

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DE RIBEIRÃO PRETO

***High shear melt granulation* como alternativa de processo para
granulação de artesunato**

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas para obtenção do título de Doutor em Ciências.

Área de Concentração: Medicamentos e cosméticos

Orientado: Thiago Frances Guimarães

Orientador: Prof. Dr. Luís Alexandre Pedro de Freitas

Versão corrigida da Tese de Doutorado apresentada ao programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas em 07/10/2016. A versão original encontra-se disponível na Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – USP.

Ribeirão Preto
2016

AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.

Guimarães, Thiago Frances

High shear melt granulation como alternativa de processo para a granulação de artesunato. Ribeirão Preto, 2016.

122 p. : il. ; 30 cm

Tese de Doutorado, apresentada à Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto/USP. Área de concentração: Medicamentos e cosméticos.

Orientador: Freitas, Luís Alexandre P. de.

1. Artesunato. 2. Interação fármaco-excipientes. 3. Granulação. 4. Perfil de compressão

FOLHA DE APROVAÇÃO

Thiago Frances Guimarães

High shear melt granulation como alternativa de processo para a granulação de artesunato

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas para obtenção do Título de Doutor em Ciências

Área de Concentração: Medicamentos e Cosméticos

Orientador(a): Prof. Dr. Luís Alexandre Pedro de Freitas

Aprovado em: 07/10/2016

Banca Examinadora

Prof. Dr. Luís Alexandre Pedro de Freitas
Instituição: FCFRP – USP

Assinatura: _____

Prof. Dra. Beatriz Stringheti Ferreira Cury
Instituição: FCFAR – UNESP

Assinatura: _____

Prof. Dra. Mônica Lopes Aguiar
Instituição: DEQ – UFSCAR

Assinatura: _____

Prof. Dra. Renata Fonseca Vianna Lopez
Instituição: FCFRP – USP

Assinatura: _____

Prof. Dr. Osvaldo de Freitas
Instituição: FCFRP – USP

Assinatura: _____

Agradecimentos

Ao orientador e amigo Professor Luís Alexandre Pedro de Freitas por ter aceitado a orientação deste trabalho e pelos momentos de esclarecimentos e ensinamentos dentro e fora do laboratório. A ti, meu nobre, enorme gratidão!

À minha família, especialmente a minha esposa Débora e ao meu filho Heitor o sacrifício da espera e a paciência da jornada.

À Coordenação de Desenvolvimento Tecnológico – Farmanguinhos / Fiocruz o fornecimento de matérias-primas e a oportunidade de crescimento profissional concedendo a licença necessária para a execução e finalização do trabalho.

À amiga e companheira de trabalho Dra. Alessandra Lifitch Viçosa e aos companheiros do Laboratório de Farmacotécnica Experimental – Farmanguinhos / Fiocruz o incentivo e a ajuda na condução do trabalho.

Aos amigos e companheiros diários do Laboratório de Tecnologia Farmacêutica – Farmanguinhos / Fiocruz todos os momentos de discussões e auxílio no aprimoramento dos procedimentos realizados.

Aos amigos de bancada do Laboratório de Desenvolvimento Industrial Farmacêutico (LADIFARP): Anna Beatriz, Ana Rita, Cristiane, Cristina, Marcela, Simone e Tatiana os momentos de partilha, comemorações e conquistas.

A todos os professores da pós-graduação os ensinamentos transmitidos através das aulas e no desenvolvimento da veia de pesquisador.

A Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto a oportunidade de aprimoramento profissional, extensivo a todos os profissionais que nela trabalham e que auxiliaram nessa conquista.

E a todos que de uma forma ou de outra contribuíram para que eu escrevesse mais esse capítulo da minha biografia.

Muito obrigado!

“O sucesso nasce do querer, da determinação e persistência em se chegar a um objetivo. Mesmo não atingindo o alvo, quem busca e vence obstáculos, no mínimo fará coisas admiráveis.”

José de Alencar

RESUMO:

GUIMARÃES, T. F. *High-shear melt granulation como alternative de processo para a granulação de artesunato*. 2016. 121f. Tese (Doutorado). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo. Ribeirão Preto, 2016.

A modernização dos equipamentos de granulação por via úmida permitiu o desenvolvimento de diversas técnicas a partir do método tradicional. Dentre as técnicas desenvolvidas, a granulação por solidificação de materiais fundidos (GSMF) elimina o uso de solventes e diminui o tempo de processo. O presente trabalho teve por objetivo estudar o processo de granulação por solidificação de materiais fundidos usando um misturador/granulador do tipo *high-shear* (HSMG) e avaliar a influência das variáveis do processo nas características farmacotécnicas dos granulados e comprimidos obtidos. O artesunato foi escolhido para realização do estudo de granulação devido ao seu alto grau de cristalinidade e instabilidade química. Foi realizado um estudo de compatibilidade fármaco-excipiente usando técnicas de DSC, FTIR associada a técnicas estatísticas multivariadas (PCA e HCA) e cromatografia líquida de alta eficiência. Os parâmetros de HSMG estudados foram o tipo de diluente, a quantidade de PEG 6000 adicionada, o tempo de massificação, a velocidade do misturador e a velocidade do *chopper*, usando um planejamento experimental fatorial fracionário 2^{5-1} . Os granulados obtidos foram avaliados quanto a densidade, propriedades de fluxo e distribuição granulométrica. Os granulados de manitol apresentaram teor de umidade <1% e *span* de 1,690. Aqueles com lactose apresentaram teor de umidade > 2% e *span* de 2,814. A velocidade do misturador e do *chopper* não apresentaram efeitos significativos nas características dos granulados. O manitol foi escolhido como diluente para o artesunato que foi granulado com misturador a 100 rpm e *chopper* em 1000 rpm seguindo planejamento experimental fatorial completo 3^2 em duplicata para estudar variáveis de formulação: a razão artesunato/manitol e a quantidade de PEG 6000 adicionada. A quantidade PEG 6000 adicionada aos granulados contribuiu para o aumento da densidade (aparente e compactada) e do tamanho de partícula, e também para a diminuição da friabilidade, da formação de finos e do *span*. O perfil compressional dos granulados foi determinado graficamente através das curvas força-tempo e força-deslocamento. O tempo de desintegração dos comprimidos obtidos aumentou com a quantidade de artesunato na formulação enquanto a dureza diminuiu. O PEG 6000 aumentou a resistência mecânica e diminuiu o tempo de desintegração. Foram adicionados 2% de croscarmelose às amostras duplicadas e foi observado uma diminuição do tempo de desintegração dos comprimidos obtidos em 70% e o processo de compressão ficou mais uniforme sem alterar outras características do comprimido como resistência mecânica, trabalho útil, trabalho elástico e plasticidade da formulação.

Palavras-chave: artesunato; interação fármaco-excipiente; granulação; perfil de compressão.

ABSTRACT:

GUIMARÃES, T. F. *High-shear melt granulation as an alternative process of artesunate granulation*. 2016.121f. Tese (Doutorado). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo. Ribeirão Preto, 2016.

The modernization of the equipment for wet granulation has enabled the development of different techniques from the traditional method. Among the techniques developed, hot - melt granulation eliminates the use of solvents and reduces the process time. The present work aimed to study the process of granulation by solidification of molten materials using a high-shear mixer/granulator (HSMG) and evaluate the influence of process parameters on particle size distribution, flowability and tableting characteristics of material produced. The artesunate was chosen to carry out the granulation study due to its high degree of crystallinity and chemical instability. A drug-excipient compatibility study was performed by DSC, FTIR combined with multivariate statistical techniques (PCA and HCA) and high performance liquid chromatography. The HSMG parameters investigated were the type of diluent, the amount of PEG 6000 added, massification time, the mixer speed and chopper speed, using a fractional factorial experimental design 2^{5-1} . Density, flow properties and particle size distribution of the granules were evaluated. The granular mannitol showed moisture content $< 1\%$ and span of 1.690. Granular lactose showed moisture content $> 2\%$ and span of 2.814. The mixer and chopper speed did not show significant effects on granule characteristics. Mannitol was chosen as more suitable diluent for artesunate. HSMG was carried out with the mixer speed 100 rpm and chopper speed 1000 rpm according to a full factorial experimental design 3^2 in duplicate to study formulation variables: artesunate/mannitol proportion and the amount of PEG 6000 added. The amount of PEG 6000 added contributed to increase the granules density (bulk and tapped), mean particle size and also to reduce friability, formation of fine particles and span. The granules compressional profile was determined graphically through force-time and force-displacement plots showing differences in work of compaction, compression and elastic recovery. The disintegration time of tablets obtained increased with the amount of artesunate in formulation while the tensile strength decreased. The amount of PEG 6000 increased hardness and decreased disintegration time. To the duplicate samples were added 2% of croscarmellose and a decrease of 70% in disintegration time of tablets was noted and also compression process become more uniform without changing other tablet features as mechanical resistance, compaction, elastic recovery and formulation plasticity.

Keywords: artesunate; drug-excipient compatibility; melt-granulation process; compressional profile.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1: NÚMERO DE ARTIGOS PUBLICADOS ANUALMENTE SOBRE GSMF NA ÁREA FARMACÊUTICA NA BASE DE DADOS SCOPUS® (FONTE: WWW.SCOPUS.COM).....	6
FIGURA 2: NÚMERO DE ARTIGOS PUBLICADOS ANUALMENTE SOBRE GSMF NA ÁREA FARMACÊUTICA NA BASE DE DADOS WEB OF SCIENCE™ (FONTE: WWW.WEBOFKNOWLEDGE.COM).....	7
FIGURA 3: NÚMERO DE PUBLICAÇÕES NA BASE SCOPUS® POR PAÍS DE ORIGEM DE SEUS AUTORES (FONTE: WWW.SCOPUS.COM).....	7
FIGURA 4: IMAGENS DO GRANULADOR <i>HIGH-SHEAR</i> DIOSNA MODELO P 1/6 DE 4L. A) VISTA FRONTAL DO EQUIPAMENTO; B) VISTA SUPERIOR DO TANQUE DO EQUIPAMENTO; C) MISTURADOR DE TRÊS LÂMINAS E <i>CHOPPER</i> COM FORMATO DE “U”. (FONTE: ACERVO PESSOAL).....	10
FIGURA 5: MECANISMO DE FORMAÇÃO DOS AGLOMERADOS: A) DISTRIBUIÇÃO; B) IMERSÃO. FONTE: ADAPTADO DE (SCHÆFER; MATHIESEN, 1996c).....	11
FIGURA 6: DIFERENÇA ENTRE MANITOL E SORBITOL. FONTE: HTTPS://PUBCHEM.NCBI.NLM.NIH.GOV/	15
FIGURA 7: ESTRUTURA QUÍMICA DA LACTOSE ANIDRA. FONTE: ADAPTADO DE (ROWE; SHESKEY; WELLER, 2009b).....	17
FIGURA 8: ESTRUTURA QUÍMICA DO ART E DE SEU PRINCIPAL PRODUTO DE DEGRADAÇÃO. (FONTE: ACERVO PESSOAL).....	18
FIGURA 9: FOTOMICROGRAFIAS DO ART COM ACELERAÇÃO DE 15V E AUMENTO DE 100X E 400X.	42
FIGURA 10: FOTOMICROGRAFIAS DE PARTÍCULAS DE LACTOSE ANIDRA, 15V DE ACELERAÇÃO E AUMENTOS DE 200X E 650X.....	44
FIGURA 11: FOTOMICROGRAFIAS DE PARTÍCULAS DE MAN, 15V DE ACELERAÇÃO E AUMENTOS DE 150X E 500X.	45
FIGURA 12: REPRESENTAÇÃO DA DISTRIBUIÇÃO GRANULOMÉTRICA DA LAC	46
FIGURA 13: REPRESENTAÇÃO DA DISTRIBUIÇÃO GRANULOMÉTRICA DO MAN.....	46
FIGURA 14: CURVAS DE DSC DO ART, DA LAC E DA MISTURA BINÁRIA 1:1; PONTO ZERO E APÓS 30 DIAS DE EXPOSIÇÃO EM CÂMARA CLIMÁTICA 40 °C/75% U.R.	51
FIGURA 15: CURVAS DE DSC DO ART, DO MAN E DA MISTURA BINÁRIA 1:1; PONTO ZERO E APÓS 30 DIAS DE EXPOSIÇÃO EM CÂMARA CLIMÁTICA 40 °C/75% U.R.	52
FIGURA 16: CURVAS DE DSC DO ART, DO PEG 6000 E DA MISTURA BINÁRIA 1:1; PONTO ZERO E APÓS 30 DIAS DE EXPOSIÇÃO EM CÂMARA CLIMÁTICA 40 °C/75% U.R.	53

FIGURA 17: CURVAS DE DSC DO ART, DA CROS E DA MISTURA BINÁRIA 1:1; PONTO ZERO E APÓS 30 DIAS DE EXPOSIÇÃO EM CÂMARA CLIMÁTICA 40 °C/75% U.R.....	54
FIGURA 18: CROMATOGRAMA DO PADRÃO INTERNO DE DHA EM AMOSTRA DO PADRÃO DE ART.....	56
FIGURA 19: ANÁLISE DA FORMAÇÃO DE DHA NA AMOSTRA DE ART. A) AMOSTRA EM T ₀ ; B) AMOSTRA EM T ₃₀	57
FIGURA 20: ESTRUTURAS QUÍMICAS DAS FORMAS α -DHA E β -DHA. (FONTE: HAYNES, 2006).....	58
FIGURA 21: COMPARAÇÃO DOS ESPECTROS DE INFRAVERMELHO DO ART E DHA.....	59
FIGURA 22: ESPECTROS DE INFRAVERMELHO DO ART ANTES (T ₀) E DEPOIS (T ₃₀) DA EXPOSIÇÃO NA CÂMARA CLIMÁTICA.....	60
FIGURA 23: ESPECTROS DE INFRAVERMELHO DAS MISTURAS BINÁRIAS DE ART.....	62
FIGURA 24: AUTOVALORES CALCULADOS PARA CADA COMPONENTE PRINCIPAL NA ANÁLISE DE PCA.....	63
FIGURA 25: SCORE PLOT DOS ESPECTROS PROCESSADOS.....	64
FIGURA 26: SCORE PLOT DOS ESPECTROS PROCESSADOS. AMOSTRAS AGRUPADAS POR CLASSES: (E) EXCIPIENTES; (P) PADRÃO; (F) FÁRMACO; (M) MISTURAS BINÁRIAS.	64
FIGURA 27: DENDOGRAMA RESULTANTE DA HCA DOS ESPECTROS DE INFRAVERMELHO DO ART, DOS EXCIPIENTES E DAS MISTURAS BINÁRIAS.....	65
FIGURA 28: GRÁFICO DE PARETO DA ANÁLISE DE UMIDADE DOS GRANULADOS DE MAN E DE LAC. $P < 0,1$	68
FIGURA 29: VARIAÇÃO DA UMIDADE EM FUNÇÃO DO TIPO DE DILUENTE.....	69
FIGURA 30: VARIAÇÃO DAS DENSIDADES APARENTE E COMPACTADA DOS GRANULADOS DE MANITOL E LACTOSE.....	70
FIGURA 31: GRÁFICO DE PARETO DA ANÁLISE DAS DENSIDADES APARENTE (A) E COMPACTADA (B). $P < 0,1$	71
FIGURA 32: GRÁFICO DE PARETO DA ANÁLISE DO ÂNGULO DE REPOUSO DOS GRANULADOS. $P < 0,1$	72
FIGURA 33: GRÁFICOS DE PARETO DAS ANÁLISES DE DISTRIBUIÇÃO GRANULOMÉTRICA: A) TAMANHO MÉDIO DE PARTÍCULA (D ₅₀); B) PORCENTAGEM DE FINOS; C) SPAN. $P < 0,173$	
FIGURA 34: SUPERFÍCIE DE RESPOSTA DA VARIAÇÃO DE DENSIDADE APARENTE (A) E COMPACTADA (B) EM FUNÇÃO DA QUANTIDADE DE PEG 6000 ADICIONADA.....	77
FIGURA 35: SUPERFÍCIE DE RESPOSTA DA VARIAÇÃO DE D ₅₀ (A) E SPAN (B) EM RELAÇÃO À QUANTIDADE DE PEG 6000 ADICIONADA.....	78

FIGURA 36: SUPERFÍCIE DE RESPOSTA DA VARIAÇÃO DA QUANTIDADE DE FINOS FORMADA (A) E FRIABILIDADE (B) EM RELAÇÃO À QUANTIDADE DE PEG 6000 ADICIONADA.	79
FIGURA 37: REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DA CURVA FORÇA-DESLOCAMENTO DO PUNÇÃO SUPERIOR. FONTE: ADAPTADO DE (HOAG; DAVE; MOOLCHANDANI, 2008).	80
FIGURA 38: CURVA FORÇA-TEMPO DO EXPERIMENTO Nº 5 (A) E DO EXPERIMENTO EM DUPLICATA (B).	81
FIGURA 39: CURVA FORÇA-DESLOCAMENTO DO PUNÇÃO SUPERIOR REFERENTE AO EXPERIMENTO Nº 5 (A) E DO EXPERIMENTO EM DUPLICATA (B).	82
FIGURA 40: GRÁFICO DE PARETO DOS EFEITOS PARA TRABALHO ÚTIL (A) E TRABALHO ELÁSTICO (B). $P < 0,1$	84
FIGURA 41: GRÁFICOS DE PARETO PARA ANÁLISE DOS EFEITOS SIGNIFICATIVOS PARA FORÇA DE EJEÇÃO (A) E PLASTICIDADE (B). $P < 0,1$	85
FIGURA 42: GRÁFICOS DE PARETO DOS EFEITOS SIGNIFICATIVOS PARA FORÇA TÊNซิล (A) E TEMPO DE DESINTEGRAÇÃO (B) DOS COMPRIMIDOS OBTIDOS. $P < 0,1$	85
FIGURA 43: SUPERFÍCIE DE RESPOSTA MOSTRANDO A VARIAÇÃO DAS RESPOSTAS DO ENSAIO DE COMPRESSÃO EM FUNÇÃO DAS VARIÁVEIS ESTUDADAS: A – FORÇA DE EJEÇÃO; B – FORÇA TÊNซิล; C – TEMPO DE DESINTEGRAÇÃO.	87
FIGURA 44: PERFIL COMPRESSIONAL DO EXPERIMENTO Nº 5 APÓS A ADIÇÃO DE 2% DE CROSCARMELOSE.	89

LISTA DE TABELAS

TABELA 1: LIMITES DE DETECÇÃO E DE QUANTIFICAÇÃO DO MÉTODO CROMATOGRÁFICO UTILIZADO PARA ANÁLISE DE DHA.....	30
TABELA 2: VARIÁVEIS ESTUDADAS E SEUS NÍVEIS CODIFICADOS E NÃO-CODIFICADOS.	33
TABELA 3: DESENHO EXPERIMENTAL FATORIAL FRACIONÁRIO 2^{5-1} COM REPETIÇÕES NO PONTO CENTRAL	33
TABELA 4: VARIÁVEIS ESTUDADAS E SEUS NÍVEIS CODIFICADOS E NÃO-CODIFICADOS.	34
TABELA 5: DELINEAMENTO FATORIAL COMPLETO 3^2 EM DUPLICATA.	34
TABELA 6: CRITÉRIOS PARA AVALIAÇÃO DAS PROPRIEDADES DE FLUXO DE PÓ	36
TABELA 7: RESULTADOS DA ANÁLISE DE DISTRIBUIÇÃO GRANULOMÉTRICA DO ART.....	41
TABELA 8: RESULTADOS COMPARATIVOS DE DISTRIBUIÇÃO GRANULOMÉTRICA DO MAN E DA LAC.	43
TABELA 9: ANÁLISE COMPARATIVA DAS PROPRIEDADES DE FLUXO DO MAN E DA LAC.	47
TABELA 10: VALORES DE ENTALPIA DE FUSÃO DO ART NAS MISTURAS BINÁRIAS.....	50
TABELA 11: RESULTADOS DAS ANÁLISES DE DHA NAS MISTURAS BINÁRIAS DE ART.	58
TABELA 12: PROPRIEDADES FÍSICAS DOS GRANULADOS OBTIDOS NO PLANEJAMENTO FATORIAL FRACIONADO 2^{5-1} COM REPLICATAS NO PONTO CENTRAL	68
TABELA 13: CARACTERÍSTICAS DOS GRANULADOS OBTIDOS NO PRIMEIRO BLOCO DO DESENHO EXPERIMENTAL 3^2	75
TABELA 14: CARACTERÍSTICAS DOS GRANULADOS PRODUZIDOS EM DUPLICATA DO DESENHO EXPERIMENTAL 3^2	75
TABELA 15: RESULTADO DA ANÁLISE DE ANOVA DAS CARACTERÍSTICAS DOS GRANULADOS OBTIDOS COM ART NO PLANEJAMENTO 3^2 . $P < 0,1$	76
TABELA 16: VALORES MÉDIOS (N = 10) DOS PARÂMETROS DE COMPRESSÃO DOS GRANULADOS DE ART.....	83
TABELA 17: RESULTADOS DAS ANÁLISES DOS COMPRIMIDOS OBTIDOS NO ENSAIO DE COMPRESSÃO	84
TABELA 18: RESULTADOS DOS ENSAIOS DE COMPRESSÃO DOS COMPRIMIDOS CONTENDO 2% DE CROS.	88

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

FIOCRUZ – Fundação Oswaldo Cruz

ART – artesanato

DHA - dihidroartemisina

MAN – manitol

LAC – lactose anidra

CROS – croscarmelose

PEG 6000 – polietilenoglicol 6000

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

ICH – International Conference on Harmonization of Technical Requirements for
Registration of Pharmaceuticals for Human Use

RDC – Resolução da Diretoria Colegiada

BCS – Biopharmaceutical Classification System

GSMF – granulação por solidificação de materiais fundidos

HSMG – *high-shear melt granulation*

DSC – calorimetria exploratória diferencial

FTIR – espectroscopia de infravermelho por transformada de Fourier

CLAE – cromatografia líquida de alta eficiência

PCA – análise de componentes principais

HCA – análise hierárquica de *cluster*

SQR – substância química de referência

BSE – Encefalopatia Espongiforme Bovina

SUMÁRIO

RESUMO:	I
ABSTRACT:	II
LISTA DE FIGURAS	III
LISTA DE TABELAS	VI
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	VII
1 INTRODUÇÃO	2
2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	6
2.1 GRANULAÇÃO POR SOLIDIFICAÇÃO DE MATERIAIS FUNDIDOS (<i>MELT GRANULATION</i>).....	6
2.2 GRANULAÇÃO POR SOLIDIFICAÇÃO DE MATERIAIS FUNDIDOS EM MISTURADORES DO TIPO <i>HIGH-SHEAR</i> (HSMG).	9
2.3 OS AGLUTINANTES.....	13
2.3.1 <i>O uso do polietilenoglicol como aglutinante</i>	13
2.4 MANITOL	15
2.5 LACTOSE.....	16
2.6 ARTESUNATO	18
2.7 ESTUDOS DE COMPATIBILIDADE FÁRMACO-EXCIPIENTE	19
2.8 ANÁLISE DE COMPONENTES PRINCIPAIS (PCA) E ANÁLISE HIERÁRQUICA DE CLUSTER (HCA).	21
3 OBJETIVOS	25
3.1 OBJETIVO GERAL	25
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	25
4 MATERIAIS E MÉTODOS	27
4.1 MATERIAIS	27
4.2 MÉTODOS	27
4.2.1 <i>Microscopia Eletrônica de Varredura</i>	27
4.2.2 <i>Avaliação da distribuição granulométrica dos materiais de partida</i>	27
4.3 ESTUDO DE COMPATIBILIDADE FÁRMACO - EXCIPIENTE.....	28
4.3.1 <i>Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)</i>	28
4.3.2 <i>Espectroscopia na região do infravermelho</i>	28
4.3.3 <i>Análise de componentes principais (PCA) e análise hierárquica de cluster (HCA)</i>	29

4.3.4	<i>Cromatografia Líquida de Alta Eficiência</i>	29
4.3.4.1	Condições cromatográficas para análise de teor.....	30
4.3.4.2	Condições cromatográficas para análise de substâncias relacionadas	30
4.3.4.3	Solução padrão de artesunato	31
4.3.4.4	Solução padrão de dihidroartemisina	31
4.4	ESTUDO DAS CONDIÇÕES DE GRANULAÇÃO	32
4.4.1	<i>Testes preliminares de granulação</i>	32
4.4.2	<i>Screening das variáveis do processo de granulação</i>	32
4.5	GRANULAÇÃO DO ARTESUNATO	34
4.5.1	<i>Tamanho de partícula e distribuição granulométrica</i>	35
4.5.2	<i>Densidade aparente e compactada:</i>	35
4.5.3	<i>Ângulo de repouso</i>	36
4.5.4	<i>Umidade</i>	37
4.5.5	<i>Friabilidade do granulado</i>	37
4.6	PROCESSO DE COMPRESSÃO DOS GRANULADOS	37
4.6.1	<i>Dureza</i>	38
4.6.2	<i>Tempo de desintegração:</i>	38
4.6.3	<i>Perfil compressional</i>	39
4.6.4	<i>Estudo do efeito do desintegrante</i>	39
5	RESULTADOS E DISCUSSÕES	41
5.1	CARACTERIZAÇÃO DOS MATERIAIS	41
5.2	COMPATIBILIDADE FÁRMACO-EXCIPIENTE	48
5.2.1	<i>Calorimetria exploratória diferencial</i>	48
5.2.2	<i>Cromatografia líquida de alta eficiência</i>	55
5.2.3	<i>Espectroscopia no infravermelho</i>	59
5.2.4	<i>Análise de componentes principais (PCA)</i>	63
5.3	GRANULAÇÃO POR SOLIDIFICAÇÃO DE MATERIAIS FUNDIDOS EM MISTURADORES TIPO HIGH-SHEAR (HSMG).....	66
5.3.1	<i>Teste de granulação dos materiais</i>	66
5.3.2	<i>Screening das variáveis de processo</i>	67
5.3.3	<i>Granulação do artesunato</i>	74
5.4	DETERMINAÇÃO DO PERFIL COMPRESSIONAL DOS GRANULADOS	80
5.5	EFEITO DA ADIÇÃO DO DESINTEGRANTE.....	87
6	CONCLUSÃO	91
7	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	94

Introdução

1 INTRODUÇÃO

O processo de granulação pode ser definido como qualquer processo que transforme pequenas partículas de pó em aglomerados maiores e permanentes nas quais as partículas menores ainda possam ser identificadas (KRISTENSEN; SCHAEFER, 1987; GREEN; PERRY, 2008). Este conceito é bastante apropriado para a granulação farmacêutica onde a rápida desagregação dos granulados maximiza a área superficial disponível, ajudando na dissolução de fármacos (PARIKH, 2005).

A granulação tem por objetivo formar agregados sólidos, com porosidade variada e com resistência suficiente para permitir as diversas manipulações, a partir de partículas de pós cristalinos ou amorfos (COUTO; GONZÁLEZ ORTEGA; PETROVICK, 2000; PRISTA *et al.*, 2002). Normalmente esses granulados são produtos intermediários para a fabricação de cápsulas, comprimidos ou suspensões.

A granulação é um exemplo de *design* de partícula e as propriedades das partículas adquiridas depois do processo de granulação dependem do tamanho de partícula do fármaco e dos excipientes, do tipo, concentração e volume do aglutinante, do tempo de granulação, do tipo de equipamento de granulação, do processo de secagem dos grânulos, do tipo da malha usada para calibração, entre outros fatores (PARIKH, 2005).

Os grânulos são produzidos com as seguintes finalidades:

- Melhorar a uniformidade de conteúdo do fármaco no produto final;
- Aumentar a densidade da mistura de pós de modo a ocupar um menor volume por unidade de peso facilitando o armazenamento e transporte;
- Melhorar as propriedades de fluxo e compactação da mistura, diminuindo a variabilidade de peso e dose na fase de compressão de comprimidos e enchimento de cápsulas;
- Prevenir a segregação dos constituintes da mistura, pois os grânulos têm distribuição granulométrica e densidade uniformes;
- Reduzir o risco de formação de poeira tóxica, formada durante a manipulação dos pós;
- Aumentar a estabilidade física e química dos constituintes da mistura, pois a área superficial é menor quando comparada ao mesmo volume de pó, ficando

menos susceptível às condições do ambiente (COUTO; GONZÁLEZ ORTEGA; PETROVICK, 2000; AULTON, 2005).

O granulado ideal deve apresentar formas regulares para o melhoramento das características de fluxo; distribuição granulométrica estreita para garantir a uniformidade de conteúdo; menos que 10% de pós finos, suficientes para preencher espaços vazios entre grânulos e melhorar as características de compressão e compactação; boa resistência mecânica para evitar a formação de finos ou poeira durante as demais fases de manipulação; solubilidade em água ou fluidos biológicos (COUTO; GONZÁLEZ ORTEGA; PETROVICK, 2000).

As técnicas de granulação podem ser divididas em dois grandes grupos: granulação por via seca e granulação por via úmida. A granulação por via seca ocorre por compactação dos constituintes da mistura por máquinas compactadoras (compressoras ou compactadores de rolos), seguido por um processo de moagem e calibração. Essa técnica é utilizada para fármacos sensíveis à umidade e/ou ao calor (LACHMAN; LIEBERMAN; KANIG, 2001).

A técnica de granulação por via seca mais utilizada é a compactação de rolos combinada com uma moagem branda para obtenção dos grânulos. Usualmente, o material a ser compactado consiste numa mistura de um fármaco de baixa compressibilidade com um excipiente compressível, a fim de se obter uma fita com resistência mecânica suficiente para gerar grânulos com boa característica de fluidez (SANDLER; LAMMENS, 2011).

A granulação por via úmida é o método mais utilizado na indústria farmacêutica (FAURE; YORK; ROWE, 2001; AGRAWAL; NAVEEN, 2011). Nesta técnica a granulação ocorre pela ligação dos pós a um material aglutinante, que pode ser uma solução, suspensão ou mesmo material fundido (LACHMAN; LIEBERMAN; KANIG, 2001; KASTNER *et al.*, 2013). A mistura de pós é acondicionada dentro de um recipiente de mistura que pode ser uma bateadeira planetária, um malaxador, um misturador *high-shear* ou um leito fluidizado. O líquido (puro ou contendo o agente aglutinante) é adicionado sobre a mistura de pós para se iniciar o processo de aglomeração. Em seguida a massa úmida formada é forçada a passar por um tamis, produzindo os grânulos úmidos. Esses grânulos passam por uma etapa de secagem e os aglomerados secos são finalmente calibrados (AULTON, 2005; KASTNER *et al.*, 2013).

O interesse em pesquisa básica no processo de granulação por via úmida tem aumentado por conta da modernização dos equipamentos de granulação. Diversas técnicas foram desenvolvidas a partir do método tradicional, dependendo principalmente do equipamento utilizado, mas todos seguem o mesmo princípio geral de agregação inicial das partículas com o uso de um aglutinante na forma líquida (KRISTENSEN; SCHAEFER, 1987; AULTON, 2005).

Dentre as técnicas desenvolvidas, a granulação por solidificação de materiais fundidos (GSMF), ou simplesmente *melt granulation*, vem se destacando por eliminar o uso de solventes (orgânicos ou aquosos) do processo de granulação e, conseqüentemente, a etapa de secagem (ANDREWS, 2007; SHANMUGAM, 2015).

Este trabalho teve por finalidade o desenvolvimento de “know-how” para produção de granulados pelo processo de solidificação de materiais fundidos em granuladores do tipo *high-shear*. Nenhuma adaptação do equipamento foi necessária para operar com materiais aquecidos ou fundidos.

O polietilenoglicol de peso molecular 6.000 foi usado como aglutinante no processo de granulação de dois diluentes de grande interesse farmacêutico, o manitol e a lactose. Foi também utilizado artesunato, um fármaco pouco solúvel e de classe II do SCB.

Foram realizados testes de pré-formulação com os componentes da formulação afim de prever possíveis interações entre fármaco e excipientes comparando os resultados dos componentes isolados e das misturas físicas e escolher o diluente mais compatível com o artesunato.

Para o estudo da granulação, foi aplicado um planejamento fatorial fracionado, variando diferentes condições do processo visando a avaliação da influência destes nas propriedades farmacotécnicas dos grânulos obtidos. Uma vez determinada as condições de processo, um segundo planejamento fatorial completo foi desenvolvido par estudar as variações da formulação usando o diluente escolhido, o artesunato e o aglutinante fundido.

A partir do estudo da formulação, os granulados obtidos foram submetidos a um processo de compressão, para determinação do perfil compressional destes granulados e avaliação da formação dos comprimidos.

Revisão bibliográfica

2 Revisão Bibliográfica

2.1 Granulação por Solidificação de Materiais Fundidos (*melt granulation*)

O conceito de usar uma substância fundida como aglutinante ao invés dos líquidos convencionais, em processo de granulação no ramo farmacêutico, apareceu em alguns artigos no final da década de 70 e início da década de 80 (MCTAGGART *et al.*, 1984; WONG; CHEONG; HENG, 2005), mas os estudos acerca do tema começaram a se destacar mais de uma década depois. As figuras 1 e 2 mostram a análise dos resultados de busca nas bases de dados Scopus[®] e Web of Science[™] dos artigos publicados na área farmacêutica usando como palavra-chave o termo "melt-granulation". A figura 3 apresenta os dez países que mais publicaram artigos e *reviews* sobre GSMF em periódicos indexados na base Scopus[®]. Pesquisadores indianos foram os que mais publicaram artigos e *reviews* sobre o tema, seguidos pelos americanos e japoneses.

Figura 1: Número de artigos publicados anualmente sobre GSMF na área farmacêutica na base de dados Scopus[®] (Fonte: www.scopus.com).

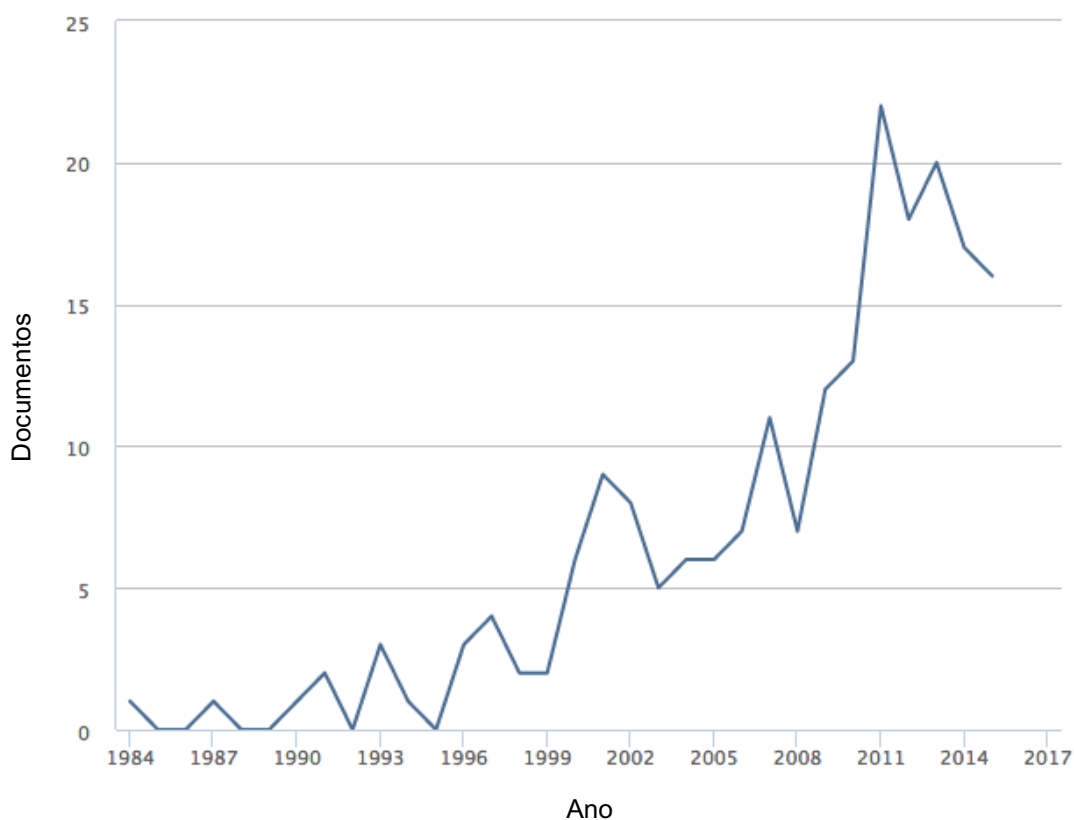


Figura 2: Número de artigos publicados anualmente sobre GSMF na área farmacêutica na base de dados Web of Science™ (Fonte: www.webofknowledge.com).

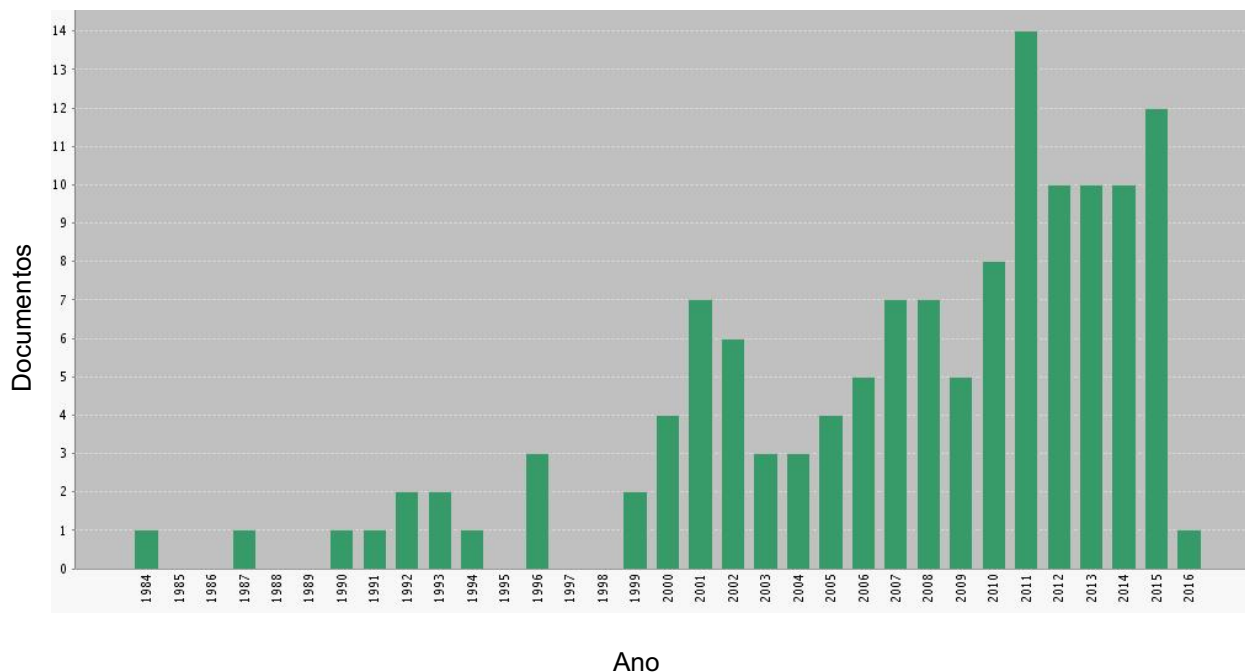
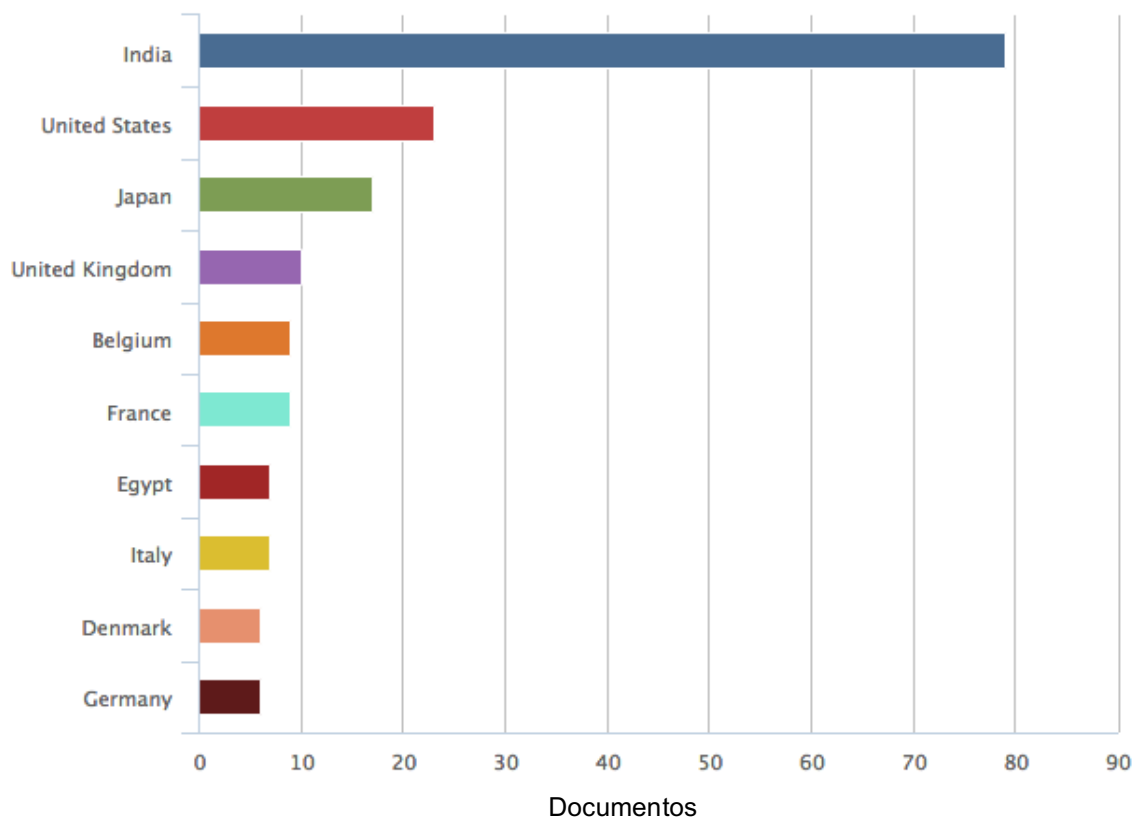


Figura 3: Número de publicações na base Scopus® por país de origem de seus autores (Fonte: www.scopus.com).



O processo de GSMF consiste na adição de um agente aglutinante que funde em uma faixa de temperatura entre 50 – 90 °C. O processo se completa pelo resfriamento do material granulado e solidificação do aglutinante (SCHÆFER; HOLM; KRISTENSEN, 1990; BORINI, 2007; KOWALSKI *et al.*, 2009).

A GSMF apresenta diversas vantagens quando comparada ao processo convencional de granulação por via úmida:

- Não utiliza água ou qualquer outro solvente orgânico, melhorando a estabilidade de fármacos sensíveis à umidade;
- Elimina a necessidade da etapa de secagem do granulado obtido, economizando tempo e energia no processo produtivo;
- Produz grânulos mais densos e menos friáveis por não existir uma fase líquida a ser removida na etapa de secagem, que pode produzir grânulos porosos e mais friáveis;
- Solventes orgânicos não são mais largamente utilizados na indústria farmacêutica por razões de toxicidade e inflamabilidade. O processo de GSMF se apresenta com alternativa quando o uso desses solventes se fizer necessário;
- É simples, rápido e pode ser concluído em apenas um equipamento (*single-pot process*) evitando problemas inerentes a transferência do material como: contaminação do produto, formação de poeira tóxica e perda de material nos equipamentos.

A grande desvantagem do processo é que a necessidade de temperaturas relativamente elevadas pode levar a degradação de fármacos ou mesmo favorecer reações de oxidação, limitando o processamento de substâncias termolábeis (SCHÆFER; HOLM; KRISTENSEN, 1990; WALKER *et al.*, 2005; WONG; CHEONG; HENG, 2005; WALKER *et al.*, 2007; KUKEC *et al.*, 2012)

O processo de GSMF pode variar em função da forma de adição do granulante:

- Granulação *in situ*: o agente aglutinante é adicionado à mistura de fármaco e excipientes na forma sólida. Toda a mistura é aquecida durante o processo de homogeneização acima do ponto de fusão do aglutinante, para que este comece a se comportar como um líquido e forme as pontes de ligação entre as partículas sólidas, iniciando a formação dos agregados.

- Procedimento *spray-on*: Dessa forma o aglutinante é fundido previamente e só então é aspergido sobre o leito de pós sob homogeneização.

Ambas as técnicas podem ser desenvolvidas tanto em equipamento de leito fluidizado quanto em misturadores de alta velocidade (*high-shear*) (BORINI, 2007).

Passerini e colaboradores, 2010, publicaram um comparativo da técnica de granulação *in situ*, realizada em leito fluidizado e misturador *high-shear*. A diferença do equipamento influenciou a distribuição granulométrica e a morfologia dos grânulos obtidos, sem, entretanto, alterar suas propriedades biofarmacêuticas (PASSERINI *et al.*, 2010).

Por sua vez, Kukec e colaboradores, 2012, publicaram um estudo comparativo das técnicas de granulação *in situ* e *spray-on* realizadas em leito fluidizado e misturadores *high-shear*. Mostraram que o uso de um aglutinante hidrofílico melhora a taxa de dissolução de um fármaco pouco solúvel em água. A aplicação do granulante pelo método *spray-on* apresentou uma taxa de dissolução melhor que a granulação *in situ*. O tipo de equipamento (leito fluidizado ou misturador *high-shear*) não afetou o perfil de dissolução dos fármacos granulados desde que obtidos com distribuição granulométrica semelhantes (KUKEC *et al.*, 2012).

Apesar de um leito fluidizado controlar bem a temperatura de aquecimento do material, as altas forças de cisalhamento provocadas pela rotação do misturador (*impeller*) em um misturador *high-shear* torna este equipamento apropriado para o processo de GSMF. Essa força de cisalhamento facilita a obtenção de uma distribuição mais uniforme do aglutinante fundido (SCHÆFER, 2001).

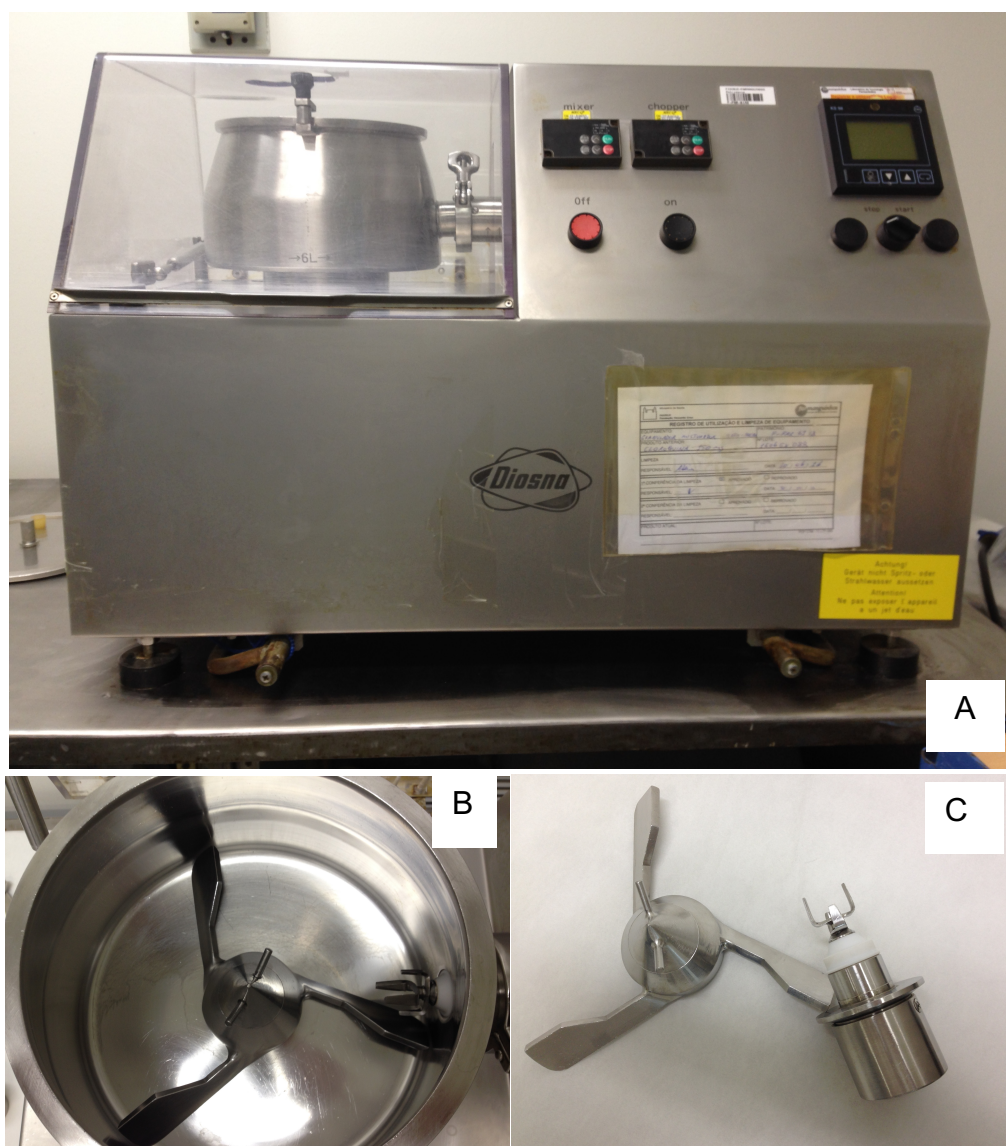
2.2 Granulação por Solidificação de Materiais Fundidos em misturadores do tipo *high-shear* (HSMG).

Misturadores do tipo *high-shear* tem sido amplamente utilizados para processos de granulação desde o início da década de 80 e apesar dos diferentes equipamentos e técnicas existentes, a granulação em misturadores *high-shear* ainda é a mais utilizada (GOKHALE; SUN; SHUKLA, 2005).

A maioria dos granuladores do tipo *high-shear* consiste em um tanque, um misturador de três lâminas e um *chopper* auxiliar. A forma do tanque de mistura pode ser cilíndrica ou cônica. Esse tanque pode ser simples ou duplo-encamisado

para aquecimento ou resfriamento do material a ser granulado, pela circulação de líquido quente ou frio ou vapor no interior da dupla-camisa. Um rotor movimentado mistura o pó seco e espalha o líquido de granulação quando adicionado. O misturador normalmente gira a uma velocidade que varia de 100 a 500 rpm, mas pode ser maior dependendo do modelo e do fabricante. A função do *chopper* é quebrar a massa da mistura umedecida e reduzir o tamanho dos grânulos. A velocidade de rotação do *chopper* pode variar de 1000 a 3000 rpm (GOKHALE; SUN; SHUKLA, 2005). Essas partes do equipamento estão ilustradas na figura 4.

Figura 4: Imagens do granulador *high-shear* Diosna modelo P 1/6 de 4L. A) vista frontal do equipamento; B) Vista superior do tanque do equipamento; C) misturador de três lâminas e *chopper* com formato de “U”. (Fonte: acervo pessoal)

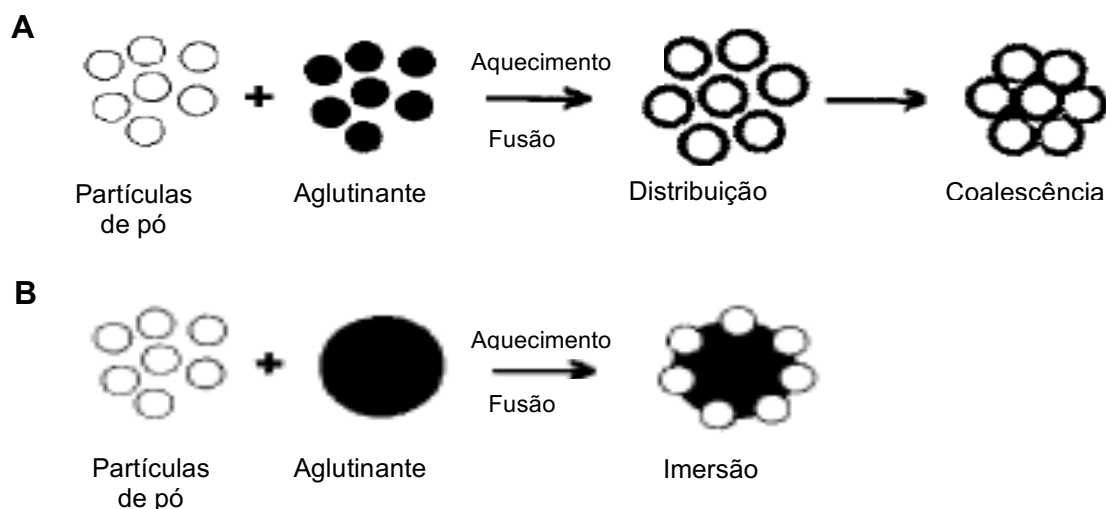


O processo de HSMG é certamente afetado pelas variações do material de partida e por diversas variáveis de processo. As influências dessas variáveis sobre as características granulométricas do produto final, usando tanto aglutinantes hidrofílicos quanto hidrofóbicos, tem sido alvo de pesquisa de diversos autores, muitas vezes com o auxílio de desenhos experimentais fatoriais (VOINOVICH *et al.*, 1999; VOINOVICH *et al.*, 2001).

As seguintes variáveis relativas ao equipamento podem influenciar no processo de HSMG: velocidade do misturador, tempo de massificação, volume de ocupação, temperatura de aquecimento da dupla camisa, ação do *chopper*, capacidade do equipamento, geometria das lâminas do misturador (MCTAGGART *et al.*, 1984; SCHÆFER; HOLM; KRISTENSEN, 1990; SCHÆFER *et al.*, 1993a; 1993b; SCHÆFER; MATHIESEN, 1996b; THIES; KLEINEBUDDE, 1999; VOINOVICH *et al.*, 1999; VOINOVICH *et al.*, 2001). As variáveis relativas à formulação são: concentração do aglutinante, tamanho de partícula do aglutinante, viscosidade do aglutinante, tipo de aglutinante, propriedades físicas dos materiais de partida e temperatura do produto (SCHÆFER; MATHIESEN, 1996a; 1996b; 1996c; ELIASSEN; SCHÆFER; KRISTENSEN, 1998; EVRARD *et al.*, 1999; THIES; KLEINEBUDDE, 1999; 2000; JOHANSEN; SCHÆFER, 2001; SCHÆFER *et al.*, 2004).

Shæfer e Mathiesen, 1996, propuseram dois mecanismos de cinética de formação dos aglomerados na fase de nucleação durante o processo de HSMG, como mostra a figura 5.

Figura 5: Mecanismo de formação dos aglomerados: A) Distribuição; B) Imersão.
Fonte: adaptado de (SCHÆFER; MATHIESEN, 1996c).



I – Distribuição: ocorre a distribuição do aglutinante sobre a superfície das partículas primárias e então os núcleos de aglomerados são formados pela coalescência das partículas umectadas.

II – Imersão: Os núcleos são formados pela imersão das partículas primárias sobre a superfície de uma gota do aglutinante.

A distribuição será um mecanismo dominante quando as gotas do aglutinante tiverem um tamanho menor ou igual ao das partículas primárias, ao passo que o mecanismo de imersão será dominante quando as gotas do aglutinante tiverem um tamanho maior que o das partículas dos pós (KNIGHT *et al.*, 1998; SCHÆFER, 2001; SEO; SCHÆFER, 2001).

A granulação continua com o processo de consolidação e crescimento dos aglomerados. Nesta fase os núcleos formados aumentam de tamanho por coalescência ou por deposição de camadas. O número de núcleos diminui progressivamente com o aumento do tamanho dos aglomerados por coalescência, porém pode continuar relativamente inalterado quando esse aumento acontece por deposição de camadas (WONG; CHEONG; HENG, 2005).

A última etapa do processo de HSMG pode ser caracterizada pelo fenômeno de atrito e quebra dos grânulos

É possível se obter tanto grânulos quanto pellets pelo processo de HSMG. O termo “melt granulation” é usado quando os aglomerados obtidos tem uma larga distribuição granulométrica, entre 0,1 – 2,0 mm. Se caso os aglomerados obtidos tiverem uma forma esférica e uma distribuição granulométrica mais estreita, entre 0,5 – 2,0mm, o processo é chamado de “melt pelletization” e os aglomerados são chamados de *pellets* (SCHÆFER, 2001).

Ochoa e colaboradores, 2006, descreveram a influência de algumas variáveis de processo na obtenção de granulados por HSMG bem como mostraram a versatilidade da aplicação desta técnica na obtenção de produtos de liberação imediata ou modificada, dependendo da escolha do aglutinante. Mostraram ainda que é possível o emprego industrial desta técnica após o estudo das variáveis no processo de desenvolvimento (OCHOA *et al.*, 2006).

Kowalski e colaboradores, 2009, utilizaram do processo de HSMG para melhorar a estabilidade química de um fármaco muito solúvel em água, inibidor de dipeptidilpeptidase IV e susceptível a degradação na presença de umidade. Mesmo

usando um aglutinante lipofílico, óleo de rícino hidrogenado, foi possível manter a característica de liberação imediata da formulação (KOWALSKI *et al.*, 2009).

De Oliveira e colaboradores, 2014, também mostraram que o processo de HSMG pode melhorar a estabilidade de comprimidos de enalapril quando comparados ao processo convencional de granulação por via úmida (DE OLIVEIRA *et al.*, 2014).

Por não precisar de alterações nos equipamentos para operar com materiais aquecidos ou fundidos e por permitir o desenvolvimento de granulados em apenas um equipamento, ou seja, em uma única operação, o processo de HSMG se torna bastante viável na produção de granulados para formas farmacêuticas sólidas.

2.3 Os aglutinantes

Os aglutinantes utilizados devem apresentar baixo ponto de fusão, serem adicionados na proporção de 10 a 30% em relação à massa total da mistura e podem ser hidrofílicos ou hidrofóbicos. A escolha do tipo de aglutinante define o perfil de dissolução do produto final, portanto aglutinantes hidrofílicos são aplicados na formulação de produtos de liberação imediata, enquanto os hidrofóbicos são usados para formulações de liberação modificada (WONG; CHEONG; HENG, 2005; KUKEC *et al.*, 2012). Os aglutinantes hidrofílicos mais utilizados são os polietilenoglicóis (PEG) de diversos pesos moleculares, poloxamer 188 e 407, polioxiglicerídeos e ésteres de polietilenoglicóis. Os hidrofóbicos compreendem diversas ceras (cera de abelha, cera de carnaúba, parafina), ácidos graxos (palmitato de glicerila, palmitoestearato de glicerila, monoestearato de glicerila), álcool cetoestearílico, ácido esteárico e óleos hidrogenados (de sementes de algodão ou de rícino) (SCHÆFER; HOLM; KRISTENSEN, 1990; KOWALSKI *et al.*, 2009; KUKEC *et al.*, 2012).

2.3.1 O uso do polietilenoglicol como aglutinante

O uso dos polietilenoglicóis na área de tecnologia farmacêutica é amplo, e tem se justificado devido a sua estabilidade em contato com o ar, não permitir crescimento microbiano e não rancificar. Todos os tipos de PEG são solúveis em água e miscíveis em todas as proporções com outros PEG (após a fusão, se necessário) (BORINI, 2007).

Os polietilenoglicóis de diversos pesos moleculares têm sido utilizados em trabalhos que empregam as técnicas GSMF para obtenção de formas farmacêuticas sólidas também devido ao baixo custo dessa matéria-prima e facilidade de obtenção.

Shaefer e Mathiesen, 1996, estudaram o efeito do PEG como aglutinante em processos de HSMG e estabeleceram a relação da temperatura e viscosidade do aglutinante como condições determinantes para o mecanismo de granulação (SCHÆFER; MATHIESEN, 1996c).

Perissutti e colaboradores, 2003, empregaram PEG 4000 como agente aglutinante em HSMG para preparar comprimidos de liberação imediata de carbamazepina, determinando o tempo de desintegração e o perfil de dissolução destes comprimidos. Os autores ressaltam a necessidade da adição de desintegrante na mistura de granulação para que sejam melhorados os tempos de desintegração e de dissolução da forma farmacêutica (PERISSUTTI *et al.*, 2003).

Ochoa e colaboradores, 2011, desenvolveram comprimidos de liberação modificada de loavastatina empregando PEG 6000 como agente aglutinante em um processo de HSMG, relatando que este pode ser uma técnica fácil e de bom custo-benefício no desenvolvimento de formulações de medicamento de liberação modificada (OCHOA *et al.*, 2011).

Yadav e Yadav, 2009, mostraram o aumento da solubilidade e da taxa de dissolução de grânulos de fenofibrato preparados por GSMF e tendo PEG 6000 como aglutinante e poloxamer 407 como tensoativo da formulação (YADAV; YADAV, 2009).

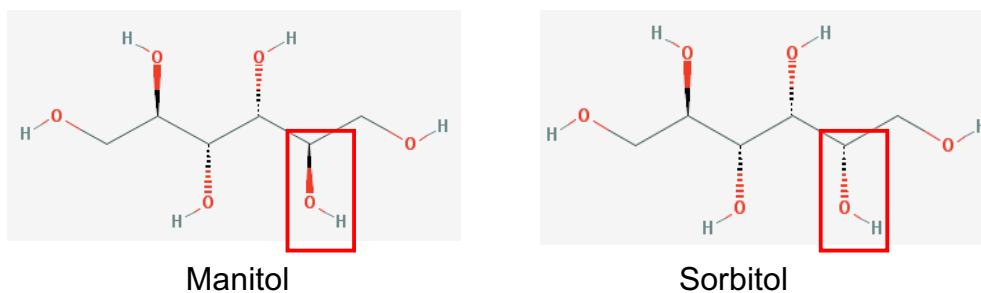
Diversos trabalhos usaram derivados de celulose, lactose ou fosfato de cálcio como diluentes ou matéria-prima de pellets por serem os mais utilizados na indústria com essa finalidade para o desenvolvimento de formulações orais, entretanto o manitol (MAN) tem recebido mais atenção e aceitação dadas as suas características físico-químicas.

Abdelbary *et al.*, 2004, produziram comprimidos de desintegração oral de paracetamol, usando dois métodos de granulação (por via úmida e GSMF), um derivado de PEG como agente aglutinante em um misturador com lâminas de alta velocidade e D-manitol como diluente (ABDELBARY *et al.*, 2004).

2.4 Manitol

Estruturalmente o manitol é um isômero do sorbitol, se diferenciando na orientação planar do grupo OH⁻ do segundo átomo de carbono, como mostrado na figura 6.

Figura 6: Diferença entre manitol e sorbitol. Fonte: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>



A principal característica que diferencia esses isômeros é a higroscopia. O sorbitol é higroscópico enquanto o manitol resiste a adsorção de água mesmo em ambientes muito úmidos (ROWE; SHESKEY; WELLER, 2009c). Essa característica favorece a utilização do MAN em formulações de fármacos sensíveis a umidade.

Por ocorrer naturalmente em animais e plantas, o MAN está presente em pequenas quantidades em quase todos os vegetais. É um pó branco e cristalino, sem cheiro e tem um sabor adocicado. Ponto de fusão entre 165 – 170 °C e a solubilidade em água é de 1 em 5,5 a 20 °C. É muito pouco solúvel em etanol 96% (ROWE; SHESKEY; WELLER, 2009c).

Existem quatro formas polimórficas para o MAN (α , β , γ , δ) apesar das farmacopeias se referirem apenas como D-manitol (OHREM *et al.*, 2014). O polimorfo β -manitol é o mais estável e conseqüentemente o mais abundante. O polimorfo δ -manitol, do ponto de vista regulatório, é considerado igual ao β -manitol, porém apresenta uma performance diferenciada em processo de granulação por via úmida, atingindo resultados significativamente superiores de dureza e friabilidade em comprimidos (OHREM *et al.*, 2014).

A utilização do MAN em medicamentos sólidos orais tem crescido muito devido à sua baixa higroscopicidade, boa compatibilidade com a grande maioria de excipientes, não apresenta reações de incompatibilidade com fármacos, proteínas e peptídeos que contenham grupamentos aminas primárias em sua estrutura

(quimicamente inerte), tem um sabor agradável e causa uma sensação de frescor na boca (OHREM *et al.*, 2014; GUIMARÃES *et al.*, 2015).

O MAN tem sido considerado um substituto da lactose em formulações de sólidos orais. A lactose pode causar efeitos adversos em pacientes intolerantes a lactose ou mesmo carregar traços de proteínas que, teoricamente, poderiam transmitir a Encefalopatia Espongiforme Bovina (BSE) (EMEA, 2002).

Littringer e colaboradores, 2012, estudaram os efeitos dos parâmetros do processo de *spray-drying* em partículas de MAN, para ser usado como substituto da lactose em formulações de pós para inalação (LITTRINGER *et al.*, 2012).

Guimarães e colaboradores, 2015, mostraram que as características das partículas de MAN *spray-dried* é dependente da temperatura de secagem de saída e que o processo não amorfiza completamente os cristais de MAN (GUIMARÃES *et al.*, 2015).

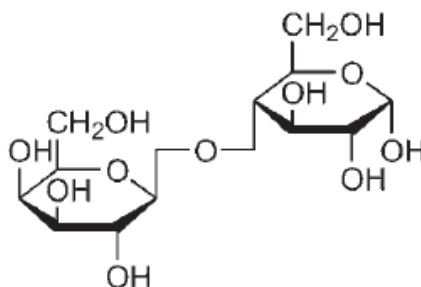
Apesar da grande aplicação do MAN como agente osmótico em medicamentos intravenosos, plastificante em cápsulas de gelatina dura, diluente em comprimidos polivitamínicos e comprimidos mastigáveis, poucos artigos são publicados sobre a aplicação do MAN em formulações de sólidos orais.

2.5 Lactose

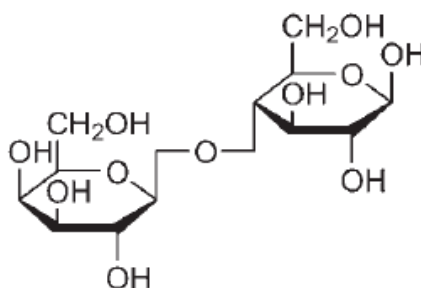
A lactose é um carboidrato simples encontrado apenas no leite dos mamíferos. Quimicamente, a lactose é um dissacarídeo formado pela ligação glicosídica β -1 \rightarrow 4 entre dois monossacarídeos: D-galactose e D-glicose. Pode ocorrer em duas formas isoméricas chamadas de α -lactose e β -lactose, dependendo da posição do grupamento OH do carbono 1 da unidade de glicose, como mostrado na figura 7

A lactose é amplamente usada como um diluente de comprimidos e cápsulas e de forma mais limitada em produtos liofilizados e em pós para inalação. A boa relação custo-benefício; a grande disponibilidade, o sabor a suave, a baixa higroscopicidade e a solubilidade em água são as principais características que contribuem para a sua popularidade como excipiente em formulações farmacêuticas (ROWE; SHESKEY; WELLER, 2009b).

Figura 7: Estrutura química da lactose anidra. Fonte: adaptado de (ROWE; SHESKEY; WELLER, 2009b).



α -lactose anidra



β -lactose anidra

A forma de lactose mais comumente usada em formulações farmacêuticas é a forma cristalina da alfa-lactose monohidratada. É possível encontrar essa matéria-prima em diferentes graus de moagem e tamisação, com diferentes propriedades físicas tais como fluxo, densidade aparente e distribuição granulométrica (BOOIJ, 1985; ZUURMAN *et al.*, 1994; ROWE; SHESKEY; WELLER, 2009b).

As matérias-primas de lactose com menores tamanhos de partículas comumente usadas como diluentes na produção de comprimidos fabricados por granulação por via úmida, ou em aplicações em que um tamanho de partícula pequeno é necessário. As que apresentam um tamanho de partícula maior são usadas quando a fluidez é importante, por exemplo, como diluentes e melhoradores de fluxo para cápsulas e *sachets* (GUO, 2004).

O tipo e o tamanho de partícula da matéria-prima de lactose escolhida é dependente do tipo de forma farmacêutica a ser desenvolvida. Além das propriedades gerais de lactose, várias características serão benéficas para as formulações farmacêuticas se a lactose puder ser isenta de BSE, altíssima pureza e baixo resíduo de proteína (GUO, 2004).

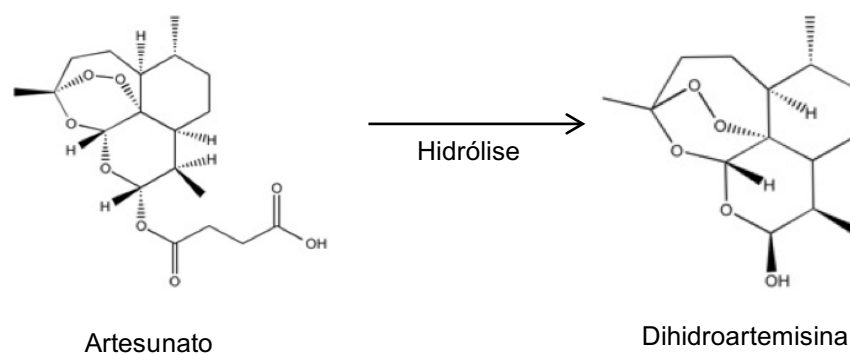
2.6 Artesunato

A Malária é uma protozoose endêmica nos trópicos, inclusive na Amazônia brasileira, onde a cada ano são registrados cerca de quinhentos mil novos casos. No entanto, a maioria das infecções é registrada no continente africano, sendo o maior número de vítimas crianças de 0 a 5 anos de idade (KRETTLI; ANDRADE-NETO, 2004; FRANÇA; SANTOS; FIGUEROA-VILLAR, 2008). Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), a malária está presente em 106 países, sendo 39 deles no continente africano, representando um gasto de US\$ 12 bilhões por ano, utilizados no combate à doença (WHO, 2015).

Uma importante classe na profilaxia da malária é a artemisina e seus derivados. Isolada pela primeira vez em 1972, estes fármacos se destacam dos demais antimaláricos por serem esquizonticidas sanguíneo de ação rápida e muito mais potente do que algumas aminoquinolinas clássicas, como a cloroquina e a quinina (CUNICO *et al.*, 2008).

Dentre todos os derivados da artemisina, o Artesunato (ART) é o que apresenta maior solubilidade em água, porém é um fármaco pertencente a Classe 2 do Sistema de Classificação Biofarmacêutica (BCS), mostrando pouca biodisponibilidade se administrado por via oral. Apresenta ainda pouca estabilidade em soluções aquosas, pois sofre uma hidrólise na ligação éster do carbono 10 (TITULAER; ZUIDEMA; LUGT, 1991; CHADHA *et al.*, 2011; OKWELOGU *et al.*, 2011) formando dihidroartemisina (DHA), como mostrado na figura 8.

Figura 8: Estrutura química do ART e de seu principal produto de degradação. (Fonte: acervo pessoal).



A nomenclatura oficial do ART e sua fórmula condensada é $C_{19}H_{28}O_8$, (3R,5aS,6R,8aS,9R,10S,12R,12aR)-decahidro-3,6,9-trimetil-3,12-epoxi-12H-

pirano[4,3-j]-1,2-benzodioxepin-10-ol hemisuccinato. É um pó cristalino branco, pouco solúvel em água e solúvel em bicarbonato de sódio e na maioria dos solventes orgânicos. Tem peso molecular de 384,43 g/mol e um ponto de fusão entre 142 – 144 °C. É hidroliticamente instável tanto em pH ácido quanto neutro, se convertendo em DHA rapidamente. A solubilidade do ART é 565 mg/L em solução aquosa e pH 7.0. Como o ART é um ácido fraco ($pK_a = 4,6$) em pH neutro estará praticamente todo ionizado, refletindo no baixo coeficiente de partição octanol-água ($\log P$) igual a 1,59 em pH 7,5 e igual a 2,77 em pH 2,0 (HAYNES, 2006; HAYDAR, 2011). A solubilidade do ART em soluções aquosas aumenta com o aumento do pH, devido ao seu valor de pK_a . A medida que ioniza, o ART se torna mais prontamente solúvel em água.

A estabilidade do ART foi testada em diferentes solventes por Gaudin e colaboradores, 2007. Nenhum dos solventes testados (PEG 400; etanol e propilenoglicol) foi capaz de prevenir a degradação do ART. Em PEG 400 a degradação ocorreu em menos de um mês. De todos os produtos de degradação formados, a DHA é o único com atividade farmacológica significativa (GAUDIN *et al.*, 2007).

Devido à instabilidade do ART frente a umidade, antes de qualquer formulação deve-se realizar um estudo de pré-formulação como preconizado pelo guia de desenvolvimento farmacêutico Q8 do ICH (ICH, 2009) e pela RDC nº60 de 10 de outubro de 2014 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (BRASIL, 2014). Em ambas regulamentações está previsto um estudo de compatibilidade fármaco-excipiente.

2.7 Estudos de compatibilidade fármaco-excipiente

As características físico-químicas e mecânicas do estado sólido dos fármacos e excipientes são essenciais para os estudos de pré-formulação. Propriedades como tamanho de partícula, hábito cristalino, cristalinidade, polimorfismo e densidade podem impactar diretamente em diversas características dos produtos, tais como: taxa de dissolução, estabilidade, dureza, fluxo, solubilidade e densidade. Características do fármaco tais como sua solubilidade *versus* pH e solventes, perfil de estabilidade em diferentes valores de pH, dissolução e polimorfismo influenciam diretamente o desenvolvimento da formulação a ser proposta (MATOS, 2013).

O estudo de compatibilidade fármaco-excipiente é uma das etapas mais importante do estudo de pré-formulação para assegurar qualidade, segurança e desenvolvimento de uma formulação (LACHMAN; LIEBERMAN; KANIG, 2001; TIȚA *et al.*, 2011). As interações químicas mais comumente observadas entre fármacos e excipientes são: hidrólise, isomerização, desidratação, oxidação, fotodegradação e ciclização. Estas interações podem acontecer devido a diversos fatores, como a temperatura, pH, umidade, luz, oxigênio, forma física e tamanho de partícula dos materiais (NARANG; RAO; RAGHAVAN, 2009; MATOS, 2013).

Técnicas de análise térmica, como calorimetria exploratória diferencial (DSC) são mais comumente utilizadas (THOMAS; NAATH, 2008; OLIVEIRA *et al.*, 2011). A análise por DSC é um método rápido de verificar interações físico-químicas entre os componentes de uma formulação (MURA *et al.*, 1998; DESAI; SHAIKH; DHARWADKAR, 2003). Esta técnica requer uma quantidade pequena de amostra, o que facilita sua utilização em protocolos de estudos de pré-formulação. Outros métodos que podem ser utilizados na busca de uma interação fármaco-excipientes são análise termogravimétrica (TG) difração de raios-X de estado sólido (DRXP), microscopia eletrônica de varredura (MEV), espectroscopia de infravermelho por transformada de Fourier (FTIR) e cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) (DOUŠA *et al.*, 2011; LILTORP *et al.*, 2011; TIȚA *et al.*, 2011; MATOS, 2013).

Roggo e colaboradores, 2007, publicaram um *review* sobre o uso da espectroscopia no infravermelho associado a técnicas quimiométricas no campo da tecnologia farmacêutica e suas principais aplicações na identificação de interações do estado sólido, mostrando que a combinação destas técnicas é um método adequado para classificação e mesmo para quantificação de compostos farmacêuticos (ROGGO *et al.*, 2007).

Kaus e colaboradores, 2010, fizeram um estudo de pré-formulação de comprimidos de dose fixa combinada de Artesunato e Amodiaquina. Os resultados apontaram que os dois fármacos são incompatíveis entre si e que essa incompatibilidade leva a degradação do ART e alterações farmacotécnicas em comprimidos fabricados pelo método convencional de granulação por via úmida (KAUSS *et al.*, 2010).

Bharate e colaboradores, 2010, observaram que as interações envolvendo lactose (reação de Maillard) ou estearato de magnésio (degradação do fármaco) foram as mais frequentemente citadas e as que deveriam ser estudadas com mais

cuidado. Já o MAN se mostrou incompatível com omeprazol e primaquina. (AGATONOVIC-KUSTRIN *et al.*, 2008; BHARATE; BHARATE; BAJAJ, 2010).

2.8 Análise de componentes principais (PCA) e análise hierárquica de cluster (HCA).

A extração de informações dos resultados de um experimento envolve a análise de grande número de variáveis. A redução de variáveis através de critérios objetivos permite a construção de gráficos bidimensionais com maior informação estatística, pode ser conseguida através da análise de componentes principais. Essas amostras também podem ser agrupadas de acordo com suas similaridades e serem representadas através de um dendograma (NETO; MOITA, 1998).

A PCA é a técnica estatística multivariada mais utilizada no meio científico. É uma importante ferramenta de compressão de dados que permite a redução da dimensionalidade original sem a perda de dados relevantes (ABDI; WILLIAMS, 2010). Consiste na redução da dimensionalidade através da representação do conjunto de dados em um novo sistema de eixos, denominados Componentes Principais (PC), possibilitando a visualização da natureza multivariada dos dados em poucas dimensões. No espaço original, as amostras são pontos localizados num espaço n-dimensional. Com a redução de dimensionalidade proporcionada pela PCA, as amostras passam a ser localizadas em espaços reduzidos, como bi ou tri dimensionais (SOUZA; POPPI, 2012).

Em uma descrição algébrica, a matriz \mathbf{X} de dados é decomposta em um produto de duas matrizes, denominadas *scores* e *loadings*, mais uma matriz de erros, como mostrado na equação 1.

$$\mathbf{X} = \mathbf{T} \cdot \mathbf{P}^T + \mathbf{E} \quad (\text{eq. 1})$$

Os *scores* representam as coordenadas das amostras no sistema de eixos formados pelas PC's. Cada PC é constituída pela combinação linear das variáveis originais e os coeficientes dessas combinações são denominados *loadings*.

A Primeira Componente Principal (PC1) é traçada no sentido da maior variação no conjunto de dados, a segunda (PC2) é traçada perpendicularmente a primeira, com o intuito de descrever a maior porcentagem da variação não explicada pela PC1, e assim por diante. Enquanto os *scores* representam as relações de

similaridade entre as amostras, os *loadings* indicam a contribuição de cada variável para a formação da PC. Através da análise conjunta do gráfico de *scores* e *loadings* é possível verificar quais variáveis são responsáveis pelas diferenças observadas entre as amostras. O número de PC a ser utilizado no modelo PCA é determinado pela porcentagem de variância explicada pelas PC, assim seleciona-se um número de tal maneira que a maior porcentagem da variação presente no conjunto de dados originais seja capturada (WOLD; ESBENSEN; GELADI, 1987; MORGANO, 2005).

A técnica de PCA associada à FTIR vem sendo estudada como um método alternativo de controle de qualidade de medicamentos (SABIN; FERRÃO; FURTADO, 2004; PARISOTTO; SOUZA, 2005; SOUZA; FERRÃO, 2006), na identificação de interações fármacos – excipientes (ROJEK; WESOLOWSKI; SUCHACZ, 2013), na determinação do prazo de validade de produtos (PEDRO, 2009) e para a classificação de materiais pulverulentos de interesse farmacêutico (KLEVAN *et al.*, 2010).

A HCA é um método eficaz para análise de dados multivariados descobrindo grupos ou conjuntos de observações homogêneas. Usando esta técnica de agrupamento as amostras podem ser combinadas em um número relativamente pequeno de grupos ou *clusters*. As amostras reunidas no mesmo *cluster* são semelhantes umas as outras e são diferentes de outras reunidas em outro agrupamento (LI; ZHAO; ZHANG, 2010).

Os agrupamentos na HCA são geralmente representados por um diagrama bi-dimensional chamado de dendograma ou diagrama de árvore. Neste diagrama cada elemento inicia-se representando um grupo, e a cada passo, um grupo ou elemento é ligado a outro de acordo com sua similaridade, até o último passo, onde é formado um grupo único com todos os elementos (NETO; MOITA, 1998).

Existem diversas maneiras de agrupamentos de dados. A maneira mais simples consiste em agrupar os pares de pontos mais próximos pelo cálculo da distância Euclidiana (método do vizinho mais próximo ou *single linkage*) como mostra a equação 2 (PARISOTTO *et al.*, 2005; RIVERO *et al.*, 2008).

$$d_{ab} = \sqrt{\sum_{i=1}^m (a_i - b_i)^2} \quad (\text{eq. 2})$$

Sendo: d_{ab} =distância euclidiana entre os pontos a e b

a = coordenada do ponto a no espaço n -dimensional

b = coordenada do ponto b no espaço n -dimensional

Parissoto e colaboradores, 2005, utilizaram das técnicas de PCA e HCA para identificar diferentes formulações de medicamentos manipulados contendo piroxicam. Comprovaram que é possível distinguir formulações semelhantes e distintas usando a técnica de agrupamento hierarquizado (PARISOTTO *et al.*, 2005).

Rivero e colaboradores, 2008, analisaram pomadas de aciclovir de diferentes laboratórios. Mostraram que independente dos medicamentos serem genéricos, similares ou de referência, amostras do mesmo laboratório sempre eram agrupadas no mesmo *cluster* e que ainda foi possível distinguir diferentes formulações por se agruparem em diferentes *clusters* (RIVERO *et al.*, 2008).

Rajalahti e Kvalheim, 2011, publicaram um *review* com diversas aplicações de análise multivariada aplicada em ciências farmacêuticas, confirmando que a técnica de PCA é a mais utilizada em diversas áreas da pesquisa e da indústria (RAJALAHTI; KVALHEIM, 2011).

O emprego de análise multivariada em conjunto com as técnicas analíticas se mostram uma importante ferramenta na identificação de interações entre fármacos e excipientes.

Objetivos

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Estudar o processo de granulação por solidificação de materiais fundidos usando um misturador tipo *high-shear* e identificar as principais variáveis de processo e de formulação que influenciem nas características finais dos granulados obtidos.

3.2 Objetivos Específicos

- Realizar uma avaliação da interação fármaco – excipiente usando uma combinação de técnicas analíticas e estabelecendo uma metodologia de fácil implementação.
- Estudar as influências das variáveis do processo de granulação por solidificação de materiais fundidos nas características farmacotécnicas dos granulados obtidos.
- Estudar as influências das variáveis de formulação no processo de compressão dos granulados obtidos com artesunato.
- Fazer um estudo do perfil compressional dos granulados, avaliando os gráficos obtidos na compressora instrumentada do Laboratório de Tecnologia Farmacêutica de Farmanguinhos / Fiocruz.

Materiais e métodos

4 Materiais e métodos

Os materiais e equipamentos utilizados para o desenvolvimento do estudo de HSMG do artesunato (artesunato, lactose anidra, manitol, croscarmelose sódica e PEG 6000) foram gentilmente cedidos por Farmanguinhos / Fiocruz.

4.1 Materiais

As substâncias químicas de referência de artesunato (USP lote F1L256) e de dihidroartemisina (SQR classe A, stand 4KS) foram utilizadas como padrão primário de análise para as análises físico-químicas.

4.2 Métodos

4.2.1 Microscopia Eletrônica de Varredura

A morfologia da superfície das partículas do ART, MAN e LAC usados foi observada em microscópio eletrônico de varredura JEOL JSM 6390 (Tokio, Japão) na Plataforma de Microscopia Eletrônica Rudolph Barth do Instituto Oswaldo Cruz / FIOCRUZ.

As amostras foram cobertas com partículas de ouro/paládio sob atmosfera de argônio antes das análises. As fotomicrografias foram obtidas com 15kV de aceleração.

4.2.2 Avaliação da distribuição granulométrica dos materiais de partida

A avaliação da distribuição granulométrica do MAN e da LAC foi realizada pelo método de tamização utilizando Granulator Test com tamises de aberturas 250, 180, 150, 106, 63 e 45 μm , respectivamente. Os tamises foram previamente tarados e organizadas em ordem decrescente de abertura. Cerca de 25,0g de material foram pesados e colocados sobre o primeiro tamis. O conjunto de tamises contendo o material foi agitado por 10 minutos com intensidade controlada no nível 7. Após este período de tempo, cada tamis foi novamente pesado. Esse procedimento se repetiu até não se observar variação na quantidade de granulado retida em cada tamis. A distribuição granulométrica foi determinada pela porcentagem de massa retida em cada tamis.

O tamanho médio de partícula (d_{50}) corresponde ao tamanho que corresponde exatamente a 50% da curva de frequência acumulada no gráfico de distribuição granulométrica.

A distribuição granulométrica do ART foi realizada por analisador de tamanho de partícula por difração laser Mastersizer 2000 (Malvern Instruments Ltd., Malvern, Inglaterra). Uma pequena quantidade de amostra foi suspensa em água destilada (sob agitação constante) e a distribuição do tamanho de partícula obtida em quintuplicata.

4.3 Estudo de compatibilidade fármaco - excipiente

Para o estudo de compatibilidade foram preparadas misturas binárias na razão de massa de 1:1 entre o fármaco ART e os excipientes: manitol (MAN), lactose anidra (LAC), croscarmelose sódica (CROS) e polietilenoglicol 6000 (PEG 6000).

Todas as misturas foram preparadas em frascos de vidro âmbar de 30 mL e homogeneizados por aproximadamente 3 min. Tanto as substâncias não misturadas quanto as misturas binárias foram colocados em câmara climática 40 °C/75% UR, por 30 dias. ART, excipientes e misturas binárias foram então caracterizados por espectroscopia no infravermelho (FTIR), calorimetria exploratória diferencial (DSC) e cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE).

4.3.1 Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)

As amostras puras e as misturas binárias, antes e depois da exposição na câmara climática foram analisadas por DSC modelo 822^e Mettler-Toledo (Mettler-Toledo, Suíça) usando cadinhos de alumínio perfurados, com uma taxa de aquecimento de 10 °C/min e sob atmosfera oxidativa de ar sintético com um fluxo de 80 mL/min.

4.3.2 Espectroscopia na região do infravermelho

Os espectros foram obtidos em temperatura ambiente na região de 4000 – 550 cm⁻¹, em um espectrômetro infravermelho com transformada de Fourier Perkin Elmer, modelo Frontier acoplado a um acessório de Reflectância Atenuada (ATR) Perkin Elmer modelo Universal (Perkin Elmer Inc., Waltham, EUA), usando 4 scans e 4 cm⁻¹ de resolução. Os espectros do ART e DHA foram comparados aos obtidos das respectivas substâncias químicas de referência, nas mesmas condições de análise.

4.3.3 Análise de componentes principais (PCA) e análise hierárquica de cluster (HCA)

A similaridade dos espectros obtidos por FTIR foram analisados usando a técnica de PCA. A organização dos dados, análise estatística e gráficos foram realizados usando o software Chemoface (UFLA, Lavras – MG) (NUNES *et al.*, 2012). Uma matriz foi montada dispondo os padrões de ART e DHA, o ART e os excipientes e as misturas binárias (ART:MAN, ART:LAC, ART:CROS e ART:PEG) como linhas e as colunas da matriz continham os valores de absorvância em cada número de onda. Foi selecionada uma região de *fingerprint* do espectro do ART e os espectros reduzidos foram pré-processados pelo método de normalização. A partir dos valores normalizados foi determinada a matriz de covariância e calculados seus autovalores e autovetores e então determinadas as componentes principais que somadas representassem a maior variância do sistema.

A análise de HCA interliga as amostras por suas associações produzindo um dendograma onde as amostras semelhantes são agrupadas entre si. Para a determinação de similaridade foi usado o algoritmo do vizinho mais próximo.

4.3.4 Cromatografia Líquida de Alta Eficiência

As análises cromatográficas das misturas binárias foram realizadas no Laboratório de Controle de Qualidade de Farmanguinhos/FIOCRUZ, seguindo metodologia validada para o produto de dose fixa combinada Artesunato + Mefloquina.

As análises de teor de ART e de DHA nas misturas binárias foram feitas em cromatógrafo líquido de alta eficiência modelo Hitachi LaChrom Elite com sistema de injeção automática, equipado com detector UV (Hitachi High Technologies Americas, Inc. Brasil). Foram avaliados o teor do ART na matéria-prima e nas misturas binárias, bem como o de DHA antes e depois da exposição por trinta dias em câmara climática 40 °C / 75% U.R. Esse método apresenta os seguintes limites de quantificação e de detecção mostrados na tabela 1.

Tabela 1: Limites de detecção e de quantificação do método cromatográfico utilizado para análise de DHA

Substância	LQ		LD	
	ppm	%	ppm	%
Dihidroartemisinina	2,00	0,13	0,27	0,02
Artesunato	3,00	0,19	0,59	0,04

LQ = Limite de quantificação; LD = Limite de detecção.

4.3.4.1 Condições cromatográficas para análise de teor

Para a análise do teor de ART a fase móvel foi preparada como uma mistura volumétrica de solução de ácido acético 0,05M (pH 6,1 ± 0,05), acetonitrila e metanol na proporção 56:34:10 e bombeada com fluxo isocrático de 1mL/min. A coluna usada foi Inertsil (C₈) 150 x 4,6 mm com diâmetro de partícula de 5 µm. O volume de injeção foi de 50µL com a temperatura do amostrador automático mantida em 5°C com o auxílio de um “cooler”. O comprimento de onda selecionado para integração dos picos cromatográficos foi de 211 nm. O tempo de retenção do ART é de 4,26 minutos, podendo variar em torno de 10% e com desvio padrão relativo máximo de 2%. A assimetria dos picos deve estar compreendida entre 0,9 e 1,5. Todas as injeções foram feitas em duplicata.

4.3.4.2 Condições cromatográficas para análise de substâncias relacionadas

Para a análise do teor de DHA a fase móvel foi preparada como uma mistura volumétrica de solução de Tampão Fosfato 25 mM (pH 2,5 ± 0,05) e acetonitrila na proporção 6:4 e bombeada com fluxo isocrático de 1,5mL/min. A coluna usada foi ACE C₁₈ 250 x 4,6 mm com diâmetro de partícula de 5 µm. O volume de injeção foi de 50 µL com uma temperatura da coluna igual a 25°C. O comprimento de onda selecionado para integração dos picos cromatográficos foi de 211 nm. O tempo de retenção relativo é 0,48 para α-DHA e 0,79 para a β-DHA, sendo 1,00 para o ART, podendo variar em torno de 10% e com desvio padrão relativo máximo de 2%. A assimetria dos picos deve estar compreendida entre 0,9 e 1,5. Todas as injeções foram feitas em duplicata.

4.3.4.3 Solução padrão de artesunato

Para a análise de teor, foram preparadas em duplicata soluções padrão de ART 0,048 mg/mL em etanol 50% v/v e filtradas em membrana de celulose RC-0,45 µm.

O teor percentual de ART nas amostras foi calculado segundo equação 3.

$$Teor(\%) = \frac{A_a \times Pot_p \times P_p}{A_p \times P_a} \quad (\text{eq. 3})$$

Sendo:

A_a = Média das áreas das injeções da Solução Amostra.

A_p = Média das áreas das injeções da Solução Padrão.

Pot_p = Potência do padrão (%).

P_p = Massa do padrão (mg).

P_a = Massa da amostra (mg).

4.3.4.4 Solução padrão de dihidroartemisinina

Para a análise de substâncias relacionadas, foram preparadas em duplicata soluções padrão de ART 0,24 mg/mL em acetonitrila 40% v/v e soluções padrão de DHA 0,4 mg/mL em acetonitrila 40% v/v, filtradas em membrana de celulose RC-0,45 µm.

Para o cálculo de DHA, foi utilizada a equação 4.

$$\%DHA = \frac{A_{AM} \times M_{PDHA} \times P_{DHA}}{A_{PDHA} \times 5 \times M_{AM} \times T_{ART}} \quad (\text{eq. 4})$$

Sendo:

A_{PDHA} = Média das áreas da Dihidroartemisinina na solução padrão;

A_{AM} = Média das áreas da impureza conhecida na solução amostra*;

M_{PDHA} = Massa do padrão da Dihidroartemisinina (mg);

M_{AM} = Massa da amostra (mg).

P_{DHA} = pureza do padrão de Dihidroartemisinina (%).

T_{Art} = Teor de Artesunato obtido no teste de teor, em mg/com;

4.4 Estudo das condições de granulação

O processo de HSMG foi realizado em misturador do tipo *high shear* Diosna Dierks & Sohne GmbH (modelo P 1/6) de 4L, com misturador de três lâminas e *chopper* de dupla lâmina em formato de “U”. O equipamento não possui dupla camisa de aquecimento e por isso o aglutinante foi fundido antes da adição. Para evitar choques de temperaturas e garantir a distribuição do PEG, tanque, misturador e *chopper* e mistura de pós foram aquecidos em estufa até 50 °C.

O PEG 6000 foi aquecido até completa fusão e mantido em 80°C para aplicação sobre os excipientes. A aplicação foi feita de maneira manual, lenta e contínua.

4.4.1 Testes preliminares de granulação

Uma granulação preliminar com cada diluente foi realizada usando 500g de MAN ou de LAC. O material a ser granulado, tanque de granulação, o misturador e o *chopper* foram colocados em estufa até temperatura de 50 °C. Logo após atingir a temperatura de 50 °C, o equipamento foi montado e o material homogeneizado por 20 s a 150 rpm. Foram pesados 200 g de PEG 6000 e fundidos a 80 °C, que foi adicionado de forma manual e lentamente sobre o leito de pó, com misturador a 150 rpm e *chopper* em 1000 rpm para auxiliar na rápida distribuição do aglutinante. O PEG 6000 foi adicionado até a formação de grânulos grandes e esféricos ou massa única que não se desfazia pela ação do *chopper*, ou seja, além do ponto ótimo de granulação. Uma vez observada essa formação de massa, a adição foi interrompida. Não foi aplicado nenhum tempo de massificação. A quantidade não utilizada de PEG 6000 durante cada processo foi pesada para se determinar a quantidade máxima de aglutinante utilizada para granular cada um dos diluentes.

4.4.2 Screening das variáveis do processo de granulação

O *screening* das variáveis de processo estudadas seguiu um desenho experimental fatorial fracionário 2^{5-1} , com o objetivo de elucidar as melhores condições para a realização do processo. Foram estudadas as seguintes variáveis: tipo de diluente (material), a quantidade de PEG 6000 a ser adicionada, o tempo de massificação do granulado após o término de adição do aglutinante, a velocidade do misturador e a velocidade do *chopper*.

As variáveis estudadas e seus níveis codificados e não-codificados são mostrados na tabela 2. O desenho experimental fatorial fracionário 2^{5-1} é mostrado na tabela 3 com as variáveis codificadas

Tabela 2: Variáveis estudadas e seus níveis codificados e não-codificados.

Variáveis	-1	1
Material	Manitol	Lactose
PEG 6000 (g)	100	200
Massificação (min)	2	6
Vel. misturador (rpm)	100	150
Vel. chopper (rpm)	0	1000

Tabela 3: Desenho experimental fatorial fracionário 2^{5-1} com repetições no ponto central

Experimento	Material	PEG 600	Massificação	Misturador	Chopper
1	-1	-1	-1	-1	1
2	1	-1	-1	-1	-1
3	-1	1	-1	-1	-1
4	1	1	-1	-1	1
5	-1	-1	1	-1	-1
6	1	-1	1	-1	1
7	-1	1	1	-1	1
8	1	1	1	-1	-1
9	-1	-1	-1	1	-1
10	1	-1	-1	1	1
11	-1	1	-1	1	1
12	1	1	-1	1	-1
13	-1	-1	1	1	1
14	1	-1	1	1	-1
15	-1	1	1	1	-1
16	1	1	1	1	1
Ponto central	-1	0	0	0	0
Ponto central	1	0	0	0	0
Ponto central	-1	0	0	0	0
Ponto central	1	0	0	0	0

Os granulados de MAN ou de LAC foram preparados de acordo com os experimentos da tabela 3 e calibrados manualmente em malha 4,0 mm de abertura e resfriado a temperatura ambiente em bandejas revestidas com papel manteiga. Os granulados obtidos foram avaliados segundo granulometria, densidade, fluxo e umidade.

Foram analisados o teor de umidade, as densidades aparente e compactada bem como os indicadores das propriedades de fluxo (índice de Carr, fator de Hausner, ângulo de repouso) além da distribuição granulométrica, tamanho médio de partícula e a porcentagem de finos dos granulados obtidos. A avaliação dos efeitos isolados e dos efeitos de interação foi realizada por ANOVA representada por gráficos de Pareto e considerados significativos aqueles efeitos com $p < 0,1$.

4.5 Granulação do artesonato

Escolhidas as condições de processo, foram então estudadas a proporção fármaco:excipiente e a quantidade de PEG 6000 (percentual em relação à massa do material a ser granulado) aplicada durante o processo de granulação em um desenho experimental fatorial completo 3^2 em duplicata. As variáveis e seus níveis codificados e não-codificados estão apresentados na tabela 4 e o desenho experimental delineado está apresentado na tabela 5.

Tabela 4: Variáveis estudadas e seus níveis codificados e não-codificados.

Variáveis	-1	0	1
Razão ART/Excipiente	30/70	50/50	70/30
PEG 6000 (%)	15	20	25

Tabela 5: Delineamento fatorial completo 3^2 em duplicata.

Experimento	ART/Excipiente	PEG 6000	Experimento	ART/Excipiente	PEG 6000
1	-1	-1	10	-1	-1
2	-1	0	11	-1	0
3	-1	1	12	-1	1
4	0	-1	13	0	-1
5	0	0	14	0	0
6	0	1	15	0	1
7	1	-1	16	1	-1
8	1	0	17	1	0
9	1	1	18	1	1

Os granulados obtidos foram calibrados em granulador oscilante em malha 1,41 mm. Foram avaliados segundo tamanho de partícula, distribuição granulométrica, fluxo, friabilidade e propriedades de compressão. A avaliação dos

efeitos isolados e dos efeitos de interação foi realizada por gráficos de Pareto e ANOVA e foram considerados significativos aqueles com $p < 0,1$.

As variáveis estudadas foram decodificadas para análise de superfície de resposta. A decodificação foi obtida pela equação 5 (NETO; SCARMINIO; BRUNS, 2010).

$$\text{Variável codificada} = \frac{\text{nível não codificado} - 0,5 \times (\text{nível alto} + \text{nível baixo})}{0,5 \times (\text{nível alto} - \text{nível baixo})} \quad (\text{eq. 5})$$

4.5.1 Tamanho de partícula e distribuição granulométrica

As amostras foram submetidas a ensaio granulométrico através do equipamento Granulator Test com tamises de aberturas 1000, 850, 420, 250, 177 e 106 μm , respectivamente. Os tamises foram previamente tarados e organizadas em ordem decrescente de abertura. Cerca de 25,0g de granulado foram pesados e colocados sobre o primeiro tamis. O conjunto de tamises contendo o granulado foi agitado por 10 minutos com intensidade ajustada no mínimo do equipamento para evitar a quebra excessiva dos grânulos. Após este período de tempo, cada tamis foi novamente pesado. Esse procedimento se repetiu até não se observar variação na quantidade de granulado retida em cada tamis.

A distribuição granulométrica e o tamanho médio do grânulo foram determinados da mesma forma que no item 4.2.2.

4.5.2 Densidade aparente e compactada:

O teste foi realizado num equipamento Erweka modelo SVM 22. Foram colocados cerca de 20 g de amostra em uma proveta de 100 mL e determinado o volume ocupado. O equipamento promoveu 1250 batimentos da proveta e então o novo volume ocupado foi determinado.

Os valores de volumes inicial e final encontrados foram usados na determinação das densidades aparente e compactada e também para o cálculo do Índice de Carr e do Fator de Hausner conforme equações 7, 8 e 9 (USP32/NF27, 2009a).

$$\rho = \frac{m}{v_{0,f}} \quad (\text{eq. 7})$$

$$FH = \frac{v_0}{v_f} \quad (\text{eq. 8})$$

$$IC = \frac{v_0 - v_f}{v_0} \times 100 \quad (\text{eq. 9})$$

Sendo:

ρ = densidade (aparente ou compactada) (g/mL).

FH = fator de Hausner

IC = índice de Carr (%)

m = massa de granulado (g)

v = volume medido na proveta: volume inicial (v_0); volume final (v_f) (mL).

4.5.3 Ângulo de repouso

Cerca de 80 g de amostra foram colocados em funil com abertura de 10 mm, sem agitação, no equipamento Erweka GTB Granulate Flow Tester. O material é livremente escoado através da abertura, até cobrir completamente um prato circular com diâmetro de 10 cm. A medida do ângulo de repouso é automática por instrumentação laser que mede a altura do cone formado. Todas as medidas foram realizadas em triplicata.

Os critérios para avaliação de fluxo de pós estão dispostos na tabela 6 de acordo como descrito na Farmacopeia Americana (USP32/NF27, 2009a).

Tabela 6: Critérios para avaliação das propriedades de fluxo de pó

Classificação de fluxo	Fator de Hausner	Índice de Carr (%)	Ângulo de Repouso (°)
Excelente	1,00 – 1,11	<10	25 – 30
Bom	1,12 – 1,18	11 – 15	31 – 35
Justo	1,19 – 1,25	16 – 20	36 – 40
Aceitável	1,26 – 1,34	21 – 25	41 – 45
Pobre	1,35 – 1,45	26 – 31	46 – 55
Muito Pobre	1,45 – 1,59	32 – 37	56 – 65
Muito, muito Pobre	> 1,60	> 38	> 66

4.5.4 Umidade

Para determinação do teor de umidade foi pesado 1 g do granulado em um analisador de umidade por infravermelho Gehaka, modelo IV2000. A amostra foi aquecida até 105 °C e mantida nessa temperatura até que o peso final da amostra se mantivesse constante. O percentual de umidade das amostras foi calculado a partir da diferença entre a massa inicial e a massa final da amostra.

4.5.5 Friabilidade do granulado

Foram pesados 20 g do granulado e colocados sobre um conjunto de dois tamises de aberturas 1180 e 106 µm. Os tamises e a base coletora foram previamente taradas e após a adição da amostra, todo o conjunto foi acoplado no equipamento Granulator Test e agitado por 1 min em intensidade mínima. Após a separação dos aglomerados maiores e do pó mais fino, foi determinada a massa retida no tamis de abertura 106 µm. Esse tamis foi novamente colocado no equipamento Granulator Test e, juntamente com a base coletora, foi agitado em intensidade alta por 5 minutos. A friabilidade se deu pela diferença de massa de granulado retida no tamis 106 µm antes e depois dos 5 min de agitação mais intensa, conforme a equação 10.

$$F(\%) = \frac{(m_{1'} - m_{5'})}{m_{1'}} \times 100 \quad (\text{eq. 10})$$

Onde, F = Friabilidade do granulado (%)

$m_{1'}$ = massa de granulado retida no tamis 106 µm após 1min de agitação.

$m_{5'}$ = massa de granulado retida no tamis 106 µm após 5min de agitação.

4.6 Processo de compressão dos granulados

Os granulados obtidos foram comprimidos usando uma compressora rotativa Fette modelo 102i, instrumentada, no modo monopunção. Foi utilizado um conjunto de punções (superior e inferior) de 7 mm de diâmetro, planos e lisos. Cada comprimido foi formado com 200 mg de granulado e para cada experimento foram fabricados 25 comprimidos. Os comprimidos foram avaliados de acordo com sua dureza, tempo de desintegração, plasticidade, força de ejeção, trabalho útil para compressão e trabalho elástico. Os dados coletados pelos instrumentos da

compressora foram integralizados usando o software Galenik 2.0 para determinação do trabalho elástico e do trabalho útil para a formação dos comprimidos. A partir desses valores, foi possível calcular a plasticidade da formulação de acordo com a equação 11.

$$PL = \frac{\tau_{util}}{\tau_{util} + \tau_{elastico}} \quad (\text{eq. 11})$$

Sendo:

PL = plasticidade da formulação

τ = trabalho medido (mJ)

4.6.1 Dureza

Este teste determina a resistência do comprimido ao esmagamento. O teste foi realizado com 5 comprimidos em durômetro Erweka modelo TBH310MD. A partir das medidas de força, diâmetro e espessura do comprimido, foi possível determinar a força tênsil, de acordo com a equação 12, conforme descrito no capítulo 1217 da farmacopeia americana (USP32/NF27, 2009b):

$$\sigma = \frac{2 \times F}{\pi D \times E} \quad (\text{eq.12})$$

Sendo:

σ = Força tênsil (MPa)

F = força necessária para a quebra do comprimido (N)

D = diâmetro do comprimido (mm)

E = espessura total do comprimido (mm)

4.6.2 Tempo de desintegração:

Realizado no desintegrador Erweka modelo ZT 71, seguindo metodologia descrita na Farmacopéia Brasileira 5ª edição. Seis comprimidos foram colocados na cesta e mergulhados em água destilada 37°C até completa desagregação. Foi determinado o tempo de desintegração de cada comprimido e a média dos seis tempos foi considerada como o resultado final.

4.6.3 Perfil compressional

O perfil compressional dos experimentos foi determinado comparando as curvas força-tempo e força-deslocamento do punção superior, obtidas a partir de 10 ciclos de compressão na compressora Fette 102i.

As curvas ilustram a força de compressão máxima, o intervalo de tempo de aplicação máxima da força de compressão (*dwell time*), a quantidade de energia dispensada para a formação do comprimido e a energia da recuperação elástica. É possível comparar graficamente o comportamento de cada amostra durante o processo de compressão.

4.6.4 Estudo do efeito do desintegrante

Foram adicionados 2% de croscarmelose aos experimentos 10 a 18 descritos na tabela 5 do **item 4.5** e misturados por 5 minutos em saco plástico.

Cada mistura foi submetida ao processo de compressão conforme descrito no **item 4.6** e determinado o perfil de compressão pelas curvas de força-tempo e força-deslocamento do punção superior obtidas como descrito no **item 4.6.3**.

Os comprimidos foram avaliados de acordo com sua dureza, tempo de desintegração, plasticidade, força de ejeção, trabalho útil para compressão, trabalho elástico e plasticidade da formulação.

Resultados e discussões

5 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Os resultados do trabalho estão agrupados seguindo uma sequência recional de desenvolvimento: caracterização dos materiais de partida, estudo das interações entre o artesunato e os excipientes, estudo do processo GSMF no granulador tipo *high-shear*.

O estudo do processo GSMF foi dividido em dois momentos, sendo o primeiro sobre as condições de granulação; o segundo sobre variações na formulação e sua influência no processo de obtenção de comprimidos.

5.1 Caracterização dos materiais

Para caracterização da morfologia das partículas do ART, MAN e LAC foram feitas fotomicrografias em microscópio eletrônico de varredura. A figura 9 mostra fotomicrografias do ART. É possível observar que as partículas são volumosas e cristalinas de geometria irregular com arestas arredondadas e definidas.

A distribuição granulométrica do ART foi avaliada pelo método de espalhamento de luz laser e mostrou uma distribuição do tamanho de partículas polidispersa, que pode ser comprovado pelo alto valor do *span* na tabela 7. É possível encontrar desde partículas menores que 1 μm até pouco maiores que 100 μm de tamanho. A representação da análise de distribuição granulométrica é mostrada na figura 10.

Tabela 7: Resultados da análise de distribuição granulométrica do ART.

Parâmetro	Valor
d_{10} (μm)	$2,73 \pm 0,14$
d_{50} (μm)	$24,09 \pm 1,93$
d_{90} (μm)	$84,59 \pm 9,86$
<i>Span</i>	3,39
Superfície de área específica (m^2/g)	1,06

Figura 9: Fotomicrografias do ART com aceleração de 15V e aumento de 100x e 400x.

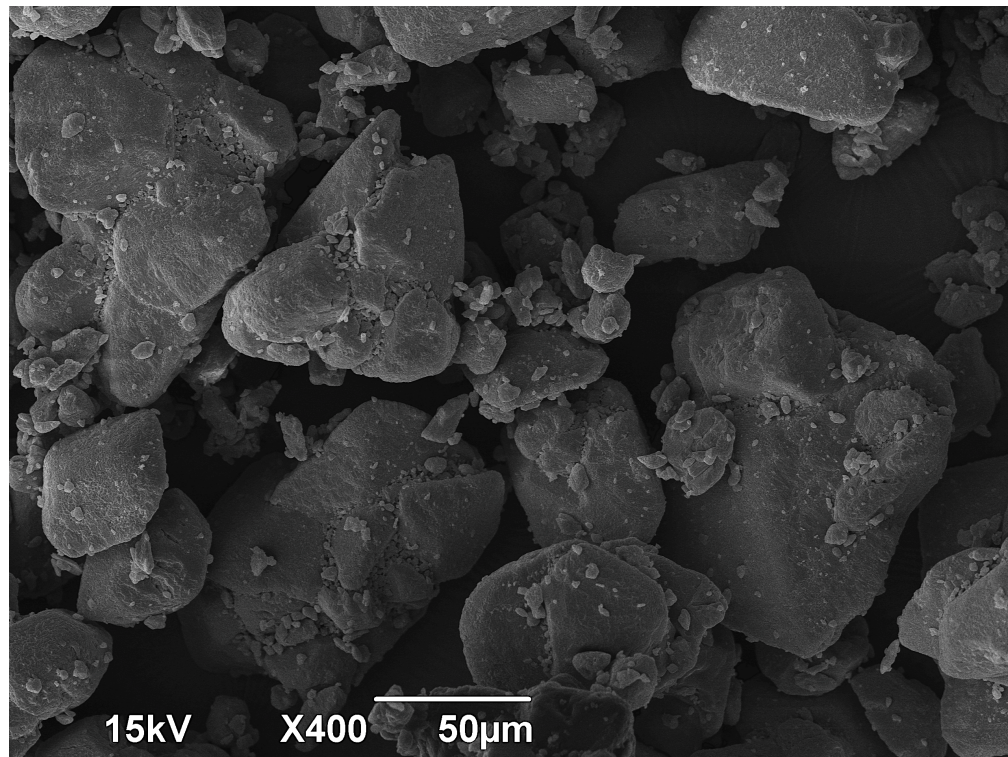
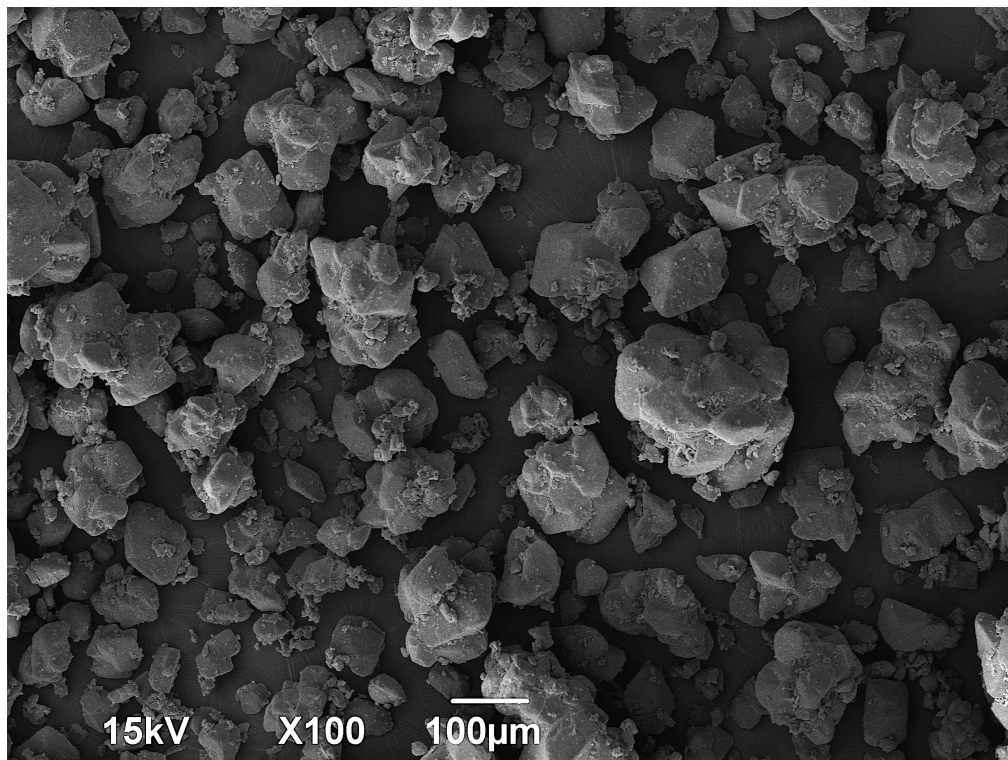
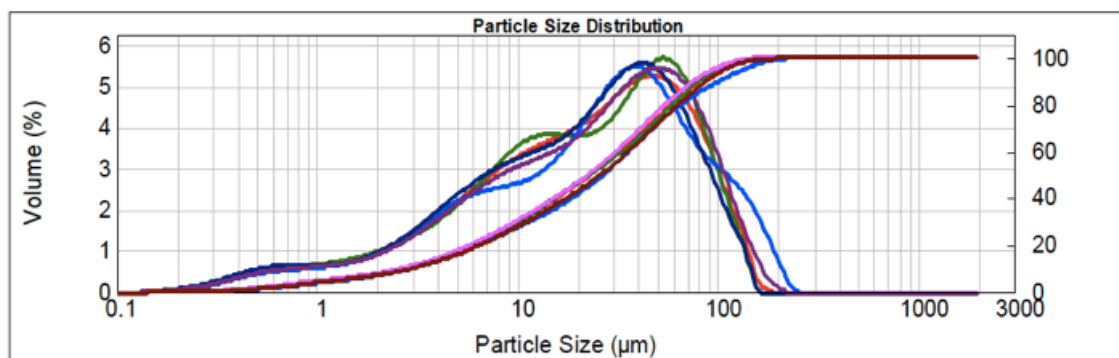


Figura 10: Representação da distribuição granulométrica do ART (n = 5).

As figuras 10 e 11 mostram fotomicrografias da LAC e do MAN utilizados nos testes de GSMF.

O MAN se difere da lactose tanto em tamanho de partícula quanto em forma. A LAC apresenta aglomerados cúbicos porosos de arestas angulares formados por pequenas partículas lamelares sem formas definidas. O MAN apresenta conglomerados colunares de superfície compacta e acidentada com arestas arredondadas e formados por partículas isoméricas laminares. A descrição da morfologia das partículas está de acordo com as descrições feitas por (BRITTAIN, 2001) e na farmacopeia americana (USP32/NF27, 2009c).

As análises de tamanho de partículas e distribuição granulométrica do MAN e da LAC foram feitas pelo método de tamisação. Foram usados conjuntos de tamises semelhantes para comparação dos resultados. As figuras 12 e 13 mostram a distribuição dos materiais no conjunto de tamises utilizados. Os tamises estão representados pela sua abertura nominal em μm . Os resultados numéricos estão mostrados na tabela 8.

Tabela 8: Resultados comparativos de distribuição granulométrica do MAN e da LAC.

Material	d10 (μm)	d50 (μm)	d90 (μm)	span
Manitol	208,5	90,4	56,3	1,60
Lactose	254,1	220,2	95,4	0,76

Figura 10: Fotomicrografias de partículas de lactose anidra, 15V de aceleração e aumentos de 200x e 650x.

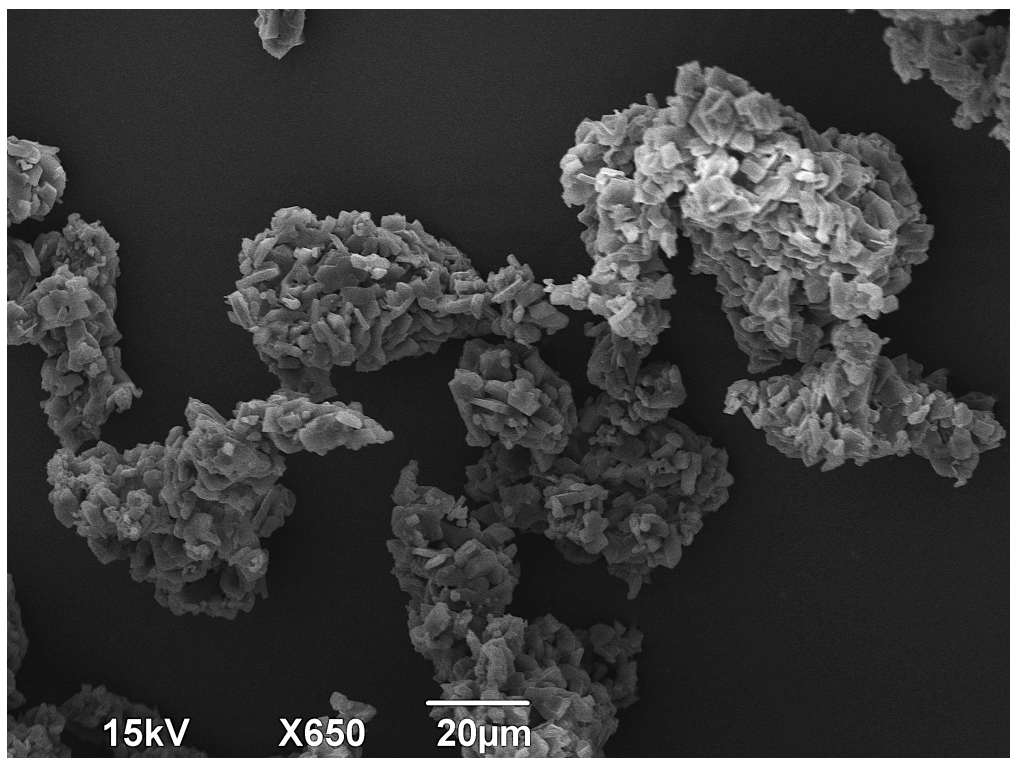
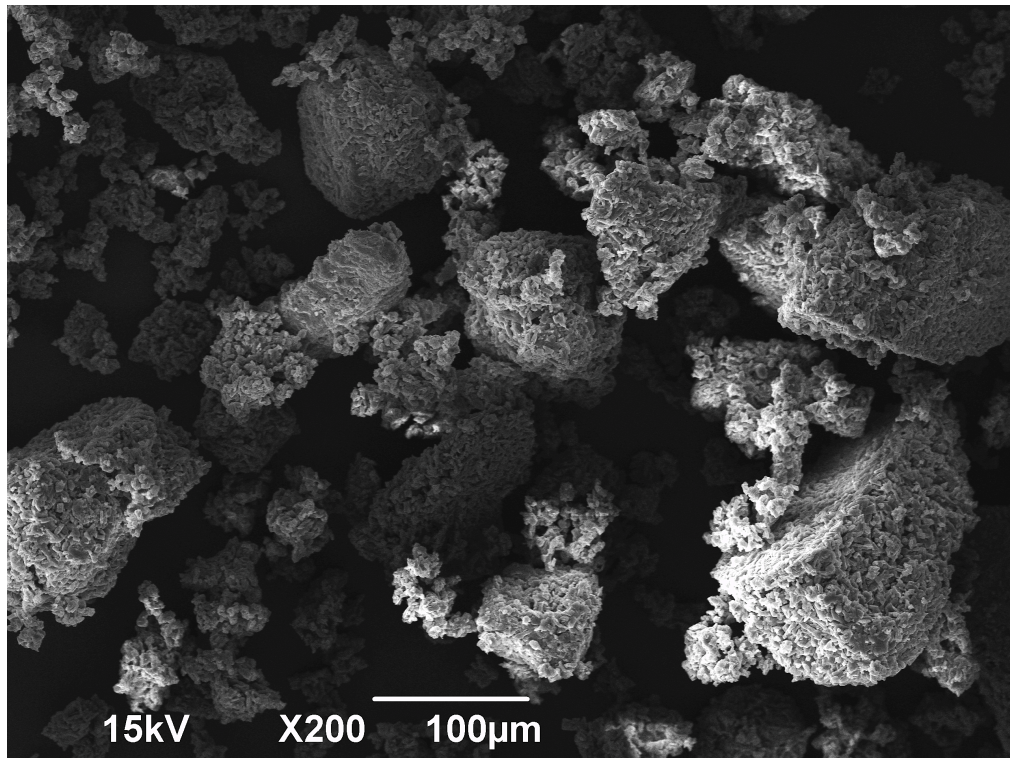


Figura 11: Fotomicrografias de partículas de MAN, 15V de aceleração e aumentos de 150x e 500x.

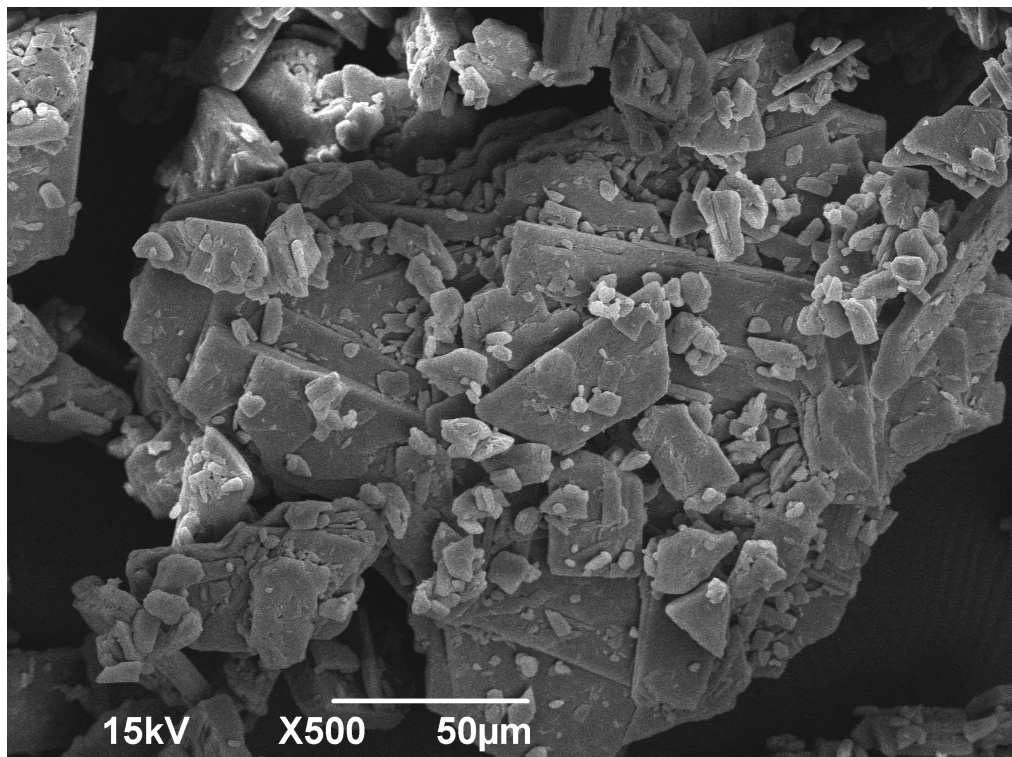
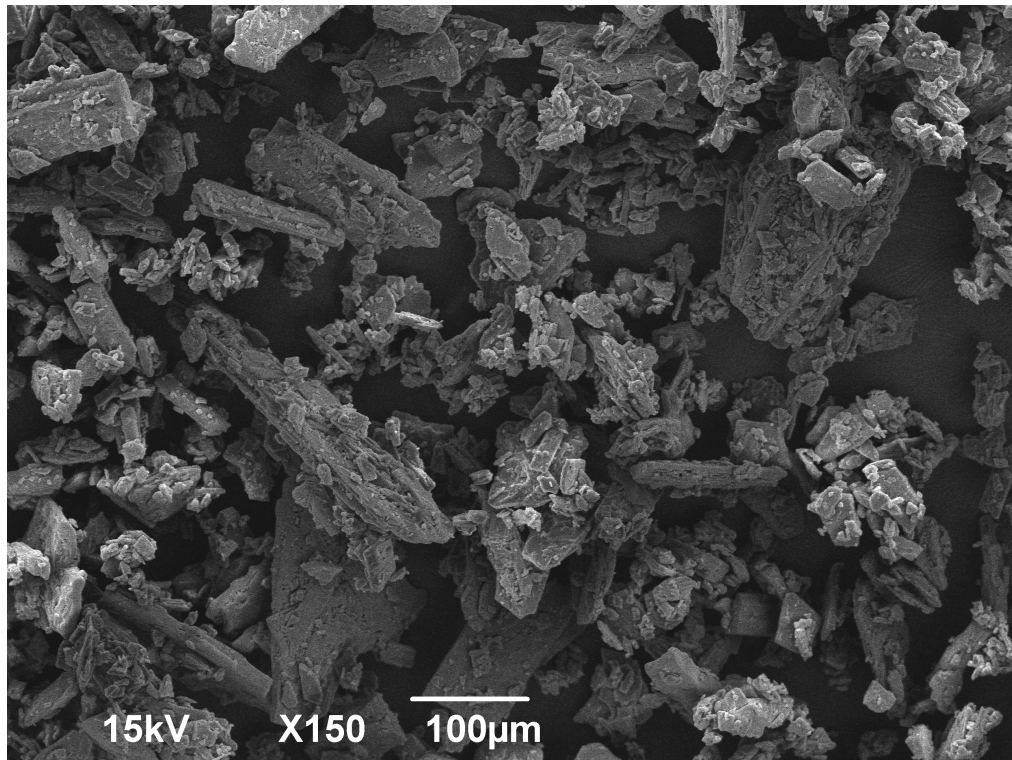


Figura 12: Representação da distribuição granulométrica da LAC

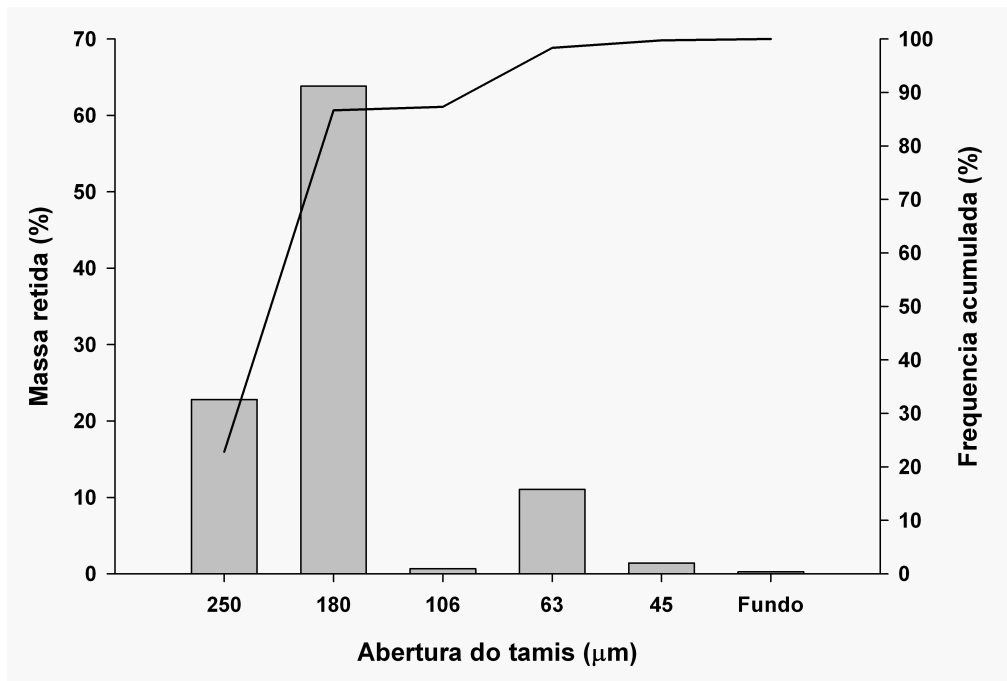
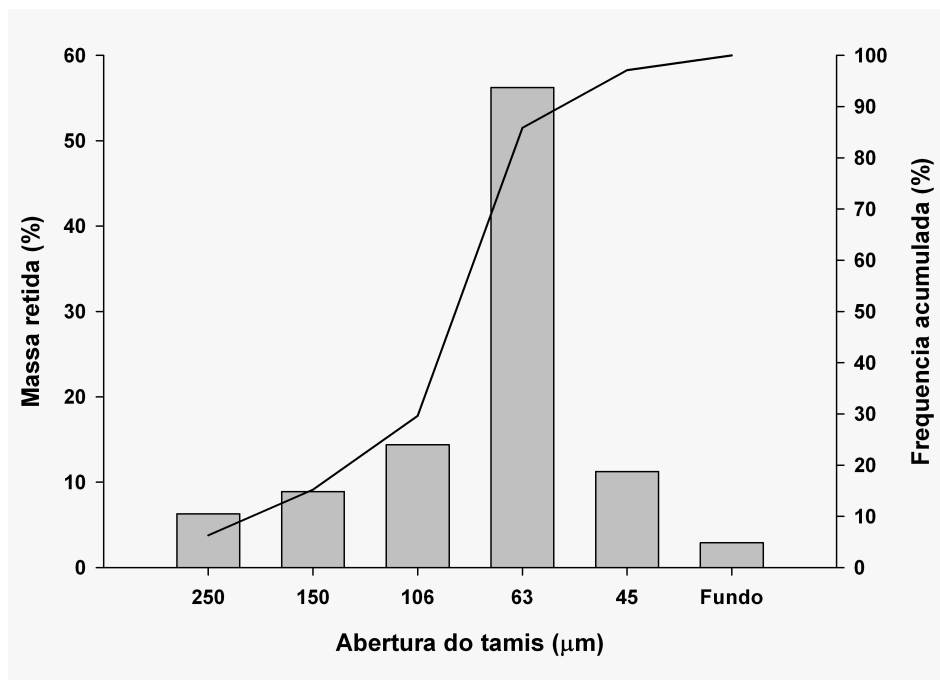


Figura 13: Representação da distribuição granulométrica do MAN.



O resultado da tamisação aponta um tamanho médio de partícula menor para o MAN. Talvez por causa de muitas partículas aciculares conseguirem atravessar malhas mais finas dos tamises, o que não ocorre com a lactose que apresenta aglomerados mais volumosos. Entretanto a distribuição de partículas da LAC mostrou-se mais homogênea, com valor de *span* menor e 67% da massa retida no tamis 180 μm .

A tabela 9 mostra os resultados das análises para avaliação da capacidade e de fluxo do MAN e da LAC.

Tabela 9: Análise comparativa das propriedades de fluxo do MAN e da LAC.

Análise	Manitol	Lactose anidra
Densidade aparente (g/ml)	0,511 \pm 0,014	0,905 \pm 0,006
Densidade compactada (g/ml)	0,755 \pm 0,034	1,331 \pm 0,009
Índice de Carr (%)	25,00 \pm 0,00	47,05 \pm 0,00
Razão de Hausner	1,250 \pm 0,00	1,471 \pm 0,00
Angulo de repouso (°)	35,77 \pm 1,77	48,40 \pm 0,00
Fluxo do material	Justo / Aceitável	Muito Pobre

O fluxo de um pó pode ser influenciado por diversos fatores, dentre eles tamanho e formato das partículas e umidade (ALLEN JR.; POPOVICH; ANSEL, 2007). A LAC tem tamanho médio de partícula maior e mais regular (menor *span*) que o MAN e isso facilita o empacotamento do material, pois diminui os espaços interparticulares e reflete nos valores mais elevados de densidade aparente e compactada e índice de Carr. Mas dada as características morfológicas das partículas de LAC, o escoamento do material como um todo é prejudicado, apresentando fluxo muito pobre. Partículas com características mais arredondadas tem a capacidade de rolar uma sobre as outras, favorecendo o escoamento do material (LAVOIE; CARTILIER; THIBERT, 2002; GARCIA; PEREIRA; DIAS, 2012). Os resultados mostram que o MAN tem fluxibilidade melhor que a LAC.

5.2 Compatibilidade fármaco-excipiente

Os estudos de interação entre fármacos e excipientes se fazem necessários para prever o tempo de validade dos medicamentos produzidos. Estes estudos podem ser realizados a partir de testes de estabilidade acelerada seguidos da caracterização analítica do fármaco, seja por cromatografia de alta eficiência, seja por calorimetria exploratória diferencial (CESCHEL *et al.*, 2003).

5.2.1 Calorimetria exploratória diferencial

A compatibilidade entre o ART e alguns excipientes foram inicialmente investigada por DSC. As análises realizadas em atmosfera oxidativa tem o intuito de simular o cenário mais crítico e desenvolver o método de análise que passou a ser mais utilizado depois da publicação da RDC nº60 da ANVISA (BRASIL, 2014).

Para isto foram comparadas as curvas de DSC das substâncias isoladas e das misturas binárias antes e depois da exposição em câmara climática.

As figuras 15 - 18 mostram as curvas de DSC comparando os dois momentos de análise: t_0 , logo após o preparo e t_{30} , após 30 dias de exposição em câmara climática.

O perfil térmico do ART apresenta um pico endotérmico pequeno em 146,64 °C para a amostra em t_0 e, 145,89 °C para a amostra em t_{30} , correspondente a fusão do fármaco. Apresentou ainda um sinal exotérmico forte iniciando em 151,85 °C e 150,87 °C para as amostras t_0 e t_{30} , respectivamente, que são correspondentes ao início do processo de degradação. Resultados similares foram obtidos por (HAYNES, 2006) encontrando o ponto de fusão em 147,1 °C e o início da degradação do fármaco em 151,8 °C. O ART não mostrou nenhuma alteração pela exposição às condições de umidade e temperatura.

A LAC mostrou um pico endotérmico em 231,30 °C para a amostra em t_0 e 230,40 °C para a amostra em t_{30} , como mostrado na figura 14. Os picos são relacionados ao ponto de fusão e coincidem com os valores encontrados por Angberg, 1995, que ainda mostrou valores diferentes para os isômeros α - e β -lactose.

O MAN apresentou um sinal endotérmico forte e estreito em 164,74 ° para a amostra em t_0 e, 164,83 °C para a amostra em t_{30} , relativo à fusão do material, mostrados na figura 15. Os valores são condizentes com os apresentados por

Kumaresan; Velraj; Inyan, 2011, e Forster e colaboradores, 2001, de 167,8 °C e 166 °C, respectivamente.

O PEG 6000 apresenta um pico endotérmico em 59,50 °C para a amostra em t_0 e, 63,36 °C em t_{30} , mostrado na figura 16. Shæfer, Holm e Kristensen, 1990, descreveram o ponto de fusão do PEG 6000 entre 60 – 65 °C.

A CROS é um polímero reticulado derivado da carboximetil. Nenhum evento endo ou exotérmico foi identificado na curva de DSC dessa matéria-prima, mostrada na figura 17.

Nenhuma das substâncias mostrou uma alteração significativa nas características térmicas depois de 30 dias de exposição à câmara climática 45 °C / 75% U. R., sugerindo uma estabilidade das substâncias isoladas no período de exposição.

O perfil térmico das misturas binárias contendo ART e excipientes foram submetidos às mesmas condições e foram comparados aos dos componentes da mistura isolados.

A mistura do ART:LAC não apresentou alteração do pico de fusão do fármaco, ocorrendo em 147,35 °C e 146,78 °C para as amostras em t_0 e t_{30} , respectivamente, mostrados na figura 14. A lactose também não preveniu a degradação do ART que iniciou na mesma faixa de temperatura, 152,02 °C em t_0 e 151,44 °C em t_{30} . A não observação do evento endotérmico relativo à LAC nas curvas da mistura binária sugere uma interação física entre os componentes da mistura.

A mistura ART:MAN apresentou um termograma bem diferente na figura 15. Pode-se notar um deslocamento do evento endotérmico relativo ao MAN para temperatura próxima à região de fusão do ART quando se compara as curvas das misturas binárias em t_0 e t_{30} à do excipiente isolado. Por isso não foi possível determinar os valores termoanalíticos da mistura ART:MAN, sugerindo uma interação física entre os dois componentes.

Na mistura ART:PEG 6000 não observamos o ponto de fusão do fármaco mostrado na figura 16. Após a fusão do PEG, ocorre a conversão do ART de cristalino para amorfo, dada a elevada temperatura de análise. Depois de amorfizado, não é possível visualizar o pico de fusão do fármaco, mas o sinal da degradação se mantém, independente de seu estado físico. Esse mecanismo foi observado por (FULE; PAITHANKAR; AMIN, 2016) que submeteu o ART ao

processo de aquecimento e resfriamento controlado (*quenching*), observando que pelo fato do ART ser altamente cristalino, retorna a esse estado tão logo chegue a temperatura ambiente novamente.

A mistura ART:CROS não mostrou nenhuma alteração nas curva de DSC, como mostrado na figura 17. O pico de fusão do ART se manteve inalterado, entretanto não foi possível identificar a degradação do ART senão pelo deslocamento da linha base. A CROS é incompatível com ácidos fortes, mas sendo o ART um fármaco ácido fraco, nenhuma incompatibilidade era esperada (ROWE; SHESKEY; WELLER, 2009a).

Apesar das poucas diferenças apontadas quanto a temperatura de fusão do ART, a diferença nos valores de entalpia de fusão apresentada nas curvas aponta um caminho um pouco diferente. A entalpia de fusão encontrada para o ART foi cerca de 76 J/g. Nas misturas binárias por conter 50% de ART, esperava-se encontrar a metade desse valor, ou seja 38 J/g. A tabela 10 relaciona os valores de entalpia encontrados nas misturas binárias com os respectivos excipientes antes e depois da exposição à câmara climática de curta duração pelo período de 30 dias.

Tabela 10: Valores de entalpia de fusão do ART nas misturas binárias.

Excipiente misturado ao ART	$\Delta H t_0$ (J/g)	$\Delta H t_{30}$ (J/g)
Lactose anidra	29,17	29,00
Manitol	N/A	N/A
Croscarmelose	33,93	30,98
PEG 6000	N/A	N/A

N/A = fusão do ART não foi determinada

Por não ter sido possível isolar o pico do ART em relação ao MAN com o método utilizado, também não foi possível o cálculo de entalpia nessa mistura binária, mostrando uma possível interação entre o ART e o MAN.

Como descrito anteriormente, quando aquecida a mistura ART:PEG, o ART converteu de cristalino para amorfo no PEG fundido, formando uma solução vítrea e não apresentou entalpia de fusão na curva de DSC.

Figura 14: Curvas de DSC do ART, da LAC e da mistura binária 1:1; ponto zero e após 30 dias de exposição em câmara climática 40 °C/75% U.R.

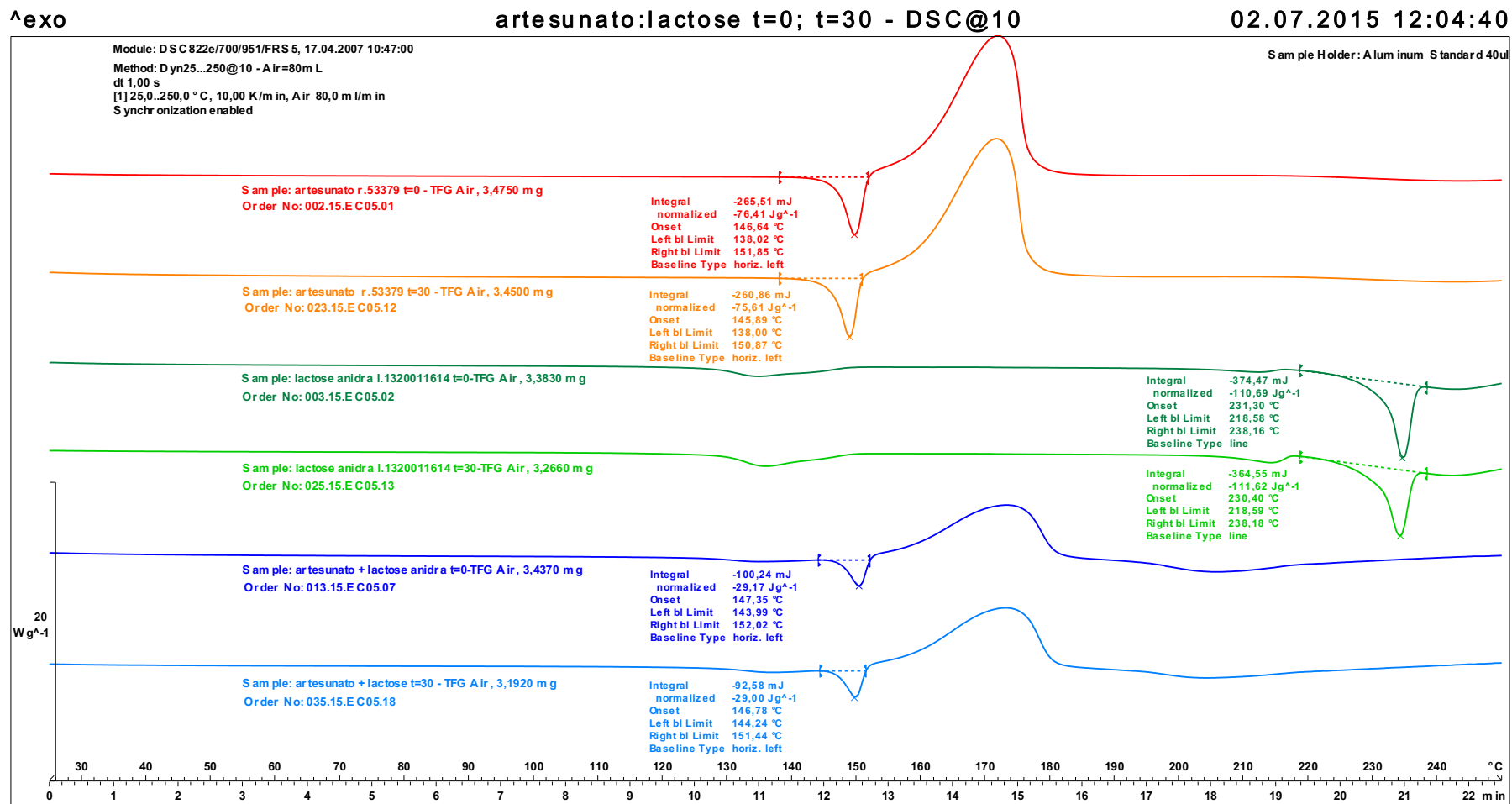


Figura 15: Curvas de DSC do ART, do MAN e da mistura binária 1:1; ponto zero e após 30 dias de exposição em câmara climática 40 °C/75% U.R.

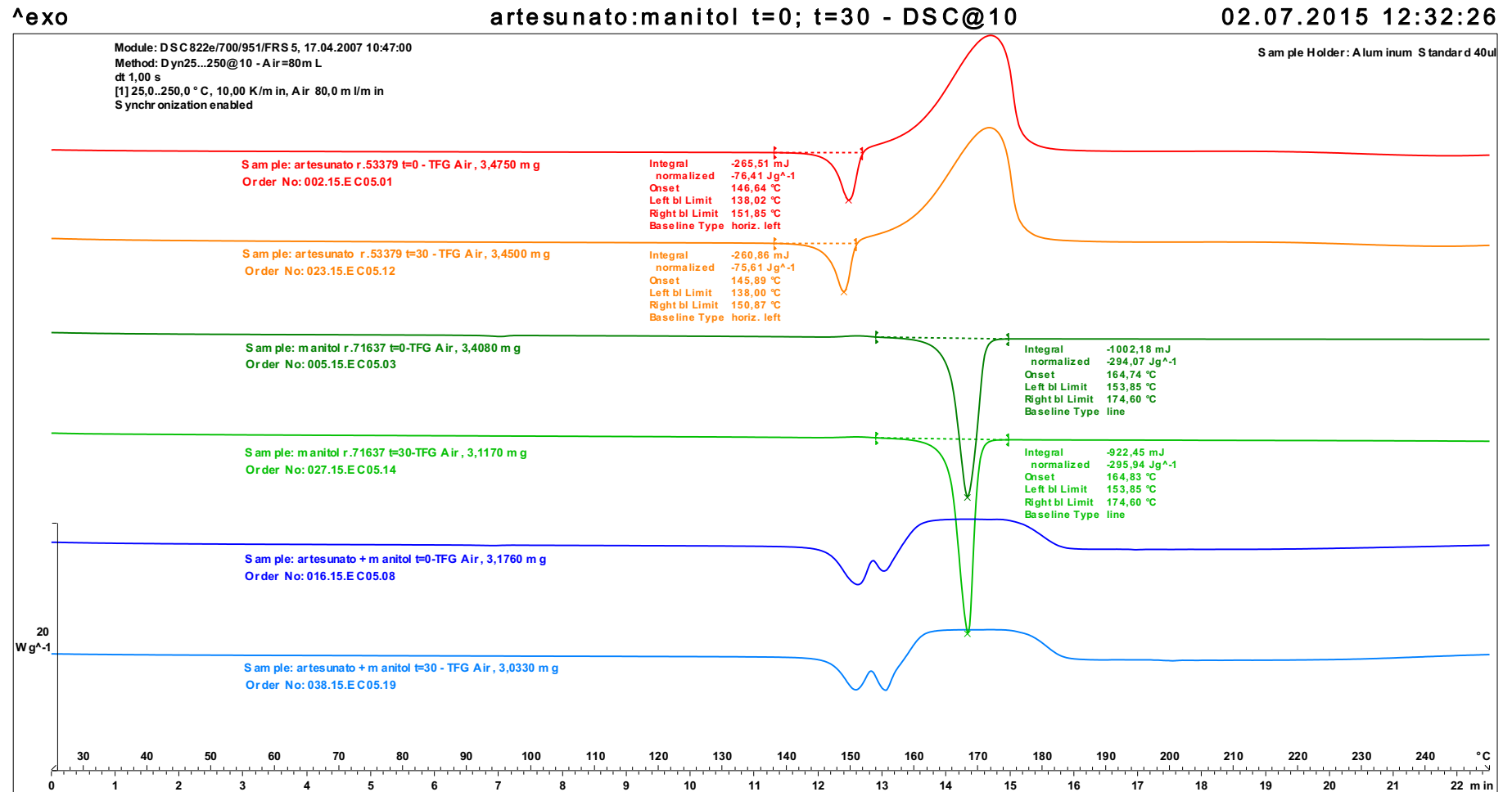


Figura 16: Curvas de DSC do ART, do PEG 6000 e da mistura binária 1:1; ponto zero e após 30 dias de exposição em câmara climática 40 °C/75% U.R.

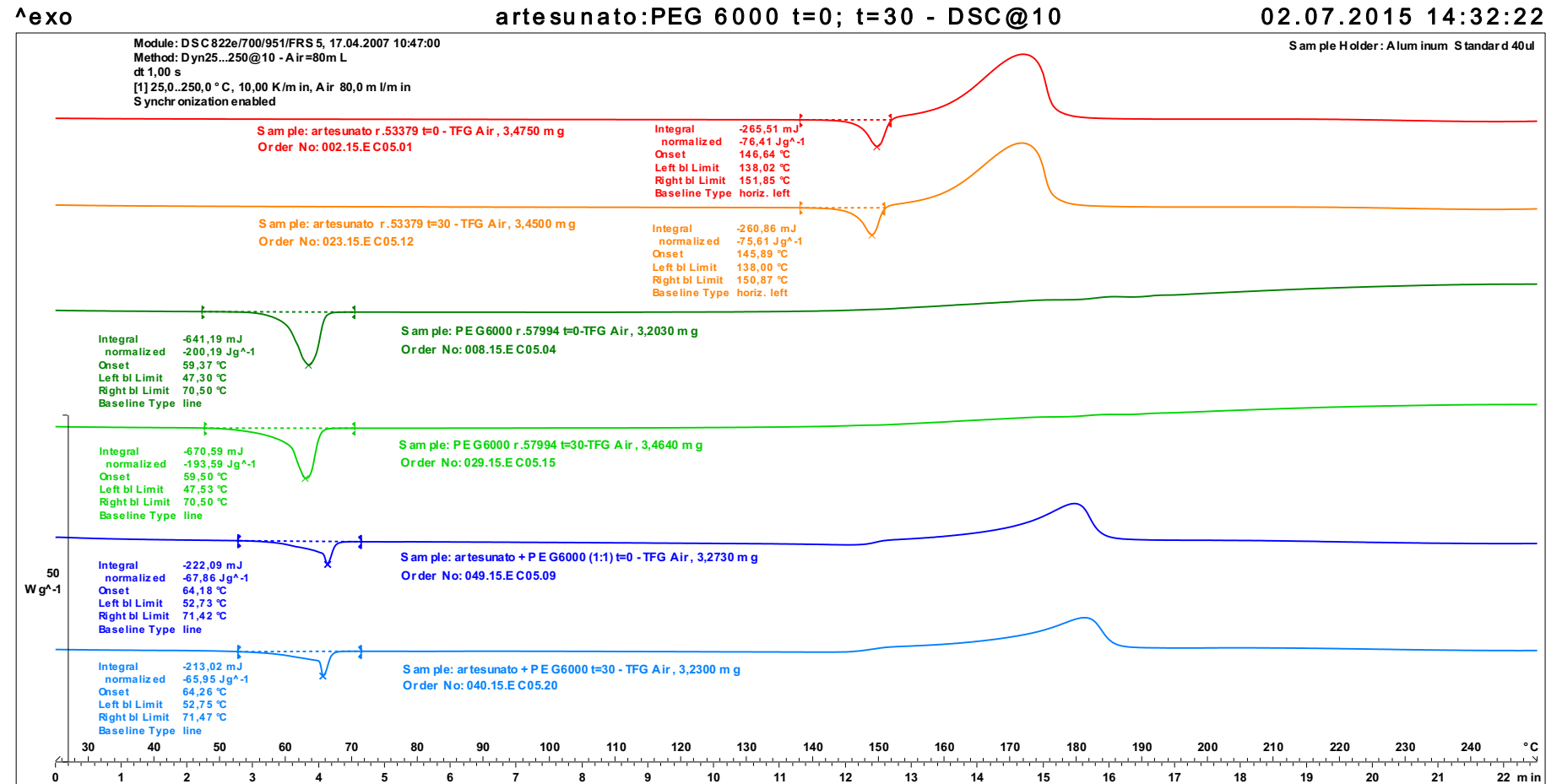
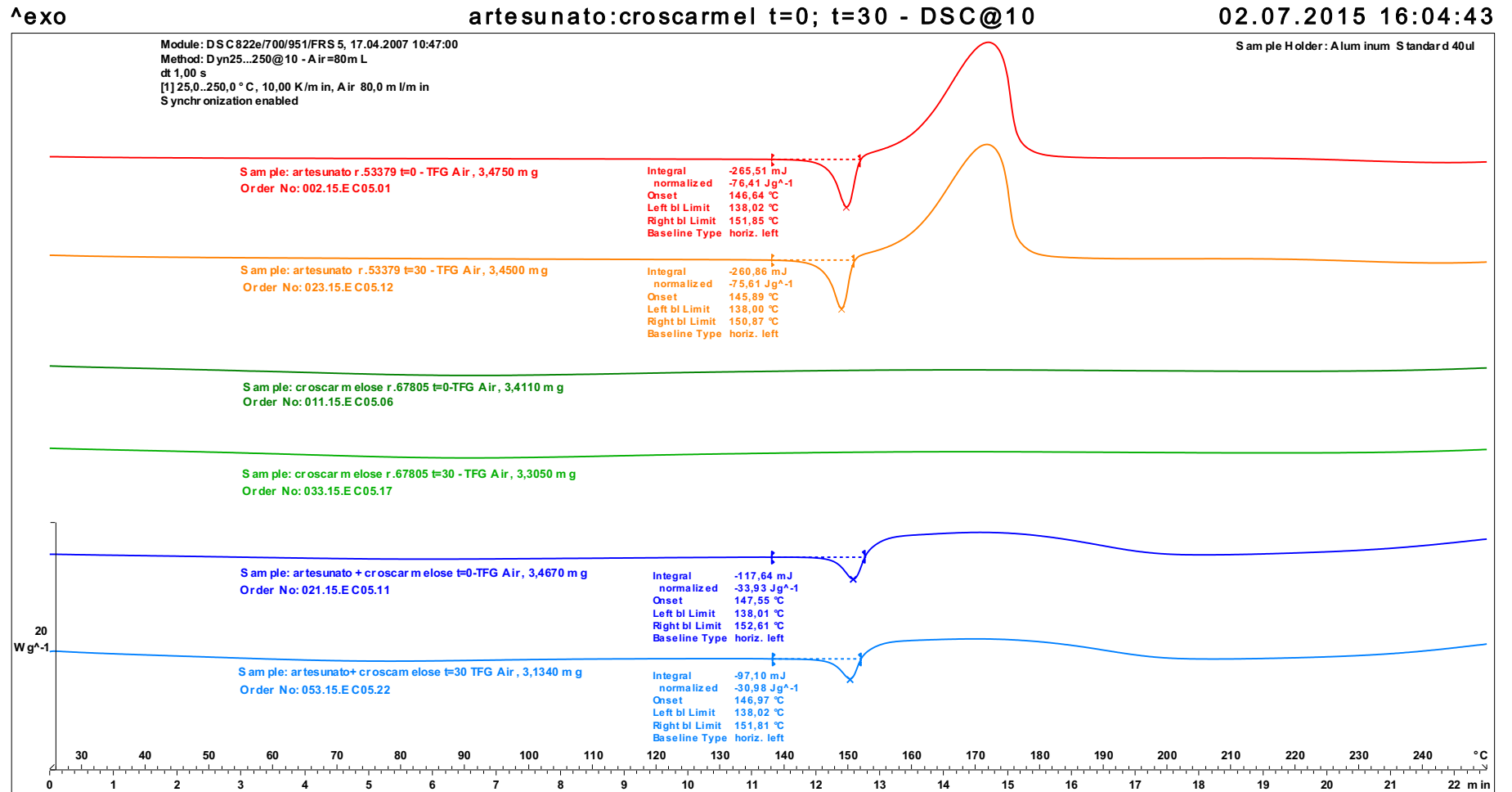


Figura 17: Curvas de DSC do ART, da CROS e da mistura binária 1:1; ponto zero e após 30 dias de exposição em câmara climática 40 °C/75% U.R.



A presença da CROS na mistura binária diminuiu o valor da entalpia de fusão do ART esperado em 10,71% para a amostra em t_0 e em 18,47% em t_{30} .

A mesma observação pode ser feita para a presença da lactose anidra na mistura com o ART, cuja diferença apontada em relação ao valor esperado é ainda maior: 23,23% para a amostra em t_0 e 23,68% em t_{30} .

Daniel e colaboradores, 2013, apontaram a diminuição de entalpia de fusão entre celulose microcristalina e risperidona como indicativo de incompatibilidade química entre as duas substâncias (DANIEL *et al.*, 2013).

Os resultados sugerem uma incompatibilidade entre o ART e a LAC e a CROS, mas não foi conclusivo para o MAN.

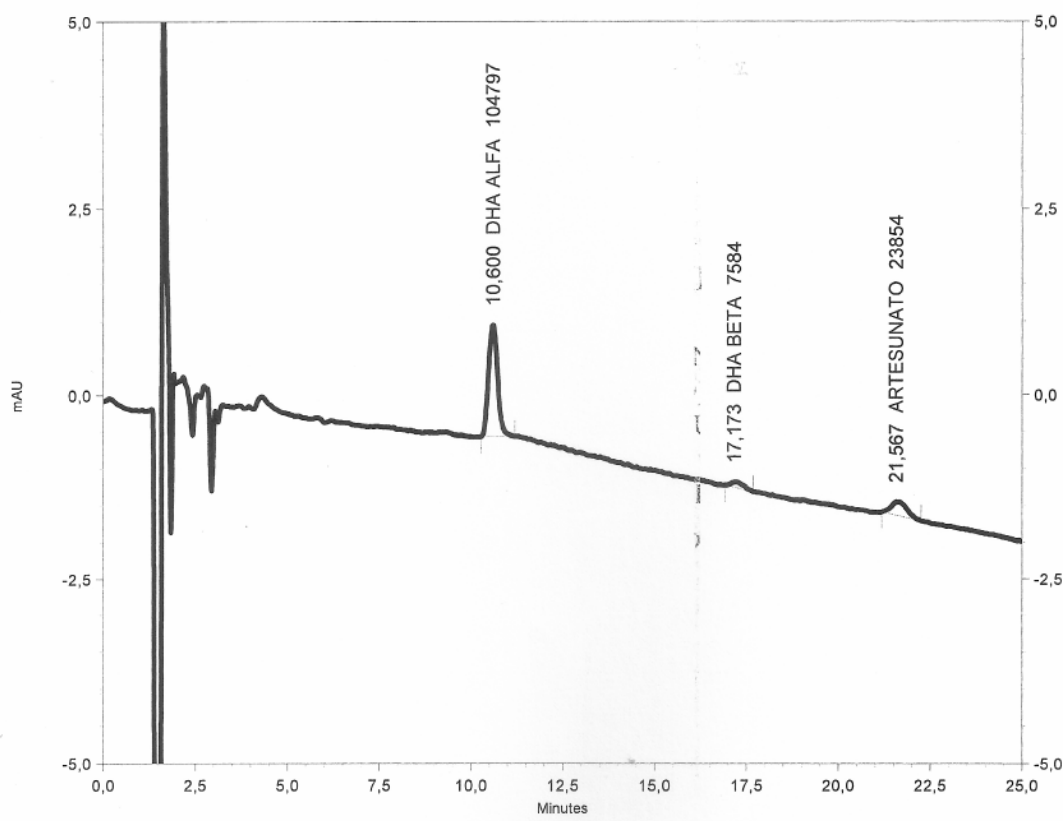
5.2.2 Cromatografia líquida de alta eficiência

As amostras das misturas binárias e do ART foram submetidas a análise de cromatografia para poder quantificar as interações entre o ART e os excipientes. De cada amostra foram tomadas duas alíquotas e cada alíquota foi injetada duas vezes no cromatógrafo. Os resultados de teor de ART e de DHA representam o valor médio encontrado para cada substância.

A determinação da quantidade de DHA nas amostras iniciais é relevante para se avaliar a formação desse composto durante a exposição da mistura na câmara climática. O cromatograma da DHA, mostrado na figura 18, mostra a seletividade do método. Os picos relativos a DHA saem respectivamente em 10,6 e 17,2 minutos, enquanto o pico referente ao ART aparece após 21,56 minutos de corrida.

A análise do ART mostra a ausência de DHA no t_0 , mas após o período na câmara foi possível detectar uma quantidade de DHA formado na amostra, como mostrado na figura 19.

Figura 18: Cromatograma do padrão interno de DHA em amostra do padrão de ART.



O pico do DHA aparece em 10,67 minutos de corrida. Nesse ponto houve a formação de 0,08% de DHA em relação ao ART.

Essa mesma análise foi realizada para todas as misturas binárias.

Observou-se o aumento da formação do DHA nas amostras em t_{30} . Isso porque o ART é bastante instável na presença de umidade e hidrolisa com facilidade formando DHA. Haynes, 2006, descreveu que em pH 1,2 o ART hidrolisa completamente em DHA, com uma $t_{1/2}$ de 26 minutos e, em pH 7,4 a 23 °C, a $t_{1/2}$ é por volta de 10h (HAYNES, 2006).

A DHA é uma mistura de epímeros do lactol hemiacetal cuja cadeia do anel piranose apresenta no carbono 10 uma hidroxila equatorial na forma α (α -DHA) ou uma hidroxila axial na forma β (β -DHA), mostrado na figura 20.

Embora as duas formas ocorram em solução, a forma α -DHA é mais estável quando dissolvidas em solventes polares ou na presença de bases (HAYNES, 2006). Por isso na injeção do padrão de DHA a forma α -DHA apareceu em quantidade bem superior no cromatograma. Em nenhuma das análises das misturas foi detectado a forma β -DHA.

Figura 19: Análise da formação de DHA na amostra de ART. A) amostra em t_0 ; B) amostra em t_{30}

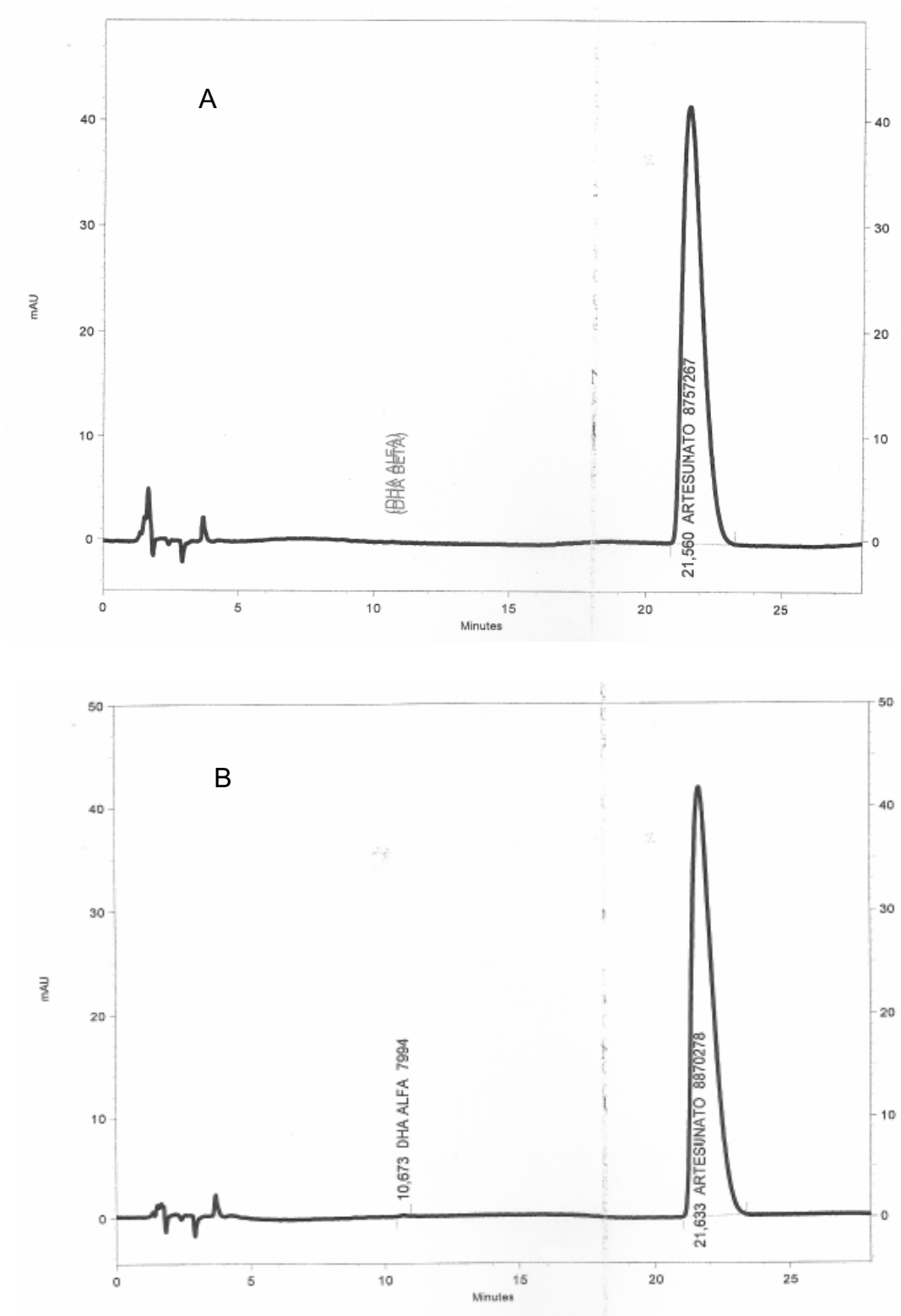
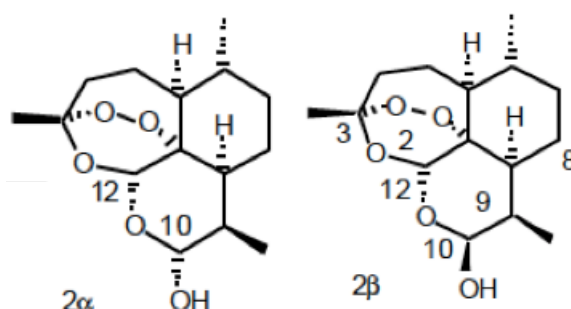


Figura 20: Estruturas químicas das formas α -DHA e β -DHA. (Fonte: Haynes, 2006).

Os resultados das análises cromatográficas das misturas binárias estão mostrados na tabela 11.

Os resultados de conversão de ART em DHA nas misturas ART:LAC e ART:CROS confirmam os resultados de DSC, nos quais as mesmas misturas apresentaram as maiores diferenças nos valores de ΔH em relação ao valor de referência. Como o ART é hidroliticamente instável, alterações de valores na determinação de DHA e de diminuição dos teores de ART nas misturas binárias já eram esperados. A CROSC e o PEG foram os excipientes que mais contribuíram para a diminuição do teor do ART e para os valores mais altos de DHA. Isso pressupõe uma incompatibilidade química entre esses materiais, entretanto nenhuma referência foi encontrada confirmando essas incompatibilidades.

Tabela 11: Resultados das análises de DHA nas misturas binárias de ART.

Parâmetro	ART:LAC		ART:MAN		ART:CROSC		ART:PEG 6000	
	t_0	t_{30}	t_0	t_{30}	t_0	t_{30}	t_0	t_{30}
Teor de DHA (%)	0,19	0,27	0,41	0,46	1,41	1,51	2,37	2,62
ΔDHA	42,10%		12,19%		7,09%		10,54%	
Teor de ART (%)	98,90	96,34	96,4	94,6	98,91	95,72	110	100,4
ΔART	-2,58%		-1,87%		-3,23%		-9,6%	

A análise de teor de ART corresponde ao resultado das análises de teor nas respectivas amostras. Esses valores foram usados para o cálculo da quantidade de DHA encontrado na análise de substâncias relacionada.

5.2.3 Espectroscopia no infravermelho

O modo de ATR é uma técnica de amostragem rápida, não destrutiva, que requer uma mínima preparação da amostra. Na espectroscopia de infravermelho por ATR, a superfície da amostra é colocada em contato diretamente com a superfície de um cristal apropriado. Inicialmente foi feita uma análise das substâncias químicas de referência (SQR) ART e DHA. Os espectros são mostrados na figura 21.

O espectro do ART obtido pelo método de reflectância total atenuada pode ser caracterizado pela banda em 1753 cm^{-1} da ligação éster do carbono 10. O rompimento dessa ligação resulta na formação de DHA, cujo espectro não apresenta nenhum pico na mesma região. A figura 22 mostra os espectros do ART antes e depois da exposição na câmara climática.

Observa-se que não ocorre o desaparecimento da banda em 1753 cm^{-1} , mostrando que a conversão em DHA não é completa nessa condição, condizente com os dados apresentados pela análise cromatográfica.

Figura 21: Comparação dos espectros de infravermelho do ART e DHA.

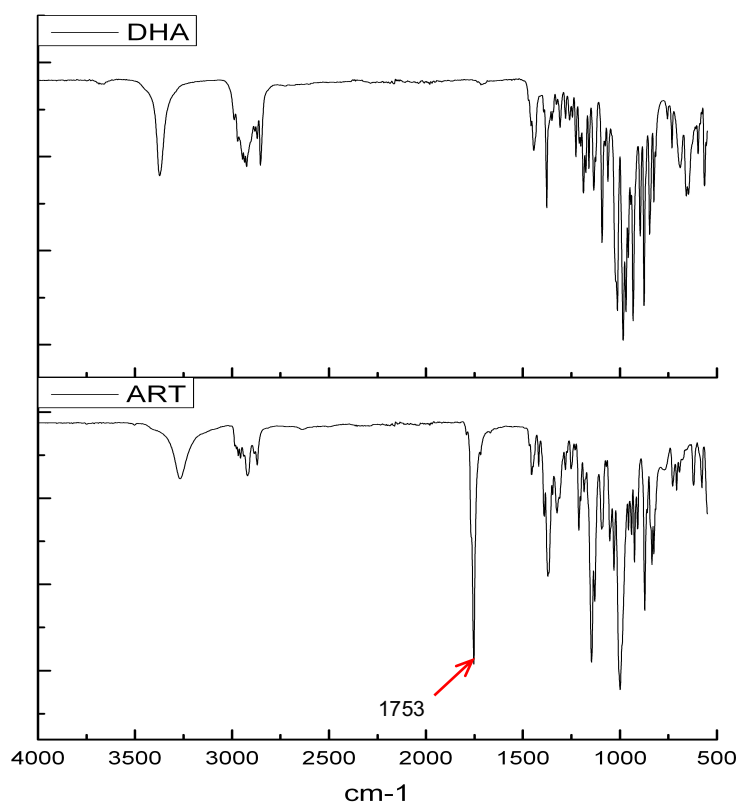
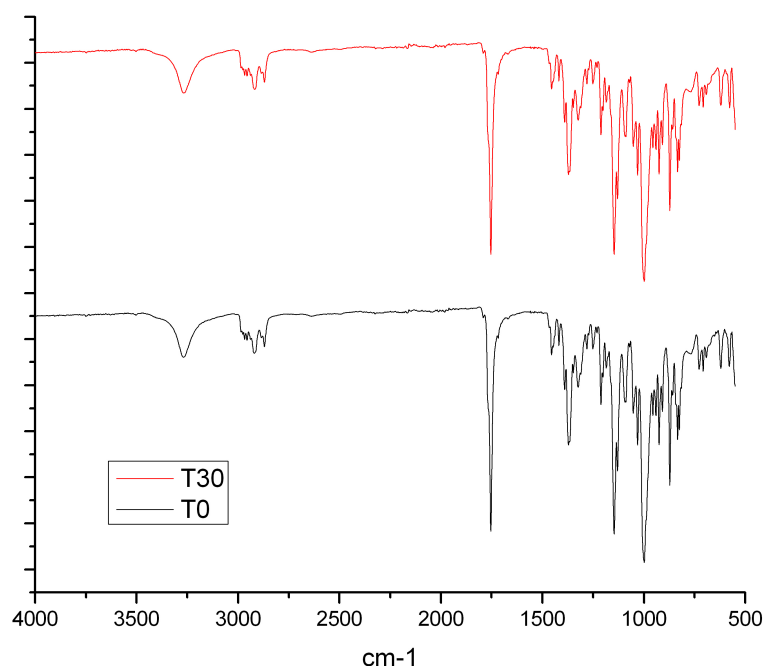


Figura 22: Espectros de infravermelho do ART antes (T_0) e depois (T_{30}) da exposição na câmara climática



Para as análises das misturas binárias, os respectivos espectros foram comparados aos espectros do ART e do excipiente. Os espectros das misturas binárias estão mostrados na figura 23.

Todos os espectros dos excipientes são compatíveis com os espectros das SQR que foram obtidos nas mesmas condições. Ao comparar os espectros da LAC, MAN, CROS e PEG 6000 nota-se a ausência do pico em 1753 cm^{-1} , sendo esse característico apenas do fármaco.

A LAC apresenta bandas características entre 3600 cm^{-1} e 3200 cm^{-1} que correspondem ao estiramento axial do grupo hidroxila. Apresenta também bandas fracas entre 1200 cm^{-1} e 1070 cm^{-1} que correspondem ao estiramento assimétrico da ligação C-O-C.

O MAN também apresenta bandas características entre 3500 cm^{-1} e 3200 cm^{-1} que correspondem ao estiramento axial do grupo hidroxila. Apresenta ainda bandas em 1077 cm^{-1} e 1017 cm^{-1} correspondentes ao estiramento assimétrico da ligação C-O-C, mas diferente da lactose são bandas mais fortes.

A CROS apresenta bandas características dos íons carboxilato em 1590 cm^{-1} e 1410 cm^{-1} que representam respectivamente, a deformação axial assimétrica e simétrica do íon carboxilato. Entre 1374 cm^{-1} e 1322 cm^{-1} , são visíveis as

deformações angulares da ligação O-H de álcoois primários e secundários, e por fim entre 1103 cm^{-1} e 995 cm^{-1} encontram-se as deformações axiais de CO de álcool primário, éter alifático e cíclico.

O PEG 6000 apresenta bandas características em 2882 cm^{-1} correspondente ao estiramento do grupo C-H e em 1341 cm^{-1} e possível identificar a deformação angular do grupo OH. Também apresenta bandas de estiramento do grupo C-O em 1059 cm^{-1} e 1278 cm^{-1} .

Nenhuma alteração foi observada nos espectros das misturas com LAC e MAN ao se comparar t_0 e t_{30} .

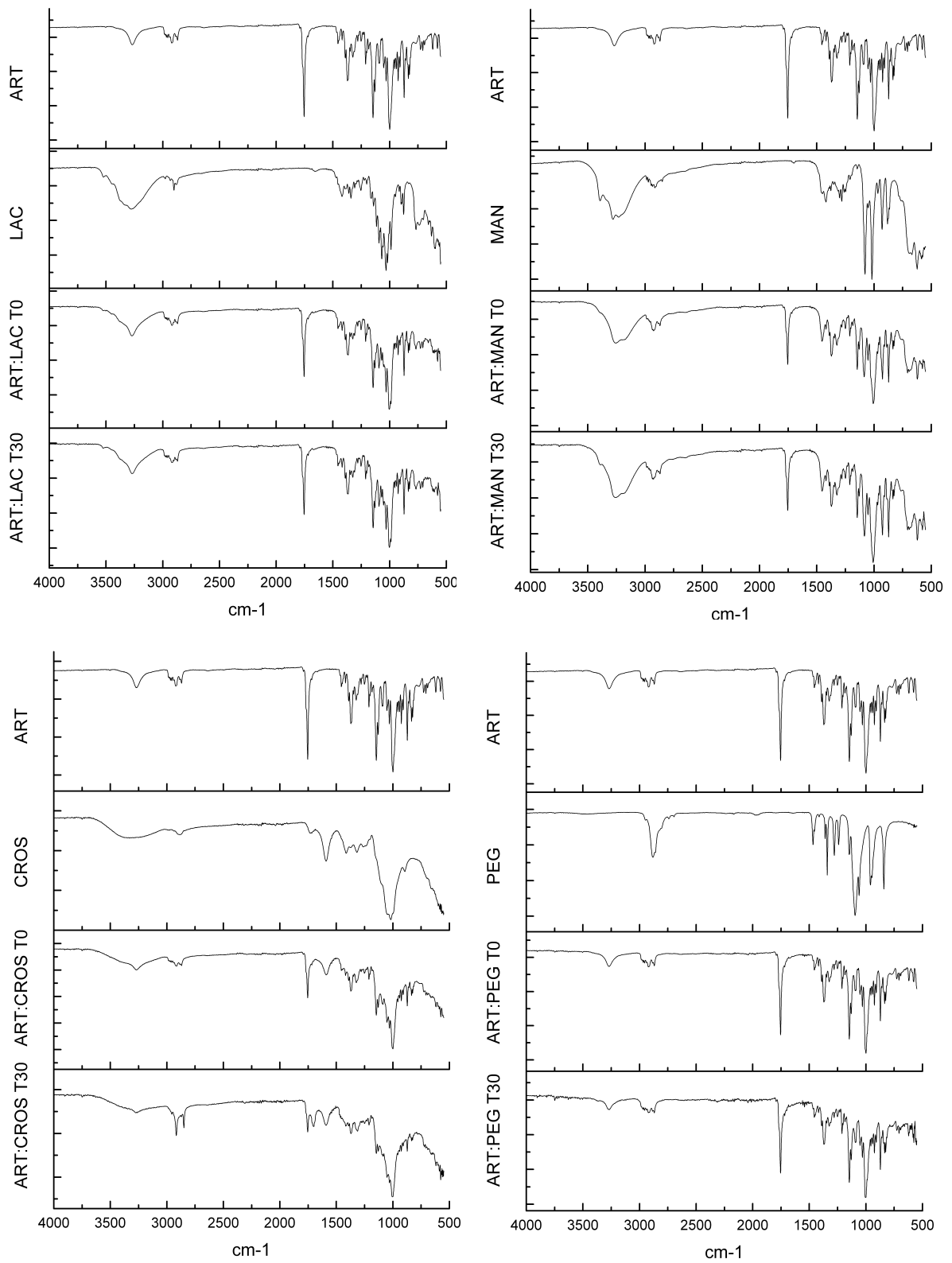
A mistura com a CROS apresentou uma diminuição da intensidade do pico em 1753 cm^{-1} e ao se comparar as amostras em t_0 e t_{30} observamos também o aparecimento de bandas em 2900 cm^{-1} e 2800 cm^{-1} , característicos de grupos OH de vapor de água que pode ter sido adsorvido pela CROS.

A banda em 2882 cm^{-1} característica do PEG 6000 não aparece nos espectros da mistura binária. Isso provavelmente se deve a diferença granulométrica dos materiais, uma vez que o PEG 6000 utilizado se apresentava na forma de escamas, impossibilitando uma perfeita homogeneização da amostra.

A dificuldade em se obter uma boa reprodutibilidade no contato da amostra com o elemento de ATR é um fator de limitação dessa técnica. Isto é observado na variação da intensidade das bandas com a pressão aplicada. Conforme se emprega a pressão, aumenta-se a eficiência de contato e, por conseguinte, as intensidades das bandas. Outro fator que influencia na intensidade das bandas para uma boa reprodutibilidade é a área de contato entre o cristal e a amostra (DE FIGUEIREDO, 2012).

A análise espectroscópica identificou que a CROS pode ser incompatível com o ART pois dada a sua afinidade com a água, poderia em pouco tempo degradar o ART. Esses resultados são compatíveis com os resultados apresentados com as análises de DSC e CLAE.

Figura 23: Espectros de infravermelho das misturas binárias de ART.



5.2.4 Análise de componentes principais (PCA)

Para a realização dos cálculos para análise de PCA, foi gerada uma matriz de 21 linhas (onde estão dispostas as amostras) e 950 colunas (onde se encontram os valores de absorvância em cada comprimento de onda), selecionando a região característica do ART entre 1800 cm^{-1} e 1650 cm^{-1} . Como mostrado nas análises de espectrometria no infravermelho, essa região apresenta uma banda de estiramento de grupos C-O de compostos ésteres e está presente apenas no ART.

Após o pré-processamento dos dados dos espectros resultantes, o software calcula a matriz de covariância dos dados tratados e determina os autovalores dessa matriz para cada uma das amostras. Os maiores autovalores representam as maiores variações nos conjuntos de dados e são mostrados na figura 24, ilustrando a escolha de duas componentes principais. A PCA demonstrou que duas componentes principais capturaram 99,25% da variância nos dados originais. Quase não houve perda de informação, mostrando uma boa seleção dos dados originais.

As figuras 25 e 26 mostram o gráfico dos scores para as primeiras duas PC's. Na figura 25 as amostras estão identificadas individualmente e na figura 26 foram agrupadas em quatro grupos distintos: padrão (P), fármaco (F), excipientes puros (E) e misturas binárias (M).

Figura 24: Autovalores calculados para cada componente principal na análise de PCA

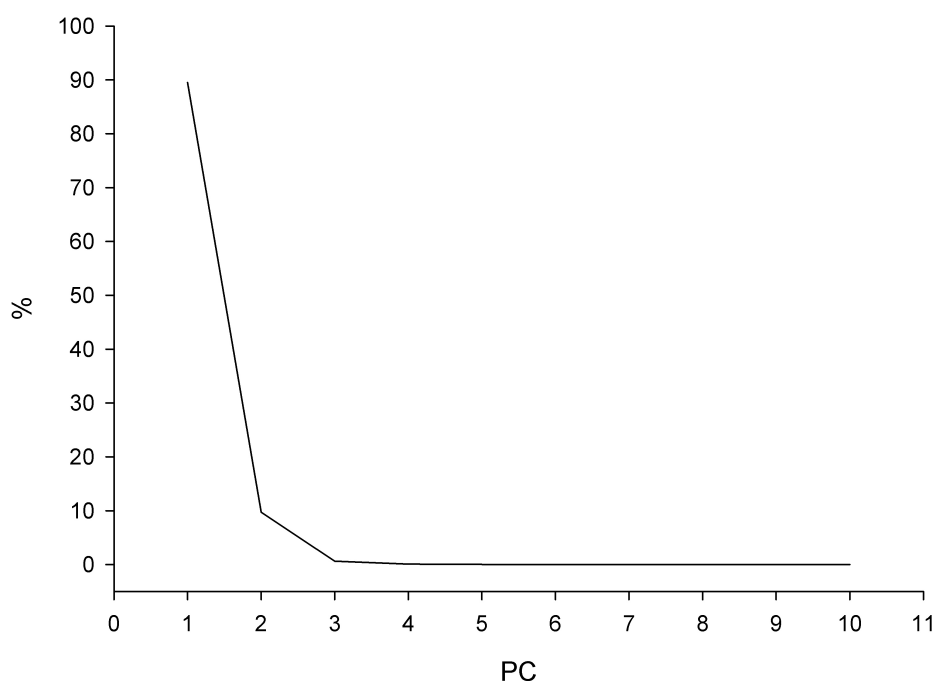


Figura 25: Score plot dos espectros processados

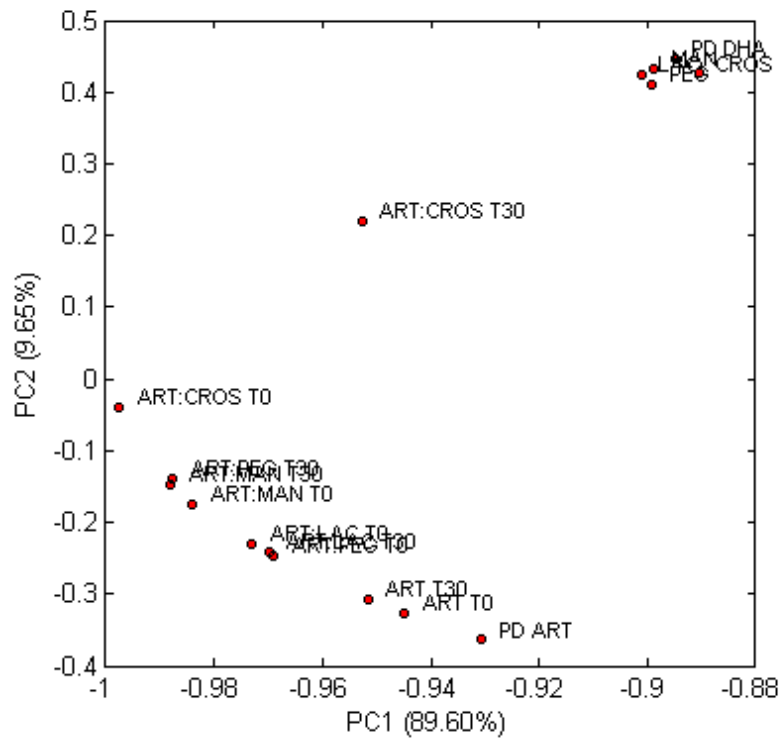
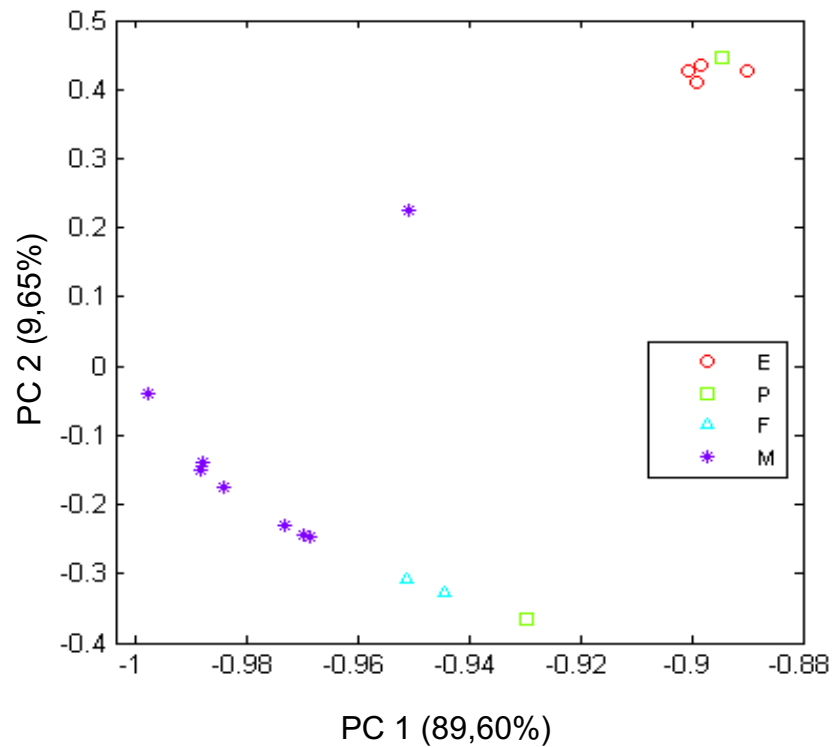


Figura 26: Score plot dos espectros processados. Amostras agrupadas por classes: (E) excipientes; (P) padrão; (F) fármaco; (M) misturas binárias.

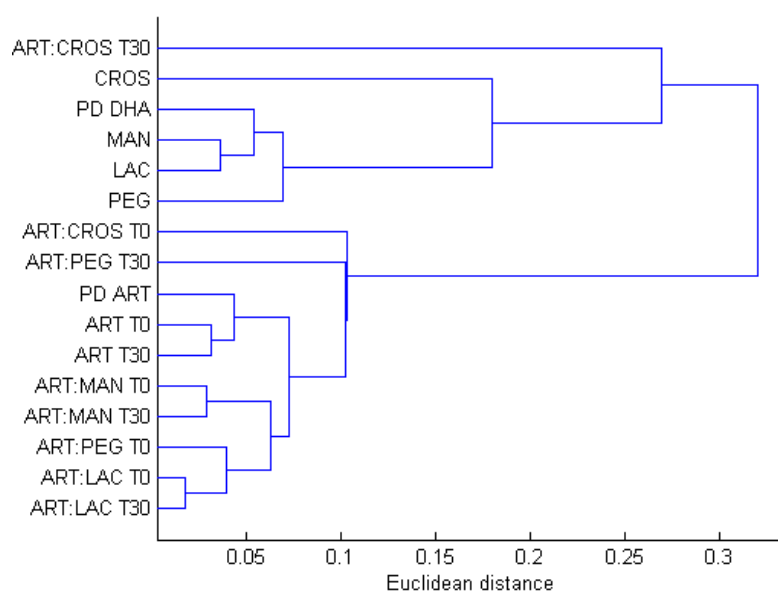


As figuras 25 e 26 mostram a separação do padrão de ART e do padrão de DHA. A PC1 capturou a maior variação dos dados originais e mostra a semelhança dos espectros das amostras com o espectro do padrão de ART. Já a PC2 mostra a semelhança dos espectros das amostras com o padrão de DHA, ou a diferença em relação ao padrão de ART.

A análise de PCA confirma os resultados da análise de infravermelho, que mostra grande diferença de intensidade da banda em 1753 cm^{-1} na mistura binária ART:CROS e que após o período na câmara climática, essa alteração ficou ainda mais evidente. Não foi encontrado nenhuma referência de incompatibilidade do ART com a CROS.

A formação dos grupos de amostras se deu por similaridade e pode ser expressa com a ajuda de uma função de similaridade. Para classificar os dados hierarquicamente, aplicou-se um algoritmo usado em Análise Hierárquica de Cluster (HCA). O processo de classificação se dá pela formação de uma matriz de similaridade e as mais semelhantes são colocadas próximas para formar um grupo, ou *cluster*. Esse agrupamento está mostrado na figura 27.

Figura 27: Dendograma resultante da HCA dos espectros de infravermelho do ART, dos excipientes e das misturas binárias.



Podemos identificar dois grandes grupos formados: um pelo ART padrão, ART e suas misturas binárias, e outro grupo formado pelos excipientes e pelo

padrão de DHA. Esse agrupamento aponta a grande similaridade entre os espectros, colocando dentro do mesmo grupo misturas de composição química similar. Essa similaridade pode ser interpretada como compatibilidade entre os componentes da mistura. Em caso de incompatibilidade, o ART estaria agrupado em um *cluster* separado ou as misturas estariam agrupadas no mesmo *cluster* que os excipientes. Resultados propostos pela metodologia são compatíveis com o proposto por Rojek e colaboradores, 2013, que estudaram a incompatibilidade de baclofeno com alguns excipientes em diferentes proporções. Usando da combinação da técnica espectrométrica e quimiométrica obtiveram resultados compatíveis com os métodos clássicos de análise (ROJEK; WESOLOWSKI; SUCHACZ, 2013).

Esses mesmos autores publicaram outro estudo investigando a incompatibilidade do atenolol com alguns excipientes usando técnicas termogravimétricas e análise multivariada, demonstrando a versatilidade da ferramenta como auxiliar na identificação de interações fármaco-excipiente (WESOLOWSKI; ROJEK, 2013).

Daniel e colaboradores, 2013, avaliaram a compatibilidade da risperidona com alguns excipientes e mostraram que o somatório das técnicas é uma ferramenta valiosa na identificação de possíveis incompatibilidades (DANIEL et al., 2013).

O conjunto de resultados sugerem que o ART apresenta alguma incompatibilidade com LAC e CROS. A LAC se torna mais crítica pois atua como diluente em formulações, entrando em contato diretamente com o fármaco e deixando poucas opções para o processamento de HSMG. A CROS por ser um desintegrante, pode ser incorporada a formulação externamente ao grânulo, impedindo o contato direto das duas substâncias.

5.3 Granulação por solidificação de materiais fundidos em misturadores tipo *high-shear* (HSMG)

5.3.1 Teste de granulação dos materiais

Com a utilização de 500g de material, o volume ocupado no tanque de granulação ficou próximo da capacidade mínima útil do equipamento, suficiente para cobrir as lâminas do misturador. Para determinação do ponto final de granulação, o equipamento conta com um amperímetro que mede a resistência que o material oferece ao misturador durante o processo. Entretanto, durante o processo de granulação dos diluentes, não foi observada nenhuma variação significativa nos

valores de amperagem para se determinar o ponto final de granulação. Esse fenômeno também foi descrito por Shæfer, 1996, em que se constata que o monitoramento desse torque não é adequado para determinação do ponto final de granulação quando se trabalha com MAN pois a variação da amperagem é muito pequena. (SCHÆFER et al., 1993a; SCHÆFER, 1996b).

Para o teste de granulação do MAN foram necessários 120 g de PEG 6000, e para LAC foram necessários 180 g. O fator determinante para esse fenômeno foi a porosidade da partícula. Como mostrado anteriormente nas figuras 9 e 10, o MAN apresenta partículas mais compactas e menos porosas que a LAC. Como o aglutinante precisa preencher esses espaços intraparticulares antes de coalescer os aglomerados, o MAN precisa de menos aglutinante durante o processo de granulação (SCHÆFER, 1996b).

5.3.2 Screening das variáveis de processo

Depois de se conhecer o comportamento dos materiais no processo foi elaborado um desenho experimental fatorial fracionário do tipo 2^{5-1} , para identificar como algumas variáveis de processo, citadas na literatura, podem influenciar nas características dos grânulos obtidos e para se estabelecer as melhores condições de processamento.

Os resultados dos experimentos estão dispostos na tabela 12.

A figura 28 mostra o gráfico de Pareto da análise de umidade final do granulado. Essa figura escalona a estimativa dos efeitos em ordem decrescente de magnitude, possibilitando identificar os efeitos mais importantes imediatamente e a figura 29 mostra a variação da umidade em função do tipo de diluente utilizado na granulação.

Tabela 12: Propriedades físicas dos granulados obtidos no planejamento fatorial fracionado 2^{5-1} com replicatas no ponto central

Experi- mento	Dens. Aparente (g/mL)	Dens. Comp actada (g/mL)	IC (%)	FH	Ang. Repou so (°)	Umidade (%)	d ₅₀ (µm)	Finos (%)	span
1	0,618	0,728	15,00	1,18	46,83	0,43	1945	19,17	1,57
2	0,747	0,848	13,64	1,14	42,47	3,37	991	23,31	3,96
3	0,612	0,696	12,00	1,14	42,37	0,77	2106	1,39	1,72
4	0,518	0,594	14,96	1,15	43,93	2,67	938	22,85	4,17
5	0,584	0,663	12,00	1,14	43,30	0,63	615	27,83	4,41
6	0,717	0,895	13,64	1,14	43,57	3,97	985	23,26	3,99
7	0,588	0,668	12,00	1,14	40,70	0,67	3042	0,78	1,35
8	0,455	0,541	19,66	1,20	44,87	2,93	5112	5,02	1,36
9	0,617	0,735	16,00	1,19	43,43	0,37	1843	25,16	1,62
10	0,844	0,937	11,11	1,11	41,60	3,53	666	37,12	4,69
11	0,647	0,727	12,49	1,12	42,43	0,37	2427	0,9	1,65
12	0,532	0,586	6,38	1,06	45,50	3,43	3457	0,13	0,94
13	0,578	0,673	16,28	1,16	45,13	0,67	263	34,34	11,44
14	0,677	0,872	11,11	1,11	40,03	4,73	306	12,38	10,49
15	0,572	0,672	15,08	1,15	41,27	0,73	2610	0,33	1,66
16	0,534	0,628	17,66	1,18	42,53	2,93	3062	1,65	0,85
17	0,588	0,684	16,28	1,16	44,63	0,87	519	20,18	6,27
18	0,577	0,695	20,50	1,20	41,80	3,37	2944	0,61	1,22
19	0,613	0,697	13,64	1,14	40,17	0,47	519	20,18	6,27
20	0,840	0,924	6,38	1,06	44,03	2,90	2122	19,17	1,67

Figura 28: Gráfico de Pareto da análise de umidade dos granulados de MAN e de LAC. $p < 0,1$.

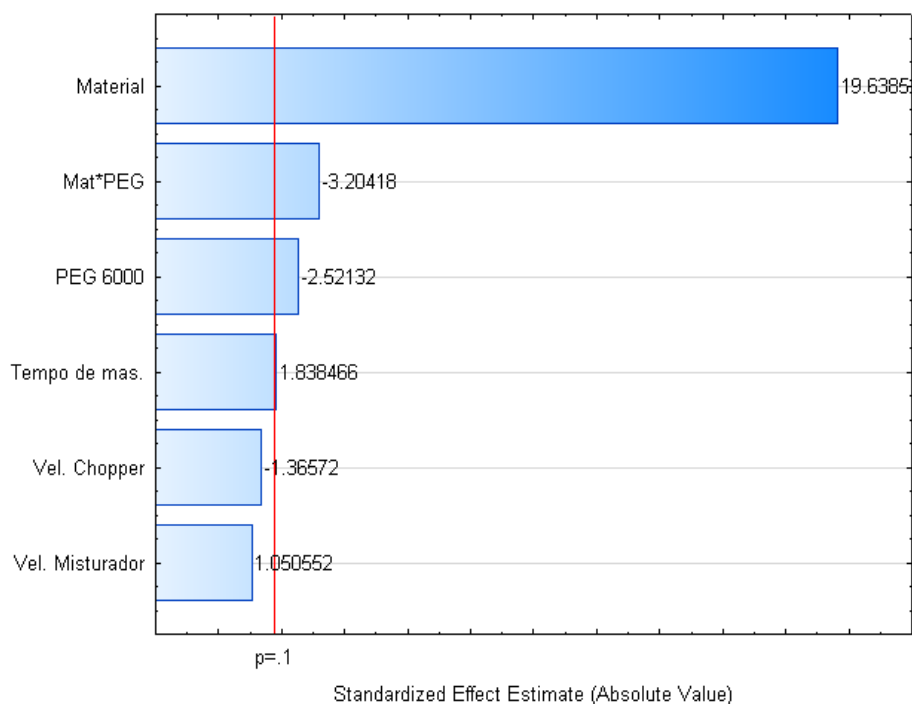
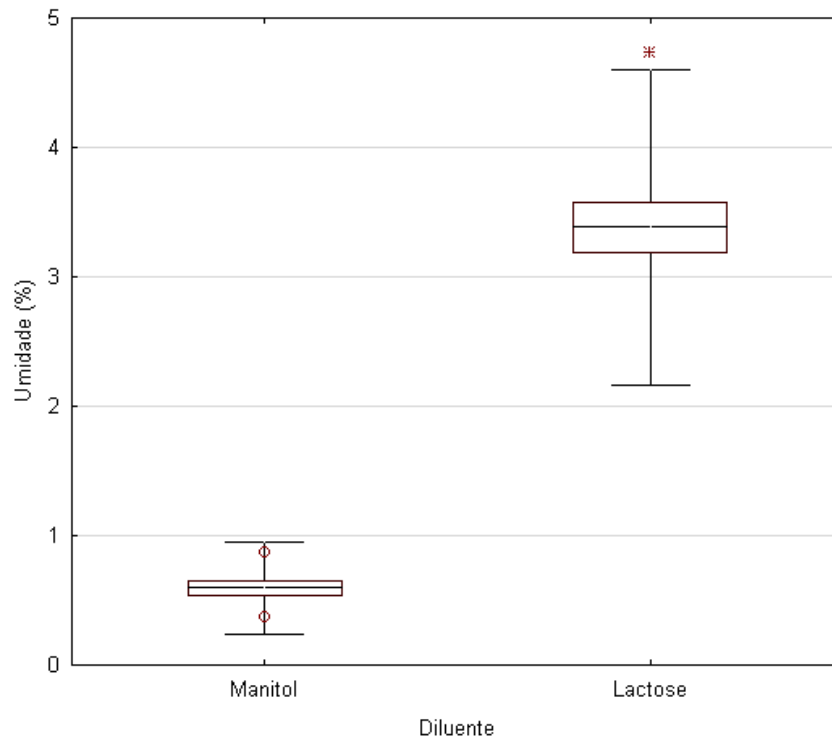
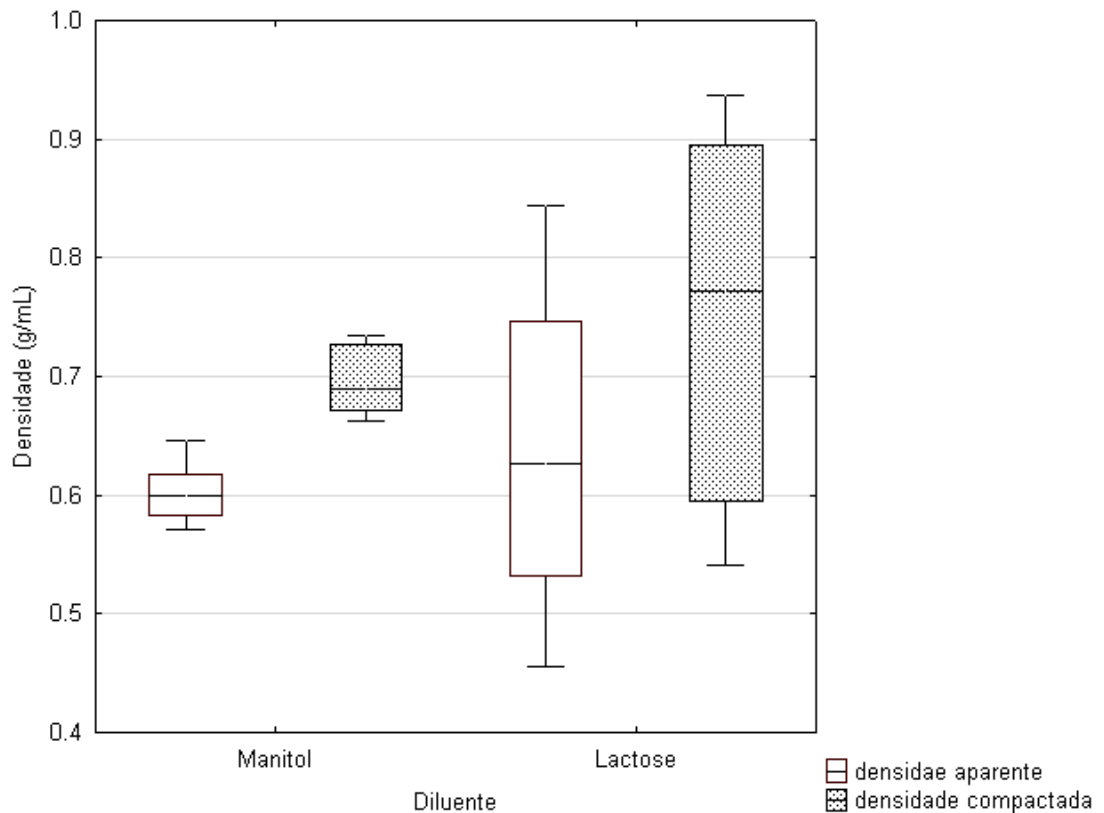


Figura 29: Variação da umidade em função do tipo de diluente

O MAN e a LAC apresentaram níveis semelhantes de umidade inicial (< 0,5%) mas os resultados após a granulação foram bem distintos. Provavelmente por conta da adsorção de água do ambiente. A lactose anidra no estado amorfo é higroscópica e recristaliza na presença de umidade (CARLIN, 2008). Não só o tipo de material influenciou a umidade final dos granulados, mas também a quantidade de PEG 6000 utilizada e o tempo de massificação do granulado. A figura 28 indica, pelos valores dos efeitos estimados, que a umidade aumentou quando a quantidade de PEG 6000 diminuiu e quando foi utilizado um tempo de massificação maior. Quanto menos PEG 6000 se utiliza, menos os aglomerados estão recobertos pelo polímero, estando mais expostos a umidade do ambiente e provavelmente adsorvem essa umidade, que pode ser atribuída a LAC, já que a interação entre o material e o PEG se fez significativo para essa análise.

A figura 30 mostra a variação das densidades aparente e compactada dos granulados em função do diluente. A figura 34 mostra o gráfico de Pareto para a análise das densidades aparente e compactada, mostrando os fatores que foram significativos para $p < 0,1$.

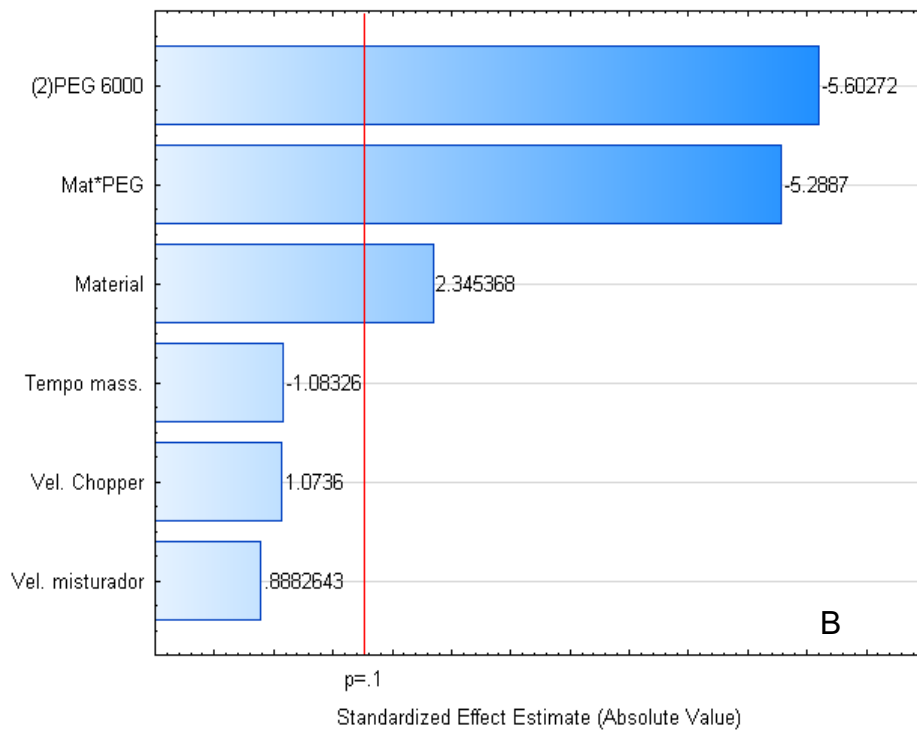
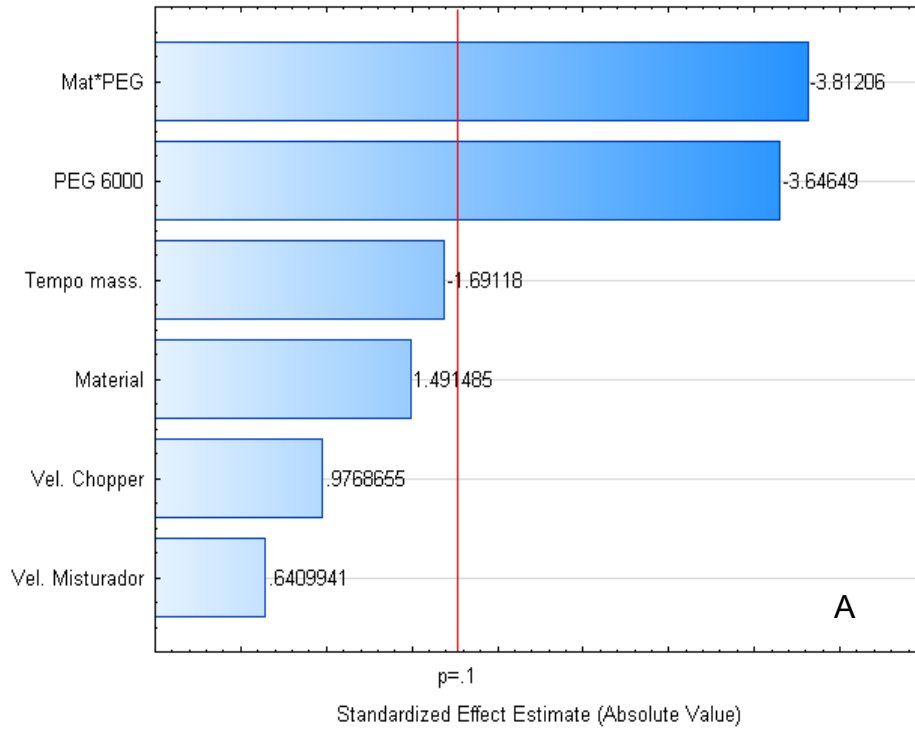
Figura 30: Variação das densidades aparente e compactada dos granulados de manitol e lactose.



As densidades dos granulados são importantes para avaliar as propriedades de fluxo de cada produto obtido. O PEG 6000 e a interação com o diluente foram os fatores mais significativos na análise das densidades, contribuindo negativamente para a densidade do material como mostrado na figura 31. Isto é, a densidade do granulado diminui com o aumento da quantidade de PEG adicionada. Também é sabido que não só a viscosidade do aglutinante contribui para o crescimento dos grânulos, mas também o tamanho de partícula do material de partida (SCHÆFER, 1996a; 1996b; SCHÆFER et al., 2004). Partículas menores tendem a se aglomerar rapidamente e desordenadamente, contribuindo para a formação de finos e de aglomerados volumosos, levando a grande variação de densidade do produto final.

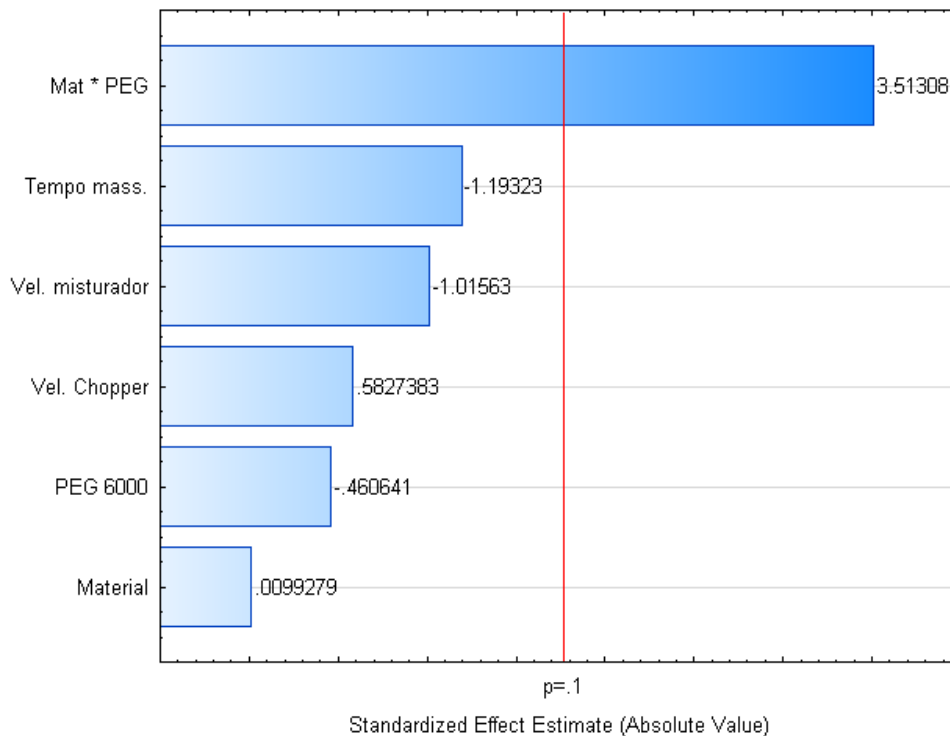
Nenhum fator foi significativo para o índice de Carr e fator de Hausner, mostrando que esses índices não foram afetados pelas variações das condições de processamento.

Figura 31: Gráfico de Pareto da análise das densidades aparente (A) e compactada (B). $p < 0,1$.



O ângulo de repouso dos materiais também foi analisado e o resultado é mostrado na figura 32.

Figura 32: Gráfico de Pareto da análise do ângulo de repouso dos granulados. $p < 0,1$.

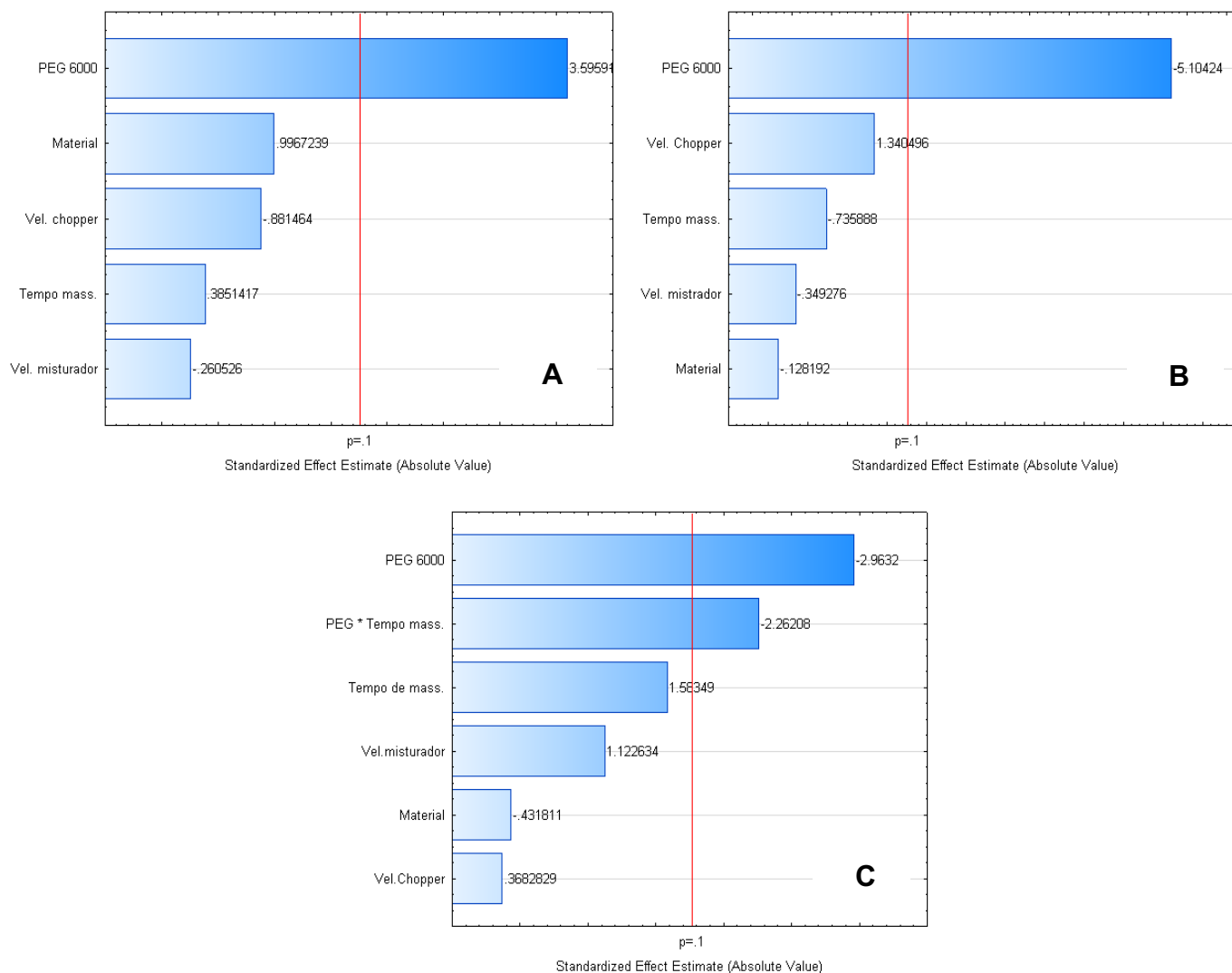


Podemos observar que para o ângulo de repouso dos granulados, apenas o efeito de interação entre os materiais e a quantidade de PEG 6000 usada foi significativo. A LAC apresentou ângulo de repouso maior que o MAN, indicando uma pior fluidez do material. O resultado confirma esse comportamento no granulado. A medida que aumenta a quantidade de PEG com LAC, o ângulo de repouso também aumenta.

A análise de distribuição granulométrica dos granulados obtidos foi realizada por tamisação. Foram usados tamises de aberturas 2360, 1180, 850, 425, 250, 180, 150, 106, 63 e 45 μm . Foram considerados finos partículas que passaram pelo tamis de 106 μm . O amplo conjunto foi escolhido para ter uma maior abrangência na análise e considerar as diferenças de todos os resultados obtidos nos experimentos. O tamanho de partícula médio, a porcentagem de finos e o *span* foram mostrados na

tabela 12. A figura 33 mostra os gráficos de Pareto das análises de d50, formação de finos e distribuição granulométrica (*span*).

Figura 33: Gráficos de Pareto das análises de distribuição granulométrica: A) Tamanho médio de partícula (d50); B) Porcentagem de finos; C) *Span*. $p < 0,1$



Podemos observar pelas figuras 33a e 33b que a quantidade de PEG 6000 foi o único fator que influenciou o tamanho de partícula e a formação de finos. Aumentando a quantidade de PEG 6000 adicionada, aumentou o tamanho de partícula dos granulados e diminuiu a quantidade de finos formada independente do diluente utilizado. A distribuição granulométrica fica mais uniforme com o aumento da quantidade de PEG 6000 adicionada, mostrado na figura 33c, mas esse fator sofre uma influência do tempo de massificação. Aumentar o tempo de massificação

acaba por promover uma melhor distribuição do PEG no leito de pó e assim os grânulos tendem a ficar com tamanhos mais uniformes.

Com base nos experimentos, é possível afirmar que os granulados de MAN apresentaram melhores resultados: menor teor de umidade, o que é desejável para a granulação do ART; menor tamanho de partícula e *span*, o que evita a segregação do material em pó e aumenta a densidade do granulado e melhora as características de fluxo, confirmada pela análise de ângulo de repouso. Foi possível observar que, nas condições propostas, apenas o tipo de diluente e a quantidade de PEG 6000 utilizada impactaram nas características dos granulados obtidos. Fatores de processo como a velocidade do *chopper*, velocidade do misturador e tempo de massificação apresentaram efeitos de interações não-significativos.

5.3.3 Granulação do artesanato

A partir dos resultados obtidos, foi elaborado um segundo desenho experimental, tendo o MAN como diluente e mantidas as seguintes condições de processamento: velocidade do misturador 100 rpm; velocidade do *chopper* 1000 rpm e tempo de massificação de dois minutos.

Além dos resultados apresentados, é necessário fazer as seguintes observações de cunho prático:

1 - A velocidade de 150 rpm homogeneizou rapidamente o leito de pó antes da granulação evitando uma queda excessiva da temperatura da mistura, pois o equipamento não tem tanque de dupla-camisa. Entretanto durante a adição do aglutinante essa velocidade mostrou excessiva para a quantidade de material a ser granulado (taxa de ocupação do equipamento foi de 30%), forçando o material junto a parede do tanque e dificultando a adição do aglutinante sobre o leito de pó.

2. – O *chopper* ligado ajudou a distribuição mais rápida e homogênea do aglutinante, diminuindo a formação de grandes grumos em pontos específicos do leito de pó.

Misturas de ART:MAN em diferentes proporções foram granuladas em duplicatas. Os resultados das caracterizações dos granulados estão nas tabelas 13 e 14.

Tabela 13: Características dos granulados obtidos no primeiro bloco do desenho experimental 3²

Exp.	Dens. Aparente (g/mL)	Dens. Compactada (g/mL)	FH	IC (%)	Ang. rep. (°)	d50 (µm)	Finos (%)	span	Friab. (%)
1	0,524	0,591	1,13	11,29	40,00	627,7	0,40	1,326	5,607
2	0,652	0,722	1,11	9,76	42,50	1047,3	0,40	1,049	11,111
3	0,553	0,606	1,10	8,70	39,50	722,0	0,30	1,411	4,673
4	0,553	0,612	1,11	9,52	41,30	649,4	0,35	1,409	6,481
5	0,618	0,693	1,12	10,80	45,10	695,4	0,11	1,475	22,115
6	0,538	0,607	1,13	11,28	39,80	709,9	0,45	1,223	1,600
7	0,563	0,637	1,13	11,58	39,70	681,9	0,30	1,542	10,000
8	0,552	0,637	1,15	13,34	39,30	768,4	0,10	1,158	7,018
9	0,522	0,588	1,13	11,28	40,70	834,9	0,30	0,999	1,724

Tabela 14: Características dos granulados produzidos em duplicata do desenho experimental 3²

Exp.	Dens. Aparente (g/mL)	Dens. Compactada (g/mL)	FH	IC (%)	Ang. rep.	d50 (µm)	Finos (%)	span	Friab. (%)
1	0,580	0,621	1,07	6,63	43,3	670,1	0,35	1,654	14,634
2	0,569	0,612	1,08	6,93	41,3	684,1	0,15	1,693	22,340
3	0,556	0,596	1,07	6,63	40,8	947,8	0,35	0,905	7,143
4	0,586	0,630	1,08	6,93	42,4	842,4	0,25	1,212	17,204
5	0,571	0,625	1,09	8,51	41,7	922,7	0,00	0,952	8,738
6	0,535	0,586	1,10	8,71	41,6	826,7	0,25	1,116	4,505
7	0,580	0,649	1,12	10,52	40,5	671,9	0,15	2,293	20,561
8	0,540	0,592	1,10	8,89	41,5	960,6	0,35	0,827	2,885
9	0,524	0,560	1,07	6,34	43,7	1028,9	0,45	0,539	2,000

Os conjuntos de dados foram submetidos a análise de ANOVA e foram considerados significativos os efeitos com valor de $p < 0,1$.

As medidas de Índice de Carr, Fator de Hausner e ângulo de repouso não apresentaram nenhum efeito significativo para $p < 0,1$. A tabela 15 mostra o resultado da ANOVA das respostas que apresentaram a quantidade de PEG 6000 como fator significativo para $p < 0,1$.

Tabela 15: Resultado da análise de ANOVA das características dos granulados obtidos com ART no planejamento 3². $p < 0,1$.

Resposta	Fator significativo	Efeito estimado	F	p
Densidade aparente	(PEG) ²	0,0300	4,0557	0,0670
Densidade compactada	(PEG) ²	0,0399	5,4185	0,0367
Friabilidade	PEG	-8,8130	6,2111	0,0283
d50	PEG	155,9383	4,1633	0,0639
Finos	(PEG) ²	-0,1400	6,1752	0,0287
span	PEG	-0,5355	7,7020	0,0168

Os resultados apontam que para aumentar a densidade da mistura e o tamanho de partícula é preciso aumentar a quantidade de PEG 6000 adicionado, e dessa forma a quantidade de finos formada e a friabilidade do granulado diminuem, além de estreitar a distribuição granulométrica. Os termos quadráticos mostram que existe um valor máximo ou mínimo de PEG 6000 a ser adicionado a fim de maximizar ou minimizar a resposta em questão. As figuras 34 a 36 mostram a relação das respostas com a quantidade de PEG 6000 adicionada.

As figuras mostram que a quantidade ótima de PEG 6000 para ser utilizada está em torno de 20%. Esse resultado está de acordo com o descrito por Shæfer e colaboradores, 1990, em que a quantidade de aglutinante deve variar entre 10 e 30% (SCHÆFER; HOLM; KRISTENSEN, 1990).

Figura 34: Superfície de resposta da variação de densidade aparente (A) e compactada (B) em função da quantidade de PEG 6000 adicionada.

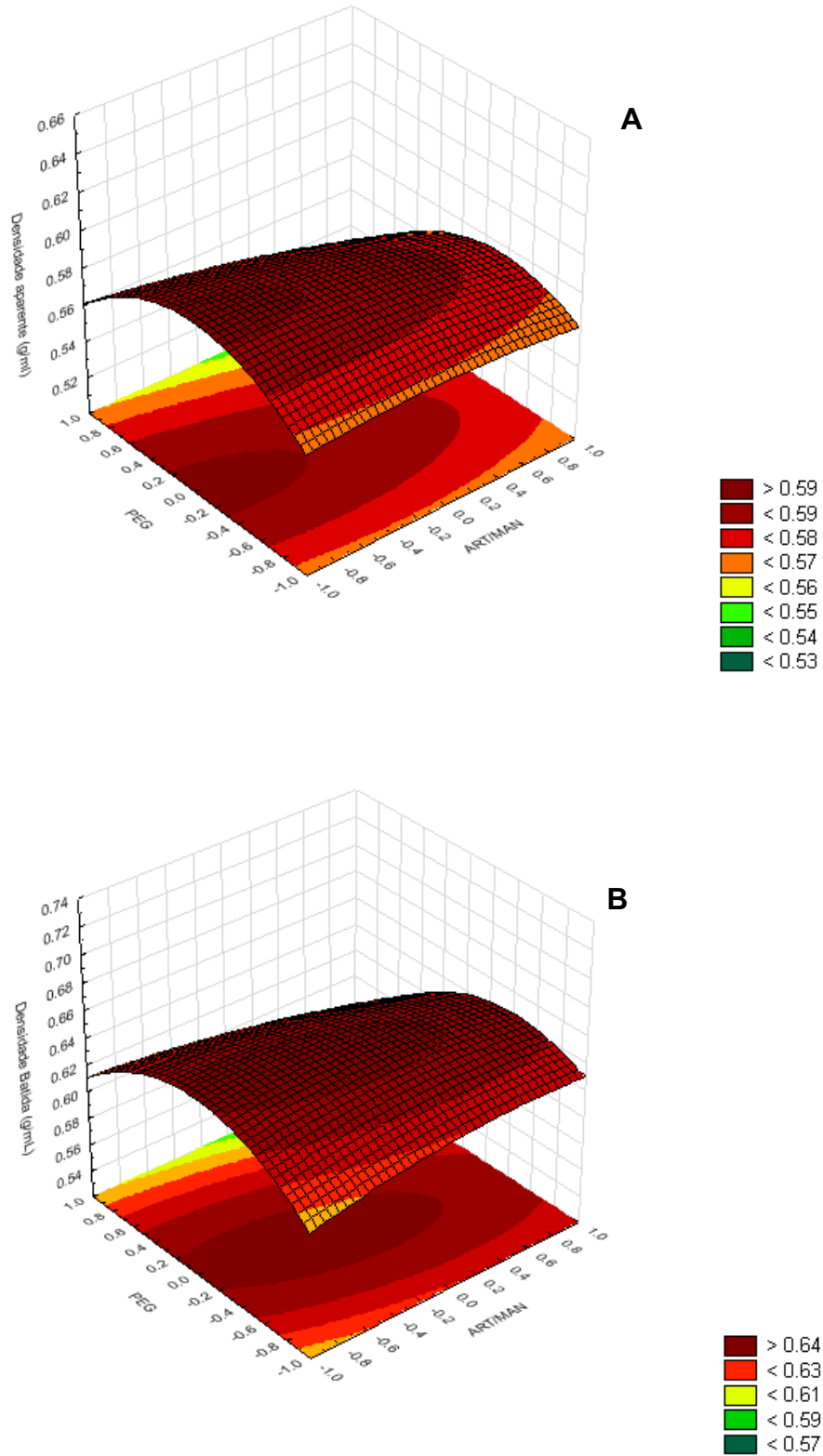


Figura 35: Superfície de resposta da variação de d_{50} (A) e $span$ (B) em relação à quantidade de PEG 6000 adicionada.

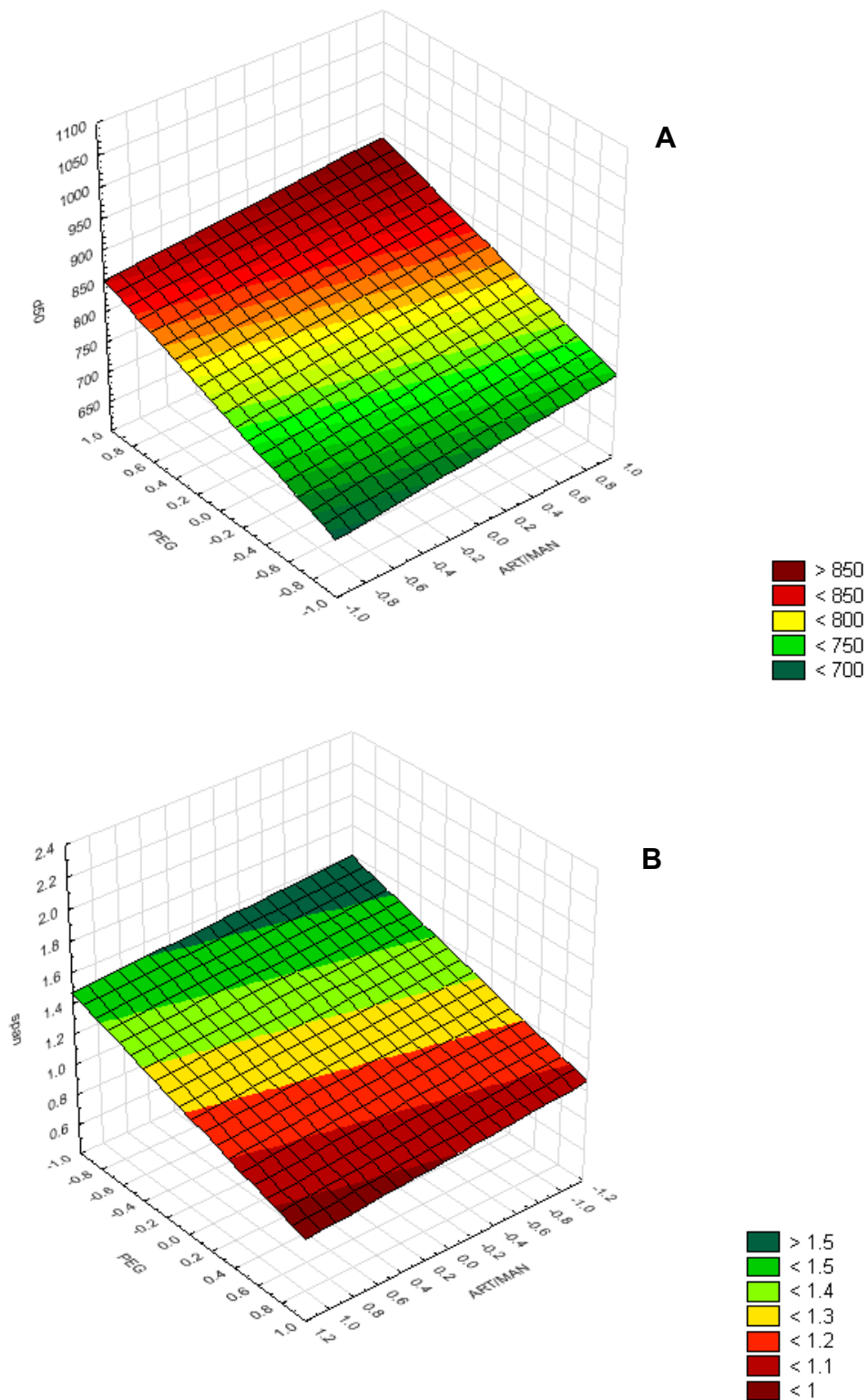
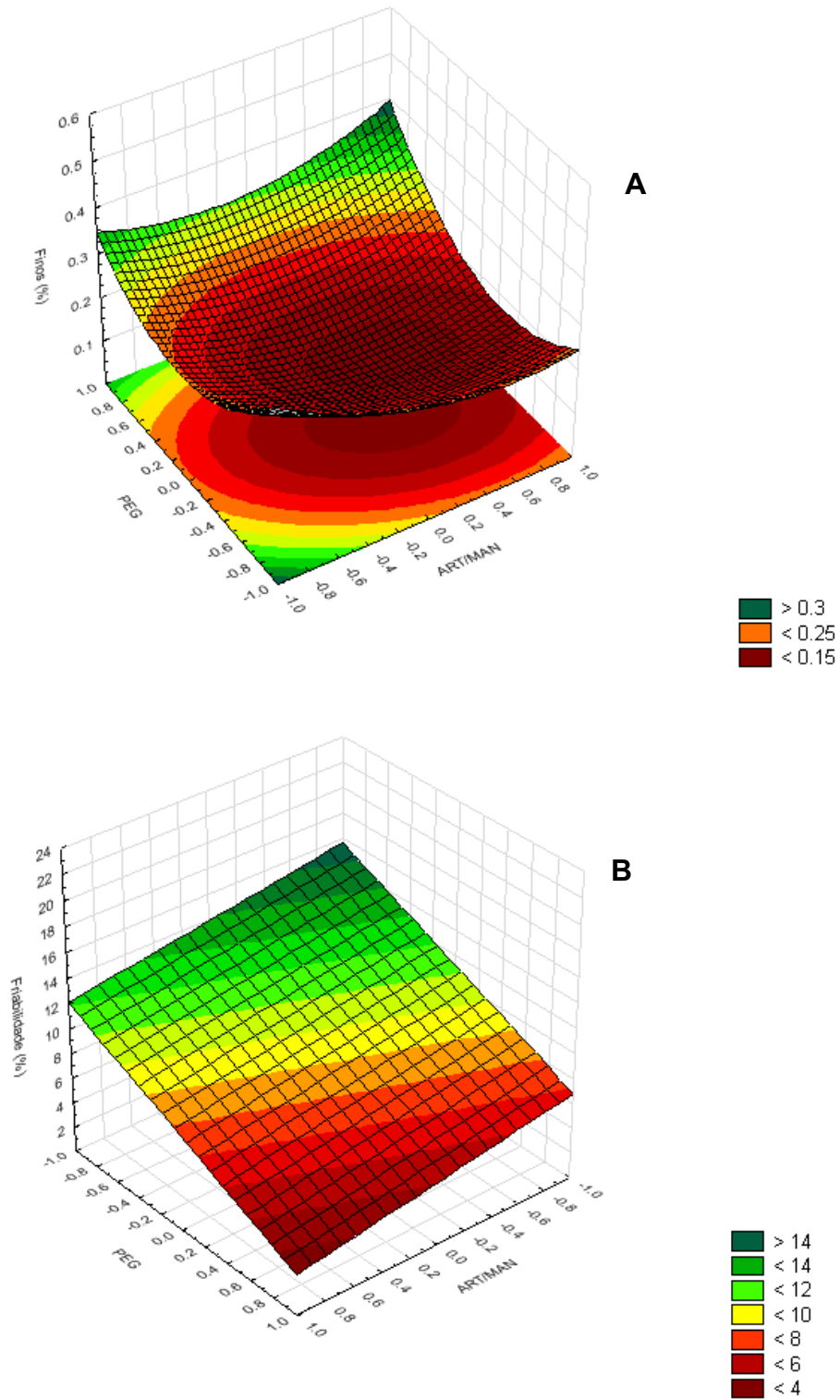


Figura 36: Superfície de resposta da variação da quantidade de finos formada (A) e friabilidade (B) em relação à quantidade de PEG 6000 adicionada.



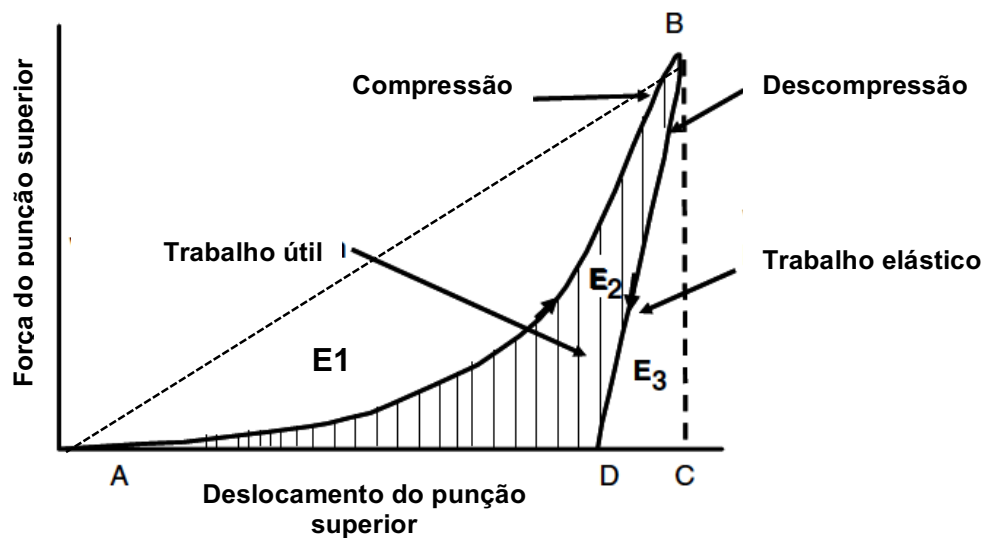
5.4 Determinação do perfil compressional dos granulados

O próximo passo foi estudar a fase de compressão desses granulados usando uma compressora rotativa instrumentada para avaliar o perfil compressional de cada amostra. Esses perfis compressoriais foram registrados graficamente e os parâmetros trabalho útil, retorno elástico, plasticidade e força de ejeção dos comprimidos foram determinados.

O comportamento plasto-elástico dos granulados pode ser estabelecido qualitativa e quantitativamente através de uma curva força-tempo. Materiais que sofrem deformação plástica apresentam uma curva força tempo assimétrica ao passo que materiais com deformação elástica apresentam curva força-tempo simétrica (SOARES; PETROVICK, 1999).

Outra forma de se determinar a plasticidade dos materiais é por uma curva força-deslocamento, mostrada na figura 37.

Figura 37: Representação esquemática da curva força-deslocamento do punção superior. Fonte: adaptado de (HOAG; DAVE; MOOLCHANDANI, 2008).



A área total do triângulo ABC corresponde a energia total gasta no trabalho de compressão da amostra. Essa área pode ser dividida em três seções: a primeira (E1) representa a energia necessária para o empacotamento do pó dentro da matriz; a segunda seção (E2) corresponde a energia necessária para a formação do comprimido, trabalho útil; e a terceira seção (E3) é a energia decorrente do trabalho elástico do comprimido (SOARES; PETROVICK, 1999).

A figura 38 mostra as curvas força-tempo dos experimentos centrais do planejamento realizado. A figura 39 ilustra a curva força-deslocamento dos mesmos experimentos. As figuras 38 e 39 mostram os dados de compressão de 10 comprimidos, fabricados a partir do mesmo granulado e fabricados sob os mesmos parâmetros de processo.

Figura 38: Curva força-tempo do experimento nº 5 (A) e do experimento em duplicata (B).

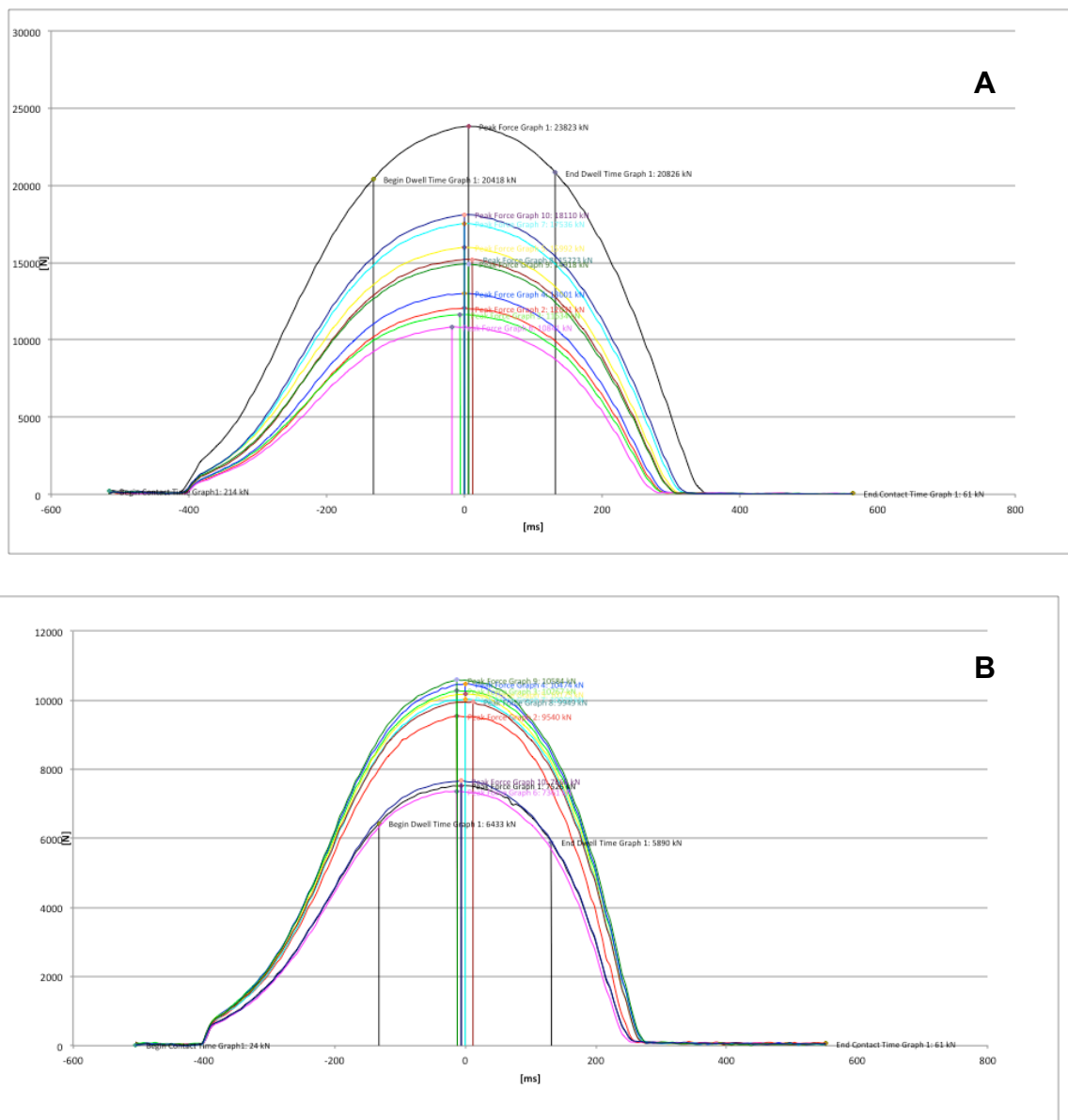
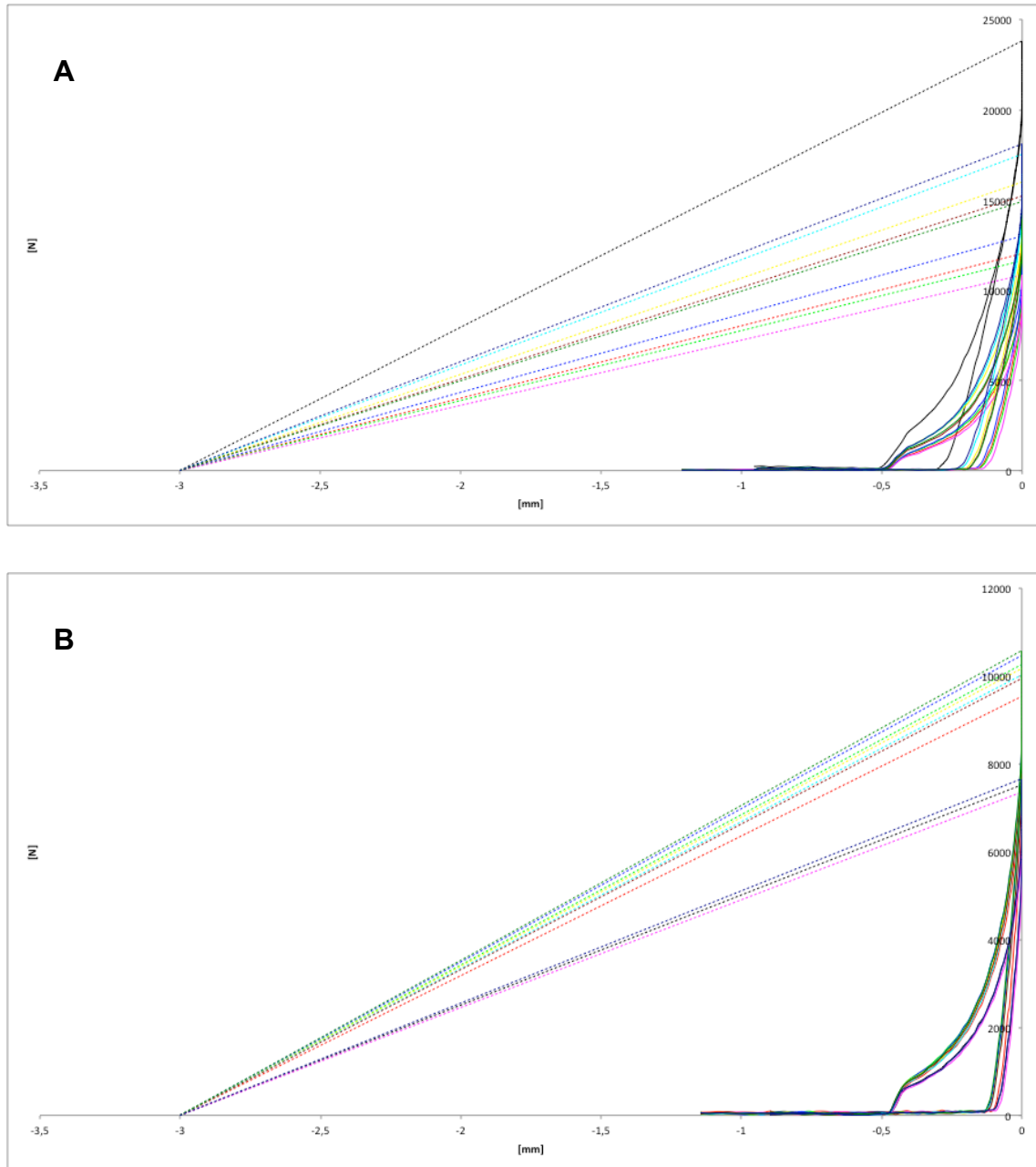


Figura 39: Curva força-deslocamento do punção superior referente ao experimento nº 5 (A) e do experimento em duplicata (B).



A figura 37 mostra que o intervalo de tempo em que o granulado sofre a máxima força de compressão (*dwell time*) foi igual para todas as curvas. Os picos de força máxima do punção superior são os mesmos tanto na curva força-tempo quanto na curva força-deslocamento. A diferença entre as curvas de cada comprimido pode ser explicada pelas diferenças no tamanho de partícula contida no material.

Grânulos maiores tendem a ser mais duros, pois como mostrado, a quantidade de aglutinante é responsável pelo tamanho médio de partícula que aumenta com o aumento de aglutinante, exigindo mais força para compressão.

A tabela 16 mostra os resultados referentes de compressão retirados a partir das curvas força-deslocamento do punção superior da figura 39.

Tabela 16: Valores médios (n = 10) dos parâmetros de compressão dos granulados de ART.

Exp	F. ejeção (N)	T.útil (%)	T. elástico (%)	Plast.	Exp	ejeção (N)	T. útil (%)	T elástico (%)	Plast.
1	247	5,17	3,86	0,57	10	337	4,99	3,71	0,57
2	313	6,53	7,22	0,47	11	273	11,03	5,30	0,67
3	289	11,40	5,73	0,67	12	240	9,25	5,22	0,64
4	569	9,27	7,35	0,56	13	340	10,45	5,70	0,65
5	570	7,74	8,41	0,48	14	326	9,48	5,27	0,64
6	372	5,62	7,96	0,42	15	320	7,85	5,61	0,58
7	266	4,57	3,78	0,55	16	648	8,35	7,96	0,51
8	341	9,28	6,37	0,59	17	441	9,69	5,57	0,64
9	384	4,77	7,97	0,38	18	352	8,06	5,75	0,58

Os comprimidos foram obtidos com peso médio de 200 mg, foram analisados e os resultados são mostrados na tabela 17.

Todos os resultados foram submetidos a análise de ANOVA para identificação dos fatores significativos e os resultados podem ser visualizado pelos gráficos de Pareto mostrados nas figuras 40 a 42.

Tabela 17: Resultados das análises dos comprimidos obtidos no ensaio de compressão

Experimento	Força Tênsil (Mpa)	Tempo desintegração (min)	Duplicata	Força Tênsil (Mpa)	Tempo desintegração (min)
1	2,861	10:44	1	2,861	12:39
2	3,189	12:43	2	3,189	12:35
3	3,012	11:57	3	4,479	12:03
4	2,838	33:02	4	2,981	37:05
5	2,686	31:42	5	2,765	25:04
6	2,618	19:22	6	3,244	21:16
7	2,466	46:48	7	2,533	46:02
8	2,834	40:33	8	2,786	47:31
9	3,035	36:26	9	2,571	41:29

Figura 40: Gráfico de Pareto dos efeitos para trabalho útil (A) e trabalho elástico (B). $p < 0,1$

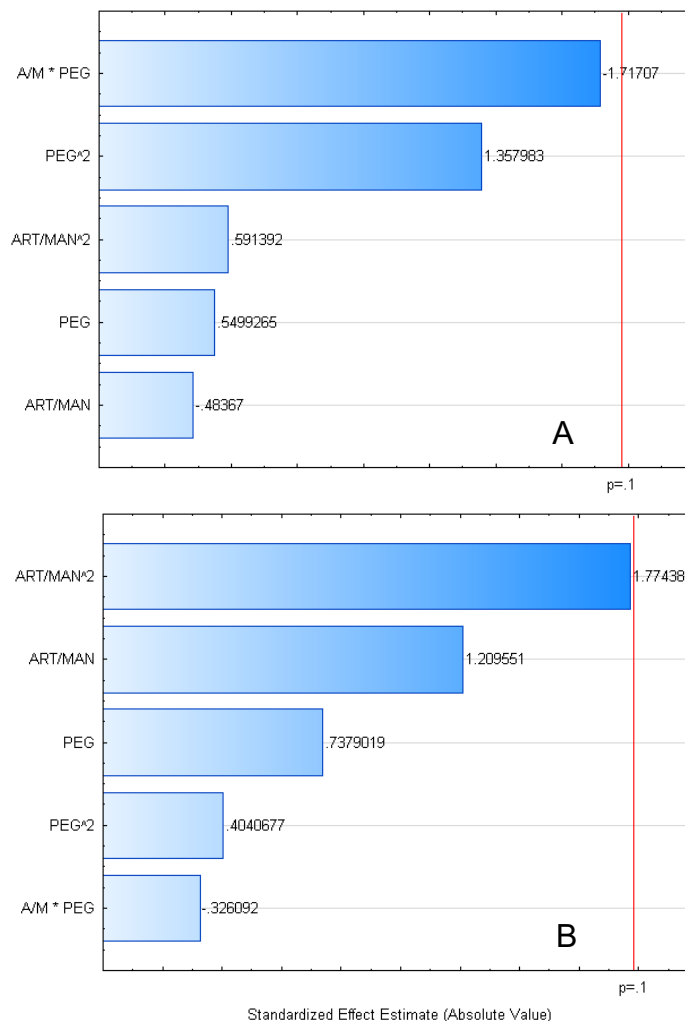


Figura 41: Gráficos de Pareto para análise dos efeitos significativos para força de ejeção (A) e plasticidade (B). $p < 0,1$.

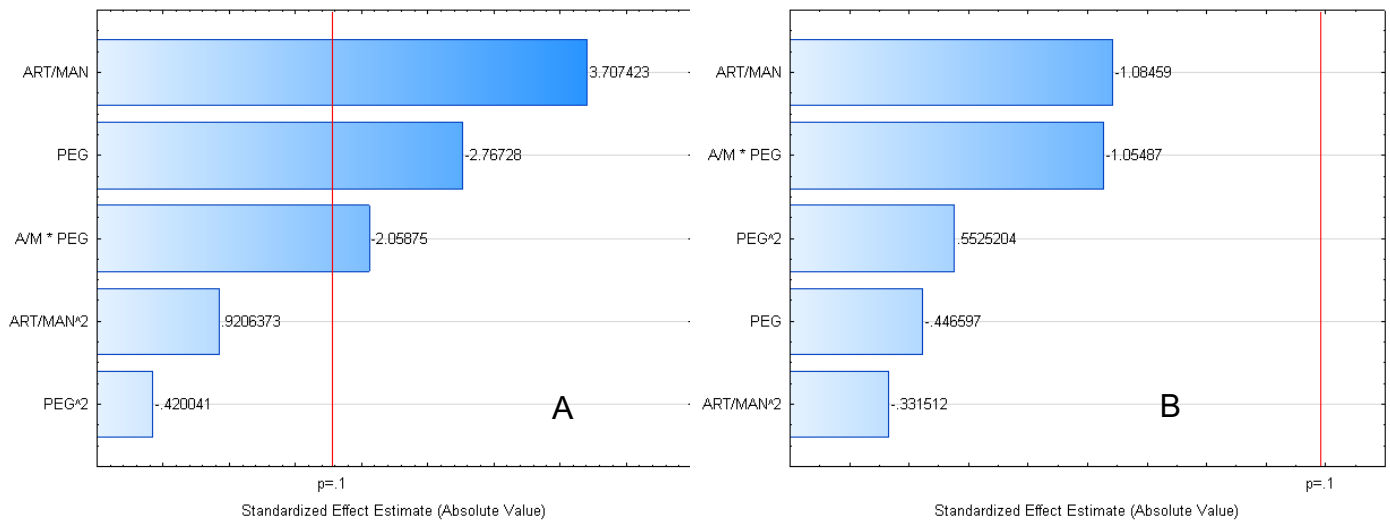
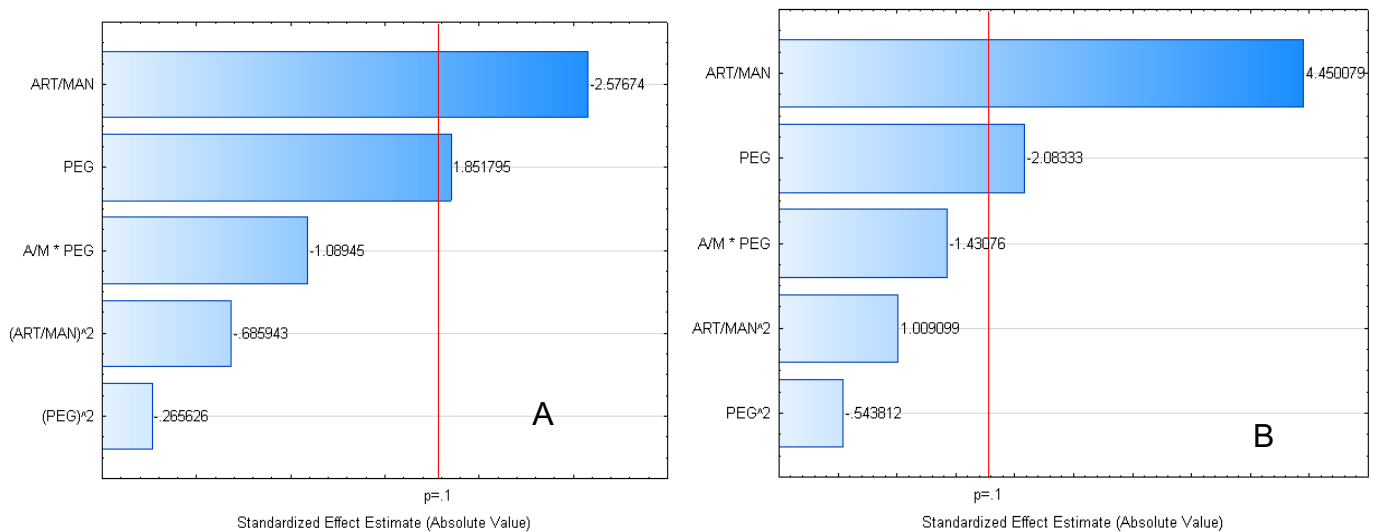


Figura 42: Gráficos de Pareto dos efeitos significativos para força tênsil (A) e tempo de desintegração (B) dos comprimidos obtidos. $p < 0,1$.



Os resultados mostraram que nenhum dos fatores estudados influenciaram a plasticidade dos comprimidos. A figura 40 mostra que o trabalho útil não sofre qualquer efeito significativo para $p < 0,1$ mas que o fator de interação entre a mistura de pós e o PEG 6000 e o termo quadrático da quantidade de PEG 6000 adicionada são importantes para a análise dessa medida. É possível admitir que a quantidade de PEG adicionada aumenta a capacidade de comprimir o granulado, aproveitando melhor a energia empregada nesse processo. Porém o efeito de interação com a

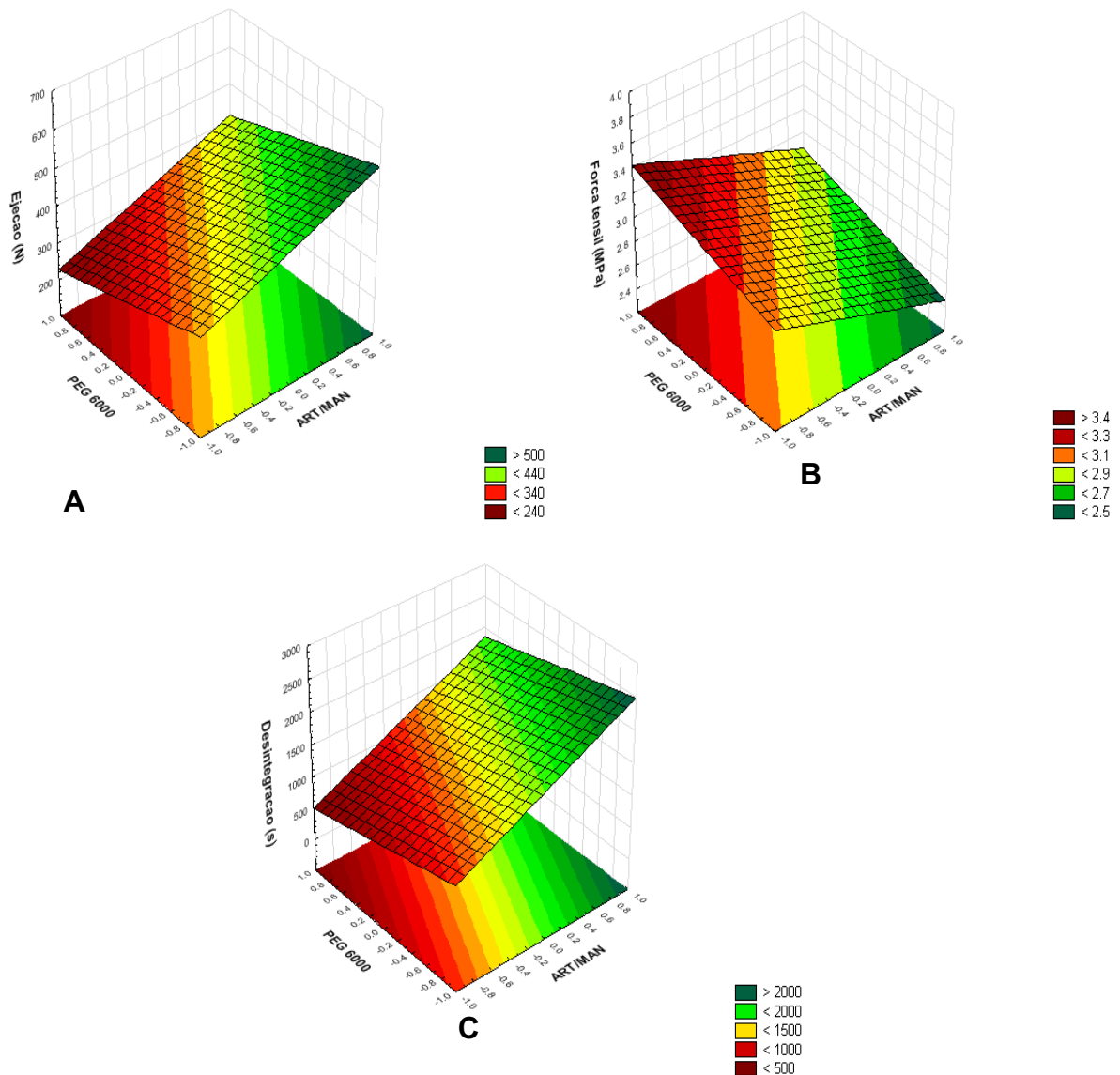
mistura de pós causa um efeito negativo, diminuindo o aproveitamento de energia à medida que aumenta o efeito de interação.

O mesmo acontece com o trabalho elástico, em que a razão ART/MAN mostrou-se importante apesar de não ser significativa para $p < 0,1$. Isso acontece por conta da alta cristalinidade do ART pois materiais cristalinos tendem a apresentar um comportamento mais elástico enquanto materiais amorfos tendem a apresentar um comportamento mais plástico (SOARES; PETROVICK, 1999). Portanto, aumentando a quantidade de ART na mistura do granulado, o trabalho elástico tende a aumentar.

Isso reflete na força de ejeção, que aumenta com a maior recuperação elástica dos comprimidos. Observando a figura 41 pode-se assumir que durante o processo de descompressão, o volume do comprimido aumenta devido a elasticidade, aumentando a força radial que o comprimido exerce sobre a matriz e exigindo mais força para sua expulsão. Efeito contrário é causado pela quantidade de PEG adicionada que minimiza o efeito elástico das partículas cristalinas e favorece o trabalho útil do processo de compressão, contribuindo para minimizar a força de ejeção do comprimido. Isso pode ser melhor ilustrado pela figura 43a.

A figura 42 mostra que a mistura ART/MAN e a quantidade de PEG 6000 adicionada apresentaram efeitos significativos tanto para a resistência mecânica quanto para o tempo de desintegração dos comprimidos. As figuras 43b e 43c mostram que o aumento da quantidade de ART no granulado (razão ART/MAN) diminui a força tênsil dos comprimidos, mas aumenta o tempo de desintegração. Isso porque a forma cristalina do ART favorece um comportamento elástico e requer menos força para a fratura dos comprimidos. Por outro lado, o MAN é mais solúvel em água que o ART. Diminuir a quantidade de MAN no granulado implica em diminuir a possibilidade da água penetrar no comprimido por meio da solubilização do MAN, aumentando o tempo de desintegração. Já a quantidade de PEG 6000 produz efeito contrário, pois como facilita o trabalho útil da compressão, favorece o comportamento plástico, formando comprimidos mais duros. Entretanto pelo seu caráter hidrofílico, o PEG solubiliza na água e diminui o tempo de desintegração

Figura 43: Superfície de resposta mostrando a variação das respostas do ensaio de compressão em função das variáveis estudadas: A – Força de ejeção; B – Força Tênsil; C – Tempo de desintegração.



5.5 Efeito da adição do desintegrante.

Aos experimentos em duplicata foram adicionados 2% de CROS para diminuir o tempo de desintegração. Os resultados do ensaio de compressão das novas misturas estão mostrados na tabela 18.

Tabela 18: Resultados dos ensaios de compressão dos comprimidos contendo 2% de CROS.

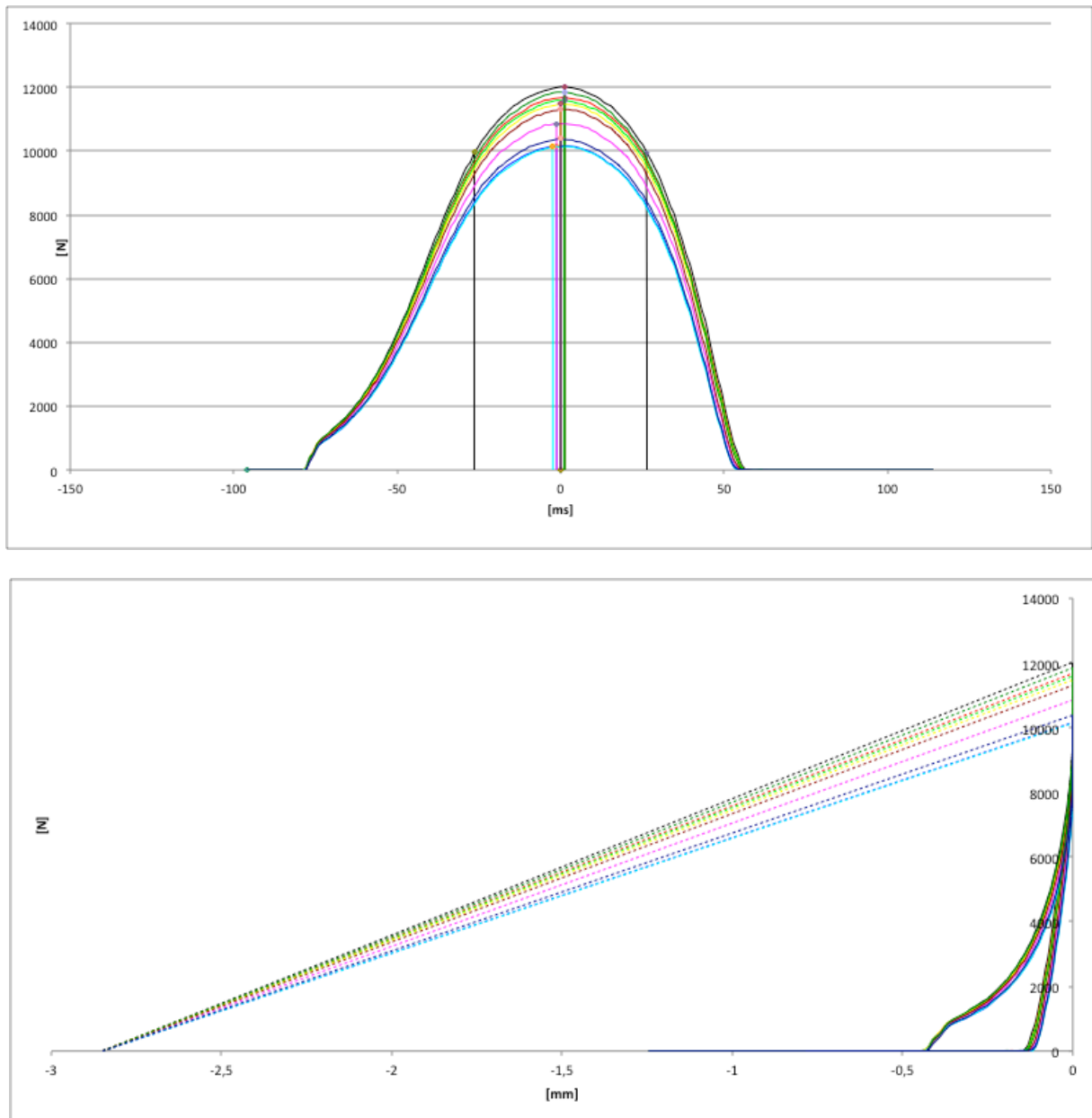
Exp.	Força Tênsil (Mpa)	Tempo desintegração (s)	Força de ejeção (N)	Trabalho útil (%)	Trabalho elástico (%)	Plasticidade
1	2,832	302	335	4,36	3,29	0,57
2	3,167	383	227	23,84	1,39	0,95
3	2,958	393	194	9,94	4,39	0,69
4	2,929	431	421	3,66	3,96	0,48
5	3,005	454	302	8,13	5,66	0,59
6	2,972	449	264	7,42	5,43	0,58
7	2,598	475	684	7,98	7,42	0,52
8	2,660	594	437	5,50	7,49	0,43
9	2,660	553	297	3,66	8,14	0,31

Ao se comparar os resultados com os da tabela 17, pode-se afirmar que não houve diferenças entre as repostas analisadas, com exceção do tempo de desintegração. O tempo de desintegração diminuiu entre 45,6% a 82,8%. Como a CROS foi adicionada extra-grânulo, sua ação como desintegrante é predominante ao fenômeno de solubilização do MAN.

A figura 44 mostra curva força-tempo e a curva força deslocamento do experimento nº 5 após a adição da CROS.

Observa-se que a compressão também ocorreu de forma mais homogênea. Provavelmente por conta da diluição do ART na mistura do granulado, comprovando a necessidade não só do desintegrante mas também de outros adjuvantes na formulação proposta.

Figura 44: Perfil compressional do experimento nº 5 após a adição de 2% de croscarmelose.



Conclusões

6 Conclusão

O processo de granulação por solidificação de material fundido em misturador/granulador do tipo *high-shear* é um processo de simples execução e que sofre grande influência das características dos materiais a serem granulados e da quantidade de aglutinante utilizado.

Para a granulação do artesunato foram necessários poucos excipientes e etapas de processamento para a obtenção dos comprimidos, o que é uma vantagem em termos de custo de operação. O número reduzido de excipientes contribui para um menor número de ensaios de pré-formulação para atender a RDC nº 60 de outubro de 2014 da ANVISA.

A combinação de técnicas analíticas e quimiométricas se mostrou eficaz na identificação de interações entre o artesunato e os excipientes utilizados, mostrando-se um método de fácil implementação para realização de estudos de pré-formulação.

O manitol se mostrou o diluente mais adequado para a formulação do artesunato quando comparado a lactose. Os granulados preparados com manitol apresentaram menor teor de umidade residual após o processo de granulação e demandaram menos aglutinante para granulação do que a lactose. As características físicas das partículas de manitol favoreceram ainda a formação de granulados com distribuição granulométrica mais estreita e com menores variações de densidade.

Devido a cristalinidade do fármaco, o aumento da quantidade de artesunato nos granulados contribuiu para a diminuição da dureza e para o aumento do tempo de desintegração dos comprimidos. Também contribuiu para o aumento do trabalho elástico e diminuição do trabalho útil durante a compressão dos granulados, mostrando que o artesunato dificulta o processo de compressão do granulado.

A adição de 2% croscarmelose à formulação melhorou o perfil compressional dos granulados, reforçando a necessidade de outros excipientes na formulação. A croscarmelose apresentou incompatibilidade com o artesunato em todas as análises e por esse motivo foi adicionada de forma extra-granular, evitando a mistura direta com o fármaco.

O estudo mostrou que a quantidade de PEG 6000 adicionada durante a granulação foi o fator que mais afetou as características finais dos granulados obtidos, diminuindo a friabilidade e a formação de finos e, portanto, estreitando a

distribuição granulométrica. O método de adição de aglutinante, bem como a quantidade adicionada e a temperatura são os pontos mais críticos a serem observados para o sucesso desse processo de granulação.

O estudo mostrou ainda que por meio de um processo de granulação por solidificação de materiais fundidos, é possível obter granulados de comportamento plástico, facilmente compressíveis, independente da formulação proposta.

Referências Bibliográficas

7 Referências Bibliográficas

ABDELBARY, G.; PRINDERRE, P.; EOUBANI, C.; JOACHIM, J.; REYNIER, J. P.; PICCERELLE, P. The preparation of orally disintegrating tablets using a hydrophilic waxy binder. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 278, n. 2, p. 423-433, Jul 8 2004.

ABDI, H.; WILLIAMS, L. J. Principal component analysis. **Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Statistics**, v. 2, n. 4, p. 433-459, 2010.

AGATONOVIC-KUSTRIN, S.; MARKOVIC, N.; GINIC-MARKOVIC, M.; MANGAN, M.; GLASS, B. Compatibility studies between mannitol and omeprazole sodium isomers. **Journal of pharmaceutical and biomedical analysis**, v. 48, n. 2, p. 356-360, Sep 29 2008.

AGRAWAL, R.; NAVEEN, Y. Pharmaceutical processing—A review on wet granulation technology. **International Journal of Pharmaceutical Frontier Research**, v. 1, n. June, p. 65-83, 2011.

ALLEN JR., L. V.; POPOVICH, N. G.; ANSEL, H. C. **Farmacotécnica: Formas Farmacêuticas e Sistemas de Liberação de Fármacos**. 8ª. Porto Alegre: Artmed, 2007.

ANDREWS, G. P. Advances in solid dosage form manufacturing technology. **Philosophical Transactions. Series A, Mathematical, Physical, And Engineering Sciences**, v. 365, n. 1861, p. 2935-2949, Dec 15 2007.

ANGBERG, M. Lactose and thermal analysis with special emphasis on microcalorimetry. **Thermochimica Acta**, v. 248, p. 161-176, Jan 2 1995.

AULTON, M. E. **Delineamento de Formas Farmaceuticas**. 2ª. São Paulo: Artmed, 2005. 677

BHARATE, S. S.; BHARATE, S. B.; BAJAJ, A. N. Incompatibilities of pharmaceutical excipients with active pharmaceutical ingredients: a comprehensive review. **Journal of Excipients and Food Chemicals**, v. 1, n. 3, p. 3-26, 2010.

BOOIJ, C. Use of lactose in the pharmaceutical and chemical industry. **International Journal of Dairy Technology**, v. 38, n. 4, p. 105-109, 1985.

BORINI, G. B. **Revestimento de partículas por solidificação de material fundido em leitos de jorro e fluidizado: estudo do processo, caracterização das partículas e preparo de comprimidos**. 2007. 133 (Doutorado). Faculdade de Farmácia de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto - SP.

BRASIL. **RDC nº 60 de 10 de outubro de 2014**. (ANVISA). Brasil: ANVISA 2014.

BRITTAIN, H. G. **Representations of particle shape, size, and distribution**. Pharmaceutical Technology North America: 6 p. 2001.

CARLIN, B. A. C. Direct compression and the role of filler-binders. In: AUGSBURGER, L. L.; HOAG, S. W. (Ed.). **Pharmaceutical dosage forms - Tablets**. 3ª. Nova York - NY: Informa Health Care, v.2, 2008. cap. 5, p.173 - 216.

CESCHEL, G. C.; BADIELLO, R.; RONCHI, C.; MAFFEI, P. Degradation of components in drug formulations: a comparison between HPLC and DSC methods. **Journal of pharmaceutical and biomedical analysis**, v. 32, n. 4-5, p. 1067-1072, 2003.

CHADHA, R.; GUPTA, S.; SHUKLA, G.; JAIN, D. V.; PISSURLENKAR, R. R.; COUTINHO, E. C. Interaction of artesunate with beta-cyclodextrin: Characterization, thermodynamic parameters, molecular modeling, effect of PEG on complexation and antimalarial activity. **Results Pharma Sci**, v. 1, n. 1, p. 38-48, May 2011.

COUTO, A. G.; GONZÁLEZ ORTEGA, G.; PETROVICK, P. R. Granulação. **Caderno de Farmácia**, v. 16, n. 1, p. 13-20, 2000.

CUNICO, W.; CARVALHO, S. A.; GOMES, C. R. B.; MARQUES, G. H. Fármacos antimalariais-história e perspectivas. **Rev. Bras. Farm**, v. 89, n. 1, p. 49-55, 2008.

DANIEL, J. S. P.; VERONEZ, I. P.; RODRIGUES, L. L.; TREVISAN, M. G.; GARCIA, J. S. Risperidone – Solid-state characterization and pharmaceutical compatibility using thermal and non-thermal techniques. **Thermochimica Acta**, v. 568, p. 148-155, 2013.

DE FIGUEIREDO, L. P. **Análise de excipientes em comprimidos de fármacos comercializados**. 2012. 171 (Mestrado). Pós-Graduação em Nanociências e Materiais Avançados, Universidade Federal do ABC, Santo André - SP.

DE OLIVEIRA, A. P. M.; CUNHA, T. A.; SERPA, R. C.; TAVEIRA, S. F.; LIMA, E. M.; ALMEIDA DINIZ, D. G.; DE FREITAS, L. A. P.; MARRETO, R. N. Improvement of enalapril maleate chemical stability by high shear melting granulation. **Pharmaceutical Development and Technology**, v. 7450, n. November, p. 1-7, Sep 18 2014.

DESAI, S. R.; SHAIKH, M. M.; DHARWADKAR, S. R. Preformulation compatibility studies of etamsylate and fluconazole drugs with lactose by DSC. **Journal of thermal analysis and calorimetry**, v. 71, n. 2, p. 651-658, 2003.

DOUŠA, M.; GIBALA, P.; HAVLÍČEK, J.; PLAČEK, L.; TKADLECOVÁ, M.; BŘICHÁČ, J. Drug-excipient compatibility testing—Identification and characterization of degradation products of phenylephrine in several pharmaceutical formulations against the common cold. **Journal of pharmaceutical and biomedical analysis**, v. 55, n. 5, p. 949-956, 2011.

ELIASSEN, H.; SCHÆFER, T.; KRISTENSEN, H. G. Effects of binder rheology on melt agglomeration in a high shear mixer. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 176, n. 1, p. 73-83, 1998.

EMEA. **Public Report: Risk and regulatory assessment of lactose and other products prepared using calf rennet**. The European Agency for the Evaluation of

Medicinal Products. Londres: 22 of may 2002, p.10. 2002.
(EMA/CPMP/BWP/337/02/Public/Final)

EVARD, B.; AMIGHI, K.; BETEN, D.; DELATTRE, L.; MOES, A. J. Influence of melting and rheological properties of fatty binders on the melt granulation process in a high-shear mixer. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 25, n. 11, p. 1177-1184, Nov 1999.

FAURE, A.; YORK, P.; ROWE, R. C. Process control and scale-up of pharmaceutical wet granulation processes: a review. **European Journal of Pharmaceutics & Biopharmaceutics**, v. 52, n. 3, p. 269-277, Nov 2001.

FORSTER, A.; HEMPENSTALL, J.; TUCKER, I.; RADES, T. Selection of excipients for melt extrusion with two poorly water-soluble drugs by solubility parameter calculation and thermal analysis. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 226, n. 1-2, p. 147-161, Sep 11 2001.

FRANÇA, T. C. C.; SANTOS, M. G. D.; FIGUEROA-VILLAR, J. D. Malária: aspectos históricos e quimioterapia. **Química Nova**, v. 31, n. 5, p. 1271-1278, 2008.

FULE, R.; PAITHANKAR, V.; AMIN, P. Hot melt extrusion based solid solution approach: Exploring polymer comparison, physicochemical characterization and in-vivo evaluation. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 499, n. 1-2, p. 280-294, 2/29/ 2016.

GARCIA, A. Q. R.; PEREIRA, T. C. B.; DIAS, I. L. T. Estudo das propriedades de fluxo no desenvolvimento de paracetamol pó veiculado em sachê. **Revista Brasileira de Farmácia**, v. 93, n. 4, p. 469-475, 2012.

GAUDIN, K.; LANGLOIS, M. H.; BARBAUD, A.; BOYER, C.; MILLET, P.; FAWAZ, F.; DUBOST, J. P. Stability of artesunate in pharmaceutical solvents. **Journal of pharmaceutical and biomedical analysis**, v. 43, n. 3, p. 1019-1024, Feb 19 2007.

GOKHALE, R.; SUN, Y.; SHUKLA, A. J. High-shear granulation. In: PARIKH, D. M. (Ed.). **Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology**. Boca Raton - FL: Taylor & Francis Group, 2005. cap. 7, p.191-228. (Drugs and Pharmaceutical Science).

GREEN, D. W.; PERRY, R. H. **Perry's Chemical Engineers' Handbook**. 8ª. McGraw-Hill, 2008. 2735-2735

GUIMARÃES, T. F.; LANCHOTE, A. D.; DA COSTA, J. S.; VIÇOSA, A. L.; DE FREITAS, L. A. P. A multivariate approach applied to quality on particle engineering of spray-dried mannitol. **Advanced Powder Technology**, v. 26, n. 4, p. 1094-1101, 2015.

GUO, J.-H. **Lactose in pharmaceutical applications**. Drug Development & Delivery. 4 2004.

HAYDAR, M. **Degradation of Artesunate in Aqueous Solution**. 2011. 170 (Doutorado). School of Pharmacy, Curtin University, Bentley - Austrália.

HAYNES, R. K. From artemisinin to new artemisinin antimalarials: biosynthesis, extraction, old and new derivatives, stereochemistry and medicinal chemistry requirements. **Current topics in medicinal chemistry**, v. 6, n. 5, p. 509-537, 2006.

HOAG, S. W.; DAVE, V. S.; MOOLCHANDANI, V. Compression and compaction. In: AUGSBURGER, L. L.; HOAG, S. W. (Ed.). **Pharmaceutical Dosage Forms - Tablets**: Informa Healthcare, v.1, 2008. cap. 17, p.555 - 630.

ICH. **Pharmaceutical Development Q8 (R2)**. ICH 2009.

JOHANSEN, A.; SCHÆFER, T. Effects of physical properties of powder particles on binder liquid requirement and agglomerate growth mechanisms in a high shear mixer. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 14, n. 2, p. 135-147, Sep 2001.

KASTNER, C. A.; BROWNBRIDGE, G. P. E.; MOSBACH, S.; KRAFT, M. Impact of powder characteristics on a particle granulation model. **Chemical Engineering Science**, v. 97, p. 282-295, 2013.

KAUSS, T.; FAWAZ, F.; GUYOT, M.; LAGUENY, A.-M.; DOS SANTOS, I.; BONINI, F.; OLLIARO, P.; CAMINITI, A.; MILLET, P. Fixed artesunate–amodiaquine combined pre-formulation study for the treatment of malaria. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 395, n. 1–2, p. 198-204, 8/16/ 2010.

KLEVAN, I.; NORDSTROM, J.; THO, I.; ALDERBORN, G. A statistical approach to evaluate the potential use of compression parameters for classification of pharmaceutical powder materials. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 75, n. 3, p. 425-435, Aug 2010.

KNIGHT, P. C.; INSTONE, T.; PEARSON, J. M. K.; HOUNSLOW, M. J. An investigation into the kinetics of liquid distribution and growth in high shear mixer agglomeration. **Powder Technology**, v. 97, n. 3, p. 246-257, 1998.

KOWALSKI, J.; KALB, O.; JOSHI, Y. M.; SERAJUDDIN, A. T. Application of melt granulation technology to enhance stability of a moisture sensitive immediate-release drug product. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 381, n. 1, p. 56-61, Oct 20 2009.

KRETTLI, A. U.; ANDRADE-NETO, V. F. Busca de antimaláricos na medicina popular. **Ciência Hoje**, v. 35, p. 70-73, 2004.

KRISTENSEN, H. G.; SCHAEFER, T. Granulation: a review on pharmaceutical wet-granulation. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 13, n. 4-5, p. 803-872, 1987.

KUKEC, S.; DREU, R.; VRBANEC, T.; SRČIČ, S.; VREČER, F. Characterization of agglomerated carvedilol by hot-melt processes in a fluid bed and high shear granulator. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 430, n. 1-2, p. 74-85, 2012.

KUMARESAN, G.; VELRAJ, R.; INIYAN, S. Thermal Analysis of D-mannitol for Use as Phase Change Material for Latent Heat Storage. **Journal of Applied Sciences**, v. 11, n. 16, p. 3044-3048, 2011.

LACHMAN, L.; LIEBERMAN, H. A.; KANIG, J. L. **Teoria e Prática na Indústria Farmaceutica**. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2001. 1000

LAVOIE, F.; CARTILIER, L.; THIBERT, R. New Methods Characterizing Avalanche Behavior to Determine Powder Flow. **Pharmaceutical Research**, v. 19, n. 6, p. 887-893, Jun 2002.

LI, P.; ZHAO, S.; ZHANG, R. A cluster analysis selection strategy for supersaturated designs. **Computational Statistics & Data Analysis**, v. 54, n. 6, p. 1605-1612, 6/1/2010.

LILTROP, K.; LARSEN, T. G.; WILLUMSEN, B.; HOLM, R. Solid state compatibility studies with tablet excipients using non thermal methods. **Journal of pharmaceutical and biomedical analysis**, v. 55, n. 3, p. 424-428, 6/1/2011.

LITTRINGER, E. M.; MESCHER, A.; ECKHARD, S.; SCHRÖTTNER, H.; LANGES, C.; FRIES, M.; GRIESSER, U.; WALZEL, P.; URBANETZ, N. A. Spray Drying of Mannitol as a Drug Carrier—The Impact of Process Parameters on Product Properties. **Drying Technology**, v. 30, n. 1, p. 114-124, 2012.

MATOS, A. P. D. S. **Estudos de compatibilidade fármaco-excipiente e sua importância no desenvolvimento de formulações farmacêuticas**. 2013. 80 (Especialização). Instituto de Tecnologia de Fármacos Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), Rio de Janeiro.

MCTAGGART, C. M.; GANLEY, J. A.; SICKMUELLER, A.; WALKER, S. E. The evaluation of formulation and processing conditions of a melt granulation process. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 19, n. 2, p. 139-148, 1984.

MORGANO, M. A. **Aplicação de métodos quimiométricos em análise de alimentos**. 2005. 127 (Doutorado). Instituto de Química, Universidade Estadual de Campinas, Campinas - SP, Brasil.

MURA, P.; FAUCCI, M. T.; MANDERIOLI, A.; BRAMANTI, G.; CECCARELLI, L. Compatibility study between ibuprofen and pharmaceutical excipients using differential scanning calorimetry, hot-stage microscopy and scanning electron microscopy. **Journal of pharmaceutical and biomedical analysis**, v. 18, n. 1-2, p. 151-163, Oct 1998.

NARANG, A. S.; RAO, V. M.; RAGHAVAN, K. Excipient compatibility. **Developing solid oral dosage forms: pharmaceutical theory and practice**. Burlington: Elsevier, p. 125-146, 2009.

NETO, B. B.; SCARMINIO, I. S.; BRUNS, R. E. **Como fazer experimentos: aplicações na ciência e na indústria**. Bookman Editora, 2010.

NETO, J. M. M.; MOITA, G. C. Uma Introdução à análise exploratória de dados multivariados. **Química Nova**, v. 21, n. 4, p. 467-469, 1998.

NUNES, C. A.; FREITAS, M. P.; PINHEIRO, A. C. M.; BASTOS, S. C. Chemoface: a Novel Free User-Friendly Interface for Chemometrics. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 23, n. 11, p. 2003-2010, Nov 2012.

OCHOA, L.; IGARTUA, M.; HERNÁNDEZ, R. M.; GASCÓN, A. R.; PEDRAZ, J. L. Granulación por fusión en mezcladores granuladores de alta velocidad. **Vitae**, v. 13, n. 1, p. 40-47, 2006.

OCHOA, L.; IGARTUA, M.; HERNÁNDEZ, R. M.; GASCÓN, A. R.; SOLINIS, M. A.; PEDRAZ, J. L. Novel extended-release formulation of lovastatin by one-step melt granulation: In vitro and in vivo evaluation. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 77, n. 2, p. 306-312, Feb 2011.

OHREM, H. L.; SCHORNICK, E.; KALIVODA, A.; OGNIBENE, R. Why is mannitol becoming more and more popular as a pharmaceutical excipient in solid dosage forms? **Pharmaceutical Development and Technology**, v. 19, n. 3, p. 257-262, May 2014.

OKWELOGU, C.; SILVA, B.; AZUBIKE, C.; BABATUNDE, K. Development of a simple UV assay method for artesunate in pharmaceutical formulations. **Journal of Chemical and Pharmaceutical research**, v. 3, n. 3, p. 277-285, 2011.

OLIVEIRA, M. A.; YOSHIDA, M. I.; GOMES, E. C. D. L.; MUSSEL, W. Análise térmica aplicada a fármacos e formulações farmacêuticas na indústria farmacêutica. **Química Nova**, v. 34, n. 7, p. 1224-1230, 2011.

PARIKH, D. M. **Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology**. 2^a. Boca Raton - FL: Taylor & Francis Group, 2005.

PARISOTTO, G.; SOUZA, J. S.; FERRÃO, M. F. F.; FURTADO, J. C.; MOLZ, R. F. Análise exploratória aplicada no estudo de medicamentos contendo piroxicam. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 41, n. 4, p. 499-505, 2005.

PARISOTTO, G.; SOUZA, J. S. D. Análise exploratória aplicada no estudo de medicamentos contendo piroxicam. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 41, n. 4, p. 499-505, 2005.

PASSERINI, N.; CALOGERÀ, G.; ALBERTINI, B.; RODRIGUEZ, L. Melt granulation of pharmaceutical powders: A comparison of high-shear mixer and fluidised bed processes. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 391, n. 1-2, p. 177-186, May 31 2010.

PEDRO, A. M. K. Desenvolvimento do método multivariado acelerado para determinação do prazo de validade de produtos unindo quimiometria e cinética química. 2009.

PERISSUTTI, B.; RUBESSA, F.; MONEGHINI, M.; VOINOVICH, D. Formulation design of carbamazepine fast-release tablets prepared by melt granulation technique. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 256, n. 1-2, p. 53-63, Apr 30 2003.

PRISTA, L. C. N.; ALVES, A. C.; MORGADO, R. M. R.; LOBO, J. M. S. **Tecnologia Farmaceutica**. 6ª. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2002. 786

RAJALAHTI, T.; KVALHEIM, O. M. Multivariate data analysis in pharmaceutics: A tutorial review. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 417, n. 1-2, p. 280-290, Sep 30 2011.

RIVERO, E. G.; MARDER, L.; FERRÃO, M. F.; HERMES, C. L.; COSTA, A. B. Applied clean technologies to the study of pharmaceutical formulations. XIV International Conference on Industrial Engineering and Operations Management, 2008, Rio de Janeiro. Associação Brasileira de Engenharia de Produção, 13 - 16 de outubro. p.1-13.

ROGGO, Y.; CHALUS, P.; MAURER, L.; LEMA-MARTINEZ, C.; EDMOND, A.; JENT, N. A review of near infrared spectroscopy and chemometrics in pharmaceutical technologies. **Journal of pharmaceutical and biomedical analysis**, v. 44, n. 3, p. 683-700, Jul 27 2007.

ROJEK, B.; WESOLOWSKI, M.; SUCHACZ, B. Detection of compatibility between baclofen and excipients with aid of infrared spectroscopy and chemometry. **Spectrochimica acta. Part A, Molecular and biomolecular spectroscopy**, v. 116, p. 532-538, Dec 2013.

ROWE, R. C.; SHESKEY, P. J.; WELLER, P. J. Croscarmellose sodium. In: ROWE, R. C.; SHESKEY, P. J.; WELLER, P. J. (Ed.). **Handbook of Pharmaceutical Excipients**. 6ª. Londres: Pharmaceutical Press London, 2009a. p.206 - 208.

_____. Lactose. In: ROWE, R. C.; SHESKEY, P. J.; WELLER, P. J. (Ed.). **Handbook of Pharmaceutical Excipients**. 6ª ed.: Pharmaceutical Press London, 2009b. p.359-369.

_____. Manitol. In: ROWE, R. C.; SHESKEY, P. J.; WELLER, P. J. (Ed.). **Handbook of Pharmaceutical Excipients**. 6ª ed.: Pharmaceutical Press London, 2009c. p.424-428.

SABIN, J. G.; FERRÃO, M. F.; FURTADO, J. C. Análise multivariada aplicada na identificação de fármacos antidepressivos. Parte II: Análise por componentes principais (PCA) eo método de classificação. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 40, n. 3, p. 387-396, 2004.

SANDLER, N.; LAMMENS, R. F. Pneumatic dry granulation: potential to improve roller compaction technology in drug manufacture. **Expert Opinion on Drug Delivery**, v. 8, n. 2, p. 225-236, Feb 2011.

SCHÆFER, T. Melt pelletization in a high shear mixer VI. Agglomeration of a cohesive powder. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 132, n. 1-2, p. 221-230, 1996a.

_____. Melt pelletization in a high shear mixer. X. Agglomeration of binary mixtures. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 139, n. 1-2, p. 149-159, 1996b.

_____. Growth mechanisms in melt agglomeration in high shear mixers. **Powder Technology**, v. 117, p. 68-82, 2001.

SCHÆFER, T.; HOLM, P.; KRISTENSEN, H. G. Melt granulation in a laboratory scale high shear mixer. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 16, n. 8, p. 1249-1277, 1990.

SCHÆFER, T.; JOHNSEN, D.; JOHANSEN, A.; SCHAEFER, T.; JOHNSEN, D.; JOHANSEN, A. Effects of powder particle size and binder viscosity on intergranular

and intragranular particle size heterogeneity during high shear granulation. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 21, n. 4, p. 525-531, 2004.

SCHÆFER, T.; MATHIESEN, C. Melt pelletization in a high shear mixer. IX. Effects of binder particle size. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 139, n. 1-2, p. 139-148, 1996a.

_____. Melt pelletization in a high shear mixer. VII. Effects of product temperature. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 134, n. 1-2, p. 105-117, 1996b.

_____. Melt pelletization in a high shear mixer. VIII. Effects of binder viscosity. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 139, n. 1-2, p. 125-138, 1996c.

SCHÆFER, T.; TAAGEGAARD, B.; THOMSEN, L. J.; GJELSTRUP KRISTENSEN, H. Melt pelletization in a high shear mixer. IV. Effects of process variables in a laboratory scale mixer. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 1, n. 3, p. 125-131, 1993a.

_____. Melt pelletization in a high shear mixer. V. Effects of apparatus variables. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 1, n. 3, p. 133-141, 1993b.

SEO, A.; SCHÆFER, T. Melt agglomeration with polyethylene glycol beads at a low impeller speed in a high shear mixer. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 52, n. 3, p. 315-325, Nov 2001.

SHANMUGAM, S. Granulation techniques and technologies: recent progresses. **BioImpacts**, v. 5, n. 1, p. 55-63166, 2015.

SOARES, L. A. L.; PETROVICK, P. R. Física da compressão. **Caderno de Farmácia**, v. 15, n. 2, p. 65-79, 1999.

SOUZA, A. M. D.; POPPI, R. J. Experimento didático de quimiometria para análise exploratória de óleos vegetais comestíveis por espectroscopia no infravermelho

médio e análise de componentes principais: um tutorial, parte I. **Química Nova**, v. 35, n. 1, p. 223-229, 2012.

SOUZA, J. S. D.; FERRÃO, M. F. Aplicações da espectroscopia no infravermelho no controle de qualidade de medicamentos contendo diclofenaco de potássio . Parte I : Dosagem por regressão multivariada. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 42, n. 3, p. 437-445, 2006.

THIES, R.; KLEINEBUDE, P. Melt pelletisation of a hygroscopic drug in a high shear mixer. Part 1. Influence of process variables. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 188, n. 2, p. 131-143, Oct 25 1999.

_____. Melt pelletisation of a hygroscopic drug in a high shear mixer. Part 2. Mutual compensation of influence variables. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 10, n. 2, p. 103-110, Apr 2000.

THOMAS, V. H.; NAATH, M. Design and utilization of the drug–excipient chemical compatibility automated system. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 359, n. 1, p. 150-157, Jul 9 2008.

TIȚA, B.; FULIAȘ, A.; BANDUR, G.; MARIAN, E.; TIȚA, D. Compatibility study between ketoprofen and pharmaceutical excipients used in solid dosage forms. **Journal of pharmaceutical and biomedical analysis**, v. 56, n. 2, p. 221-227, 2011.

TITULAER, H.; ZUIDEMA, J.; LUGT, C. Formulation and pharmacokinetics of artemisinin and its derivatives. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 69, n. 2, p. 83-92, Mar 15 1991.

USP32/NF27. General Chapter <1174>. Physical tests / Powder Flow. In: (Ed.). **U.S. Pharmacopeia & National Formulary**: United States Pharmacopeia 2009a.

_____. General Chapter <1217>. Physical tests / Tablet Braking Force. In: (Ed.). **U.S. Pharmacopeia & National Formulary**: United States Pharmacopea, 2009b. p.1695.

_____. General Chapters <776>. Physical Tests / Optical Microscopy. In: CONVENTION, U. S. P. (Ed.). **U.S. Pharmacopeia & National Formulary**: United States Pharmacopeial Convention, Incorporated, 2009c.

VOINOVICH, D.; CAMPISI, B.; MONEGHINI, M.; VINCENZI, C.; PHAN-TAN-LUU, R. Screening of high shear mixer melt granulation process variables using an asymmetrical factorial design. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 190, n. 1, p. 73-81, 1999.

VOINOVICH, D.; MONEGHINI, M.; PERISSUTTI, B.; FRANCESCHINIS, E. Melt pelletization in high shear mixer using a hydrophobic melt binder: Influence of some apparatus and process variables. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 52, n. 3, p. 305-313, 2001.

WALKER, G. M.; BELL, S. E. J.; ANDREWS, G.; JONES, D. Co-melt fluidised bed granulation of pharmaceutical powders: Improvements in drug bioavailability. **Chemical Engineering Science**, v. 62, n. 1-2, p. 451-462, Jan 2007.

WALKER, G. M.; HOLLAND, C. R.; AHMAD, M. M. N.; CRAIG, D. Q. M. Influence of process parameters on fluidised hot-melt granulation and tablet pressing of pharmaceutical powders. **Chemical Engineering Science**, v. 60, n. 14, p. 3867-3877, 2005.

WESOLOWSKI, M.; ROJEK, B. Thermogravimetric detection of incompatibilities between atenolol and excipients using multivariate techniques. **Journal of thermal analysis and calorimetry**, v. 113, n. 1, p. 169-177, 2013.

WHO. **World malaria report 2015**. World Health Organisation, p.280. 2015

WOLD, S.; ESBENSEN, K.; GELADI, P. **Principal component analysis**. 2: 37-52 p. 1987.

WONG, T. W.; CHEONG, W. S.; HENG, P. W. S. Melt Granulation and Pelletization. In: PARIKH, D. M. (Ed.). **Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology**. Boca Raton - FL: Taylor & Francis Group, 2005. cap. 13, p.385-406. (Drugs and Pharmaceutical Science).

YADAV, V. B.; YADAV, A. V. Enhancement of solubility and dissolution rate of Fenofibrate by melt granulation technique. **International Journal of PharmTech Research**, v. 1, n. 2, p. 256-263, 2009.

ZUURMAN, K.; RIEPMA, K. A.; BOLHUIS, G. K.; VROMANS, H.; LERK, C. F. The relationship between bulk density and compactibility of lactose granulations. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 102, p. 1-9, 1994.