.9 – Estimativa dos efeitos para o crescimento de partículas.

Variáveis Independentes	Coefficientes de regressão	p	Desvio padrão	Limite de confiança- 90 %	Limite de confiança+ 90 %
Média	11,83	0,00	0,08	11,57	12,08
P_{at}	-0,76	0,01	0,09	-1,04	-0,49
W_S	0,26	0,10	0,09	-0,01	0,54
T_{ar}	-0,28	0,09	0,09	-0,56	-0,00
d_p	0,49	0,03	0,09	0,22	0,77
$P_{at} \cdot W_S$	0,04	0,68	0,09	-0,23	0,32
$P_{at} \cdot T_{ar}$	0,29	0,08	0,09	0,02	0,57
$P_{at} \cdot d_p$	0,32	0,07	0,09	0,05	0,60
$W_S \cdot T_{ar}$	-0,11	0,35	0,09	-0,38	0,16
$W_S \cdot d_p$	-0,06	0,54	0,09	-0,34	0,20
$T_{ar} \cdot d_p$	0,04	0,69	0,09	-0,23	0,31
$P_{at} \cdot W_S \cdot T_{ar}$	0,21	0,15	0,09	-0,06	0,49
$P_{at} \cdot W_S \cdot d_p$	0,45	0,04	0,09	0,18	0,73
$P_{at} \cdot T_{ar} \cdot d_p$	0,05	0,59	0,09	-0,21	0,33
$W_S \cdot T_{ar} \cdot d_p$	0,03	0,73	0,09	-0,23	0,31

A significância estatística dos efeitos individuais e combinados das variáveis independentes é confirmada no diagrama de pareto, conforme ilustrado na Figura 4.26. Os efeitos significativos serão utilizados no correlacionamento do modelo empírico.

Através do diagrama de pareto é possível visualizar quais variáveis independentes apresentam maior influência na resposta. De forma similar à eficiência do processo, o crescimento de partículas tem a pressão de atomização como principal influência e efeito negativo e o diâmetro de partículas apresenta efeito secundário e positivo.

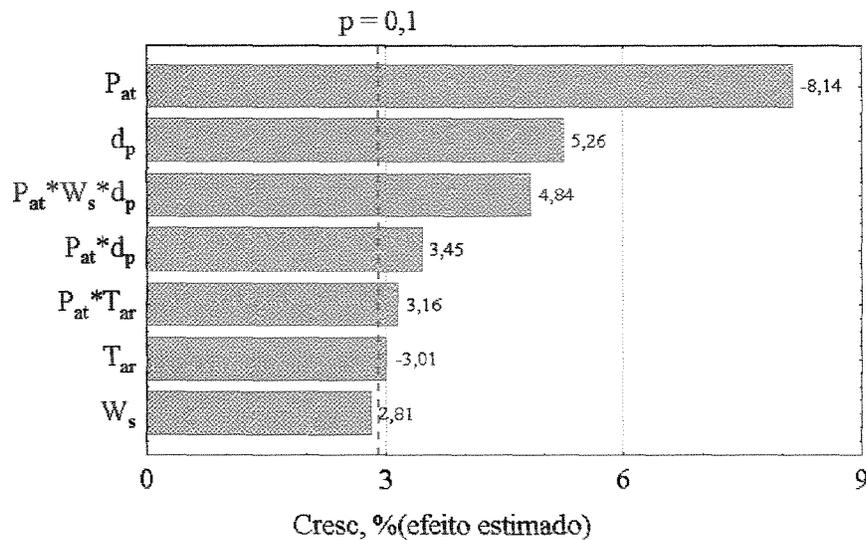


Figura 4.26 – Diagrama de Pareto para crescimento de partícula.

A Tabela 4.10 mostra a análise de variância (ANOVA) obtida para a resposta crescimento relativo de partículas, δ .

Tabela 4.10 – Análise de variância – crescimento relativo de partículas no processo de recobrimento.

Fonte de Variação	Soma Quadrática (SQ)	Nº de Graus de Liberdade	Média Quadrática (MQ)
Regressão (R)	23,01	8	2,87
Resíduos (r)	0,53	10	0,05
Falta de Ajuste (fa)	0,47	8	0,05
Erro Puro (ep)	0,06	2	0,03
Total (T)	23,54	18	

De acordo com os dados da Tabela 4.10, o crescimento de partículas, apresenta um coeficiente de determinação igual a 0,94, o que significa um bom ajuste entre os valores observados e os preditos pela correlação e a qualidade do ajuste é 89,76 %. A regressão explica 93,72 % da variação total em torno da média em relação ao valor máximo explicável de 98,80 %. O valor de F obtido pelo modelo é 10 vezes superior ao F tabelado a um nível de confiança de 90 % e o teste F para a falta de ajuste, apresenta um valor de 0,10. O teste F garante, portanto, que para o crescimento relativo de partículas, o modelo ajustado estatisticamente é significativo e preditivo.

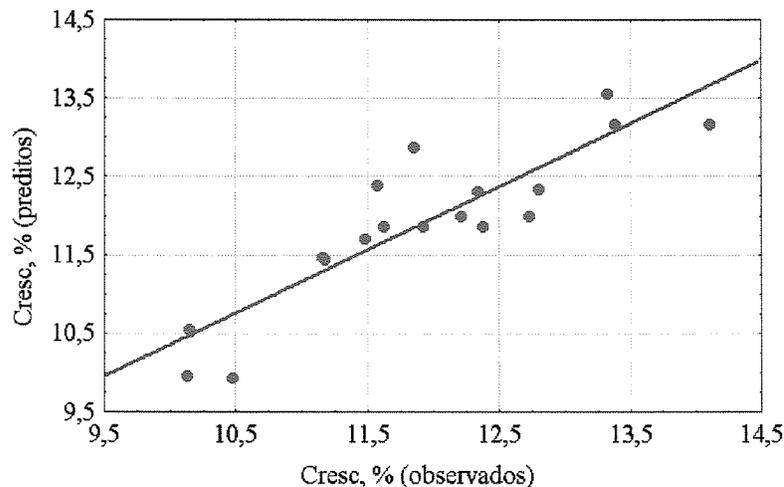


Figura 4.27 – Valores observados em função dos valores preditos para o crescimento de partículas.

A Figura 4.27 confirma que o modelo ajustado aos dados de crescimento apresenta boa qualidade de ajuste, pois a dispersão dos pontos encontra-se distribuída sobre a reta de ajuste. Entretanto, os valores observados entre 10 e 11 % são inferiores aos valores preditos.

A Figura 4.28 mostra uma distribuição aleatória dos resíduos, na faixa de 12 a 13,5 %, indicando que o modelo representa adequadamente as variações no crescimento para esta faixa de crescimento. Observa-se que na faixa de 10 a 12 %, o valor do crescimento tende a diminuir, passando por um mínimo e voltando a crescer ao se aproximar de 12 %.

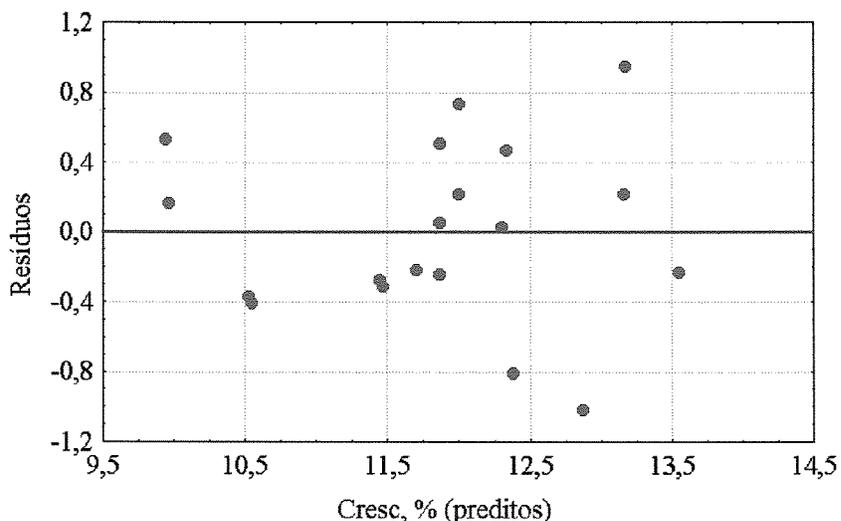


Figura 4.28 – Distribuição dos resíduos para a variável resposta crescimento de partículas.

A partir da análise feita é possível extrair um modelo para a resposta crescimento de partículas. O modelo está representado pela Equação (4.2).

$$\delta = 11,798 - 0,769.P_{at} + 0,266.W_s - 0,285.T_{ar} + 0,496.d_p + 0,299.P_{at}.T_{ar} + 0,326.P_{at}.d_p + 0,458.P_{at}.W_s.d_p \quad (4.2)$$

Análise das superfícies de resposta

A comparação do valor de F tabelado em relação ao obtido pelo modelo para o crescimento de partículas, garante que os valores experimentais são bem representados pelo modelo ajustado. Dessa forma, verifica-se que o modelo para o crescimento é estatisticamente validado, podendo ser utilizado para gerar as superfícies de resposta.

Se fizermos uma análise paramétrica das variáveis que influencia a resposta crescimento de partícula, é possível observar fisicamente que o crescimento de partículas está associado à eficiência do processo e é justificável que a pressão de atomização e a temperatura tenham efeito negativo porque quando aumentam-se a pressão e a temperatura, há uma diminuição das gotas atomizadas e estas são evaporadas de forma mais rápida, principalmente, com aumento da temperatura, sem aderir às partículas e serem arrastadas do leito na forma de finos.

Nas Figuras 4.29, 4.30 e 4.31, são mostradas as superfícies de resposta, para o crescimento relativo de partículas para todas as combinações possíveis de variação de duas variáveis, mantendo as outras duas fixas no ponto central.

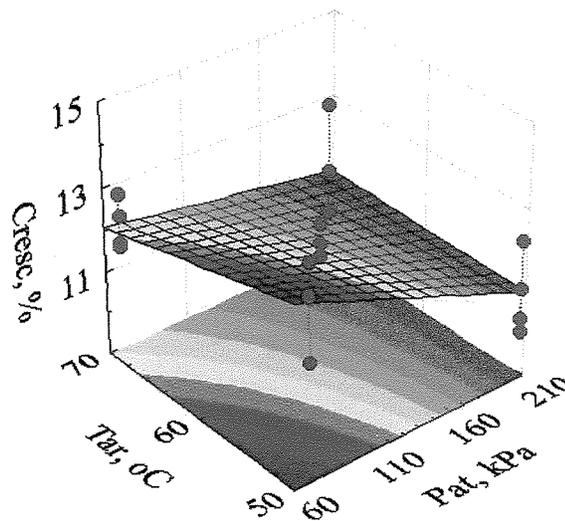


Figura 4.29 – Superfície de resposta do crescimento em função de P_{at} e T_{ar} para $W_s = 11,40$ g/min e $d_p = 0,269$ mm.

A Figura 4.29 mostra a influência negativa, tanto da pressão de atomização quanto da temperatura do ar de entrada do leito, sobre o crescimento de partículas quando a vazão de suspensão e o diâmetro médio das partículas são mantidos no ponto central.

A Figura 4.30 ilustra os efeitos da pressão de atomização e do diâmetro médio de partículas no crescimento de partículas, quando a vazão de suspensão e a temperatura do gás na entrada do leito são mantidos no ponto central. Confirma-se o efeito negativo da pressão de atomização, tornando-se positivo para valores máximos do diâmetro médio de partículas. Para condições de valores mínimos e máximos da pressão de atomização e do diâmetro da partícula, o crescimento apresenta um valor similar na faixa de 12 a 13 %.

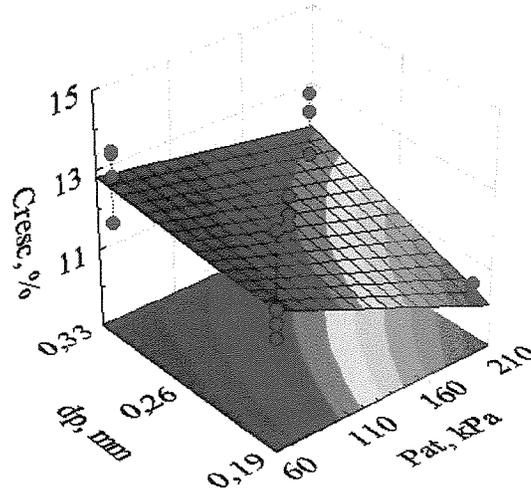


Figura 4.30 – Superfície de resposta do crescimento em função de P_{at} e d_p para $W_s = 11,40$ g/min e $T_{ar} = 60$ °C.

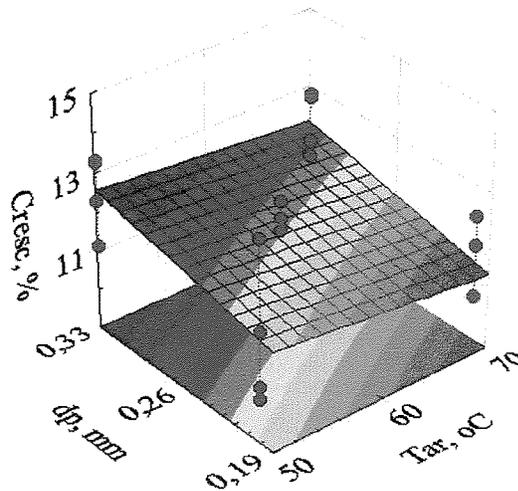


Figura 4.31 – Superfície de resposta do crescimento em função de T_{ar} e d_p para $P_{at} = 137,89$ kPa e $W_s = 11,40$ g/min.

De acordo com a superfície de resposta ilustrada na Figura 4.31, quando a pressão de atomização e a vazão de suspensão encontram-se no ponto central, a influência positiva do diâmetro da partícula para qualquer temperatura do ar na entrada do leito para as condições operacionais analisadas.

Índice de aglomerados, Agl

A Tabela 4.11 apresenta os efeitos das variáveis independentes na resposta, para um modelo de primeira ordem com três interações, com limite de confiança de 90 %. Os termos grifados, na Tabela 4.11, correspondem aos termos com significância estatística. Observa-se que todas as variáveis independentes foram estatisticamente significativas, mas este resultado não garante a obtenção de um modelo estatisticamente significativo. A partir do teste F da regressão e da falta de ajuste é possível garantir esta informação.

Tabela 4.11 – Estimativa dos coeficientes de regressão para o índice de aglomerados.

Variáveis Independentes	Coefficientes de regressão	p	Desvio padrão	Limite de confiança – 90%	Limite de confiança + 90%
Média	1,06	0,00	0,001	1,06	1,06
P_{at}	-0,65	0,00	0,001	-0,65	-0,64
W_S	0,28	0,00	0,001	0,28	0,28
T_{ar}	-0,03	0,00	0,001	-0,03	-0,03
d_p	0,40	0,00	0,001	0,39	0,40
$P_{at} \cdot W_S$	-0,21	0,00	0,001	-0,22	-0,21
$P_{at} \cdot T_{ar}$	-0,11	0,00	0,001	-0,11	-0,11
$P_{at} \cdot d_p$	-0,11	0,00	0,001	-0,11	-0,11
$W_S \cdot T_{ar}$	-0,19	0,00	0,001	-0,19	-0,18
$W_S \cdot d_p$	0,07	0,00	0,001	0,06	0,07
$T_{ar} \cdot d_p$	-0,47	0,00	0,001	-0,47	-0,47
$P_{at} \cdot W_S \cdot T_{ar}$	0,14	0,00	0,001	0,14	0,14
$P_{at} \cdot W_S \cdot d_p$	0,02	0,00	0,001	0,02	0,02
$P_{at} \cdot T_{ar} \cdot d_p$	0,26	0,00	0,001	0,25	0,26
$W_S \cdot T_{ar} \cdot d_p$	-0,49	0,00	0,001	-0,49	-0,49

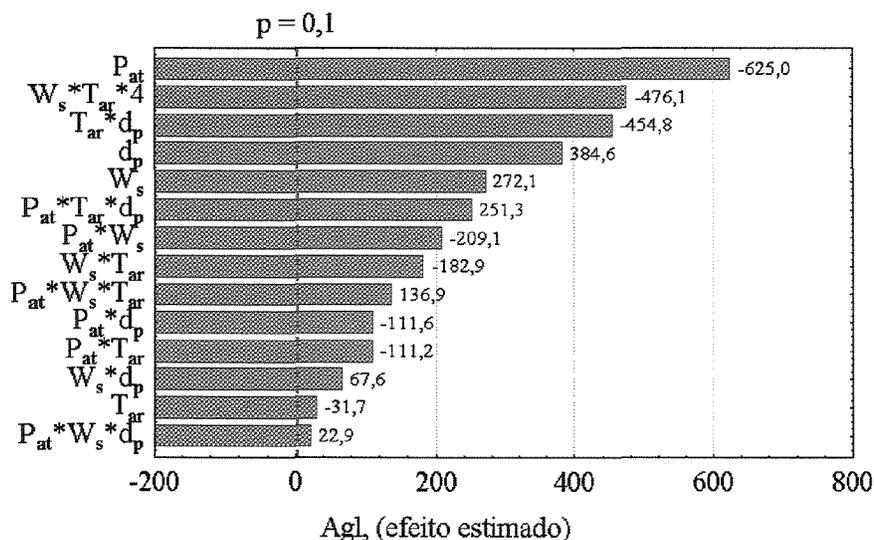


Figura 4.32 – Diagrama de Pareto para o índice de aglomerados.

Tabela 4.12 – Análise de variância para o índice de aglomerados das partículas no processo de recobrimento.

Fonte de Variação	Soma Quadrática (SQ)	Nº de Graus de Liberdade	Média Quadrática (MQ)
Regressão (R)	21,43	14	1,53
Resíduos (r)	3,87	4	0,97
Falta de Ajuste (fa)	3,87	2	1,94
Erro Puro (ep)	0,00	2	0,00
Total (T)	25,30	18	

A análise de variância do modelo estatístico para o índice de aglomerados foi realizada segundo BARROS NETO *et al.* (2001) (Tabela 4.12). A porcentagem de variação explicada pela regressão foi de 84,6 % em relação ao valor máximo explicável de 100 %. Através do teste F para regressão e para a falta de ajuste, foi encontrado os valores da razão F_{cal}/F_{tab} de 1,58 e 111.763, respectivamente, o que é inconsistente já que para o modelo ser estatisticamente significativo e usado para predição, esses valores deveriam ser maior que 10 e menor que 1, respectivamente (BARROS NETO *et al.*, 2001). Assim, o resultado do teste indica que não poderá ser obtido um modelo para esta resposta. Apesar disso, experimentalmente verificou-se que as duas variáveis mais influentes para esta resposta foi a pressão de atomização e a vazão de suspensão. Visualmente, foi possível detectar o princípio da formação de aglomerados, no bocal de aspersão, quando o processo foi realizado a baixa pressão de atomização (68,95 kPa) e alta vazão de suspensão (16,5 g/min).

A Figura 4.33 confirma o que foi observado pelo teste F. A qualidade do ajuste não é satisfatória, principalmente para a região do gráfico que corresponde a valores inferiores a 1,5 % de aglomerados. Para a região acima desse valor, há uma aproximação entre os valores preditos e observados. A Figura 4.34 apresenta uma distribuição não aleatória, indicando uma tendência seqüencial de valores, ora positivos, ora negativos.

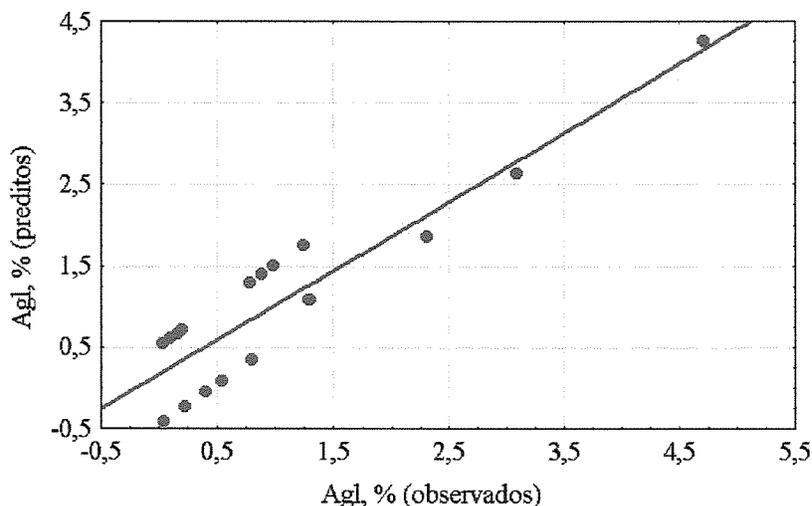


Figura 4.33 – Valores observados em função dos valores preditos para o índice de aglomerados.

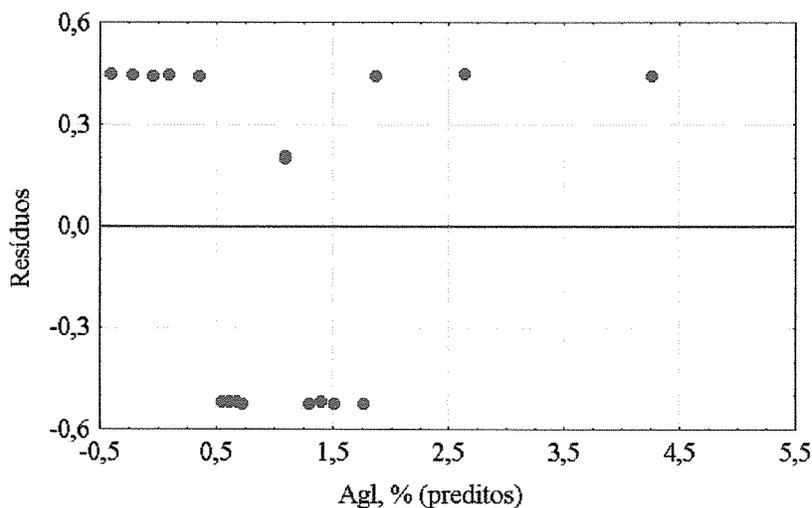


Figura 4.34 – Distribuição dos resíduos para o índice de aglomerados.

Razão entre tempo de atomização/tempo de processo – razão, t_{at}/t_r

Como mostra os dados da Tabela 4.13, a vazão de suspensão e a temperatura do gás exercem efeito significativo sobre a resposta razão $t_{at}/t_r = \varphi$. Esta é a única resposta observada neste estudo, para o qual a pressão de atomização não exerceu influência. A

vazão de suspensão exerce efeito negativo, sendo o mais importante na resposta, enquanto a temperatura do gás exerce efeito positivo. Esses efeitos serão utilizados no correlacionamento de um modelo empírico. Através da Figura 4.35, podemos também visualizar quais termos apresentam maior influência na resposta.

A análise de variância do modelo estatístico para a razão t_{at}/t_r foi realizada segundo BARROS NETO *et al.* (2001) (Tabela 4.14). A porcentagem de variação explicada pela regressão foi de 89,7 % em relação ao valor máximo explicável de 99,70 %. Através do teste F para regressão e para a falta de ajuste, foi encontrado os valores da razão entre F calculado e F tabelado de 19,18 e 0,23, respectivamente. O teste F da regressão é estatisticamente significativo e o teste F da falta de ajuste pode ser usado para predição. Assim, pode ser obtido um modelo para a resposta razão t_{at}/t_r .

Tabela 4.13 – Estimativa dos efeitos para a razão t_{at}/t_r .

Variáveis Independentes	Coefficientes de regressão	p	Desvio padrão	Limite de confiança- 90%	Limite de confiança+ 90%
Média	0,40	0,00	0,01	0,38	0,42
P_{at}	0,01	0,17	0,01	-0,00	0,04
W_S	-0,16	0,00	0,01	-0,18	-0,13
T_{ar}	0,07	0,01	0,01	0,05	0,10
d_p	0,02	0,08	0,01	0,00	0,05
$P_{at} \cdot W_S$	0,01	0,55	0,01	-0,01	0,02
$P_{at} \cdot T_{ar}$	-0,00	0,94	0,01	-0,02	0,02
$P_{at} \cdot d_p$	0,01	0,36	0,01	-0,01	0,03
$W_S \cdot T_{ar}$	-0,01	0,27	0,01	-0,03	0,01
$W_S \cdot d_p$	-0,00	0,64	0,01	-0,02	0,01
$T_{ar} \cdot d_p$	0,02	0,09	0,01	0,00	0,04
$P_{at} \cdot W_S \cdot T_{ar}$	0,02	0,12	0,01	-0,00	0,04
$P_{at} \cdot W_S \cdot d_p$	0,01	0,24	0,01	-0,01	0,03
$P_{at} \cdot T_{ar} \cdot d_p$	0,00	0,83	0,01	-0,02	0,02
$W_S \cdot T_{ar} \cdot d_p$	0,00	0,94	0,01	-0,02	0,02

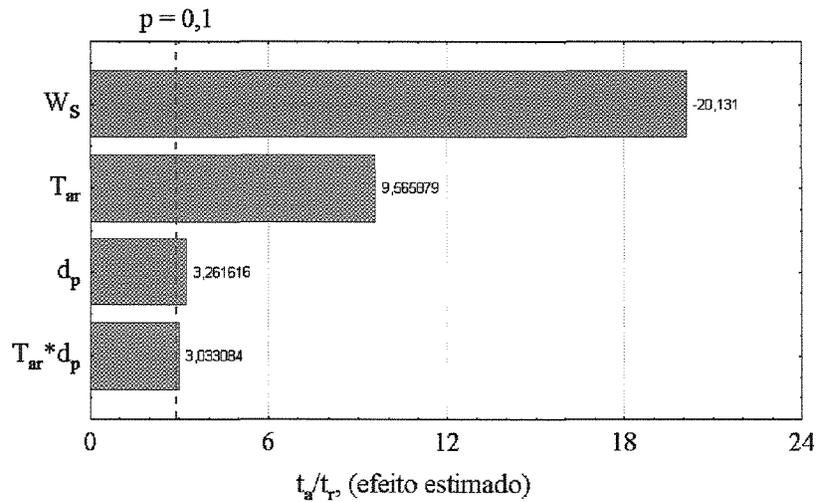


Figura 4.35 – Diagrama de Pareto para a razão t_{at}/t_r

Tabela 4.14 – Análise de variância – razão t_{at}/t_r .

Fonte de Variação	Soma Quadrática (SQ)	Nº de Graus de Liberdade	Média Quadrática (MQ)
Regressão (R)	0,534	4	0,133
Resíduos (r)	0,035	14	0,003
Falta de Ajuste (fa)	0,033	12	0,003
Erro Puro (ep)	0,002	2	0,001
Total (T)	0,569	18	

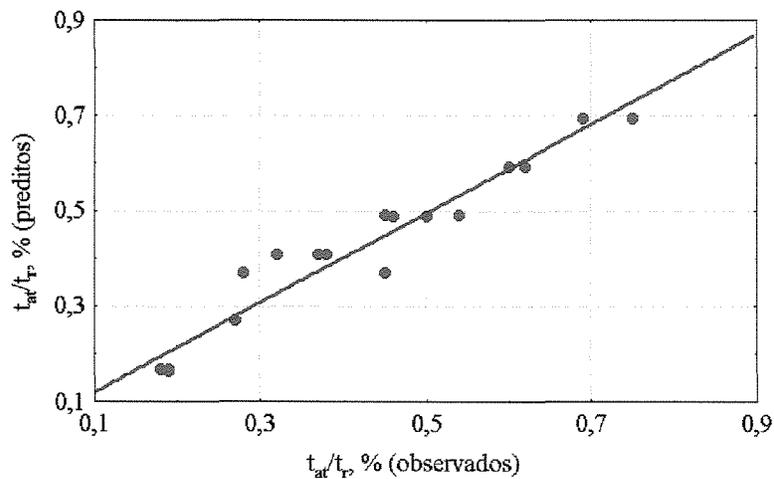


Figura 4.36 – Valores observados em função dos valores preditos – razão t_{at}/t_r .

A Figura 4.36 ilustra a comparação entre os valores experimentais e os calculados pelo modelo para a razão t_{at}/t_r . Observa-se uma boa concordância entre os valores preditos e

observados.

Na Figura 4.37 observa-se que os resíduos apresentam-se de forma aleatória, sendo que os resíduos positivos tem maiores desvios.

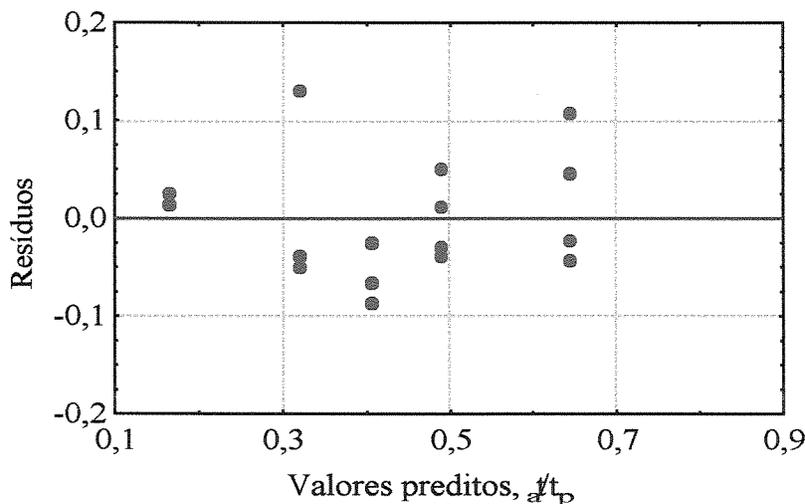


Figura 4.37 – Distribuição dos resíduos – razão t_{at}/t_r

Para todas as variáveis resposta analisadas, os termos não significativos estatisticamente foram eliminados do modelo. A Equação (4.3) corresponde ao modelo estatístico real para a variável resposta, razão t_{at}/t_r , em função apenas das variáveis que influenciam na resposta.

$$\varphi = 0,405 - 0,162.W_s + 0,077.T_{ar} + 0,026.d_p + 0,024.T_{ar}.d_p \quad (4.3)$$

Análise das superfícies de resposta

As superfícies de resposta são apresentadas para as interações entre as variáveis que são estatisticamente significativas, conforme o modelo na Equação (4.3). Nas Figuras 4.38, 4.39 e 4.40 observam-se a forte influência negativa da vazão de suspensão, a moderada influência positiva da temperatura e uma insignificante influência do diâmetro da partícula, na resposta razão t_{at}/t_r . Fisicamente pode-se perceber a influência negativa da vazão de suspensão durante o tempo de atomização. Como já foi mostrada no decorrer deste trabalho, deste os ensaios preliminares, o aumento da vazão de suspensão fez a umidade do leito aumentar consideravelmente, fazendo-se necessária a interrupção da atomização para que o leito de partículas não colapsasse. Assim sendo, teve-se um tempo de processo bem maior que o tempo de atomização em virtude do grande número de interrupções que foi necessário realizar. O aumento da temperatura minimizou de forma

discreta a quantidade de intermitências que foi realizada, pois favoreceu o processo de secagem, fazendo o leito de partículas adquirir a movimentação fluidodinâmica mais rápida. Em resumo, à medida que W_s aumentou, levou-se menos tempo para atomizar a suspensão de recobrimento e um tempo maior para secar as partículas. Já para o aumento da temperatura, observa-se uma redução brusca do tempo de processo, com uma taxa de secagem maior e como conseqüência, valores elevados da razão t_{at}/t_r . Ou seja, valores elevados da temperatura do gás combinados com baixos valores da vazão de suspensão, fez com que o tempo de atomização se aproximasse do tempo de processo, chegando uma situação na qual processo seria realizado com alimentação da suspensão de forma contínua e não intermitente.

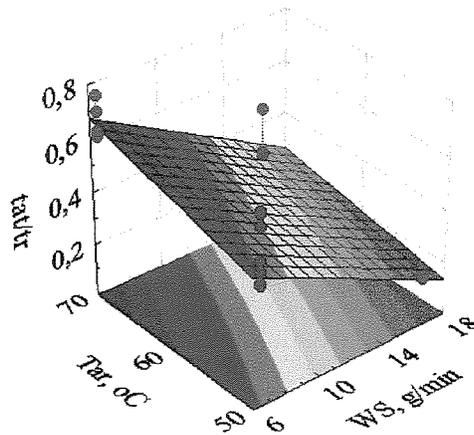


Figura 4.38 – Superfície de resposta da razão t_{at}/t_r em função de W_s e T_{ar} para $P_{at} = 137,89$ kPa e $d_p = 0,269$ mm.

A Figura 4.39 confirma a influência não significativa do diâmetro da partícula na razão t_{at}/t_r e o efeito negativo da vazão de suspensão, conforme já visualizado e discutido em relação à superfície de resposta da Figura 4.38.

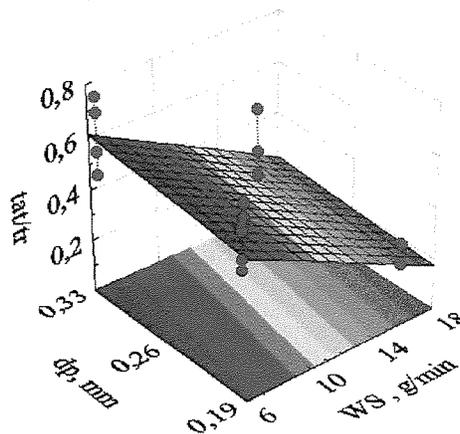


Figura 4.39 – Superfície de resposta da razão t_{at}/t_r em função de W_s e d_p para $P_{at} = 137,89$ kPa e $T_{ar} = 0,269$ mm.

Observa-se na Figura 4.40, que o diâmetro da partícula não apresentou efeito na razão t_{at}/t_r para temperatura do gás próxima a 50 °C. Entretanto, para valores elevados da temperatura do gás e do diâmetro da partícula, a razão t_{at}/t_r tende a ser elevada. Há um indício de que as partículas do LOTE III recuperaram a movimentação mais rapidamente quando fluidizadas à temperatura de 70 °C, reduzindo assim o tempo entre as intermitências e conseqüentemente a razão t_{at}/t_r .

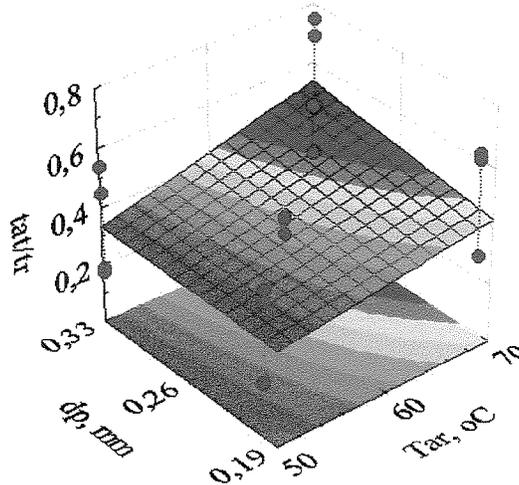


Figura 4.40 – Superfície de resposta da razão t_{at}/t_r em função de T_{ar} e d_p para $P_{at} = 137,89$ kPa e $W_s = 11,40$ g/min.

O resumo da análise de variância para as respostas eficiência, crescimento de partículas, índice de aglomerados e razão t_{at}/t_r , é apresentado na Tabela 4.15.

Conforme apresentado no item 3.4 da metodologia, um modelo é estatisticamente significativo quando a razão F_{cal}/F_{tab} da regressão é maior que 2, e pode ser usado para predição quando esta razão é no mínimo 10 e a razão F_{cal}/F_{tab} da falta de ajuste é menor que 1 (BARROS NETO *et al.*, 2001). Dessa forma, observa-se na Tabela 4.15 que as respostas eficiência de processo (η), crescimento de partículas (δ) e razão t_{at}/t_r (φ) forneceu modelos estatisticamente significativos e preditivos, pois a razão F_{cal}/F_{tab} da regressão apresentou os valores 19,6; 10,1 e 22,1 e a razão F_{cal}/F_{tab} da falta de ajuste apresentou os valores 0,19; 0,10 e 0,29, respectivamente. Os valores dessas razões estão identificados em cinza na Tabela 4.15.

O modelo apresentou boa qualidade do ajuste com os valores 94,58; 89,76 e 91,99 e um R^2 acima de 90 % para todas as respostas.

Tabela 4.15 – Resumo da análise de variância a 90 % de confiança, para as respostas eficiência do processo, crescimento de partículas, índice de aglomerados e razão t_{at}/t_r .

Variável Resposta	Qualidade do ajuste	R^2	Teste F (regressão)			Teste F (falta de ajuste)		
			F_{cal} MQ _R /MQ _{fa}	F_{tab} (90 %)	$\frac{F_{cal}}{F_{tab}}$	F_{cal} MQ _R /MQ _{fa}	F_{tab} (90 %)	$\frac{F_{cal}}{F_{tab}}$
η	94,58	0,97	45,93	2,34	19,6	1,82	9,38	0,19
δ	89,76	0,94	23,54	2,34	10,1	0,94	9,38	0,10
Agl	31,10	0,85	1,58	3,88	0,41	111.760	9,00	12.417
φ	91,99	0,94	52,73	2,39	22,1	2,69	9,41	0,29

A partir dos resultados apresentados sobre o planejamento experimental, foi possível fazer as seguintes considerações:

- o aumento da pressão de atomização diminuiu a eficiência do processo em virtude da produção de gotículas menores que evaporaram e foram arrastadas do leito, sem aderir às partículas. Entretanto, a diminuição da pressão de atomização produziu gotículas maiores, favorecendo a formação de aglomerados que é uma condição indesejável no processo. Portanto, é satisfatório utilizar a pressão de atomização na condição intermediária ($P_{at} = 137,89$ kPa);

- o aumento da temperatura no processo também favoreceu a evaporação e o arraste de gotículas que secaram antes de atingir as partículas, diminuindo a eficiência. No entanto, a secagem ocorreu mais rápido, melhorou a movimentação do leito de partículas e diminuiu o tempo de intermitência, aumentando a resposta razão t_{at}/t_r . É recomendável utilizar a temperatura na condição superior ($T_{ar} = 70$ °C);

- o aumento da vazão de suspensão, associado à baixa pressão de atomização, favoreceu a formação de aglomerados e o aumento de números de intermitência. Como não interferiu na eficiência do processo, recomenda-se utilizá-la no nível intermediário ($W_s = 11,4$ g/min);

- todas as respostas analisadas, apresentaram crescimento discreto com o aumento do diâmetro de partícula, assim recomenda-se utilizar o diâmetro na condição central ($d_p = 0,269$ mm).

Assim, de forma resumida, pode-se recomendar como uma faixa ótima de operação, para o recobrimento de MICROCEL e grânulos contendo princípio ativo, nas

condições estudadas: ($P_{at} = 137,89$ kPa; $W_s = 11,4$ g/min, $T_{ar} = 70$ °C e $d_p = 0,269$ mm).

4.8 – Qualidade da superfície da MICROCEL recoberta

A qualidade do filme formado não depende somente das condições de operação do processo de recobrimento, mas também da superfície das partículas de MICROCEL utilizadas.

Foram escolhidos os ensaios 3, 5 e 14, por se tratarem de ensaios cujo diâmetro encontra-se na condição central ($d_p = 0,269$ mm) e o ensaio 7 com diâmetro na condição inferior ($d_p = 0,200$ mm). O diâmetro médio de partícula para as condições operacionais considerada ótima será o diâmetro na condição que corresponde ao LOTE II, cujo diâmetro médio calculado por Sauter é $d_p = 0,269$ mm.

Foram feitas análises de imagem das partículas através de microscópio óptico e eletrônico de varredura.

4.8.1 – Análise via microscópio óptico

As Figuras 4.41, 4.42 e 4.43 representam fotos de partículas recobertas e os aglomerados obtidos nos experimentos 5, 7 e 14, respectivamente. As fotos foram realizadas através de um microscópio óptico com aumento de 40X acoplado a um sistema de aquisição de imagem, ScanPro. As fotos mostram que as partículas de MICROCEL foram recobertas totalmente, apresentando um aspecto estético agradável. Após o recobrimento a MICROCEL, segundo observações visuais, não apresentaram filamentos ligados às partículas, conforme observado para as partículas sem recobrimento.

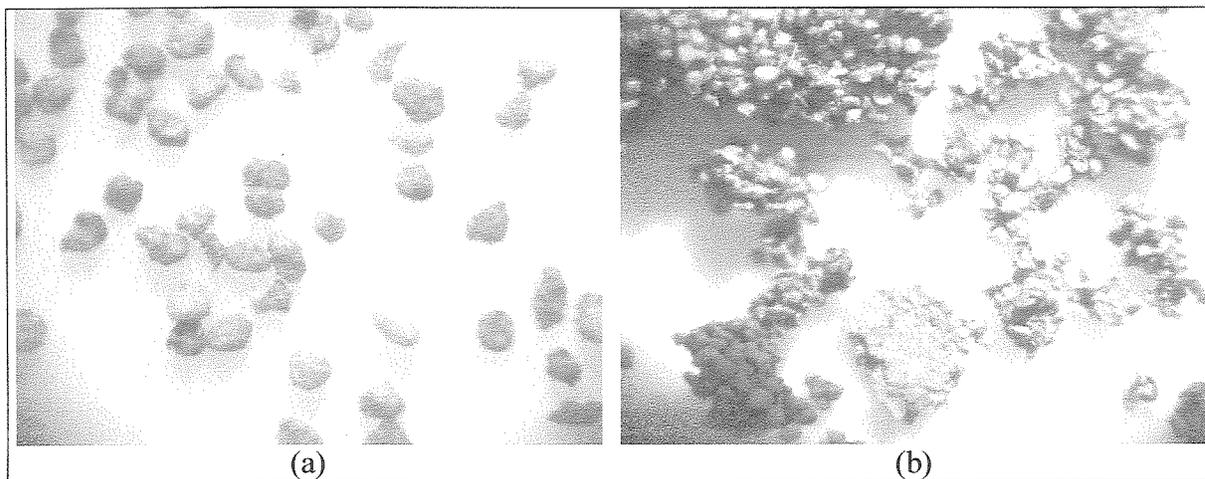


Figura 4.41 – Foto óptica das partículas de MICROCEL para o experimento 5 (ampliação 40X). (a) partículas recobertas; (b) aglomerados obtidos.

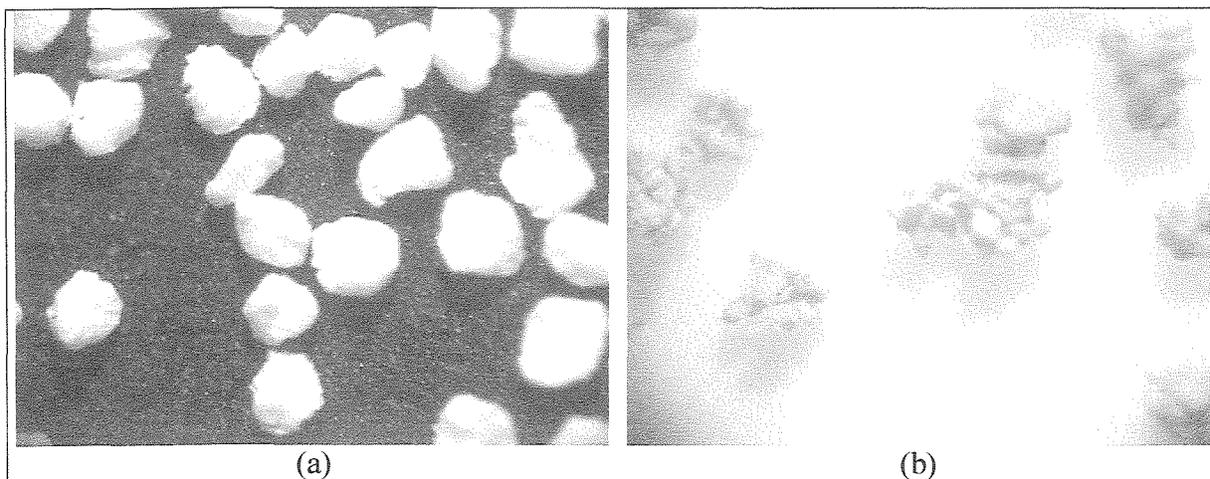


Figura 4.42 – Foto óptica das partículas de MICROCEL para o experimento 7 (ampliação 40X). (a) partículas recobertas; (b) aglomerados obtidos.

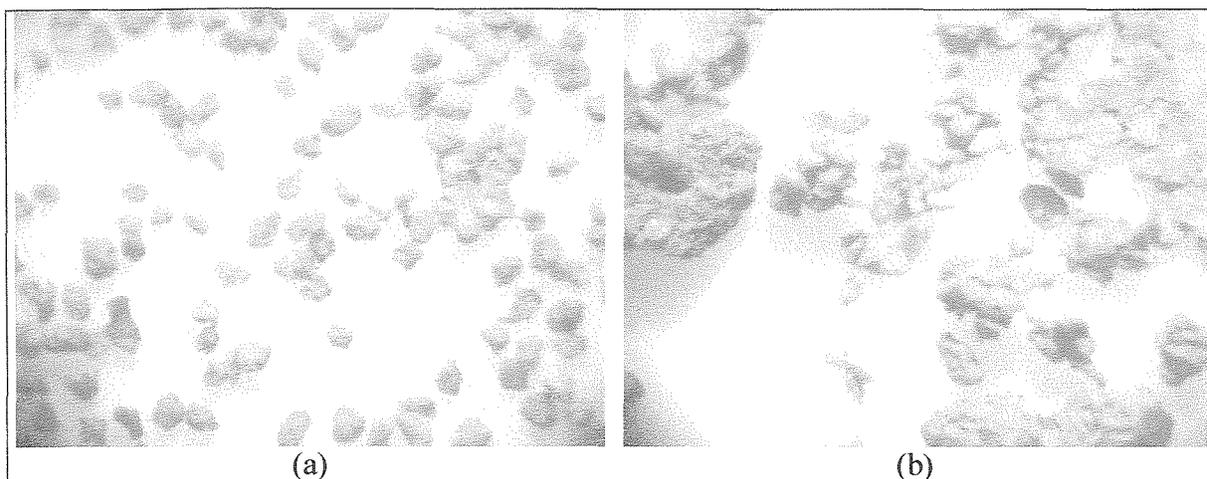


Figura 4.43 – Foto óptica das partículas de MICROCEL para o experimento 14 (ampliação 40X). (a) partículas recobertas; (b) aglomerados obtidos.

4.8.2 – Análise via microscópio eletrônico de varredura – MEV

A Figura 4.44 apresenta fotos das partículas de MICROCEL do LOTE II, obtidas através de microscopia eletrônica de varredura – MEV com ampliação de 100 e 200 vezes, antes do recobrimento. É observado que as partículas de MICROCEL tem formato irregular apresentando-se nas formas de bastonetes e de estruturas com filamentos ligados às partículas.

Na Figura 4.45, apresenta-se uma foto de partículas de MICROCEL com ampliação de 500 vezes, evidenciando as irregularidades das partículas como cavidades e filamentos.

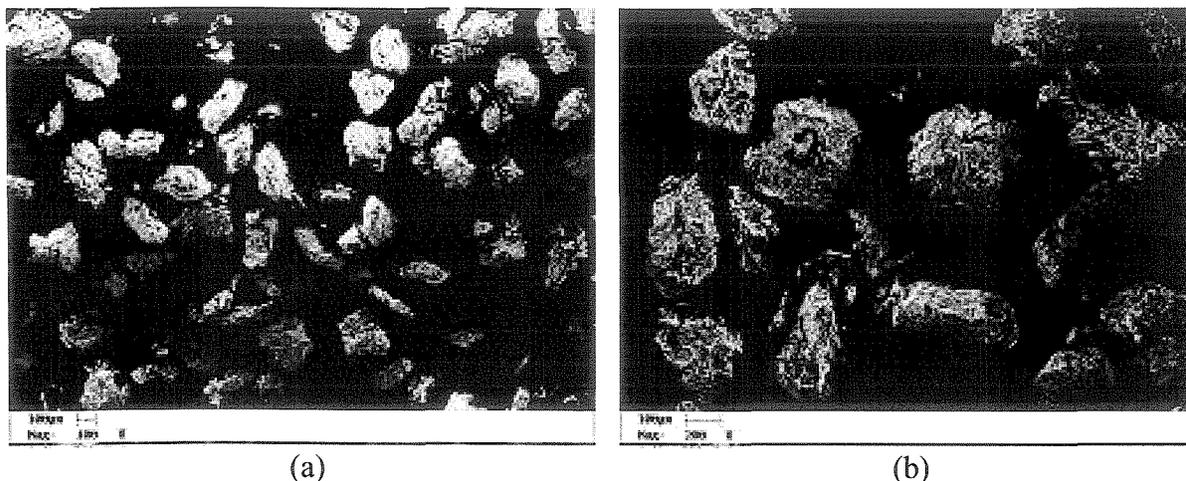


Figura 4.44 – Fotos das partículas de MICROCEL obtidas pela microscopia eletrônica de varredura para o LOTE II (0,25 a 0,30 mm) antes do recobrimento com ampliação de (a) 100X e (b) 200X.

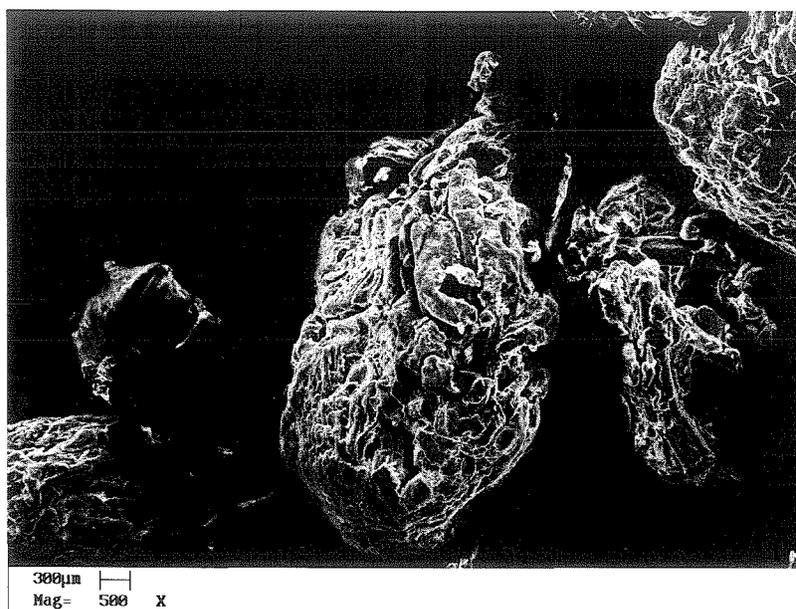
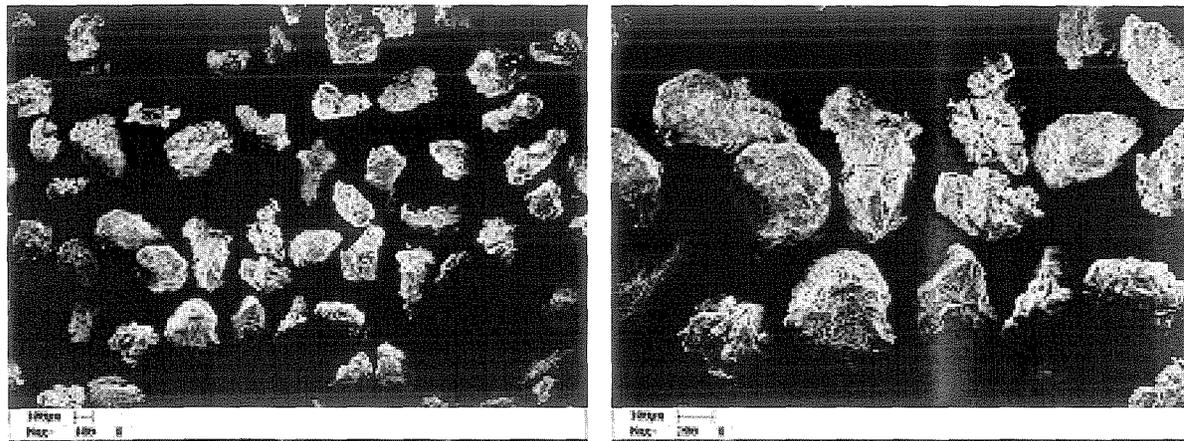


Figura 4.45 – Foto das partículas de MICROCEL obtida pela microscopia eletrônica de varredura para o LOTE II (0,25 a 0,30 mm) com ampliação 500X.

Nas Figuras 4.46, 4.48 e 4.50 são apresentadas fotos das partículas de MICROCEL recobertas para os ensaios 3, 7 e 14, respectivamente. Observa-se que no campo de visualização do MEV com ampliação de 100 e 200 vezes respectivamente, as partículas apresentam-se mais isoladas, com sua área irregular mais definida, sem apresentar filamentos, como observado para as partículas antes do recobrimento (Figura 4.44).

Nas Figuras 4.47, 4.49 e 4.51 são mostradas fotos de MICROCEL obtidas através de microscopia eletrônica de varredura – MEV com ampliação de 500 vezes para os ensaios 3 e 7 e ampliação de 700 vezes para o ensaio 14.



(a)

(b)

Figura 4.46 – Fotos das partículas de MICROCEL obtidas pela microscopia eletrônica de varredura para o experimento 3, após recobrimento, com ampliação de (a) 100X e (b) 200X.

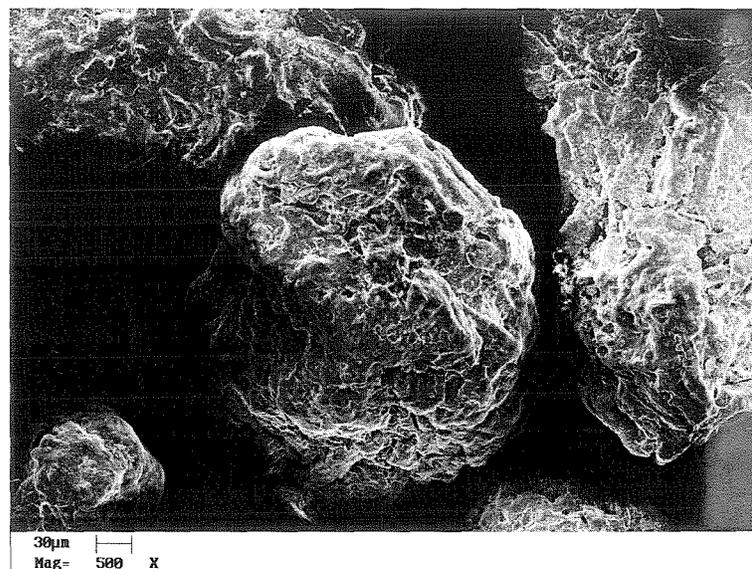
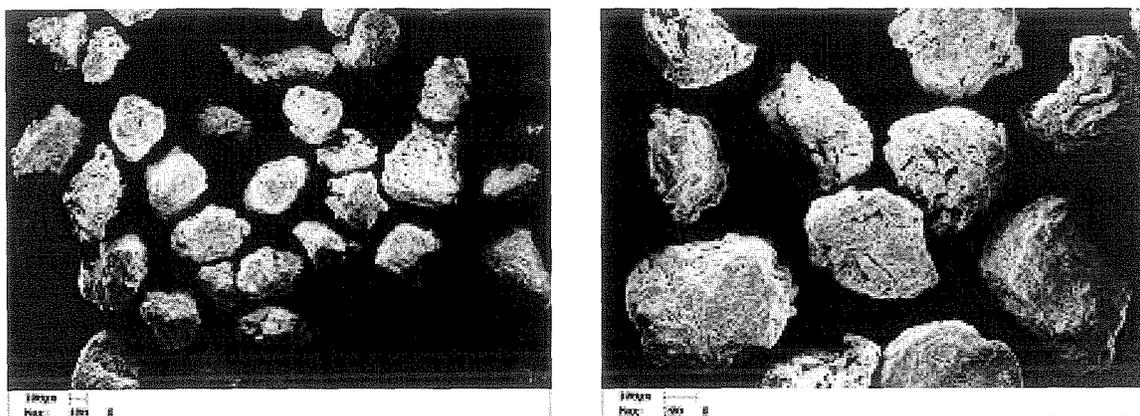


Figura 4.47 – Foto das partículas de MICROCEL obtida pela microscopia eletrônica de varredura, para o experimento 3, com ampliação 500X.



(a)

(b)

Figura 4.48 – Fotos das partículas de MICROCEL obtidas pela microscopia eletrônica de varredura para o ensaio 7, após recobrimento, com ampliação de (a) 100X e (b) 200X.

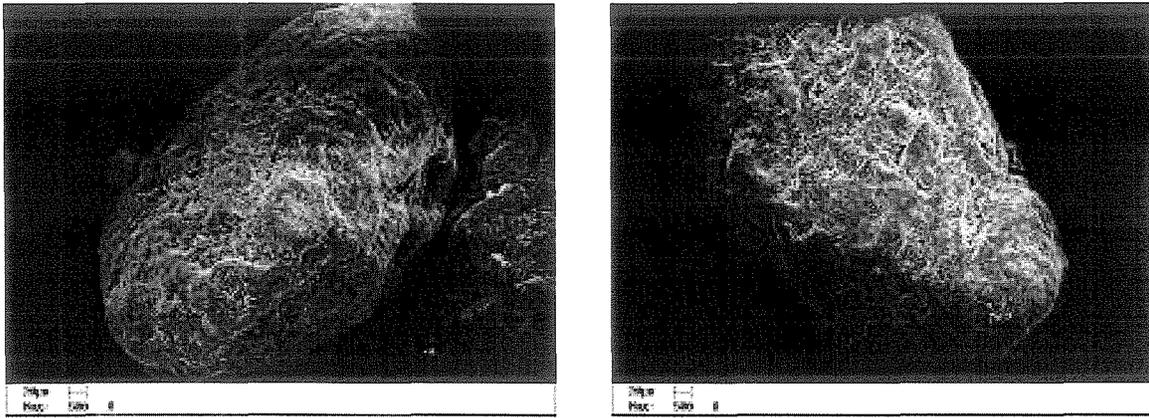


Figura 4.49 – Fotos das partículas de MICROCEL obtidas pela microscopia eletrônica de varredura para o experimento 7, após recobrimento, com ampliação 500X.

As cavidades na superfície das partículas são suavizadas após a superposição da película de recobrimento, mesmo mantendo suas irregularidades (Figuras 4.47, 4.49 e 4.51).

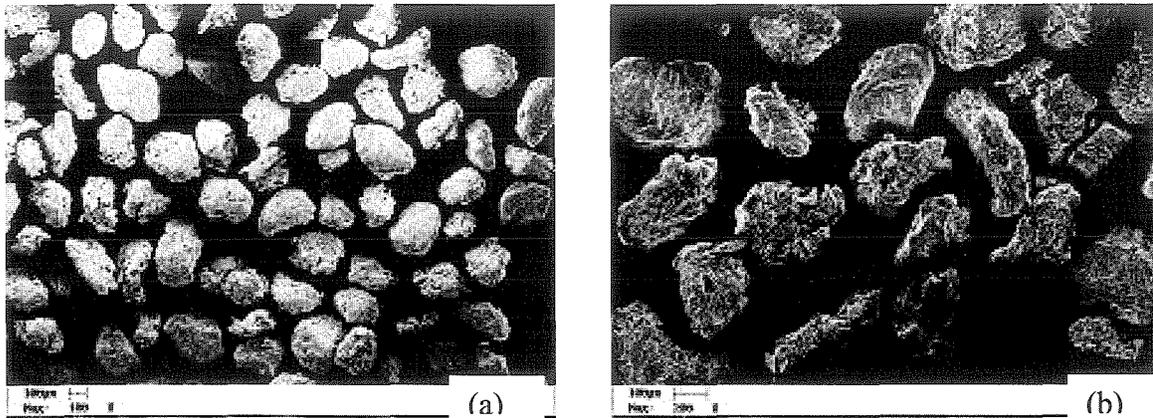


Figura 4.50 – Fotos das partículas de MICROCEL obtidas pela microscopia eletrônica de varredura para o ensaio 14, após recobrimento, com ampliação de (a) 100X e (b) 200X.

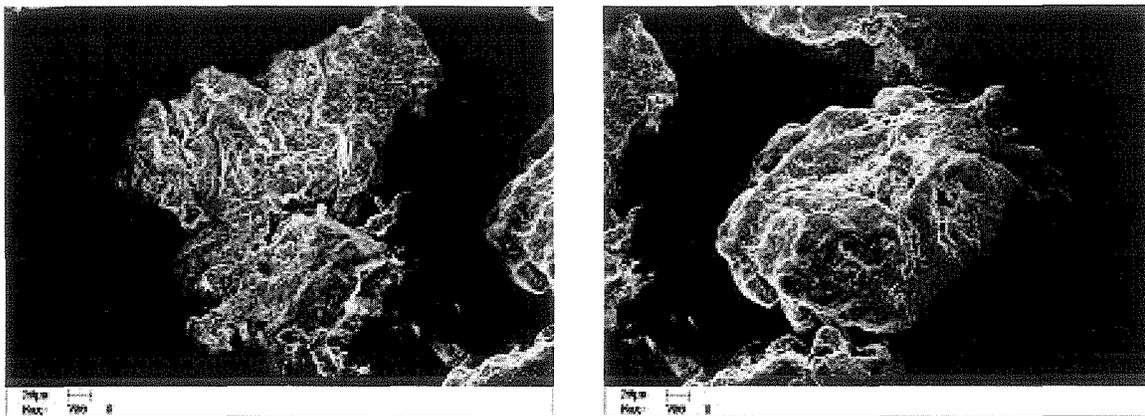


Figura 4.51– Fotos das partículas de MICROCEL obtidas pela microscopia eletrônica de varredura para o experimento 14, após recobrimento, com ampliação de 700X.

4.9 – Liberação do diclofenaco de sódio segundo padrão USP XXIV

As Figuras 4.52 e 4.53 apresentam os resultados dos testes de dissolução dos grânulos de diclofenaco de sódio em meio ácido e básico, simulando o comportamento dos meios gástrico e entérico, respectivamente. Foram realizados dois testes de dissolução, utilizando-se oito amostras em cada um, correspondendo à oito cubas do aparelho de dissolução, de acordo com a seguinte disposição: **Dissolução 1** – uma amostra do grânulo da faixa (1) (0,3 – 0,6 mm) sem revestimento; uma amostra de cada tempo de recobrimento (25, 50 e 75 min) e uma repetição para cada tempo de recobrimento. **Dissolução 2** – uma amostra do grânulo da faixa 2 (0,6 – 0,7 mm) sem revestimento; uma amostra de cada tempo de recobrimento (25 e 50 min) e uma repetição para cada tempo de recobrimento. Nas Figuras 4.52 e 4.53, as curvas de liberação do diclofenaco de sódio em função do tempo de dissolução referente à repetição são apresentados com símbolos abertos e linhas pontilhadas.

Observando-se as Figuras 4.52 e 4.53, pode-se ver que a quantidade de diclofenaco de sódio liberada pelos grânulos não revestidos em meio ácido foi maior que para os grânulos revestidos. Também observa-se que a porcentagem de diclofenaco de sódio presente em suspensão tende a reduzir com o aumento do ganho de massa do grânulo (maior tempo de revestimento), sendo praticamente insignificantes para os grânulos com mais revestimento. Esses gráficos também evidenciam que os grânulos revestidos de maior granulometria liberaram uma porcentagem menor de diclofenaco de sódio, o que pode ser atribuído à maior espessura da camada de revestimento formada. Os grânulos revestidos da faixa (2) (0,6 – 0,7 mm) apresentaram um crescimento de 8 %, enquanto que os grânulos da faixa (1) (0,3 – 0,6 mm) apresentaram crescimento de 5 %.

Através de observações visuais durante a realização dos experimentos, identificou-se que os grânulos não-recobertos são fragmentados e decantam logo nos primeiros minutos de agitação, enquanto que os grânulos recobertos durante 25 minutos, ficaram intumescidos, perderam parcialmente a coloração e sofreram deformação em sua estrutura, mas sem apresentar fragmentos menores que o grânulo original. Esse comportamento indica que aos 25 minutos de recobrimento, os grânulos ainda não apresentam uma película uniforme e resistente à agitação do teste de dissolução, mas que já ocorreu uma alteração na estrutura do grânulo. Para os tempos finais de recobrimento, 75 minutos (maior ganho de massa), para os ensaios com grânulos da faixa 1 e 50 minutos para grânulos da faixa 2, os

grânulos permanecem intactos na superfície do meio de dissolução durante a permanência em meio ácido e não sofreram variação de coloração nem mudança de estrutura. Imediatamente, após a mudança de pH de ácido para básico, os grânulos são desintegrados e a coloração do meio adquire a cor do recobrimento e todo teor de diclofenaco de sódio é liberado para o meio de dissolução, existindo somente os resíduos da celulose microcristalina decantados no fundo das cubas.

Os resultados aqui reportados indicam a viabilidade do leito fluidizado para a aplicação de recobrimento gastro-resistentes e/ou de liberação sustentada em grânulos e pós farmacêuticos, o que é dependente do tempo de recobrimento (ganho de massa) e do tipo de polímero empregado. Os resultados reforçam a importância dos estudos de dissolução *in vitro*, mostrando que o polímero Eudragit L30-D55 mostrou-se eficiente para recobrimento com a função de proteção e de gastro-resistência, e que o processo de revestimento em leito fluidizado é uma alternativa viável para a modificação do perfil de liberação de formas farmacêuticas granulares e/ou pulverulentas.

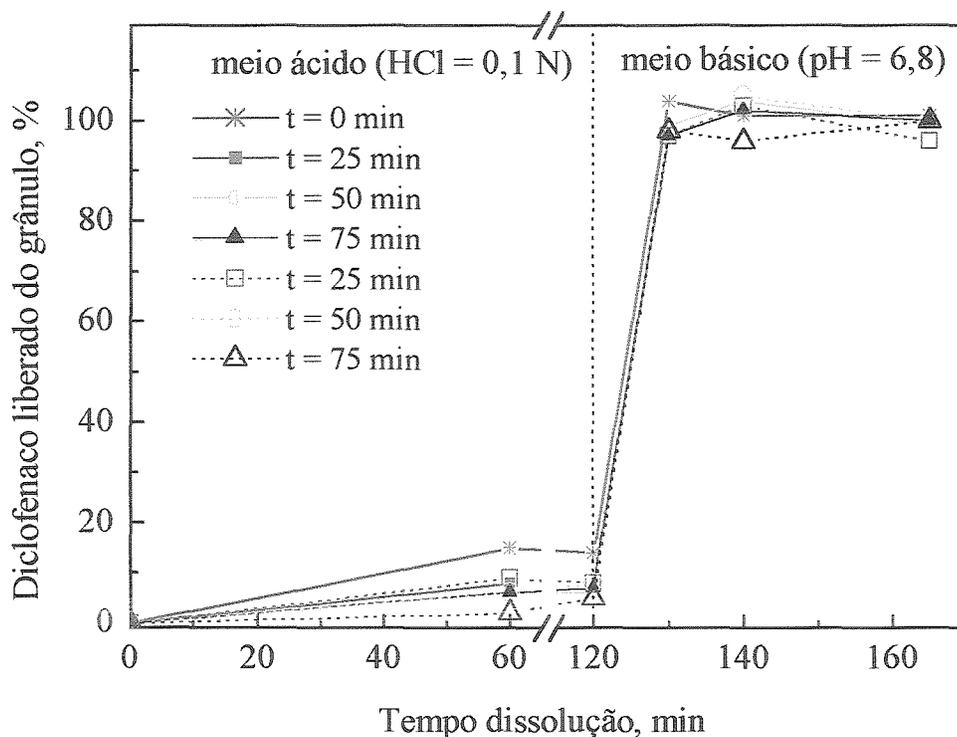


Figura 4.52 – Dissolução de grânulos de diclofenaco de sódio (0,3 – 0,6 mm) não-recobertos (t = 0) e recobertos com suspensão de Eudragit L30-D55® (t = 25 – 75 min) em função do tempo de dissolução em sucos gástrico e entérico artificiais (símbolo aberto e linha pontilhada indicam repetição).

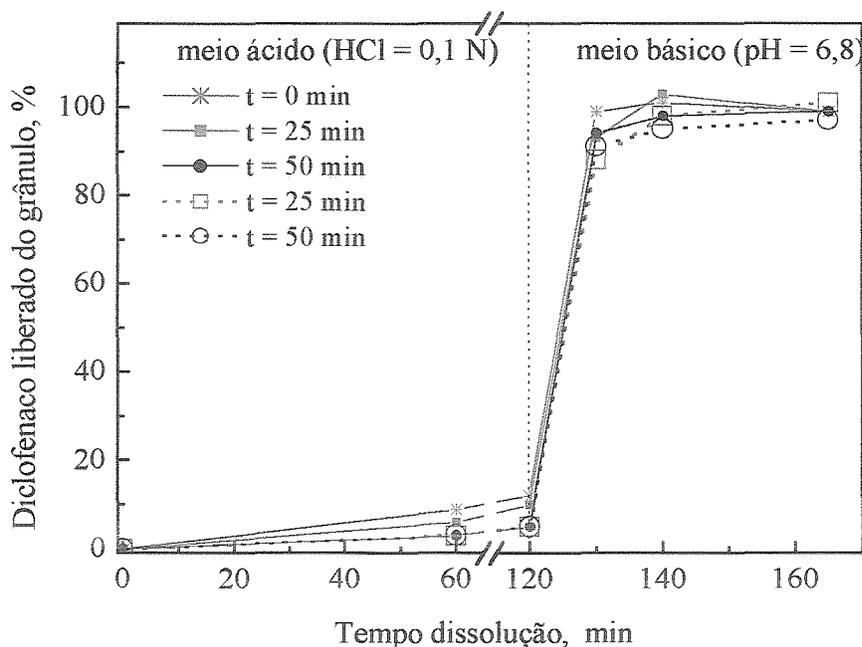


Figura 4.53 – Dissolução de grânulos de diclofenaco de sódio (0,6 – 0,7 mm) não-recobertos ($t = 0$) e recobertos com suspensão de Eudragit L30-D55® ($t = 25 - 50$ min) em função do tempo de dissolução em sucos gástrico e entérico artificiais (símbolo aberto e linha pontilhada indicam repetição).

4.10 – Teste de reabsorção de umidade de MICROCEL recobertas em leito fluidizado

As Figuras 4.54 e 4.55 apresentam os resultados do teste de reabsorção de vapor de água das partículas de MICROCEL recobertas nos ensaios 03, 08, 15, 16 e 18 e para as partículas não recobertas. Esses ensaios foram escolhidos porque apresentaram resultados com valores extremos para eficiência. Por exemplo, no ensaio 3, trabalhando-se com vazão de suspensão e pressão de atomização na condição central (11,4 g/min e 137,89 kPa) obteve-se eficiência igual a 90,40 %; já, no ensaio 15, mantendo as mesmas variáveis na condição superior (16,50 g/min e 206,84 kPa) foi obtida eficiência igual a 61,54 %.

A Figura 4.54 corresponde à variação de umidade das partículas em base úmida em função do tempo de exposição ao vapor de água. Observa-se que todas as amostras tiveram comportamento similar na absorção de umidade. Nas primeiras duas horas, as amostras absorvem a maior quantidade de umidade, chegando a valores superiores a 100 % em relação a umidade inicial, como nos ensaios 15 e 18, que continham umidade inicial igual a 4,2 e 2,7 %, respectivamente. Apesar desta diferença na umidade das amostras, elas apresentaram o mesmo comportamento durante a reabsorção, no período de 24 horas. Nas primeiras quatro horas de exposição, o material atinge a maior taxa de água absorvida

durante todo o período. No decorrer do tempo, a taxa de reabsorção vai sendo reduzida até tornar-se quase nula no final do período.

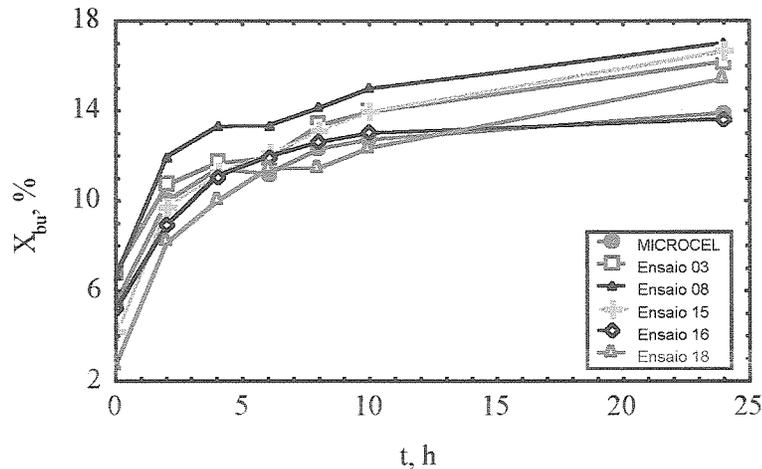


Figura 4.54 – Curvas de reabsorção de umidade de MICROCEL dos ensaios de recobrimento 3, 8, 15, 16 e 18 e partículas não recobertas em leito fluidizado.

Para a armazenagem, deseja-se que um sólido apresente menor capacidade de reabsorção de vapor de água. Desta forma, a partícula recoberta com materiais específicos poderá suportar mais a exposição à umidade relativa alta, durante o período de armazenagem, conseqüentemente, haverá menor deterioração por microorganismos e preservará as suas características. No caso de recobrimento polimérico à base de Eudragit L30-D55[®], não será recomendado para preservar materiais com alta higroscopicidade, já que não mostrou diminuição na capacidade de reabsorção de umidade nas partículas recobertas.

A Figura 4.55 corresponde à variação de umidade das partículas em base úmida em função do tempo de exposição ao vapor de água, normalizada em relação à umidade inicial das partículas de cada amostra. Verifica-se que o maior ganho de umidade das partículas ao longo das 24 horas de análise, na faixa de 4 a 6 vezes em relação à umidade inicial, foi das amostras relativas aos ensaios 15 e 18. As partículas referentes a esses ensaios, após recobrimento, apresentaram os valores extremos de eficiência, 61,54 e 92,10 %, respectivamente. A partir deste resultado, não foi possível verificar nenhuma tendência. Com relação aos outros ensaios e as partículas não recobertas, o ganho de umidade em função do tempo teve comportamento similar. A fim de proteger partículas expostas a condições ambientais desfavoráveis, sugere-se utilizar outro polímero como base no recobrimento. Segundo ALMEIDA (2002), a hidróxi-etil-celulose se apresenta como

sugestão, pois sendo utilizada num processo de recobrimento de sementes de brócolos, apresentou discreto comportamento protetor das sementes, que foi uma condição favorável, confirmada pelos testes de germinação das sementes.

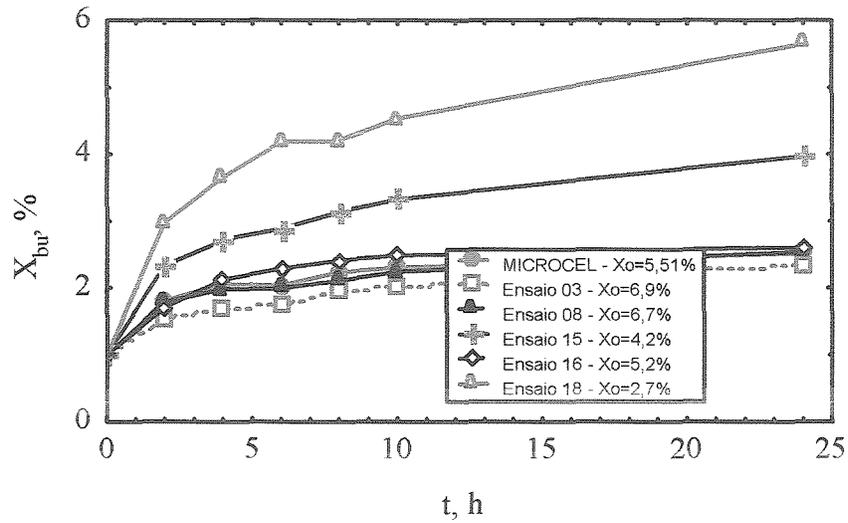


Figura 4.55 – Curvas de reabsorção de umidade de MICROCEL dos ensaios de recobrimento 3, 8, 15, 16 e 18 e partícula não recobertas em leito fluidizado, normalizadas em relação à umidade inicial das partículas de cada amostra.

CAPÍTULO 5

CONCLUSÕES E SUGESTÕES

5.1 – Conclusões

Com base nos resultados apresentados e discutidos, as conclusões do presente trabalho são as seguintes:

1. Os ensaios preliminares, mediante a obtenção dos parâmetros fluidodinâmicos, contribuíram para a elaboração do projeto do leito fluidizado e confirmaram a viabilidade da técnica de fluidização para o processo de recobrimento;
2. A caracterização das partículas, determinada nos testes preliminares, evidenciou que a MICROCEL tem características adequadas para o processo de recobrimento em leito fluidizado para a faixa de tamanho estudada;
3. As partículas de MICROCEL, expostas à fluidização até duas horas, não apresentaram modificação da distribuição granulométrica;
4. O ar de atomização sobre o leito de partículas de MICROCEL, na faixa de 34,47 a 137,89 kPa, não modifica o valor da queda de pressão, mas melhora a dinâmica do leito fluidizado;
5. Através dos testes preliminares de recobrimento foi identificado que é necessário fazer intermitência da alimentação de suspensão para os ensaios de recobrimento com vazões acima de 6 g/min. A alimentação contínua acima dessa taxa de alimentação causa o colapso do leito;
6. Vazões de suspensão de recobrimento acima de 17 g/min, para esta faixa de trabalho, não são recomendadas porque aumenta rapidamente a umidade do leito, provocando empacotamento do leito quase de forma instantânea;
7. A umidade das partículas de MICROCEL (X_{microcel}) mostrou-se bastante influente no o processo de recobrimento. Entretanto, ela não pode ser usada como parâmetro

identificador do momento que o leito fluidizado tende ao colapso. A umidade das partículas próxima ao colapso do leito, no primeiro ponto de intermitência, atingiu valores de até 26 % em base úmida, a qual ia diminuindo gradativamente para cada ponto de intermitência subsequente. A quantidade de pontos de intermitência variou de 3 a 6;

8. Foi possível se obter modelos empíricos, estatisticamente significativos e preditivos, para a eficiência do processo de recobrimento (η), crescimento de partículas (δ) e razão tempo de atomização/tempo de processo (φ);

9. Os efeitos significativos principais das variáveis que compunham o planejamento experimental, foram:

– pressão de atomização (P_{at}) – efeito negativo sobre a eficiência do processo, crescimento relativo e formação de aglomerados. Não apresentou nenhum tipo de efeito na razão t_a/t_p ;

– vazão de suspensão (W_s) – efeito positivo sobre o crescimento de partículas e negativo sobre a razão t_a/t_r ;

– temperatura do gás (T_{ar}) - efeito negativo sobre a eficiência, crescimento de partículas e positivo sobre a razão t_a/t_r ;

– diâmetro médio das partículas (d_p) – apresenta efeito positivo moderado para a eficiência do processo, crescimento de partículas e razão t_a/t_r ;

10. Foram identificados os efeitos significativos das interações de segunda e terceira ordens, apresentado valores da mesma magnitude dos efeitos de primeira ordem, entre as variáveis de composição, sobre as variáveis resposta:

– ($P_{at}.d_p$); ($P_{at}.W_s.T_{ar}$); ($P_{at}.W_s.d_p$) – efeito positivo para as respostas eficiência do processo e crescimento relativo de partículas;

– ($P_{at}.T_{ar}, P_{at}.d_p$;) – efeito positivo apenas para o crescimento de partículas;

– ($W_s.T_{ar}$) - efeito negativo para a resposta eficiência do processo;

– ($T_{ar}.d_p$) – efeito positivo para a resposta razão t_a/t_r ;

– com relação ao crescimento de partículas, os maiores valores obtidos ocorreram ao se trabalhar com baixa pressão de atomização associada a alto valor de W_s e de d_p e baixos

valores da T_{ar} , demonstrando a influência negativa da pressão de atomização;

- a resposta razão t_{ar}/t_r teve efeitos significativos com as variações da W_s e da T_{ar} .

À medida que W_s aumenta, leva-se menos tempo para atomizar a suspensão de recobrimento e um tempo maior para secar as partículas. Já para o aumento da temperatura, observa-se uma redução brusca do tempo de processo, já que a taxa de secagem é maior e como consequência, valores elevados de razão t_{ar}/t_r .

O teste de dissolução de grânulos contendo diclofenaco de sódio, mostrou-se eficiente para o recobrimento gastro-resistente e entérico de formas farmacêuticas.

O recobrimento à base de Eudragit L30-D55[®], pode ser utilizado com a função de proteger o estômago de formas farmacêuticas ativas.

Os testes de reabsorção de umidade das partículas recobertas não apresentaram nenhuma tendência que comprove a viabilidade do recobrimento polimérico à base de Eudragit[®], para proteção contra higroscopicidade.

5.2– Sugestões para trabalhos futuros

Com relação ao desempenho do processo de recobrimento em leito fluidizado, sugere-se:

1. Controlar a umidade relativa do ar de entrada no leito;
2. Acompanhar a cinética de secagem do processo de recobrimento, entre cada intermitência, identificando cada período;
3. Testar limites do leito fluidizado em relação às condições operacionais utilizadas neste trabalho, principalmente temperatura, vazão de suspensão e pressão de atomização;
4. Incluir a velocidade de operação como uma variável independente na análise do processo de recobrimento;
5. Analisar economicamente o processo de recobrimento em relação a forma de alimentação da suspensão de recobrimento: contínua ou intermitente.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABE, E., YAMADA, N., HIROSUE, H.; NAKAMURA, H. Coating mass distributions of seeds particles in a tumbling fluidized bed coater. *Powder Technology*, vol.97, p.85-90, 1998.

ALMEIDA, CELINA. **Recobrimento de sementes de brócolos em leito de jorro e leito fluidizado**. Campinas: Faculdade de Engenharia Química, Universidade Estadual de Campinas, 2002. 150 p. Tese (Doutorado).

ALTAFF, S. A., HOAG, S. W.; AYRES, J. W. Beads compacts - I. Effect of compression on maintenance of polymer coat integrity in multi-layered bead formulations. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, vol. 24 (8), p. 737-746, 1998.

ARAI, N., HORI, I., HASATAMI, M.; SUGIYAMA, S. (1980). In: STRUMILLO, C. and KUDRA, T. *Drying: Principles, applications and design*. Gordon and Breach Science Publishers S.A., Poland, 448p, 1986.

ARAI, N.; SUGIYAMA, S. J.(1974). In: STRUMILLO, C.; KUDRA, T. *Drying: Principles, applications and design*. Gordon and Breach Science Publishers S.A., Poland, 448p, 1986.

ATAÍDE, CARLOS HENRIQUE. **Estudo do recobrimento de comprimidos em leitos de jorro e jorro-fluidizado**. Campinas: Faculdade de Engenharia Química, Universidade Estadual de Campinas, 1996. 188 p. Tese (Doutorado).

AULTON, M. E.; BANKS, M. Fluidized Bed Granulation – Factors influencing the quality of the product. *Pharmaceutical Technology*, v.2, p.24, 1981.

AYUB, GAMEL. **Desenvolvimento de processo de recobrimento de uréia com enxofre utilizando leito de jorro bidimensional**. Campinas: Faculdade de Engenharia Química, Universidade Estadual de Campinas, 1997. 173 p. Tese (Doutorado).

AYUB, GAMEL. **Recobrimento de comprimidos em leito de jorro bidimensional: Análise do crescimento e transferência de calor gás-partícula**. Campinas: Faculdade de Engenharia Química, Universidade Estadual de Campinas, 1993. 107 p. Dissertação (Mestrado).

BABU, S. P.; SHAH, B.; TALWALKER, A. Fluidization correlations for coal gasification materials – minimum fluidization velocity and fluidized bed expansion ratio, *AIChE Symposium Series*, 74 (176), pp.176-186, 1978.

BARROS NETO, B.; SCARMINIO, I. S.; BRUNS, R. E. **Como fazer experimentos: pesquisa e desenvolvimento na ciência e na indústria**. Editora da Unicamp, Campinas, 401p., 2001.

BECHER, R. D.; SCHLÜNDER, E-U., Wetting and drying process in fluidized bed granulation consequences on particle growth mechanism. *Proceedings of 10th International Drying Symposium*, Drying96, v.A, p. 85-92, 1996.

BECKERT, T. E., LEHMANN, K.; SCHMIDT, P. C. Compression of enteric-coated pellets to disintegrating tablets. *International Journal of Pharmaceutics*, vol. 143, p. 13-23, 1996.

CALDWELL, H. C.; ROSEN E. New air suspension apparatus for coating discrete solids. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 53(11), p.1387-1391, 1964.

CAPES, C. E. Particle size enlargement, in Hanbook of powder technolgy, vol. 1, Elsevier, Amsterdam, p. 28, 1980.

CHANG, R.; RUDNIC, E. M. The Effect of various polymeric coating systems on the dissolution and tableting properties of potassium chloride microcapsules. *International Journal of Pharmaceutics*, vol. 70, p. 261-270, 1991.

CHENG, X. X.; TURTON, R. The uniformity of particle coating occurring in fluidized beds. *AIChE Symposium Series*, vol. 90(301), p.142-151, 1994.

D'AMORE, M. DONSI, G.; MASSIMILLA, L. (1979). In: STRUMILLO, C. and KUDRA, T. *Drying: Principles, applications and design*. Gordon and Breach Science Publishers S.A., Poland, 448 p, 1986.

DAVIES, W. L.; GLOOR Jr, W. T. Batch production of pharmaceutical granulations in a fluidized bed I: effects of process variables on physical properties of final granulation. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 60(12), p.1869-1874, 1971.

DEWETTINCK, K.; DEROO, L.; MESSENS, W.; HUYGHEBAERT, A. agglomeration tendency during top-spray fluidized bed coating with gums. *Lebensm.-Wiss. u.-Technology*, Vol. 31, p.576-584, 1998.

DONIDA, MARTA WILK. **Recobrimento Polimérico de Uréia em Leito de Jorro Bidimensional**. Campinas: Faculdade de Engenharia Química, Universidade Estadual de Campinas, 2000. 102 p. Dissertação (Mestrado).

EUDRAGIT: The complete range of acrylic polymers for controlled release (Info 0/E). Röhm: Pharma Polymers [catálogo], 1999.

FREIRE, J. T.; OLIVEIRA, W. P. Aspectos tecnológicos dos processos de recobrimento de partículas, *Tópicos Especiais em Secagem*, vol. 1. Capítulo 7, p.253-293, São Carlos, 1992.

FREITAS, LUIS ALEXANDRE PEDRO DE. **Técnicas de estado suspenso aplicadas à farmácia: Fundamentos dos leitos de jorro.** Ribeirão Preto: Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, 2001. 161p. Tese (Livre Docência)

FUKUMORI, Y., ICHIKAWA, H., JONO, K., FUKUDA, T.; OSAKO, Y. Effect of additives on agglomeration in aqueous coating with hydroxypropyl cellulose. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, vol. 41(4), p.725-730, 1993.

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

GELDART, D.; ABRAHAMSEN, A.R. Fluidization of fine porous powders *AIChE*, 77(205), p.160, 1981

GELDART, D.; BAEYENS, J. The design of distributors for gas-fluidized beds. *Powder Technology*, vol. 42, p.67-78, 1985.

GRACE, J. R. Handbook of multiphase systems – Cap 8: Fluidization. Ed. Hetsroni, G., Hemisphere publishing corporation, New York, 1982.

GRACE, J. R., Hydrodynamics of gas fluidized beds, fluidized bed boilers: design and application, p.13-30, Pergamon Press, Canada, 1984.

ICHIKAWA, H., TOKUMITSU, H., JONO, K., FUKUDA, T., OSAKO, Y.; FUKUMORI, Y. Coating of pharmaceutical powders by fluidized bed process. VI. Microencapsulation using blend and composite latices of copoly (Ethyl acrylate-methyl methacrylate-2-hydroxysthyl methacrylate). *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, vol. 42(6), p.1308-1314, 1994.

ILEY, W. J. Effect of particle size and porosity on particle film coating. *Powder Technology*, v.65, p.441-445, 1991.

JONG, J. A. H. Tablet properties as a function of properties of granules made in a fluidized bed process. *Powder Technology*, vol.65, p.293-303, 1991.

KADAM, L. K. Granulation technology for bioproducts. CRC – Press, Boston, 336p., 1991.

KAGE, H., TAKAHASHI, T., YOSHIDA, T., OGURA, H.; MATSUNO, Y. Coating efficiency of seed particles in a fluidized bed by atomization of a powder suspension. *Powder Technology*, vol.86, p.243-250, 1996.

KLEINBACH, E.; RIEDE, Th. Coating of solids. *Chemical Engineering and Processing*, vol. 34, p.329-337, 1995.

KUCHARSKI, J.; KMIÉC, A. The effect of process parameters on mass distributions and the efficiency of tablets coatings in a spouted bed – *Drying'88*, vol. II, pp.27-31, 1988.

KUNII, D.; LEVENSPIEL, O. Fluidization Engineering, Segunda edição, John Wiley and Sons, Inc., New York, 1991.

LINK, K. C.; SCHLÜNDER, E-U. Fluidized Bed Spray Granulation and Film Coating – A new method for the investigation of the coating process on a single sphere. *Drying Technology*, v.15, n.6-8, p.1827-1843, 1997.

LITSTER, J. D.; SARWONO, R. Fluidized drum granulation: studies of agglomerate formation. *Powder Technology*, v.88, p. 165-172, 1996.

LOPEZ, MARCOS FABIAN BAEZA., **Sistemas de liberação controlada – estudo de recobrimento aquoso em formas sólidas, comprimidos e microgrânulos, com vistas à veiculação de fármacos de ação tuberculostática.** Dissertação de Mestrado, Faculdade de Ciências Farmacêuticas/USP, 164p. São Paulo, 1995.

LUCAS, A., ARNALDOS, J., CASAL, J.; PUIGJANER, L, High temperature incipient fluidization in mono and polydisperse systems, *Chemical Engineering Communication*, vol. 41, pp. 121 – 132, 1986.

MA, X.; KATO, K. Effect of interparticle adhesion forces on elutriation of fine powders from a fluidized bed of a binary particle mixture. *Powder Technology*, vol. 95, p.93-101, 1998.

MAA, Y.-F, NGUYEN, P.; HSU, C. C. Spray-coating of rhDNase on lactose: effect of system design, operational parameters and protein formulation. *International Journal of Pharmaceutics*, vol. 144, p. 47-59, 1996.

MAA, Y.-F; HSU, C. C. Feasibility of protein spray coating using a fluid-bed Würster processor. *Biotechnology and Bioengineering*, vol. 53(6), p. 560-566, 1997.

MARONGA, S. J.; WNUKOWSKI, P. Establishing temperature and humidity profiles in fluidized bed particulate coating. *Powder Technology*, vol. 94, p.181-185, 1997.

McCABE, W. L.; SMITH, J. C., Unit operations of chemical engineering, McGraw-Hill, Inc., New York, 1967.

McLAUGHLIN, L. J.; RHODES, M. J. Prediction of fluidized bed behaviour in the presence of liquid bridges. *Powder Technology*, vol. 114, pp.213-223, 2001.

MEDEIROS, MARIA DE FÁTIMA DANTAS. **Influência da composição química dos materiais no desempenho do processo de secagem de polpas de frutas em leite de jorro.** Campinas: Faculdade de Engenharia Química, Universidade Estadual de Campinas, 2001. 233p. Tese (Doutorado).

OLIVEIRA, WANDERLEY PEREIRA DE., **Recobrimento de partículas em leite de jorro.** São Carlos: Departamento de Engenharia Química, Universidade Federal de São Carlos, 1992. 97 p. Dissertação (Mestrado).

OWER, E.; PANKHURST, R. C. The measurement of air flow. 5th Edition, Pergamon Press, p.148-183, 1977.

PASSOS, M. L., MASSARANI, G., FREIRE, J. T.; MUJUMDAR, A. S. Drying of pastes in spouted beds of inert particles: design criteria and modeling. *Drying Technology*, v.15, n.2, p. 605-624, 1997.

PASSOS, M. L.; MASSARANI, G. Análise das forças coesivas inter-partículas em leitos fluidizados. Anais do XXVIII ENEMP, Teresópolis, p.141-148, 2000.

PASSOS, M.L.; MUJUMDAR, A.S. Effect of cohesive forces on fluidized and spouted beds of wet particles. *Powder Technology*, vol. 110, p.222-238, 2000.

PIETSCH, W. Handbook of powder science and technology – Cap 6: Size enlargement by agglomeration. Second edition, Ed. Fayed, E. F. and Otten, L., Chapman and Hall, New York, 1997.

PONT, V.; SALEH, K. ; STEINMETZ, D.; HÉMATI, M. Influence of the physicochemical properties on the growth of solid particles by granulation in fluidized bed. *Powder Technology* vol 120, pp.97 – 104, 2001.

PORTER, S. C.; HOGAN, J. E. Tablet film-coating. *Pharmaceutic International*, vol. 5, nº 5, p.122-127, 1984.

QUEIROZ FILHO, ANTÔNIO VILANOVA., **Análise de recobrimento de comprimidos em leito de jorro bidimensional para três posições de atomização de suspensão.** Campinas: Faculdade de Engenharia Química, Universidade Estadual de Campinas, 1997. 107 p. Dissertação (Mestrado).

RHODES C. T.; PORTER, S.C. Coating for controlled-release drug delivery systems. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, vol. 24 (12), p.1139-1154, 1998.

RHODES, M. J.; WANG, X. S.; NGUYEN, STEWART, P.; LIFFMAN, K. Use of discrete element method simulation in studying fluidization characteristics: influence of interparticle force. *Chemical Engineering Science*, vol.56, p.69-76, 2001.

RICHARDSON, J. F. Incipient fluidization and particulate systems. Fluidization – Ed. Davidson J. F. e Harrison, D., Academic Press, Londres, 1971.

ROBINSON, M. J., GRASS, G. M.; LANT, R. J. An apparatus and method for the coating of solid particles. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 57 (11), 1968.

ROCHA, S.C.S. Recobrimento de comprimidos, Tópicos Especiais em Secagem, vol. 1. Capítulo 8, p.295-330, São Carlos, 1992.

SAKAI, C. R.; ATAÍDE, C. H. Estudo experimental do recobrimento de esferas em leito fluidizado. *XIII Congresso Brasileiro de Engenharia Química – XIX Interamerican Congress of Chemical Engineering*, 2000. Em CD-ROM.

- SCHNEIDER, T.; BRIDGWATER, J. The stability of wet spouted beds. *Drying Technology*, v.11,n.2, p.277-301, 1993.
- SEVILLE, J. P. K.; CLIFT, R. The effect of thin liquid layers on fluidisation characteristics. *Powder Technology*, vol. 37, p117 – 129, 1984.
- SILVA, DANIELA PIRES DA. **Estudo do comportamento fluidodinâmico da celulose microcristalina em leito fluidizado**. Campinas: Faculdade de Engenharia Química, Universidade Estadual de Campinas, 2000. 110p. Dissertação (Mestrado).
- SINGESER, R. E.; LOWENTHAL, W. Enteric filmcoats by the air-suspension coating technique. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 50 (2), p.169-170, 1961.
- SMITH, P. G.; NIENOW, A. W. Particle growth mechanisms in fluidised bed granulation I. *Chemical Engineering Science*, vol. 38 (8), p.1223-1231, 1983.
- SPITZNER NETO, P. I.; FREIRE, J. T. Medida do grau de saturação de pasta em um leito de jorro. *Anais do XXVIII ENEMP*, Teresópolis, p.149-156, 2000.
- STRUMILLO, C.; KUDRA, T. *Drying: Principles, applications and design*. Gordon and Breach Science Publishers S.A., Poland, 448 p, 1986.
- TARANTO, OSVALDIR PEREIRA. **Estudo experimental da dinâmica em um leito de jorro bidimensional: Aplicação do recobrimento de comprimidos**. Campinas: Faculdade de Engenharia Química, Universidade Estadual de Campinas, 1992. 114 p. Dissertação (Mestrado).
- TSUTSUMI, A., NAKAMOTO, S., MINEO, T.; YOSHIDA, K. A novel fluidized-bed coating of fine particles by rapid expansion of supercritical fluid solutions. *Powder Technology*, vol. 85, p.275-278, 1995.
- TUERCK, P.A.; CHARKHUFF, E.D. (1960). In: SINGESER, R. E.; LOWENTHAL, W. Enteric filmcoats by the air-suspension coating technique. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 50 (2), p.169-170, 1961.
- USP XXIV – The United States Pharmacopeia. Diclofenac Sodium Delayed – Release Tablets, NF 19 Beta, pp. 1, 1997.
- VANECEK, V., NAJMR, S.; HALZAN, K. (1967). In: STRUMILLO, C. e KUDRA, T. *Drying: Principles, applications and design*. Gordon and Breach Science Publishers S.A., Poland, 448p, 1986.
- VERLOOP, J., DENIE, L.H.; HEERTJES, P.M. The residence time of solids in gas-fluidized beds, *Powder Technology*, vol. 2, 32-42, 1968.
- WATANO, S., ANDO, K., MIYANAMI, K., II, Y.; SASATANI, S. Preparation of core particles for aqueous film coating agitation fluidized bed. *Chemical Pharmaceutical Bulletin*, v.45, n.12, p.2039-2042, 1997.

WEN, C. H.; YU, Y.H. Generalized method for predicting the minimum fluidization velocity, *AIChE*, 12, p. 610, 1966.

WÜRSTER, D. E. Method of applying coatings to tablets or the like. U. S. Patent 2, 648, 609, 1953.

YEN, S.C.; LU, W-M.; SHUNG, S.C. Gas-solid heat transfer in a gas cyclone. *Journal of the Chinese Institute of Chemical Engineering*, v. 21, n° 9, p.197-206, 1990.

YUASA, H.; NAKANO, T.; KANAYA, Y. Suppression of agglomeration in fluidized bed coating I. Suppression of agglomeration by adding NaCl. *International Journal of Pharmaceutics*. Vol. 158, p.195-201, 1997.

YUASA, H.; NAKANO, T.; KANAYA, Y. Suppression of agglomeration in fluidized bed coating II. Measurement of mist size in a fluidized bed chamber and effect of sodium chloride addition on mist size. *International Journal of Pharmaceutics*. Vol. 178, p.1-10, 1999.