UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DE RIBEIRÃO PRETO

Preparação e caracterização de granulados contendo dispersão sólida
de praziquantel obtidos por fusão/solidificação em leito fluidizado

Andreza de Almeida e Silva

Ribeirão Preto
2008

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DE RIBEIRÃO PRETO

Preparação e caracterização de granulados contendo dispersão sólida
de praziquantel obtidos por fusão/solidificação em leito fluidizado

Dissertação de Mestrado apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em Ciências
Farmacêuticas, para obtenção do Título de Mestre
em Ciências Farmacêuticas.

Área de Concentração: Medicamentos e
Cosméticos

Orientada: Andreza de Almeida e Silva

Orientador: Prof. Dr. Luis Alexandre Pedro de
Freitas

Ribeirão Preto
2008

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.

Silva, Andreza de Almeida e

Preparação e caracterização de granulados contendo dispersão sólida de praziquantel obtidos por fusão/solidificação em leito fluidizado. Ribeirão Preto, 2008.

158p.: il.; 30cm.

Dissertação de Mestrado, apresentada à Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto/USP – Área de concentração: Medicamentos de Cosméticos.

Orientador: Freitas, Luis Alexandre Pedro de.

1. esquistossomose. 2. praziquantel. 3. dispersão sólida. 4. “hot melt granulation”. 5. leito fluidizado

FOLHA DE APROVAÇÃO

Andreza de Almeida e Silva

Preparação e caracterização de granulados contendo dispersão sólida de praziquantel obtidos por fusão/solidificação em leite fluidizado

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, para obtenção do Título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Área de Concentração: Medicamentos e Cosméticos

Orientador: Prof. Dr. Luis Alexandre Pedro de Freitas

Aprovada em:

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

*Este trabalho foi realizado com muita paixão e
esforço e dedico com muito carinho:*

*Aos meus pais, Evaristo e Neusa, que sempre me
incentivaram na busca pelo conhecimento, e pelos
ensinamentos e carinho.*

*Ao meu companheiro, Rafael, por seu amor, apoio
e paciência em todos os momentos e por toda
ajuda para a finalização deste trabalho.*

*Aos meus irmãos, André e Andreara, e meus avós,
Walter e Hilda, pela alegria, companheirismo e
carinho.*

*E por fim, aos estudantes e mestres que se
dedicam realmente à pesquisa e honram os seus
trabalhos.*

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, à Deus, por me dar saúde e forças para seguir minha jornada;

Ao meu orientador, Prof. Dr. Luís Alexandre Pedro de Freitas, por disponibilizar seu laboratório para realizar este trabalho e pela atenção, confiança e profissionalismo;

Aos meus amigos que me acompanharam ansiosos pelo resultado deste trabalho, em especial a minha grande amiga Isabella;

Às minhas amigas e companheiras de trabalho Marília, Camila, Débora e Viviane, que muitas vezes foram o meu maior apoio;

Aos amigos do Laboratório de Física Industrial e Processos Industriais Farmacêuticos: Beatriz, Cristiane, Daniel, Elias, Luciana, Marcela, Nathalia, Rafael e Toni, que tornaram meus dias mais agradáveis;

Aos técnicos de laboratório, Flávia Caldas, Franklin, Luiz Genzi e Luiz Fernando, pela colaboração e acompanhamento nas atividades do meu trabalho;

Às funcionárias da Pós-graduação Ana Lucia Turatti Barbosa e Rosana Florêncio pela atenção dispensada;

À Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto-USP;

À FAPESP pela concessão da bolsa de Mestrado e pelo apoio financeiro para a realização deste trabalho;

A todos, meus sinceros agradecimentos.

“Com a sabedoria se constrói a casa, e com a prudência ela se firma. Pelo conhecimento, os quartos ficam cheios de bens preciosos e agradáveis.”

Provérbios 24, 3-4

“Da terra, o Senhor criou os remédios, e o homem de bom senso não os despreza. O Senhor deu aos homens a ciência para que pudessem glorificá-lo por causa das maravilhas dele. Com elas, o médico cura e elimina a dor, e o farmacêutico prepara as fórmulas. Dessa maneira, as obras de Deus não têm fim, e dele vem o bem-estar para a terra.”

Eclesiástico 38, 4-8

RESUMO

SILVA, A. A. **Preparação e caracterização de granulados contendo dispersão sólida de praziquantel obtidos por fusão/solidificação em leite fluidizado**. 2008 158f. Dissertação (Mestrado). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2008.

No Brasil a esquistossomose é causada pela espécie *Schistosoma mansoni* e leva principalmente à formação de granulomas e fibroses, hipertensão portal e hepatoesplenomegalia. O praziquantel (PZQ) é o fármaco de primeira escolha para o tratamento e possui baixa solubilidade aquosa, sendo necessárias altas doses para ação terapêutica. A taxa de dissolução do PZQ é fator limitante para a sua biodisponibilidade, portanto, melhorar sua solubilidade é fundamental. O objetivo deste trabalho foi aumentar a solubilidade do PZQ pela obtenção de grânulos contendo dispersões sólidas deste fármaco pelo processo “hot melt” em leite fluidizado. Além disto, buscou-se estudar a fluidodinâmica e as variáveis do processo de granulação. Inicialmente, dispersões sólidas foram preparadas por simples fusão em polietilenoglicol (PEG) 4000 e PEG 6000 nas proporções 2:1; 1:1; 1:2; 1:5 e 1:10 e estas foram caracterizadas por teste de solubilidade, difração de raios-X, espectroscopia em infravermelho e análises térmicas (DSC e TG). Foram obtidas dispersões sólidas com uma solubilidade duas vezes maior do PZQ, uma menor cristalinidade, uma possível interação fármaco-carreador e sem degradação ou alteração nos principais grupos funcionais. Com estes resultados, a dispersão sólida 1:10 PZQ:PEG 6000 foi escolhida para a etapa da granulação. Os granulados foram obtidos utilizando o planejamento fatorial Box Behnken com as seguintes variáveis: % de dispersão sólida, proporção PZQ:PEG das dispersões e carga de lactose “spray-dried” (SD) (g). A caracterização dos grânulos foi realizada pelos testes: granulometria, densidade aparente, densidade compactada, fator de Hausner, índice de Carr, ângulo de repouso e doseamento do fármaco, sendo todas estas propriedades avaliadas pela técnica de superfície de resposta (ANOVA). A análise estatística demonstrou que as características dos granulados são, na maioria dos casos, dependentes da % de dispersão sólida e da proporção de PZQ:PEG, sendo satisfatórios e toleráveis os resultados do fluxo dos granulados. Os três melhores granulados foram escolhidos para as análises de microscopia eletrônica de varredura, espectroscopia em infravermelho, difração de raios-X, análise térmica e perfil de dissolução. Estas análises mostraram que nos grânulos houve diminuição da cristalinidade, possíveis interações entre PZQ, PEG e lactose, além do grande aumento no perfil de dissolução. Com estes resultados, confirmam-se as vantagens da granulação por “hot melt” em leite fluidizado e a importância do estudo de suas variáveis.

Palavras-chave: esquistossomose, praziquantel, dispersão sólida, “hot melt granulation”, leite fluidizado.

ABSTRACT

SILVA, A. A. **Preparation and characterization of particles containing solid dispersion of praziquantel obtained by fluidized bed hot melt granulation.** 2008 158f. Dissertation (Master). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto—Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2008.

In Brazil, schistosomiasis is mainly attributed to the species *Schistosoma mansoni*, which causes granulomas and fibrosis, portal hypertension and hepatosplenomegaly. Praziquantel (PZQ) is the first choice in the treatment; however, it has low water solubility, thus requiring high doses for a proper therapeutical result. The PZQ dissolution rate is the limiting factor for its bioavailability; therefore, it is fundamental to improve of this drug solubility. The objective of this work was to increase the PZQ solubility with the production of granules containing its solid dispersions, prepared by hot melt process in fluidized bed. Moreover, the fluid dynamic and several variables of the process were studied. First, solid dispersions were prepared by mixing with melted polyethylene glycol (PEG) 4000 and PEG 6000 at the ratios of 2:1; 1:1; 1:2; 1:5 and 1:10. These were characterized by solubility test, x-ray powder diffraction, fourier transform infrared spectroscopy and thermal analyses (DSC and TG). Solid dispersions were obtained with PZQ solubility two times higher than the pure drug, lower crystallinity and without degradation or alteration in the main functional groups. With these results, the solid dispersion 1:10 PZQ:PEG 6000 was chosen for the studies of granulation. The granulates were obtained using the Box Behnken factorial design with the following independent variables: % of solid dispersion, ratio PZQ:PEG in the dispersions and amount of spray-dried lactose (g). The granules characterization was made by the tests of granulometry, bulk density, tapped density, Hausner ratio, Carr index, angle of repose and PZQ assay. In addition, all these properties were evaluated by response surface technique (ANOVA). The statistical analysis, in most cases, showed that the granules characteristics depend significantly on the % of solid dispersion and on the ratio PZQ:PEG. The results on the granules flow properties are satisfactory and acceptable for tableting. The three granulates with best properties were submitted to scanning electron microscopy, fourier transform infrared spectroscopy, x-ray powder diffraction, thermal analysis and dissolution test. These analyses showed that there were, in the granules, decrease of crystallinity, possible interaction among PZQ, PEG and lactose, and also, greater increase in the dissolution test. The advantages of fluid bed hot melt granulation and the importance of studying the process variables are confirmed by the results in this work.

Keywords: schistosomiasis, praziquantel, solid dispersion, hot melt granulation, fluidized bed.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Fórmula estrutural do PZQ.	6
Figura 2 – Estados de saturação dos grânulos pelo aglutinante, adaptado de Mort (2005).	27
Figura 3 – Mecanismos de formação de núcleos – nucleação, adaptado de Mort (2005).	27
Figura 4 – Várias formas de contato do fluido de partículas no leito fluidizado (a)-(h) e leito de jorro (i), adaptado de Kunii e Levenspiel (1991).	30
Figura 5 – Comportamento do leito fluidizado como um líquido, adaptado de Kunii e Levenspiel (1991).	33
Figura 6 – Mecanismos básicos do crescimento de partículas em leito fluidizado, adaptado de Link e Schlünder (1997) e Wener et al. (2007).	36
Figura 7 – Esquema do “hot melt” em leito fluidizado e seu sistema.	52
Figura 8 – Espectro de absorção UV-VIS do PZQ em água, água:etanol (1:1) e HCl 0,1 N com LSS. A seta indica o comprimento de onda de melhor absorção do PZQ (262 nm).	65
Figura 9 – Espectro de absorção UV-VIS de soluções aquosas de PEG 4000, PEG 6000, lactose SD e Gelucire® 50/13. A seta indica a localização do melhor comprimento de onda do PZQ (262 nm).	65
Figura 10 – Curva analítica do PZQ em água para análise de solubilidade.	67
Figura 11 – Curva analítica do PZQ em água:etanol (1:1) para análise de doseamento.	68
Figura 12 – Curva analítica do PZQ em HCl 0,1 N com 2 mg de LSS/mL para análise do perfil de dissolução.	68
Figura 13 – Comparação entre concentrações obtidas em MF e DS de PZQ em amostras com PEG 4000.	70
Figura 14 – Comparação entre concentrações obtidas em MF e DS de PZQ em amostras com PEG 6000.	71
Figura 15 – Comparação entre concentrações obtidas em DS de PZQ em amostras com PEG 4000 e PEG 6000.	72
Figura 16 – Espectro do PZQ no infravermelho.	75
Figura 17 – Fórmula estrutural do PEG.	76
Figura 18 – Espectro do PEG 4000 no infravermelho.	76
Figura 19 – Espectro do PEG 6000 no infravermelho.	77
Figura 20 – Espectro da MF 2:1 PZQ:PEG 4000 no infravermelho.	77
Figura 21 – Espectro da DS 2:1 PZQ:PEG 4000 no infravermelho.	78
Figura 22 – Espectro da MF 1:10 PZQ:PEG 4000 no infravermelho.	78

Figura 23 – Espectro da DS 1:10 PZQ:PEG 4000 no infravermelho.....	79
Figura 24 – Espectro da MF 2:1 PZQ:PEG 6000 no infravermelho.....	79
Figura 25 – Espectro da DS 2:1 PZQ:PEG 6000 no infravermelho.....	80
Figura 26 – Espectro da MF 1:10 PZQ:PEG 6000 no infravermelho.....	80
Figura 27 – Espectro da DS 1:10 PZQ:PEG 6000 no infravermelho.....	81
Figura 28 – Difrátograma comparando PEG 4000, PZQ e as amostras de MF e DS na proporção 2:1 PZQ:PEG 4000.....	85
Figura 29 – Difrátograma comparando PEG 4000, PZQ e as amostras de MF e DS na proporção 1:10 PZQ:PEG 4000.....	86
Figura 30 – Difrátograma comparando PEG 6000, PZQ e as amostras de MF e DS na proporção 2:1 PZQ:PEG 6000.....	86
Figura 31 – Difrátograma comparando PEG 6000, PZQ e as amostras de MF e DS na proporção 1:10 PZQ:PEG 6000.....	87
Figura 32 – Curva DSC comparando PEG 4000, PZQ e as amostras de MF e DS na proporção 2:1 PZQ:PEG 4000.....	88
Figura 33 – Curva DSC comparando PEG 4000, PZQ e as amostras de MF e DS na proporção 1:10 PZQ:PEG 4000.....	89
Figura 34 – Curva DSC comparando PEG 6000, PZQ e as amostras de MF e DS na proporção 2:1 PZQ:PEG 6000.....	89
Figura 35 – Curva DSC comparando PEG 6000, PZQ e as amostras de MF e DS na proporção 1:10 PZQ:PEG 6000.....	90
Figura 36 – Curva TG comparando PEG 4000, PZQ e as amostras de MF e DS na proporção 2:1 PZQ:PEG 4000.....	92
Figura 37 – Curva TG comparando PEG 4000, PZQ e as amostras de MF e DS na proporção 1:10 PZQ:PEG 4000.....	93
Figura 38 – Curva TG comparando PEG 6000, PZQ e as amostras de MF e DS na proporção 2:1 PZQ:PEG 6000.....	93
Figura 39 – Curva TG comparando PEG 6000, PZQ e as amostras de MF e DS na proporção 1:10 PZQ:PEG 6000.....	94
Figura 40 – Gráfico da fluidodinâmica: queda de pressão (P) em função da velocidade do ar (V).	96
Figura 41 – Superfície de resposta da eficiência em função da % de DS e da proporção de PEG em relação ao PZQ.....	99
Figura 42 – Distribuições granulométrica e cumulativa dos grânulos dos experimentos 1 (a) (DS: 30%, PZPG: 1:15 e LAC: 400 g) e 2 (b) (DS: 70%, PZPG: 1:15 e LAC: 400 g).....	100
Figura 43 – Distribuições granulométrica e cumulativa dos grânulos dos experimentos 3 (a) (DS: 30%, PZPG: 1:5 e LAC: 400 g) e 4 (b) (DS: 70%, PZPG: 1:5 e LAC: 400 g).....	101

- Figura 44** – Distribuições granulométrica e cumulativa dos grânulos dos experimentos 5 (a) (DS: 30%, PZPG: 1:10 e LAC: 300 g) e 6 (b) (DS: 70%, PZPG: 1:10 e LAC: 300 g).....101
- Figura 45** – Distribuições granulométrica e cumulativa dos grânulos dos experimentos 7 (a) (DS: 30%, PZPG: 1:10 e LAC: 500 g) e 8 (b) (DS: 70%, PZPG: 1:10 e LAC: 500 g).....101
- Figura 46** – Distribuições granulométrica e cumulativa dos grânulos dos experimentos 9 (a) (DS: 50%, PZPG: 1:15 e LAC: 300 g) e 10 (b) (DS: 50%, PZPG: 1:5 e LAC: 300 g).....101
- Figura 47** – Distribuições granulométrica e cumulativa dos grânulos dos experimentos 11 (a) (DS: 50%, PZPG: 1:15 e LAC: 500 g) e 12 (b) (DS: 50%, PZPG: 1:5 e LAC: 500 g).....102
- Figura 48** – Distribuições granulométrica e cumulativa dos grânulos dos experimentos 13 (a) (DS: 50%, PZPG: 1:10 e LAC: 400 g) e 14 (b) (DS: 50%, PZPG: 1:10 e LAC: 400 g).....102
- Figura 49** – Distribuições granulométrica e cumulativa dos grânulos do experimento 15 (a) (DS: 50%, PZPG: 1:10 e LAC: 400 g) e lactose SD (b).....102
- Figura 50** – Superfície de resposta do diâmetro médio em função da % de DS e da carga de lactose SD (g).105
- Figura 51** – Diâmetro médio dos grânulos dos experimentos 1 (a) (DS: 30%, PZPG: 1:15 e LAC: 400g) e 2 (b) (DS: 70%, PZPG: 1:15 e LAC: 400 g) em função do tempo da coleta.106
- Figura 52** – Diâmetro médio dos grânulos dos experimentos 3 (a) (DS: 30%, PZPG: 1:5 e LAC: 400 g) e 4 (b) (DS: 70%, PZPG: 1:5 e LAC: 400 g) em função do tempo da coleta.106
- Figura 53** – Diâmetro médio dos grânulos dos experimentos 5 (a) (DS: 30%, PZPG: 1:10 e LAC: 300g) e 6 (b) (DS: 70%, PZPG: 1:10 e LAC: 300 g) em função do tempo da coleta.106
- Figura 54** – Diâmetro médio dos grânulos dos experimentos 7 (a) (DS: 30%, PZPG: 1:10 e LAC: 500g) e 8 (b) (DS: 70%, PZPG: 1:10 e LAC: 500 g) em função do tempo da coleta.107
- Figura 55** – Diâmetro médio dos grânulos dos experimentos 9 (a) (DS: 50%, PZPG: 1:15 e LAC: 300g) e 10 (b) (DS: 50%, PZPG: 1:5 e LAC: 300 g) em função do tempo da coleta.107
- Figura 56** – Diâmetro médio dos grânulos dos experimentos 11 (a) (DS: 50%, PZPG: 1:15 e LAC: 500g) e 12 (b) (DS: 50%, PZPG: 1:5 e LAC: 500 g) em função do tempo da coleta.107
- Figura 57** – Diâmetro médio dos grânulos dos experimentos 13 (a) (DS: 50%, PZPG: 1:10 e LAC: 400g) e 14 (b) (DS: 50%, PZPG: 1:10 e LAC: 400 g) em função do tempo da coleta.107
- Figura 58** – Diâmetro médio dos grânulos do experimento 15 (DS: 50%, PZPG: 1:10 e LAC: 400 g) em função do tempo da coleta.108
- Figura 59** – Superfície de resposta da densidade aparente em função da % de DS e da proporção de PEG em relação ao PZQ.111

Figura 60 – Superfície de resposta da densidade compactada em função da proporção de PEG em relação ao PZQ e da carga de lactose.....	113
Figura 61 – Superfície de resposta do fator de Hausner em função da carga de lactose e da proporção de PEG em relação ao PZQ.....	116
Figura 62 – Superfície de resposta do índice de Carr em função da proporção de PEG em relação ao PZQ e da % de DS.....	118
Figura 63 – Superfície de resposta do ângulo de repouso em função da % de DS e da proporção de PEG em relação ao PZQ.....	121
Figura 64 – MEV do PZQ com aumentos não informados pelo autor (PASSERINI et al., 2006).....	125
Figura 65 – MEV da lactose SD com aumento de 75x (a) e 350x (b).....	125
Figura 66 – MEV dos grânulos do experimento 4 com aumento de 100x (a) e 500x (b).	125
Figura 67 – MEV dos grânulos do experimento 6 com aumento de 100x (a) e 500x (b).	126
Figura 68 – MEV dos grânulos do experimento 10 com aumento de 100x (a) e 500x (b).	126
Figura 69 – Fórmula estrutural da lactose.	127
Figura 70 – Espectro da lactose SD no infravermelho.	128
Figura 71 – Espectros completo (a) e expandido (b) dos grânulos do experimento 4 no infravermelho.....	129
Figura 72 – Espectros completo (a) e expandido (b) dos grânulos do experimento 6 no infravermelho.....	130
Figura 73 – Espectros completo (a) e expandido (b) dos grânulos do experimento 10 no infravermelho.....	131
Figura 74 – Difrátograma comparando PEG 6000, PZQ, lactose SD e grânulos do experimento 4.....	134
Figura 75 – Difrátograma comparando PEG 6000, PZQ, lactose SD e grânulos do experimento 6.....	134
Figura 76 – Difrátograma comparando PEG 6000, PZQ, lactose SD e grânulos do experimento 10.....	135
Figura 77 – Curva DSC comparando PEG 6000, PZQ, lactose SD e grânulos do experimento 4.....	136
Figura 78 – Curva DSC comparando PEG 6000, PZQ, lactose SD e grânulos do experimento 6.....	136
Figura 79 – Curva DSC comparando PEG 6000, PZQ, lactose SD e grânulos do experimento 10.....	137
Figura 80 – Curva TG comparando PEG 6000, PZQ, lactose SD e grânulos do experimento 4.....	139
Figura 81 – Curva TG comparando PEG 6000, PZQ, lactose SD e grânulos do experimento 6.....	140

Figura 82 – Curva TG comparando PEG 6000, PZQ, lactose SD e grânulos do experimento 10.....	140
Figura 83 – Perfil de dissolução do PZQ nos grânulos dos experimentos 4, 6 e 10 e do PZQ puro.	143

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Planejamento fatorial Box-Bhenken com variáveis codificadas e seus níveis e variáveis não codificadas.	55
Tabela 2 – Fatores estudados no planejamento fatorial Box-Benken e seus níveis.	60
Tabela 3 – Médias utilizadas para obter a curva analítica do PZQ em água para análise de solubilidade.	67
Tabela 4 – Médias utilizadas para obter a curva analítica do PZQ em água:etanol (1:1) para análise de doseamento.	67
Tabela 5 – Médias utilizadas para obter a curva analítica do PZQ em HCl 0,1 N com 2 mg de LSS/mL para análise do perfil de dissolução.	68
Tabela 6 – Média da concentração de PZQ nas MF, DS e PZQ puro.	69
Tabela 7 – Valores das bandas (cm^{-1}) do espectro de infravermelho do PZQ, MF e DS em PEG 4000.	82
Tabela 8 – Valores das bandas (cm^{-1}) do espectro de infravermelho do PZQ, MF e DS em PEG 6000.	82
Tabela 9 – Valores da massa inicial, do pico endotérmico e entalpia das DS e MF.	91
Tabela 10 – Valores da decomposição térmica e massa residual final das DS e MF.	94
Tabela 11 – Eficiência dos experimentos do processo de granulação.	97
Tabela 12 – Análise estatística de significância da eficiência do processo de granulação.	98
Tabela 13 – Diâmetro médio (D_{50}) dos grânulos obtidos nos experimentos.	103
Tabela 14 – Análise estatística de significância do D_{50} nos grânulos.	104
Tabela 15 – Densidades aparente e compactada dos grânulos obtidos nos experimentos.	110
Tabela 16 – Análise estatística de significância da DA nos grânulos.	111
Tabela 17 – Análise estatística de significância da DC nos grânulos.	112
Tabela 18 – Fator de Hausner e Índice de Carr dos grânulos obtidos nos experimentos.	114
Tabela 19 – Natureza do fluxo de acordo com o IC e o FH (adaptado de CARR, 1965; USP 30, 2007).	115
Tabela 20 – Análise estatística de significância do FH nos grânulos.	116
Tabela 21 – Análise estatística de significância do IC nos grânulos.	117
Tabela 22 – Ângulo de Repouso dos grânulos obtidos nos experimentos.	120
Tabela 23 – Propriedade do fluxo de acordo com o AR (adaptado de CARR, 1965; USP 30, 2007).	120

Tabela 24 – Análise estatística de significância do AR nos grânulos.	121
Tabela 25 – Doseamento de PZQ por g de grânulos obtidos nos experimentos. ...	123
Tabela 26 – Análise estatística de significância do doseamento nos grânulos.	123
Tabela 27 – Valores das bandas (cm^{-1}) do espectro de infravermelho do PZQ, nos grânulos dos experimentos 4, 6 e 10.	132
Tabela 28 – Valores da massa inicial, do pico endotérmico e entalpia dos grânulos.	138
Tabela 29 – Valores da decomposição térmica e massa residual final dos grânulos.	141

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANOVA	Análise de variância
AR	Ângulo de repouso
D ₅₀	Diâmetro médio dos grânulos
DA	Densidade aparente
DC	Densidade compactada
DS	Dispersão sólida
DSC	Calorimetria exploratória diferencial
E	Eficiência
EXP	Experimento
FH	Fator de Hausner
IC	Índice de Carr
IV	Espectroscopia na região do infravermelho
LAC	Lactose “spray-dried”
LSS	Lauril sulfato de sódio
MEV	Microscopia eletrônica de varredura
MF	Mistura física
PEG	Polietilenoglicol
PZPG	Proporção de PZQ:PEG 6000
PZQ	Praziquantel
SCB	Sistema de Classificação Biofarmacêutico
SD	“Spray-dried”
TG	Termogravimetria

SUMÁRIO

RESUMO.....	i
ABSTRACT.....	ii
LISTA DE FIGURAS	iii
LISTA DE TABELAS	viii
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	x
1 INTRODUÇÃO	1
2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	4
2.1 Esquistossomose	4
2.2 Praziquantel	6
2.3 Biodisponibilidade: Solubilidade e Dissolução.....	8
2.4 Dispersão Sólida	13
2.4.1 <i>Classificação da Dispersão Sólida</i>	15
2.4.2 <i>Métodos de preparação de Dispersões Sólidas</i>	16
2.4.3 <i>Formulação da Dispersão Sólida</i>	19
2.4.4 <i>Dificuldades da Dispersão Sólida</i>	21
2.5 Granulação.....	23
2.5.1 <i>Métodos de Granulação</i>	25
2.5.2 <i>Mecanismos de Formação do Grânulo</i>	26
2.6 Leito Fluidizado	28
2.6.1 <i>Fenômeno da Fluidização</i>	29
2.6.2 <i>Comportamento do Leito Fluidizado</i>	32
2.6.3 <i>Qualidade da Fluidização</i>	33
2.6.4 <i>Fluidodinâmica</i>	34
2.6.5 <i>Granulação em Leito Fluidizado</i>	34
2.7 “Hot Melt”	37
3 OBJETIVOS.....	45
4 MATERIAL E MÉTODOS	46
4.1 MATERIAL	46

4.2 MÉTODOS	47
4.2.1 Caracterização da Metodologia Analítica	47
4.2.1.1 <i>Espectro de Absorção do Praziquantel</i>	47
4.2.1.2 <i>Curvas Analíticas do Praziquantel</i>	47
4.2.2 Preparo e Caracterização das Dispersões Sólidas	48
4.2.2.1 <i>Preparo das Misturas Físicas</i>	48
4.2.2.2 <i>Preparo das Dispersões Sólidas</i>	48
4.2.2.3 <i>Análise de Solubilidade</i>	49
4.2.2.4 <i>Estudo da Espectroscopia na Região do Infravermelho (IV)</i>	50
4.2.2.5 <i>Estudo de Difração de Raios-X</i>	50
4.2.2.6 <i>Estudo de Análise Térmica (DSC-TG)</i>	50
4.2.3 Preparo e Caracterização da Granulação e Granulados.....	51
4.2.3.1 <i>Descrição do Leito Fluidizado</i>	51
4.2.3.2 <i>Fluidodinâmica</i>	53
4.2.3.3 <i>Planejamento Fatorial e Processo de Granulação</i>	54
4.2.3.4 <i>Eficiência</i>	56
4.2.3.5 <i>Granulometria</i>	57
4.2.3.6 <i>Cinética</i>	57
4.2.3.7 <i>Análises da Densidade Aparente e da Densidade Compactada</i>	58
4.2.3.8 <i>Determinação do Fator de Hausner e do Índice de Carr</i>	58
4.2.3.9 <i>Análise do Ângulo de Repouso</i>	59
4.2.3.10 <i>Doseamento do Granulado</i>	59
4.2.3.11 <i>Análise Estatística</i>	59
4.2.3.12 <i>Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV) do Granulado</i>	60
4.2.3.13 <i>Estudo da Espectroscopia na Região do Infravermelho (IV) do Granulado</i> 61	
4.2.3.14 <i>Estudo de Difração de Raios-X do Granulado</i>	61
4.2.3.15 <i>Estudo de Análise Térmica (DSC-TG) do Granulado</i>	61
4.2.3.16 <i>Perfil de Dissolução dos Granulados</i>	62
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	63
5.1 Caracterização da Metodologia Analítica	64
5.1.1 <i>Espectro de Absorção do Praziquantel</i>	64
5.1.2 <i>Curva Analítica do Praziquantel</i>	66
5.2 Caracterização das Dispersões Sólidas.....	69

5.2.1 Teste de Solubilidade.....	69
5.2.2 Estudo da Espectroscopia na Região do Infravermelho (IV).....	73
5.2.3 Estudo de Difração de Raios-X.....	83
5.2.4 Estudo de Análise Térmica (DSC-TG).....	87
5.3 Preparo e Caracterização da Granulação e Granulados.....	95
5.3.1 Fluidodinâmica	95
5.3.2 Eficiência.....	97
5.3.3 Granulometria.....	100
5.3.4 Cinética	106
5.3.5 Análises da Densidade Aparente e da Densidade Compactada.....	109
5.3.6 Determinação do Fator de Hausner e do Índice de Carr.....	113
5.3.7 Análise do Ângulo de Repouso	119
5.3.8 Doseamento do Granulado	122
5.3.9 Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV) do Granulado.....	124
5.3.10 Estudo da Espectroscopia na Região do Infravermelho (IV) do Granulado	126
5.3.11 Estudo de Difração de Raios-X do Granulado.....	132
5.3.12 Estudo de Análise Térmica (DSC-TG) do Granulado.....	135
5.3.13 Perfil de Dissolução dos Granulados	142
6 CONCLUSÃO	148
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	149

1 INTRODUÇÃO

Os fármacos são administrados na forma de formulações de medicamentos, podendo variar desde soluções relativamente simples até sistemas de liberação complexos, dependendo do uso apropriado de adjuvantes. Os adjuvantes podem exercer funções farmacotécnicas variadas e especializadas. São os adjuvantes que permitem, entre outras funções, solubilizar, suspender, modificar a taxa de dissolução, favorecer a compressibilidade e corrigir características organolépticas do fármaco, possibilitando a obtenção de diversas formas farmacêuticas (AULTON, 2005).

Para obter uma forma farmacêutica estável e eficaz, deve-se realizar um estudo cuidadoso das propriedades físicas e químicas do fármaco. Desta forma, escolher a forma farmacêutica e a formulação que melhores se ajustem para obter maior biodisponibilidade e efetividade terapêutica do fármaco exige estudos de propriedades específicas como solubilidade, estabilidade, interações, tamanho de cristais, polimorfismo e outros.

As principais propriedades relacionadas com um fármaco são sua solubilidade e sua permeabilidade, pois estas influenciam diretamente a absorção do fármaco e conseqüentemente a sua biodisponibilidade. Assim, o Sistema de Classificação Biofarmacêutico (SCB) estabelece quatro classes de fármacos para direcionar o desenvolvimento de formulações e novos fármacos.

O praziquantel (PZQ) é um fármaco de grande utilidade e de primeira escolha no tratamento da esquistossomose, além de outras doenças negligenciadas causadas por helmintos. Embora o PZQ seja um fármaco pouco solúvel em água, ele é facilmente absorvido pelo trato gastrointestinal (ANDREWS, 1985). Porém, altas

doses orais são necessárias para superar o metabolismo de primeira passagem e desse modo obter suficientes concentrações de PZQ no tecido larval (LEOPOLD et al, 1978). O PZQ é um fármaco classificado na classe II do SCB, ou seja, possui baixa solubilidade e alta permeabilidade, sendo a sua taxa de dissolução um fator limitante para sua absorção. Desta forma, nos últimos anos, muitas pesquisas têm sido realizadas com o objetivo de melhorar a solubilidade do PZQ e as suas propriedades biofarmacêuticas.

Uma técnica muito utilizada para aumentar a solubilidade de fármacos é a preparação de dispersão sólida. A dispersão sólida é obtida principalmente a partir de um carreador hidrossolúvel ou hidrodispersível e técnicas adequadas para formar uma matriz com o fármaco e melhorar as propriedades deste fármaco, como solubilidade, tamanho de partículas e cristalinidade. Porém a dispersão sólida possui problemas em relação a sua estabilidade, utilização em larga escala e reprodutibilidade, mas estudos relacionando a técnica com equipamentos como “spray-drying”, leiteo fluidizado, “spray-congealing”, entre outros, tem produzido bons resultados.

O processo de “hot melt” a partir de dispersões sólidas pelo método de fusão tem se tornado uma alternativa muito interessante, principalmente com a função de melhorar a solubilidade de fármacos, o que representa um dos problemas mais desafiadores na tecnologia farmacêutica.

Este processo de “hot melt” utiliza materiais de baixo ponto de fusão, como os PEGs no lugar do solvente e pode ser utilizado para granulação e revestimento de fármacos. O processo possui muitas vantagens, pois não requer o uso e a secagem de solventes aquosos ou orgânicos, tornando uma técnica econômica e de tempo de processamento menor do que outras práticas.

Processos de granulação e de revestimento de partículas são fundamentais na produção de formas farmacêuticas sólidas, como cápsulas e comprimidos. Assim, é de grande utilidade desenvolver granulados a partir de dispersão sólida pelo método de “hot melt” em leito fluidizado, pois é uma forma de obter os benefícios das dispersões sólidas, como a melhoria da solubilidade, e amenizar as desvantagens, como a dificuldade da produção em larga escala e a reprodutibilidade das condições operacionais.

Desta forma, este trabalho visa apresentar o desenvolvimento e caracterização de granulados obtidos em leito fluidizado utilizando a técnica de “hot melt” de dispersão sólida de PZQ e PEG 6000.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Esquistossomose

A esquistossomose é uma doença parasitária que possui uma taxa relativamente baixa de mortalidade, mas uma taxa elevada de morbidade, conduzindo a um estado crônico. Ela é popularmente conhecida como “xistose”, “barriga d água” ou “mal do caramujo” (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2006). É uma doença crônica que afeta a saúde pública nos países em desenvolvimento, sendo constante em mais de 74 países, geralmente concentrada onde a política sanitária é inadequada (SAVIOLI et al., 1997).

Estima-se que 200 milhões de pessoas estão infectadas e 20 mil mortes por ano estão associadas com as conseqüências severas da infecção, como fibrose do fígado e hipertensão portal (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2006). Em pesquisas recentes nas diferentes áreas endêmicas houve diminuição da prevalência e incidência quando medidas de controle (saneamento básico, distribuição de água e medidas de educação para saúde) foram repetidamente usadas ao longo dos anos. A quimioterapia mostrou-se como um importante instrumento no controle da doença. Entretanto, as re-infecções nas áreas endêmicas são contínuas (MONÉ et al., 2003).

Dentre as condições que promovem estas infecções parasitárias incluem-se: falta de condições sanitárias adequadas, higiene pessoal, educação para a saúde, debilitação e resistência orgânica comprometida do hospedeiro, alta densidade populacional, falta de controle dos vetores parasitários e reservatórios da infecção e

ainda a resistência aos fármacos empregados na quimioterapia (MATSUMOTO, 2002).

As helmintíases de forma geral, são bastante disseminadas em nosso meio e geram expressivos danos que irão se refletir na saúde e no estado socioeconômico das populações, por isso torna-se necessário o seu combate através de medidas preventivas corretas que incluem a educação, melhoria de vida e tratamento terapêutico adequado (GILMAN, 1996).

As três espécies principais da esquistossomose são: *Schistosoma mansoni*, *S. haematobium* e *S. japonicum* e são distintas por seus caramujos vetores, pela sua localização vascular dentro do hospedeiro e pela morfologia de seu ovo. No Brasil predomina a espécie *Schistosoma mansoni* (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2006).

A reprodução assexuada do parasito ocorre nos caramujos que liberam na água um grande número de larvas (cercárias). As cercárias penetram na pele humana e então perdem a cauda para se tornarem esquistossômulos que migram através dos vasos sanguíneos e pulmão até o sistema porta do hospedeiro. Com a maturação sexual, os esquistossômulos adultos são diferenciados em macho e fêmea, e migram até a veia mesentérica inferior para acasalamento e postura dos ovos. Os ovos maduros com miracídios são liberados junto com as fezes do hospedeiro e em meio aquático encontram o hospedeiro intermediário (MELO; COELHO, 2000).

Grande parte da morbidade da doença está associada à retenção de ovos na parede intestinal, bexiga ou fígado do hospedeiro, o que leva a formação de granulomas e fibroses em torno dos ovos vivos não eliminados. No fígado, a fibrose conduz à hipertensão portal e à hepatoesplenomegalia. Devido ao estado crônico, o

hospedeiro se torna mais suscetível às viroses e bacterioses. Outros sintomas da doença são febre, hemorragias, problemas pulmonares e etc. (MELO; COELHO, 2000).

O tratamento é através dos fármacos oxamniquina e praziquantel (PZQ), e apesar dos progressos no desenvolvimento de vacinas, a quimioterapia ainda permanece como o método isolado mais eficaz, eficiente e econômico de controlar a maioria das parasitoses (CIOLI; PICA-MATTOCCIA; ARCHER, 1996).

2.2 Praziquantel

O praziquantel (Figura 1) possui fórmula molecular: $C_{19}H_{24}N_2O_2$, massa molecular: 312,41 e nome químico: 2-(cicloexilcarbonil)-1,2,3,6,7,11-*b*-hexaidro-4*H*-pirazino[2,1-*a*]-isoquinolina-4-ona. É encontrado na forma de pó ou cristais brancos e inodoros ou com fraco odor característico, muito pouco solúvel em água, solúvel em etanol, facilmente solúvel em clorofórmio, possui sensibilidade à luz e seu ponto de fusão está entre 136-140 °C (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 1996).

Figura 1 – Fórmula estrutural do PZQ.

O PZQ é um derivado sintético da isoquinolina-pirazina. Ele sofre rápida absorção, com biodisponibilidade de cerca de 80% após administração oral. A maior parte do fármaco é rapidamente metabolizado a produtos inativos após a sua

primeira passagem pelo fígado. As concentrações plasmáticas aumentam quando o fármaco é administrado com refeições ricas em carboidratos ou com cimetidina, e verifica-se uma acentuada redução na biodisponibilidade do fármaco com alguns antiepiléticos e corticosteróides (GOLDSMITH, 2003).

Os efeitos adversos mais freqüentes do PZQ são cefaléia, tonteira, sonolência, cansaço, entre outros. A intensidade e a freqüência dos efeitos adversos também aumentam com a dose (GOLDSMITH, 2003).

Em relação à avaliação da toxicidade do PZQ, nos seres humanos, não foi descrita nenhuma alteração significativa nos testes e nos órgãos vitais. Em animais experimentais, não se observa nenhum efeito até doses aproximadamente 100 vezes maiores que a faixa terapêutica (GOLDSMITH, 2003). Vários estudos de mutagenicidade têm sugerido que o PZQ é desprovido dessa atividade, porém isto não é conclusivo, pois existem muitos estudos conflitantes em relação a sua atividade clastogênica e co-clastogênica (ANWAR, 1994; ANWAR et al., 1989; CIOLI; PICA-MATTOCCIA, 2002; HERRERA et al., 1998; MONTERO; OSTROSKY, 1997).

O fármaco age provavelmente inibindo a bomba de Na^+ e K^+ dos esquistossomos, aumentando a permeabilidade da membrana do helminto a certos cátions monovalentes e divalentes, principalmente o cálcio que leva à intensificação da atividade muscular, seguida por contração e paralisia espática. Como consequência, os helmintos se separam dos tecidos do hospedeiro e são rapidamente deslocados das veias mesentéricas para o fígado, ao passo que os helmintos intestinais são expelidos (KOROLKOVAS, 1998).

É um fármaco altamente eficaz contra infecções de várias espécies de cestóides e trematódeos. Um fato importante é que o PZQ tem se mostrado eficaz

não só contra vermes imaturos e maduros, mas também contra a fase larval como na cisticercose, além de ser um fármaco ativo para todos os tipos de esquistossomose (MARTINDALE, 2002; MELO; COELHO, 2000).

A segurança e eficácia do fármaco em dose oral única também o tornaram útil para o tratamento em massa de várias infecções (GOLDSMITH, 2003). Para o tratamento da esquistossomose recomenda-se a administração do PZQ em dose única de 50 mg/Kg de peso para adultos e 60 mg/Kg para crianças até 15 anos, pois o metabolismo hepático em crianças é mais rápido, acelerando a excreção do fármaco e diminuindo o seu tempo de ação e eficácia (FUNDAÇÃO NACIONAL DE SAÚDE, 2002; MARTINDALE, 2002).

Por ser um fármaco de baixa solubilidade aquosa, altas doses são necessárias para vencer a barreira aquosa e o metabolismo hepático e atingir, desta forma, concentração sanguínea adequada, pois a taxa de dissolução limita a absorção do fármaco (BECKET; SCHEP; TAN, 1999).

No Sistema de Classificação Biofarmacêutico (SCB), o PZQ está classificado no grupo II, ou seja, entre os fármacos de baixa solubilidade e alta permeabilidade (SETHIA; SQUILLANTE, 2003).

2.3 Biodisponibilidade: Solubilidade e Dissolução

A biodisponibilidade e a solubilidade de fármacos são propriedades diretamente relacionadas com o desenvolvimento de suas formulações. A promoção da biodisponibilidade oral de fármacos de baixa solubilidade em água permanece como um dos maiores desafios no desenvolvimento de fármacos (SERAJUDDIN, 1999).

Cada substância farmacêutica tem características químicas e físicas fundamentais que precisam ser consideradas antes do desenvolvimento de uma fórmula ou forma farmacêutica, sendo necessários estudos de pré-formulação. Entre estas características estão solubilidade, coeficiente de partição, velocidade de dissolução, tamanho de cristal, formas polimórficas, estabilidade e interações entre fármaco e adjuvantes (ANSEL; POPOVICH; ALLEN JR., 2000; AULTON, 2005).

As substâncias no estado sólido podem ser cristalinas ou amorfas ou uma combinação de ambas. As substâncias cristalinas são aquelas nas quais as moléculas estão dispostas segundo uma ordem definida, que se repete indefinidamente ao longo de toda a partícula. E quando uma substância encontra-se no estado sólido, mas as moléculas não apresentam um arranjo com um padrão de repetição ordenado e extenso, é chamada de amorfa (AULTON, 2005). O caráter amorfo ou cristalino de um fármaco pode ser importante para sua estabilidade química, sua atividade biológica e desenvolvimento de uma formulação. Uma vez que a forma amorfa é mais solúvel que a cristalina, podem ocorrer diferentes extensões de absorção, implicando diferenças no grau de atividade farmacológica de cada uma, porém as formas cristalinas geralmente possuem maior estabilidade do que as formas amorfas correspondentes (ANSEL; POPOVICH; ALLEN JR., 2000).

A absorção de fármacos pelo trato gastrointestinal é muito complexa e com frequência é caracterizada incorretamente. Muitos fatores afetam a extensão e a taxa de absorção de fármacos. Estes fatores podem ser divididos em três categorias. A primeira categoria representa os fatores físico-químicos como pKa, solubilidade, estabilidade, difusão, lipofilicidade, área superficial, tamanho de partícula e forma do cristal. A segunda categoria compreende fatores fisiológicos

como fluxo sanguíneo, pH, esvaziamento gástrico, tempo do trânsito intestinal, e mecanismos de absorção. E a terceira categoria compreende os fatores das formas de dosagem, tais como solução, cápsula, comprimido, e outros (YU et al., 1996).

Na absorção de fármacos administrados por via oral, o fármaco é liberado da forma farmacêutica, seguido por sua dissolução nos líquidos corpóreos e posterior permeação através das membranas, sendo a velocidade deste processo o que determina a biodisponibilidade por via oral do fármaco (SETHIA; SQUILLANTE, 2003; SOUZA; FREITAS; STORPIRTIS, 2007).

Desta forma, o termo biodisponibilidade aplica-se à velocidade e a extensão com que um fármaco é absorvido, e se torna disponível no local de ação. A biodisponibilidade depende da absorção ou entrada na circulação sistêmica e do perfil farmacocinético do fármaco ou de seu(s) metabólito(s) em função do tempo no sistema biológico adequado, por exemplo, sangue, urina, plasma (ANSEL; POPOVICH; ALLEN JR., 2000; AULTON, 2005).

Para ser absorvido e ter resposta terapêutica, o fármaco precisa permanecer em solução e não estar ligado aos alimentos ou a outro material e ser quimicamente estável dentro do trato gastrointestinal (AULTON, 2005). O fármaco deve possuir solubilidade e dissolver no líquido do local de absorção e o processo pelo qual as partículas do fármaco se dissolvem é denominado dissolução (ANSEL; POPOVICH; ALLEN JR., 2000).

Na dissolução ocorre a transferência de moléculas ou íons de um estado sólido para a solução. A extensão na qual a dissolução ocorre sob um dado conjunto de condições experimentais é chamada de solubilidade do soluto no solvente. Um aspecto importante é que a velocidade de solução (dissolução) e a quantidade que pode ser dissolvida (solubilidade) não são iguais e não estão necessariamente

relacionadas, embora, na prática, uma alta solubilidade de um fármaco esteja, em geral, associada a uma alta velocidade de dissolução (AULTON, 2005).

Conforme uma partícula sofre dissolução, as moléculas do fármaco da superfície são as primeiras a entrar em solução, criando uma camada de difusão do fármaco-solução saturada que envolve a superfície da partícula sólida. A partir desta camada, as moléculas do fármaco dissolvido passam pelo fluido de dissolução e entram em contato com as membranas biológicas, ocorrendo a absorção (ANSEL; POPOVICH; ALLEN JR., 2000; AULTON, 2005).

Alguns fatores relacionados com a absorção oral de um fármaco são solubilidade aquosa, lipofilicidade, molhabilidade, taxa de dissolução, massa molecular, agregação de partículas e carga iônica das moléculas do fármaco. Os fármacos com baixa solubilidade aquosa podem ser absorvidos lentamente, ou não serem completamente absorvidos, entretanto, os fármacos com alta solubilidade possuem a absorção principalmente dependente da velocidade de permeação através das membranas biológicas (ANSEL; POPOVICH; ALLEN JR., 2000; AULTON, 2005).

Métodos e processos visando melhorar a solubilidade de fármacos pouco solúveis têm sido amplamente estudados na área farmacêutica, dentre eles pode-se citar: aumento da área superficial disponível para dissolução por redução do tamanho das partículas, modificação da cristalinidade por métodos térmicos, solubilização/complexação, preparação de partículas com carreadores em dispersão sólida, modificação do polimorfismo, etc. Além destes métodos físicos, existe possibilidade de modificações químicas, como formação de sais e pró-fármacos solúveis (LEUNER; DRESSMAN, 2000).

Tanto as taxas de dissolução e de absorção do fármaco como a uniformidade de conteúdo e a estabilidade da forma farmacêutica podem ser alteradas pelo aumento da área superficial disponível. O aumento da área superficial é obtido principalmente por redução do tamanho de partículas e/ou pelo aumento da molhabilidade (LEUNER; DRESSMAN, 2000).

O Sistema de Classificação Biofarmacêutico é um esquema que classifica os fármacos em quatro classes baseando-se em suas solubilidade/dissolução e permeabilidade para facilitar o desenvolvimento de fármacos (LIPKA; AMIDON, 1999).

O esquema foi originariamente proposto para a identificação de produtos orais sólidos de liberação imediata, para os quais os testes de bioequivalência *in vivo* poderiam não ser necessários, contudo, também é útil para classificar fármacos e prever problemas de biodisponibilidade que podem surgir durante os vários estágios do processo de desenvolvimento. As quatro classes são:

Classe I: alta solubilidade/alta permeabilidade; são fármacos que apresentam uma boa biodisponibilidade;

Classe II: baixa solubilidade/alta permeabilidade; são fármacos com taxa de dissolução limitada, sendo necessárias adequações nas formulações farmacêuticas;

Classe III: alta solubilidade/baixa permeabilidade; são fármacos que precisam de uma rápida liberação, a fim de aumentar o tempo de contato com as membranas;

Classe IV: baixa solubilidade/baixa permeabilidade; são fármacos que podem ter sua administração por via oral como não viável (LIPKA; AMIDON, 1999).

2.4 Dispersão Sólida

A dispersão sólida preparada por métodos de fusão, evaporação de solvente ou fusão-solvente é um recurso atrativo para melhorar a taxa de dissolução de fármacos de baixa solubilidade aquosa (DAMIAN, 2000). Embora o termo co-precipitação seja muito utilizado para o método de evaporação de solvente, o termo correto a ser utilizado é co-evaporação, pois co-precipitado é formado quando fármaco e carreador, dissolvidos em um solvente, são precipitados pela adição de um não-solvente (LEUNER; DRESSMAN, 2000; SETHIA; SQUILLANTE, 2003).

As dispersões sólidas são caracterizadas pela mistura de um ou mais componentes ativos em um carreador fisiologicamente compatível com a finalidade de alterar as propriedades do estado sólido, aumentar a taxa de dissolução, melhorar a liberação sustentada, melhorar o coeficiente de solubilidade e a estabilidade do fármaco. Elas podem, também, dependendo do tipo de carreador, promover um sistema de liberação modificada (WEUTS et al., 2005).

Os carreadores das dispersões sólidas são hidrossolúveis ou hidrodispersíveis e podem auxiliar a redução do tamanho das partículas do fármaco, aumentando assim seu grau de molhabilidade e solubilidade aquosa (SIX et al., 2005).

Polímeros sintéticos hidrofílicos têm sido amplamente investigados como carreadores de dispersões sólidas, sendo os polímeros polivinilpirrolidona (PVP) e polietilenoglicol (PEG) os mais utilizados como carreadores (BROMAN; KHOO; TAYLOR, 2001). Os PEGs com massa molecular entre 1000 e 20000 são amplamente utilizados, devido seu baixo ponto de fusão, baixa toxicidade, alta viscosidade, ampla compatibilidade com fármacos e hidrofiliidade (DAMIAN, 2000).

A dispersão sólida tem se mostrado uma grande promessa no ramo farmacêutico. Ela é capaz de impedir a agregação das partículas, diminuir a tensão superficial sólido-líquido, e criar um microambiente no qual a solubilidade do fármaco é aumentada com simplicidade de formulação (SETHIA; SQUILLANTE, 2003).

O aumento da taxa de dissolução pode ser atribuído aos seguintes fatores: a redução do tamanho de partículas do fármaco, o efeito de solubilização do fármaco pelo carreador solúvel em água, a melhora na molhabilidade e dispersibilidade do fármaco pelo carreador, e a possível formação de uma dispersão metaestável ou em um estado amorfo, que tem maior solubilidade resultando em uma melhor taxa de dissolução (ABDUL-FATTAH; BHARGAVA, 2002).

A obtenção da dispersão sólida envolve a formação de mistura eutética de fármacos com os carreadores solúveis em água ou uma fração de fármaco ou todo o fármaco pode estar disperso molecularmente na matriz e quando todo o fármaco está disperso molecularmente forma-se uma solução sólida (SERAJUDDIN, 1999).

Nas formas farmacêuticas orais convencionais a taxa de dissolução é limitada pelo tamanho das principais partículas formadas depois da desintegração (normalmente de 5-100 μm). Na dispersão sólida ou na solução sólida a porção do fármaco dissolve imediatamente para saturar o fluido gastrintestinal, e o excesso de fármaco precipita como partículas finas coloidais ou glóbulos de tamanho submicrômico ($< 1 \mu\text{m}$) (SERAJUDDIN, 1999).

Muitos resultados positivos têm sido obtidos utilizando dispersão sólida com a finalidade de aumentar a solubilidade de fármacos e muitas pesquisas têm sido realizadas nos últimos anos (ABDUL-FATTAH; BHARGAVA, 2002; CHAUHAN; SHIMPI; PARADKAR, 2005; CIRRI et al., 2004; DAMIAN et al., 2000; NARANG;

SRIVASTAVA, 2002; SCHACHTER; XIONG; TIROL, 2004; OZEKI; YUASA; KANAYA, 1997; TAKAHASHI et al., 2005; ZAJCA et al., 2005).

Torre, Torrado e Torrado (1999), testaram dispersões sólidas de polivinilpirrolidona (PVP) com o fármaco praziquantel para melhorar sua solubilidade e sua taxa de dissolução, e eles obtiveram um significativo aumento na taxa de dissolução do PZQ, a inclusão do fármaco na matriz do PVP e a formação de um composto mais amorfo.

2.4.1 Classificação da Dispersão Sólida

Sethia e Squillante (2003), classificaram as dispersões sólidas em diferentes tipos baseado-se em suas propriedades físico-químicas, sendo a solução sólida e a mistura eutética os tipos mais discutidos.

A solução sólida é comparável a uma solução líquida, consistindo somente de uma fase homogênea até o nível molecular independente do número de componentes. O tamanho das partículas do fármaco é reduzido em dimensão molecular e a taxa de dissolução é determinada pela taxa de dissolução do carreador, melhorando a biodisponibilidade oral. O fármaco em uma solução sólida não possui estrutura cristalina e após sua dissolução, fica presente em uma solução supersaturada e o carreador em alguns casos pode inibir a precipitação desta solução supersaturada (LEUNER; DRESSMAN, 2000).

A miscibilidade completa de dois componentes somente é atingida dependendo do tamanho das moléculas. Ou seja, o tamanho das moléculas do fármaco deve ser igual ao das moléculas do carreador, de modo que cada molécula possa substituir a outra na rede cristalina; ou o tamanho das moléculas do fármaco

deve ser muito menor que as moléculas do carreador, de modo que o fármaco possa ser acomodado nos espaços da estrutura de rede do carreador (AULTON, 2005).

Esses dois tipos de mecanismo são referidos como efeitos de substituição e efeitos intersticiais, de forma respectiva. Como esses critérios são satisfeitos apenas em relativamente poucos sistemas, é mais comum observar a miscibilidade parcial entre sólidos. Então, soluções diluídas de sólidos em sólidos podem ser encontradas em sistemas de interesse farmacêutico, por exemplo, quando o carreador for um material polimérico com grandes espaços entre suas moléculas entrelaçadas, que podem acomodar moléculas de fármaco (AULTON, 2005).

Uma mistura eutética simples consiste de dois compostos que quando estão no estado líquido (após fusão de ambos), se tornam totalmente miscíveis um no outro, mas esta miscibilidade se torna muito limitada quando os compostos estão no estado sólido; e quando esta mistura é resfriada, os compostos cristalizam-se simultaneamente. A mistura eutética sólida é preparada pelo rápido resfriamento do composto fundido a fim de obter uma mistura física de cristais muito finos de dois componentes. Quando a mistura consiste de um fármaco ligeiramente solúvel em um carreador altamente solúvel em água, o carreador em meio aquoso será dissolvido rapidamente, liberando cristais pequenos e finos de fármaco. O aumento da área superficial da suspensão resulta na promoção de uma taxa de dissolução e desta forma melhora a biodisponibilidade (LEUNER; DRESSMAN, 2000).

2.4.2 Métodos de preparação de Dispersões Sólidas

Os principais métodos para obter dispersões sólidas são: por fusão, evaporação de solvente e fusão-solvente. No método por fusão a mistura é fundida até temperatura acima do seu ponto eutético, resfriada e pulverizada. Pode-se obter

a supersaturação do fármaco pelo rápido resfriamento do material fundido e assim prender as moléculas do fármaco na matriz carreadora solidificada. As principais vantagens deste método são a simplicidade e a economia, e as limitações são a necessidade do fármaco e do carreador serem miscíveis na forma fundida e o cuidado com a decomposição ou a evaporação de substâncias devido às altas temperaturas, mas as reações de oxidação podem ser evitadas pelo controle do processo em atmosfera inerte, sob vácuo, ou em sistema fechado (LEUNER; DRESSMAN, 2000).

No método de evaporação de solvente, o fármaco e o carreador são dissolvidos em um solvente orgânico e este solvente é removido por evaporação. A principal vantagem do método de evaporação de solvente é a prevenção da degradação térmica, pois são requeridas temperaturas relativamente baixas. Por outro lado, é difícil selecionar um solvente comum que dissolva o fármaco hidrofóbico e o carreador hidrofílico. Outro ponto a se considerar é a importância da remoção total do solvente, já que muitos solventes orgânicos são tóxicos. A natureza do solvente e a taxa e a temperatura de evaporação do solvente são também pontos a se observar (SERAJUDDIN, 1999).

Broman, Khoo e Taylor (2001), caracterizaram dispersões sólidas de probucol utilizando vários polímeros hidrofílicos e suas misturas pelos métodos de fusão com compressão e evaporação de solvente. Eles observaram que as propriedades de dissolução das dispersões sólidas dependem principalmente do tipo de carreador, ao invés de estado cristalino ou amorfo da dispersão, e o método de fusão com compressão foi mais eficaz que o de evaporação de solvente.

Algumas novas técnicas superam problemas nas dispersões sólidas para a produção em escala industrial. O revestimento em leito fluidizado pode ser usado

para pulverizar uma solução de fármaco-carreador em uma superfície granular de excipiente ou esferas de açúcar para produzir grânulos prontos para serem comprimidos ou pellets revestidos para encapsulação. Esta técnica é muito utilizada para liberação controlada ou imediata da dispersão (SETHIA; SQUILLANTE, 2003).

Uma importante vantagem da técnica “hot-melt extrusion” é que a mistura fármaco-carreador é somente submetida a uma elevada temperatura por aproximadamente 1 minuto, possibilitando o processo de fármacos termolábeis (LEUNER; DRESSMAN, 2000). O “hot-spin-melting” também é utilizado para processar substâncias termolábeis; o fármaco e o carreador são fundidos em um tempo extremamente pequeno e em alta rotação, seguido pelo resfriamento em ar ou um gás inerte.

O enchimento direto nas cápsulas duras de gelatina com a dispersão sólida fundida e o resfriamento em temperatura ambiente tem inúmeras vantagens, mas tem como limitação a taxa de dissolução do carreador solúvel em água mais rapidamente do que no fármaco, além da formação de camadas de fármaco acima das superfícies das cápsulas (SERAJUDDIN, 1999).

A técnica do “spinning” eletrostático é uma tecnologia transferida para a indústria recentemente, o qual combina tecnologia da dispersão sólida com nanotecnologia. Esta técnica tem sido aplicada com inúmeros polímeros, mas ainda é muito pouco usado na área farmacêutica. A técnica consiste em aplicar um potencial elétrico entre 5 e 30 kV em um fluxo de solução de fármaco-polímero, e quando as forças elétricas superam a tensão superficial da solução de fármaco/polímero na interface com o ar, formam-se fibras com diâmetro na ordem de microns (10^{-6} m). Com a evaporação do solvente, as fibras são coletadas e podem ser incorporadas diretamente em formas farmacêuticas, como no enchimento de

cápsulas, ou serem submetidas a outros processamentos (SETHIA; SQUILLANTE, 2003).

Outra técnica é o do fluido supercrítico (FSC) que utiliza um estado ou fase acima da temperatura e pressão críticas de um gás. O FSC é mais útil do que um líquido ou um gás puro, pois tem densidade de líquido, mas maior difusão que um líquido, e compressibilidade e viscosidade de gás. O dióxido de carbono é muito utilizado como FSC devido à sua baixa temperatura e pressão crítica, além de não ser tóxico, não-inflamável e barato. Existem vários processos utilizando o FSC para obter co-precipitados de fármaco-carreador. Densidade, propriedades de transporte (viscosidade e difusão), e outras propriedades físicas do FSC variam consideravelmente com pequenas mudanças na operação de temperatura e/ou pressão de seu ponto crítico. Desta forma, o FSC pode agir como o solvente do fármaco-carreador e com o ajuste de temperatura e/ou pressão, o FSC se torna insolúvel, formando o co-precipitado de fármaco-carreador; ou o FSC também pode atuar como um antisolvente de uma solução fármaco-carreador com um solvente convencional, e em condições adequadas o FSC extrai o solvente da solução co-precipitando o fármaco-carreador (SETHIA; SQUILLANTE, 2003; THIES et al., 2003).

2.4.3 Formulação da Dispersão Sólida

Além do método de obtenção da dispersão sólida, os aspectos para a formulação têm grande importância para o resultado final desejado. O carreador deve ser capaz de melhorar a taxa de dissolução do fármaco e ao mesmo tempo ser farmacologicamente inerte e não-tóxico. Os carreadores solúveis em água mais utilizados são desde polímeros até pequenas moléculas (como manitol, uréia e ácido

cítrico). Porém ultimamente, carreadores poliméricos têm sido mais aceito do que ácidos orgânicos e açúcares, pois possuem melhor dissolução, além de possuírem maior estabilidade. Em geral, a alta razão de fármaco no carreador forma pequenos cristais do fármaco dentro da matriz com leve melhoramento na taxa de liberação, enquanto alta proporção de carreador tende a formar amorfos, fármaco dispersado molecularmente com enorme aumento na taxa de liberação do fármaco (SETHIA; SQUILLANTE, 2003).

Quando a solubilidade do fármaco é muito baixa, uma alta fração de carreador é requerida para conduzir o fármaco a um estado solubilizado. A supersaturação do fármaco no sistema carreador pode conduzir a problemas de solubilidade.

Um avanço na formulação de sistema de dispersão sólida envolve a disponibilidade de carreadores tensoativos e auto-emulsificantes, como por exemplo, ácido cólico, sais biliares, ésteres de colesterol e lecitina. Com a incorporação destes carreadores, o fármaco não dissolvido é disperso ou emulsificado em um estado de pequena divisão. A grande área superficial do fármaco produzida pela ação do carreador pode facilitar sua dissolução no fluido gastrointestinal, especialmente na presença de sais biliares, lecitinas, e misturas de lipídeos da digestão. Uma das limitações da promoção de biodisponibilidade por este método é a baixa solubilidade do fármaco no carreador disponível. Outra possível limitação é que a biodisponibilidade do fármaco pode variar dependendo da quantidade de carreador administrada junto com ele. Esta variação se deve as diferentes quantidades de um carreador as quais podem ter diferentes efeitos de solubilização ou dispersão do fármaco no fluido gastrointestinal (SERAJUDDIN, 1999).

Uma linha de pensamento alternativo considera dois mecanismos de liberação do fármaco da dispersão sólida. No primeiro mecanismo, pelo menos em um nível baixo de carga de fármaco, a taxa de liberação é controlada pelo carreador e é independente das propriedades do fármaco. No segundo mecanismo, o comportamento de liberação depende das propriedades do fármaco em vez do carreador, independente do nível de carga do fármaco (SETHIA; SQUILLANTE, 2003).

2.4.4 Dificuldades da Dispersão Sólida

Apesar do grande interesse na pesquisa de dispersão sólida, a aplicação comercial em forma de dosagem é muito limitada devido ao método de preparação, a reprodutibilidade, a formulação em uma forma farmacêutica, a produção em larga escala, e a estabilidade física e química do fármaco. A limitação também está na necessidade de um maior conhecimento e estudo de algumas propriedades das dispersões sólidas, principalmente devido a sua estrutura no estado sólido, o mecanismo de promoção da dissolução e liberação do fármaco, a correlação *in vivo* – *in vitro* e a estabilidade cinética durante o armazenamento (GUPTA; KAKUMANU; BANSAL, 2004; LEUNER; DRESSMAN, 2000).

Variáveis do processo do método de fusão tais como taxa de aquecimento, temperatura máxima utilizada, tempo de permanência em alta temperatura, método e taxa de resfriamento, método de pulverização, e tamanho de partículas, influenciam a reprodutibilidade, as propriedades físico-químicas e a estabilidade das dispersões sólidas. No método de evaporação, as variáveis que influenciam as propriedades são a natureza do solvente utilizado, razões fármaco-solvente e

carreador-solvente, o método e taxa de secagem, a taxa ótima de remoção do solvente e a concentração de solvente residual (SETHIA; SQUILLANTE, 2003).

A incorporação da dispersão sólida em formas farmacêuticas, como comprimidos e cápsulas, podem apresentar grandes alterações para a formulação. Os polímeros usados para aumentar a taxa de dissolução são solúveis em água, assim um meio aquoso pode quebrar a estrutura física da dispersão sólida, tornando o uso de técnicas como a granulação úmida inapropriada. Mesmo que seja possível incorporar a dispersão sólida em uma forma farmacêutica, é requerida ainda a adição de mais alguns excipientes, deixando a forma com um tamanho indisponível para a prática proposta. Além disto, alguns pesquisadores têm relatado que comprimidos preparados por dispersão sólida não desintegram em água, mas dissolvem lentamente por erosão, diminuindo a taxa de dissolução e a liberação imediata do fármaco (SETHIA; SQUILLANTE, 2003).

A instabilidade físico-química da dispersão sólida leva à cristalização. A cristalização de fármacos na matriz polimérica deve ser evitada por causa de seu impacto na taxa de dissolução e, conseqüentemente, no valor terapêutico de tais produtos. As condições de armazenamento, como temperatura e umidade relativa, afetam as propriedades físico-químicas, levando também à cristalização. As interações intermoleculares e a viscosidade do carreador são dois fatores importantes que podem estabilizar a dispersão molecular do fármaco na matriz (SETHIA; SQUILLANTE, 2003).

Verheyen et al. (2004), avaliaram a influência da estocagem na estrutura física de dispersões sólidas. As dispersões sólidas de diazepam e temazepam com PEG 6000 foram obtidas pelos métodos de fusão e evaporação de solvente e armazenadas por 12 meses a 6 ou 25 °C. Eles observaram que a cristalinidade dos

fármacos aumentou ligeiramente, porém o impacto na taxa de dissolução foi insignificante, independente do método de preparo utilizado. Os autores ainda concluíram que a principal recristalização deve ter ocorrido logo após o preparo da dispersão sólida.

Algumas novas técnicas superam problemas nas dispersões sólidas para a produção em escala industrial. Porém, a transição para larga escala de alguns métodos de dispersão sólida é difícil e até mesmo impraticável em muitos casos. É necessário um grande capital de investimento para mudar a planta do processo que deve ser específica, pois, como exemplo, o ambiente de uma planta em larga escala para o método de evaporação de solvente deve ser adequado para evaporar centenas e até milhares de litros de solvente orgânico e o custo para recuperar este solvente deve ser também muito alto. A remoção das quantidades residuais de solventes orgânicos potencialmente tóxicos tais como clorofórmio e metanol de grande massa de material deve ser crítica porque as dispersões sólidas são normalmente amorfas e viscosas, além disto, deve haver a formação de solvatos. As propriedades físico-químicas, e estabilidade da dispersão sólida devem também ser afetadas porque as taxas de aquecimento e resfriamento sob condições de fabricação em alta escala pode diferenciar das taxas realizadas em laboratório. (SERAJUDDIN, 1999).

2.5 Granulação

A granulação é o processo no qual se faz com que partículas primárias se aglomerem de modo a formar entidades multiparticuladas maiores, que são os grânulos. Assim, grânulos são aglomerados de partículas menores e em geral, têm

forma irregular e se comportam como partículas maiores. Dependendo do uso pretendido, os grânulos variam de tamanho entre 0,2 e 4,0 mm. Os grânulos fluem bem em comparação com os pós e por causa de suas propriedades de fluxo, geralmente são utilizados como forma farmacêutica final ou misturados a outros adjuvantes antes da compactação dos comprimidos ou dos enchimentos das cápsulas. Além disto, normalmente, os grânulos têm maior estabilidade física e química e menor probabilidade de aglomerar ou formar partículas coesas em repouso do que os pós (ANSEL; POPOVICH; ALLEN JR., 2000; AULTON, 2005).

Aglutinantes ou adesivos promovem a agregação das partículas na formação dos grânulos e também possuem a função de aumentar a resistência dos comprimidos (ANSEL; POPOVICH; ALLEN JR., 2000).

Resumidamente, as principais razões para a granulação são:

Prevenir a segregação dos constituintes de uma mistura: a segregação ocorre principalmente devido a diferenças de tamanho ou de densidade dos componentes da mistura.

Melhorar as propriedades de fluxo da mistura: muitos pós, devido ao seu pequeno tamanho de partícula, sua forma irregular e suas propriedades de superfície, apresentam fluxo ruim e escoamento inadequado para fabricação de comprimidos e cápsulas.

Melhorar as características de compactação da mistura: alguns pós são de difícil compactação, mesmo que um aglutinante adequado seja adicionado à mistura.

Outras razões: granulação de produtos tóxicos para reduzir risco de poeira tóxica, evitar a formação de massa compacta de pó durante o armazenamento, ocupar menor volume por unidade de peso quando estocados ou transportados (AULTON, 2005).

2.5.1 Métodos de Granulação

Os métodos mais utilizados para preparação de grânulos são o método de granulação úmida e o método de granulação a seco. Além desses métodos básicos, a tecnologia recente permite a produção de grânulos por outros processos, como o de leito fluidizado.

Via de regra, os grânulos são preparados umedecendo-se o pó ou mistura de pós desejada com um aglutinante e passando a massa umedecida por um tamis para que produza os grânulos no tamanho desejado. As partículas maiores assim formadas são secas com ar ou sob calor em estufas especiais e controladas (conforme a natureza do fármaco). Também podem ser preparados sem o uso de líquido de umedecimento, por compactação da mistura dos pós em uma máquina de compactação, seguido de passagem do material compactado em uma máquina de granulação.

As etapas da preparação por granulação úmida podem ser divididas da seguinte maneira: 1) pesagem, padronização das partículas e mistura dos componentes, 2) preparo da granulação úmida, 3) formação de grânulos pela passagem da massa úmida em tamis de malha de aproximadamente 2,38 mm, 4) secagem, 5) calibração do grânulo seco, 6) mistura do lubrificante, 7) compressão (comprimidos) ou enchimento de cápsulas (ANSEL; POPOVICH; ALLEN JR., 2000).

O aglutinante deve ser um solvente volátil, atóxico e facilmente removido após a secagem, e pode ser usado sozinho ou com um agregante, para garantir a aderência. Devido a razões econômicas e ecológicas, a água é bastante utilizada como líquido de granulação, contudo ela apresenta as desvantagens de causar a hidrólise dos componentes suscetíveis e de requerer um tempo de secagem maior, sendo necessário utilizar solventes mais voláteis (AULTON, 2005).

No método de granulação à seco, o grânulo não é formado por umedecimento ou adição de um aglutinante à mistura em pó, e sim por pré-compactação sob alta pressão e subsequente aglomeração e redução a grânulos menores. Por esse método, o princípio ativo ou o diluente precisa ter propriedades coesivas para serem compactados. Este método é ideal para fármacos passíveis de sofrerem algum grau de degradação pela ação da umidade ou da temperatura empregadas no processo de granulação úmida (LAMOLHA; SERRA, 2007).

2.5.2 Mecanismos de Formação do Grânulo

Nos métodos de granulação a seco, a agregação das partículas ocorre devido à pressão aplicada. Nos métodos de granulação úmida, o controle do crescimento do grânulo está relacionado com a carga de aglutinante e grau de saturação nos poros do grânulo. O aglutinante liga e preenche todo o espaço entre as partículas por pontes líquidas, e quanto maior a adição de aglutinante e/ou a consolidação, maior será a saturação e a redução da porosidade do grânulo. Em um estado muito saturado, ou estado capilar, ocorre um rápido crescimento por coalescência e com o excesso desta saturação, as partículas ficam suspensas em uma fase líquida (Figura 2). Na consolidação a saturação de um aglutinante é aumentada devido à redução do volume vazio nos grânulos e a formação de uma estrutura densa, podendo desencadear também o processo de coalescência (Figura 2) (MORT, 2005).

O início da granulação ocorre na nucleação, com o contato e a agregação partícula-partícula, pela formação de pontes líquidas. Pequenos aglomerados ou núcleos são formados por dois mecanismos: distribuição ou imersão (Figura 3). No mecanismo de distribuição, o aglutinante dispersa como um filme na superfície das partículas e os núcleos são formados por sucessivas colisões e pontes entre as

partículas, porém a distribuição de aglutinante não é uniforme. No mecanismo de imersão, a gota do aglutinante é o centro do aglomerado, onde partículas finas se juntam (KNIGHT, 2004; MORT, 2005).

Figura 2 – Estados de saturação dos grânulos pelo aglutinante, adaptado de Mort (2005).

Figura 3 – Mecanismos de formação de núcleos – nucleação, adaptado de Mort (2005).

O processo de crescimento de um grânulo está relacionado com a colisão das partículas. Um modelo relaciona deformações dos grânulos ao processo de coalescência, na qual a colisão conduz a deformação de grânulos levando o fluxo de aglutinante capilar para a área de contato onde é formada a coalescência. Outro modelo não considera a deformação de partículas, mas relaciona-as como esferas rígidas revestidas com fina camada de aglutinante, e se com a colisão destas

partículas, elas não sofrerem repulsão e não romperem a ligação do aglutinante, ocorre o processo de coalescência (WALKER; ANDREWS; JONES, 2006).

Com o aumento do tamanho dos grânulos, eles passam a sofrer mais impacto, podendo levar a um estado de quebra ou atrito (abrasão). Porém este processo pode ser vantajoso para limitar a amplitude na distribuição de tamanho dos grânulos e obter uma maior homogeneidade (MORT, 2005).

2.6 Leito Fluidizado

O leito fluidizado é utilizado para desenvolvimento e produção de formas farmacêuticas. É usado, tradicionalmente, para a granulação, secagem e revestimento de pós, grânulos, comprimidos, etc (BARTHELEMY et al., 1999). O leito fluidizado reduz significativamente o tempo de secagem comparado com outras técnicas, pois expõe toda a área superficial do produto ao fluxo de ar, transferindo altas taxas de calor por convecção (GAO et al., 2000).

Outras vantagens do leito fluidizado são sua capacidade de manter a temperatura homogênea, seu rápido aquecimento e transferência de massa e um fácil controle da taxa de fluxo e cinéticas de reação (TEUNOU; PONCELET, 2002).

O estado de fluidização do leito depende da velocidade do ar e das propriedades dos pós (TEUNOU; PONCELET, 2002). Assim, a fluidização é a operação pela qual as partículas sólidas são transformadas em um estado fluido através de sua suspensão em um gás ou um líquido. Constitui de sistemas de fase densa e de fase leve, assim como sistemas de circulação envolvendo transporte pneumático ou leitos em movimento (KUNII; LEVENSPIEL, 1991).

2.6.1 Fenômeno da Fluidização

O fenômeno da fluidização caracteriza-se por várias formas de contato entre os sólidos e o fluido no leito. As principais aplicações industriais com o leito fluidizado utilizam sistemas gás-sólido. E em cada aplicação, deve-se ter um estudo para escolher a melhor forma de contato sólido-fluido.

Se um fluido (gás ou líquido) com uma baixa vazão de fluxo ascendente escoar através de um leito de partículas finas, o fluido apenas percola pelos espaços vazios entre as partículas estacionárias, formando o leito fixo (Figura 4 (a)). Com um aumento na vazão de fluxo, as partículas começam a vibrar e a queda de pressão através do leito também aumenta formando o leito expandido, que é bastante similar ao leito fixo (CERVERA et al., 2004; KUNII; LEVENSPIEL, 1991).

Em uma velocidade mais alta, as partículas são suspensas pelo fluxo do gás ou líquido. Este é o leito de mínima fluidização (Figura 4 (b)), no qual a queda de pressão entre partículas e fluido equivale à massa das partículas. A mínima velocidade de fluidização representa o ponto de transição entre o estado fixo e o fluidizado, e ela é descrita como a velocidade do fluxo ascendente que contrabalança a massa das partículas sólidas do leito (forças interparticulares anuladas). O leito começa a comportar-se como um fluido denso (CERVERA et al., 2004; KUNII; LEVENSPIEL, 1991).

Em sistemas líquido-sólido, um aumento na vazão de fluxo acima da mínima fluidização normalmente resulta em um leito de expansão progressivo e suave conhecido como leito fluidizado homogêneo (Figura 4 (c)). Porém em sistemas gás-sólido, este leito somente é observado sob condições especiais no qual as partículas são finas e leves e o gás é denso e em alta pressão.

Figura 4 – Várias formas de contato do fluido de partículas no leito fluidizado (a)-(h) e leito de jorro (i), adaptado de Kunii e Levenspiel (1991).

Em sistemas gás-sólido o aumento na vazão de fluxo acima da mínima fluidização conduz a grandes instabilidades com o gás formando bolhas e canais. Com uma maior vazão de gás, esta instabilidade se torna mais violenta e a fluidização do sólido torna-se mais vigorosa, mas o leito não expande mais do que seu volume de mínima fluidização. Este leito é chamado de leito fluidizado borbulhante (Figura 4 (d)) (KUNII; LEVENSPIEL, 1991).

As bolhas de gás coalescem, aumentando o seu tamanho na medida em que sobem no leito. Principalmente em leito fluidizado longo e estreito ocorre o fenômeno “slugging”. No caso de partículas finas, elas fluem suavemente pela parede ao redor das bolhas de gás (Figura 4 (e)). Para partículas grossas, a porção acima das bolhas é empurrada de forma ascendente, formando o pistão e com a queda das partículas para a posição inicial, o pistão se desintegra levando a formação de outro pistão (Figura 4 (f)).

Com o aumento da velocidade do gás, a queda de pressão através do leito permanece constante, mas a altura do leito continua a aumentar (CERVERA et al., 2004).

Quando as partículas finas são fluidizadas em uma vazão de gás alta, a velocidade dos sólidos é excedida, a superfície do leito desaparece e ao invés de bolhas, observa-se um movimento turbulento de aglomerados de sólidos e gás de vários tamanho e tipos formando o leito fluidizado turbulento (Figura 4 (g)). Aumentando-se mais a velocidade do gás, tem-se um leito fluidizado de fase dispersa com transporte pneumático de sólidos (Figura 4 (h)), no qual os sólidos são carregados para fora do leito, sendo necessário o uso de coletores (KUNII; LEVENSPIEL, 1991).

No leito de jorro, uma vazão de gás em alta velocidade é injetada por um orifício na sua parte inferior, cujo diâmetro é reduzido em relação ao diâmetro do leito, e este gás atravessa a região central do leito de sólidos, transportando partículas para o topo de leito. Os sólidos movimentam-se como uma fonte e caem na região anular (Figura 4 (i)). Este regime é ideal para partículas grandes (diâmetro maior que 1 mm), leva a um movimento cíclico e razoavelmente ordenado das partículas quando comparado com o regime de fluidização e possui um alto grau de

contato entre o fluido e as partículas. Um leito com comportamento misto de fluidização-borbulhante e jorro é conhecido como leito de jorro fluidizado (FREITAS, 1991; KUNII; LEVENSPIEL, 1991).

O processo de Wurster ou processo de suspensão de ar foi o primeiro processo a utilizar o princípio do leito fluidizado (KFURI, 2003). No processo Wurster, que recebeu o nome de seu autor, os materiais a serem revestidos são despejados em um cilindro vertical, sendo suspensos por um fluxo ascendente de ar que entra pelo fundo do cilindro. Na corrente de ar, os sólidos giram vertical e horizontalmente. Conforme a solução de revestimento penetra no sistema pelo atomizador do fundo, rapidamente entra em contato com os sólidos suspensos que estão girando, formando coberturas, com o auxílio de jatos de ar quente liberados na câmara (ANSEL; POPOVICH; ALLEN JR., 2000).

2.6.2 Comportamento do Leito Fluidizado

O gás na fase densa do leito fluidizado se assemelha muito com um líquido em ebulição e em muitas maneiras exibe comportamento de líquido, como é mostrado na Figura 5. Por exemplo, um objeto flutua facilmente na superfície do leito, dependendo de sua densidade. Quando a câmara de fluidização é inclinada, a superfície superior do leito permanece horizontal, e quando dois leitos são conectados, seus níveis se igualam. O leito também se comporta como líquido em relação às propriedades de fluxo. Em um furo na câmara do leito é possível jorrar as partículas na forma de jato, assim pode-se utilizar esta propriedade para fluir as partículas como um líquido de um leito para outro (KUNII; LEVENSPIEL, 1991; TEUNOU; PONCELET, 2002).

Figura 5 – Comportamento do leito fluidizado como um líquido, adaptado de Kunii e Levenspiel (1991).

2.6.3 Qualidade da Fluidização

Para obter uma fluidização adequada, existem muitas condições de operação e vários fatores que podem afetar o processo. O tamanho e a distribuição das partículas podem afetar a qualidade do processo de fluidização. Em geral, partículas finas tendem-se a agregar e aglomerar, assim o leito deve ter agitação mecânica ou operar com uma velocidade de gás alta. Partículas finas de uma ampla distribuição de tamanho podem ser fluidizadas com um fluxo de gás em ampla faixa. Frequentemente, a fluidização é ruim com partículas grandes e de distribuição uniforme e podem sofrer danos na estrutura em leitos largos, porém a adição de pequena quantidade de lubrificante, melhora a fluidização de forma significativa. As partículas grandes também fluidizam em estreita faixa de fluxo de gás, portanto deve utilizar leitos rasos (KUNII; LEVENSPIEL, 1991).

Outros fatores que podem afetar a qualidade da fluidização são a razão de densidade entre fluido-sólido, geometria da câmara do leito, gás de entrada, tipo de sólidos, e se os sólidos estão fluindo livres ou se estão sujeitos a aglomerar.

2.6.4 Fluidodinâmica

As características fluidodinâmicas são importantes para o projeto de um equipamento e para um melhor conhecimento de seus mecanismos para obter uma fluidização de qualidade. Estas características fluidodinâmicas são influenciadas por diversos fatores geométricos e físicos do sistema. Estas características são as seguintes:

- Velocidade de mínima fluidização ou de jorro: é a menor velocidade superficial do gás na qual o jorro ou a fluidização ainda existe;
- Perda de carga em função da vazão: é o comportamento do sistema representado pela curva da perda de carga total no leito em função da vazão de fluido;
- Perda de carga máxima: é a perda de carga que ocorre instante antes do jorro ou da fluidização se estabelecer;
- Altura máxima de jorro/fluidização estável: é a altura de leito a partir do qual o jorro fica instável. Esta importante informação fluidodinâmica tem sido objeto de vários estudos, provavelmente devido a este parâmetro permitir uma estimativa da qualidade de material que pode ser processada no equipamento (FREITAS, 1991; KFURI, 2003).

2.6.5 Granulação em Leito Fluidizado

A granulação em leito fluidizado realiza três etapas em um único equipamento: pré-mistura da formulação em pó (inclusive princípios ativos, diluentes, desintegrantes, etc.); granulação por meio de um líquido aglutinante adequado; e secagem do produto granulado até o teor desejado de umidade. No processo, a mistura de pós é primeiramente pré-misturada com ar fluidizado. A

seguir, a solução aglutinante é atomizada sobre o pó fluidizado em vazão específica, formando os aglomerados de pós ou grânulos que são posteriormente secos até o teor de umidade desejada (ANSEL; POPOVICH; ALLEN JR., 2000).

A granulação em leito fluidizado tem muitas vantagens em relação aos processos convencionais. A principal vantagem é que todo o processo de granulação é realizado em uma só unidade, economizando custos, tempo e perdas de transferência, ao contrário dos métodos convencionais, que utilizam equipamentos separados. Outras vantagens são que esse tipo de processo pode ser automatizado, uma vez que as condições operacionais determinantes para o processo de granulação tenham sido otimizadas, e os grânulos produzidos possuam porosidade adequada e estreita distribuição de tamanho (AULTON, 2005; KAJNIAK, 2008).

A desvantagem é que esses equipamentos requerem investimentos iniciais maiores, além de estudos de desenvolvimento específicos para cada produto com a finalidade de melhorar os parâmetros de processo e a transposição para larga escala.

O leito fluidizado também é utilizado para o revestimento de glóbulos, grânulos, pós ou comprimidos. O bico atomizador pode ser utilizado de várias formas, com atomização inferior, superior ou tangencial.

Na granulação em leito fluidizado, a solução aglutinante é atomizada, colidindo e espalhando nas partículas e o ar de fluidização evapora o solvente, deixando uma camada de aglutinante na superfície das partículas. O crescimento das partículas pode ocorrer por dois mecanismos básicos: aglomeração inter-partículas ou formação de camadas, como demonstrado na Figura 6. A aglomeração ocorre quando pontes líquidas são formadas entre as partículas que se colidiram e

não se repeliram, formando grânulos irregulares rapidamente. E a formação de camadas é promovida por condições escassas de solvente e com intensa fluidização, a velocidade de formação dos grânulos é lenta, porém eles são mais uniformes e esféricos (LINK; SCHLÜNDER, 1997; WENER et al., 2007).

Figura 6 – Mecanismos básicos do crescimento de partículas em leito fluidizado, adaptado de Link e Schlünder (1997) e Wener et al. (2007).

O crescimento das partículas sofre um processo nucleativo. Partículas de pós quando molhadas formam núcleos que estão ligados por este vínculo líquido. A formação destes núcleos é influenciada pelo tamanho da gota atomizada. Grandes gotas formam núcleos maiores porque são capazes de aglutinar mais partículas, assim alterando a pressão do ar de atomização pode-se mudar o tamanho das gotas atomizadas. De acordo com Merkku e Yliuusi (1993), um aumento na pressão do ar de atomização, diminui o tamanho da gota e conseqüentemente o tamanho dos grânulos produzidos (KORAKIANITI et al., 2000).

2.7 “Hot Melt”

A técnica de “hot melt” ou fusão/solidificação consiste em utilizar produtos no estado fundido e é utilizada principalmente para a granulação (“melt granulation”) e revestimento (“melt coating”) de formas farmacêuticas.

A aplicação de revestimento em formulações farmacêuticas é enorme. As principais aplicações são mascarar sabor desagradável, aumentar a estabilidade física (luz, umidade), química (incompatibilidades) e fisiológica (quebra enzimática, pH) e controlar a liberação do fármaco (ACHANTA et al., 1997).

Os revestimentos farmacêuticos inicialmente surgiram com a intenção de aumentar a palatabilidade de medicamentos amargos e o revestimento de açúcar se tornou o padrão. A introdução do revestimento em filme em 1953 marcou o início da era contemporânea de revestimento e novos polímeros e equipamentos surgiram, como o leito fluidizado.

Tradicionalmente, quase todos os métodos de revestimento requerem o uso de solventes no qual o material de revestimento é dissolvido ou dispersado. Inicialmente, solventes orgânicos eram muito utilizados, mas leis severas relacionadas à proteção do meio ambiente forçaram a mudança para sistemas com bases aquosas (ACHANTA et al., 1997).

Atualmente, existe uma grande necessidade em desenvolver novos processos de revestimento que sejam simples, eficientes, precisos, econômicos, e permitam fácil conformidade com as exigências das agências regulatórias. Nestas circunstâncias, a promessa do método de “hot melt coating” é bem atrativa, pois não existe a necessidade do uso de solventes, revestindo formas farmacêuticas para

mascarar sabor, gastro-resistentes, de liberação sustentada, etc. (SINCHAIPANID; JUNYAPRASERT; MITREVEJ, 2004).

Geralmente na operação em leito fluidizado, o material de revestimento ou granulação é dissolvido em um solvente (aquoso ou orgânico) antes da atomização e este solvente deve ser evaporado e recuperado, o que se torna um problema devido ao longo tempo e ao custo do processo. Além disto, soluções aquosas são relacionadas com problemas de contaminação microbiana e podem causar reação de hidrólise. Para evitar este problema, o ideal é utilizar produtos com baixo ponto de fusão como ceras e derivados, porém, poucas são as pesquisas utilizando estas técnicas farmacêuticas (BARTHELEMY et al., 1999; FAHAM et al., 2000).

Como no “hot melt” o material é aplicado no estado fundido, a necessidade do uso de solvente (aquoso ou orgânico) é eliminada, tornando uma das mais econômicas e menos perigosas técnicas de revestimento ou granulação. Lipídeos, ceras e bases graxas são os materiais de revestimento mais apropriados, pois possuem baixo ponto de fusão, e sua escolha depende da função da aplicação na forma farmacêutica. Esta estratégia de aplicar material fundido oferece vários benefícios e potencial para uma extensa variedade de aplicações em formulações farmacêuticas (RÁCZ et al., 1997). Porém, as dificuldades em métodos de “hot melt” são manter adequada operação de segurança, devido ao uso de altas temperaturas, próximas de 200 °C, e investigar o destino *in vivo* do material utilizado como revestimento ou aglutinante (ACHANTA et al., 1997).

No processo de “hot melt coating” em leito fluidizado a melhor aplicação de atomização é a superior, pois é a melhor forma de resfriar ou solidificar as partículas. A principal vantagem é que o material de revestimento fundido é rapidamente

solidificado nas partículas pelo ar de fluidização e não por um processo de secagem (TEUNOU; PONCELET, 2002).

Sinchaipanid, Junyaprasert e Mitrevej (2004), investigaram o uso de Precitol ATO5[®] (palmitoestearato de glicerol) e Gelucire 50/02[®] (glicerídeos e ésteres de ácidos graxos de PEG) como agentes de revestimento de pellets de propranolol por “hot melt coating” em leito fluidizado com atomização superior. Eles concluíram que hot melt é rápido e econômico comparando-se com as técnicas convencionais, além de confirmarem que a taxa de dissolução pode ser controlada pelo material de revestimento.

Rácz et al. (1997), realizaram uma avaliação comparativa de microcápsulas de cloreto de potássio revestidas com cera branca de abelha por métodos de fusão e de fluidização. Os resultados demonstraram que “hot melt coating” é uma técnica alternativa que controla a liberação do fármaco, além de não utilizar solventes.

Barthelemy et al. (1999), empregaram Compritol 888 ATO[®] (berrenato de glicerila) para o revestimento em partículas esferoidais e em grânulos utilizando a técnica de leito fluidizado por “hot-melt” para obter formas de liberação prolongada, além do estudo das condições de revestimento como temperatura, taxa de atomização, pressão do ar, etc. Neste trabalho os autores confirmaram o potencial desta técnica, garantindo um maior controle e consistência na agregação da superfície dos grânulos e das esferas, revestimento homogêneo com atomização contínua e perfil de liberação do fármaco diretamente relacionado com a quantidade de cera aplicada.

A técnica “melt granulation” possui muitas vantagens em relação à tradicional granulação úmida. O material pode ser adicionado na forma fundida ao fármaco, ou pelo aquecimento de ambos componentes juntos, ou ele é fundido durante o

processo de granulação, agindo como um líquido aglutinante. Assim como o “hot melt coating”, esta técnica de granulação não requer uso de solvente, consumindo menos tempo e energia do que outras técnicas de granulação úmida, além de proporcionar uma melhor qualidade dos grânulos, pois o processo de secagem tende a deixar os grânulos mais porosos, volumosos e frágeis (PASSERINI et al., 2006; ZHAI et al., 2008).

O processo é simples e rápido, podendo ser realizado em uma única etapa, em contraste com os processos de granulação úmida convencionais, pois para continuar a granulação é necessária a transferência do material para outros equipamentos. Desta forma, “melt granulation” evita as perdas por transferência, hidrólise de fármacos, contaminações microbianas devido ao solvente aquoso e tempo e custo excessivos de processo. A vantagem de ser um processo contínuo é importante principalmente para fármacos potentes, com faixa terapêutica restrita, pois exposição a estes fármacos durante o processo pode ser minimizada (WALKER; ANDREWS; JONES, 2006).

Dhumal et al. (2006), estudaram o ibuprofeno como um agente multifuncional, ou seja, um agente com ação terapêutica e aglutinante, pois este fármaco possui um baixo ponto de fusão, suficiente para a técnica “hot melt”. A eficiência do aglutinante foi comparada com os grânulos preparados por granulação úmida usando PVP (polivinilpirrolidona) e os autores concluíram que as propriedades dos grânulos por “melt granulation” são comparáveis com as dos grânulos por granulação úmida.

A escolha do aglutinante no processo de “melt granulation” depende da finalidade dos grânulos obtidos. Aglutinantes lipofílicos são usados geralmente para liberação sustentada, enquanto os hidrofílicos são usados para a rápida liberação ou para o aumento da taxa de dissolução de um fármaco. O PEG é amplamente

utilizado por causa de suas propriedades favoráveis em solução, do baixo ponto de fusão, da rápida solidificação, da baixa toxicidade e do baixo custo. Outro aglutinante muito utilizado é o Gelucire[®], que é uma mistura de glicerídeos e ésteres de ácido graxo de PEGs, e possui propriedades tensoativas e auto-emulsificantes, além de aumentar significativamente a solubilidade de fármacos (YANG et al, 2007).

Atualmente, muitos pesquisadores têm estudado a técnica de “melt granulation” para melhorar a taxa de dissolução de fármacos de baixa solubilidade.

Passerini et al. (2006), avaliaram técnicas como “melt granulation” e “spray-congealing” ultrasônico para promover a taxa de dissolução do praziquantel. Eles avaliaram a qualidade da granulação utilizando PEG 4000 e poloxamer 188 como aglutinantes e α -lactose monohidratada como diluente e os resultados mostraram que o processo levou a uma maior solubilidade do praziquantel, sendo uma técnica mais barata, rápida, com aplicação industrial em larga escala e sem o uso de solventes.

Yang et al. (2007), avaliaram a viabilidade da técnica “melt granulation” para melhorar as características de dissolução do fármaco griseofulvina, além de estudarem o efeito da proporção de fármaco, aglutinantes e diluentes. Os autores concluíram que esta técnica é viável para aumentar a taxa de dissolução de fármacos de baixa solubilidade, mas que a alta concentração de fármaco reduz a taxa de dissolução.

Perissutti et al., 2003 mostraram a viabilidade da formulação por “melt granulation” de carbamazepina, como um fármaco de pouca solubilidade aquosa, lactose como substrato e PEG 4000 como aglutinante.

Equipamentos atuais, como o leito fluidizado, podem ser facilmente modificados para convir os requerimentos do “hot melt” (KIDOKORO et al., 2002). A

técnica de “melt granulation” em leito fluidizado tem recebido considerável atenção nos últimos anos e envolve a atomização do aglutinante fundido em um leito de partículas com a finalidade de misturar e aglomerar os excipientes e ativos farmacêuticos, combinando as vantagens de métodos de secagem e granulação úmida (ANDREWS et al., 2007; WALKER; ANDREWS; JONES, 2006).

Kidokoro et al. (2002), investigaram propriedades de granulados e comprimidos, utilizando PEG 6000, PEG 20000 e monoestearato de glicerila como aglutinantes e também compararam a granulação por “hot melt” em leito fluidizado com a granulação por via úmida em leito fluidizado. Os pesquisadores concluíram que o crescimento do grânulo no processo de “hot melt” é afetado pela viscosidade e temperatura de fusão dos aglutinantes e obtiveram bons resultados em relação às propriedades dos comprimidos preparados por grânulos do processo de “hot melt”, sugerindo que este método é útil para preparação de grânulos para compressão sem o uso de qualquer solvente ou água.

As mudanças feitas em leito fluidizado existentes para facilitar o “hot melt” devem permitir distribuição do material fundido no substrato sem qualquer descontinuidade devido à rápida solidificação. Isto pode ser realizado pela passagem de ar quente para envolver o tubo de distribuição do bico do atomizador, através do qual o material fundido passa antes de começar a atomização no substrato. O tubo de distribuição de material fundido para depósito do atomizador também deve ser mantido em alta temperatura para prevenir endurecimento do material, além de um mecanismo de aquecimento para controlar a temperatura do material no reservatório (ACHANTA et al., 1997).

Para o uso do “hot-melt” devem-se dar considerável importância para as variáveis do processo, como a temperatura de fusão do material de revestimento ou

aglutinante, temperatura do leite, taxa de atomização e a pressão do ar de atomização entre muitos outros (BARTHELEMY et al., 1999).

Jozwiakowski, Jones e Franz (1990), caracterizaram partículas finas pelo processo de “hot melt coating” em leite fluidizado e avaliaram os parâmetros: temperatura do leite, temperatura do material de revestimento, vazão de atomização e pressão de atomização. Neste estudo, as condições ideais encontradas foram temperatura do leite e do aglutinante de 120 °C, vazão de 30 g/min e pressão de 5 bar.

Walker, Andrews e Jones (2006), estudaram o processo em leite fluidizado e os efeitos de alguns parâmetros como o conteúdo e a viscosidade de aglutinante, correlacionando com o crescimento dos grânulos. Os dados indicaram que depois da nucleação inicial, o mecanismo de granulação foi dependente do conteúdo e da viscosidade do aglutinante. O aumento na viscosidade do aglutinante resultou em uma menor taxa de crescimento dos grânulos. Ansari e Stepanek (2006), também estudaram o efeito do aglutinante em relação ao crescimento dos grânulos, obtendo resultados similares.

Seo, Holm e Schaefer (2002), avaliaram variáveis do aglutinante no mecanismo de crescimento do grânulo por “hot melt” em leite fluidizado. Eles utilizaram PEG 3000 e Gelucire 50/13[®] em diferentes temperaturas e vazões de ar para obter gotas de aproximadamente 40, 60 e 80 μm de aglutinante no bico de atomização. Os grânulos foram formados inicialmente por nucleação e o crescimento ocorreu por coalescência entre os núcleos seguidos por coalescência entre os grânulos. O crescimento do grânulo somente foi afetado na condição de menor temperatura de aglutinante, formando grânulos de diâmetro menor. Desta

forma, a alta temperatura, o tamanho da gota e o tipo de aglutinante não tiveram um efeito evidente no tamanho final dos grânulos.

3 OBJETIVOS

O objetivo geral do presente trabalho foi obter, caracterizar e avaliar dispersões sólidas de praziquantel obtidas pelo método de granulação por “hot melt” em leito fluidizado.

O estudo possuiu os objetivos específicos que se seguem:

- Melhorar a solubilidade do PZQ nas dispersões sólidas;
- Caracterizar as propriedades físico-químicas das dispersões sólidas e escolher suas melhores condições;
- Avaliar a fluidodinâmica e as condições operacionais do leito fluidizado;
- Avaliar a cinética e a eficiência do processo de granulação;
- Estudar os fatores do processo de granulação por “hot melt” em leito fluidizado empregando planejamento fatorial;
- Caracterizar as propriedades farmacotécnicas e físico-químicas e a taxa de dissolução dos granulados.

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 MATERIAL

– Fármaco modelo – Praziquantel, lote 0708031303, Galena Química e Farmacêutica Ltda., gentilmente fornecido por Ouro Fino Saúde Animal.

– Polietilenoglicol (PEG) 4000 – Macrogol 4000, lote P-0703CB, Henrifarma Prod. Químicos e Farmacêuticos Ltda.

– Polietilenoglicol (PEG) 6000 - Macrogol 6000, lote Q0601HA-03, Henrifarma Prod. Químicos e Farmacêuticos Ltda.

– Gelucire[®] 50/13, glicerídeos e ésteres de ácidos graxos de PEG, lote 102880, gentilmente fornecido por Gatteffosse Co.

– Lactose DCL11 Spray Dried (SD), lote 10306412, DMV International, Selectchemie Brasil.

– Lauril Sulfato de Sódio (LSS), lote NR-HN71315470, Henrifarma Prod. Químicos e Farmacêuticos Ltda.

As balanças analíticas Ohaus modelo Explorer com sensibilidade de 0,0001 g e 0,001 g e a balança semi-analítica Bel Engineering – Equipamentos Analíticos Ltda. com sensibilidade de 0,01 g foram utilizadas durante a parte experimental.

4.2 MÉTODOS

4.2.1 Caracterização da Metodologia Analítica

4.2.1.1 Espectro de Absorção do Praziquantel

Para a correta quantificação do PZQ no espectrofotômetro UV-VIS marca Camspec modelo M330 foi realizada uma varredura do PZQ entre 190 - 600 nm para identificar o comprimento de onda de máxima absorção. A varredura foi realizada com 3 soluções de 1 mg/mL de PZQ em água, água:etanol (1:1) e solução de ácido clorídrico (HCl) 0,1 N com 2 mg de LSS/mL.

As influências de PEG 4000, PEG 6000, Gelucire® 50/13 e Lactose SD no espectro de absorção do PZQ também foram analisadas com a finalidade de avaliar a interferência na quantificação. Soluções aquosas destes excipientes foram preparadas na concentração de 1 mg/mL (Gelucire® na concentração 0,5 mg/mL) e submetidas à varredura entre 190 - 600 nm para identificação dos picos máximos de absorção dos excipientes.

4.2.1.2 Curvas Analíticas do Praziquantel

As curvas analíticas foram realizadas em água, água:etanol (1:1) e HCl 0,1 N com 2 mg de LSS/mL como solventes. As leituras espectrométricas na região UV foram realizadas no comprimento de onda de 262 nm. A curva analítica foi construída partindo de uma solução estoque com 5 mg/mL de PZQ em etanol, e a partir desta solução, novas soluções foram testadas nas concentrações de 0,05 a 1,0 mg/mL de PZQ com seus respectivos solventes. As soluções foram analisadas em duplicata. As curvas analíticas em água, água:etanol (1:1) e HCl 0,1 N com LSS

foram utilizadas para a quantificação do PZQ nas análises de solubilidade, doseamento e taxa de dissolução, respectivamente.

4.2.2 Preparo e Caracterização das Dispersões Sólidas

4.2.2.1 Preparo das Misturas Físicas

Quantidades apropriadas de PZQ, PEG 4000, PEG 6000, Gelucire® 50/13 foram pesadas e misturadas nas proporções de 2:1, 1:1, 1:2, 1:5 e 1:10 (PZQ:carreador). O PEG foi triturado em gral com auxílio de pistilo até um tamanho reduzido e o Gelucire® foi triturado em um multiprocessador de facas (Arno, Brasil). Posteriormente o praziquantel foi adicionado aos polímeros e as misturas foram homogeneizadas por 5 minutos e tamisadas em tamis de 710 μm . As amostras foram armazenadas com sílica-gel em geladeira para controlar a umidade.

4.2.2.2 Preparo das Dispersões Sólidas

As dispersões sólidas de PZQ foram obtidas pelo método de fusão com as mesmas proporções fármaco e carreador das misturas físicas: 2:1, 1:1; 1:2; 1:5 e 1:10 nos carreadores PEG 4000, PEG 6000 e Gelucire® 50/13.

Quantidades adequadas de PZQ e carreadores foram aquecidos em chapa de aquecimento (Fisatom, Brasil) até completa fusão e posterior homogeneização por 12 minutos sob agitação constante e controle de temperatura máxima entre 140-150°C. Em seguida a dispersão fundida foi colocada em placa de petri e rapidamente resfriada em freezer em temperatura de aproximadamente -12 °C.

Após solidificação, a dispersão foi retirada da placa com auxílio de uma espátula, foi triturada em multiprocessador e tamisada. As dispersões foram armazenadas com sílica em geladeira para controlar a umidade.

4.2.2.3 Análise de Solubilidade

Para a análise da solubilidade do PZQ em água, foram testadas todas as amostras de dispersão sólida (DS), mistura física (MF) e praziquantel puro para comparação. Cálculos foram realizados para que cada amostra tivesse uma concentração teórica de 2 mg/mL de PZQ.

Quantidades suficientes de DS, MF e PZQ para obter 20 mg de PZQ foram pesadas e adicionadas em 10 mL de água destilada. As amostras ficaram sob agitação constante por 24 horas na temperatura média de 37 °C. Após este período, as amostras foram filtradas e analisadas em espectrofotômetro de UV em comprimento de onda de 262 nm. O experimento foi realizado em duplicata e para algumas amostras foi necessário fazer diluição para análise por espectrofotometria.

Amostras contendo PEG 4000 e PEG 6000 foram primeiramente filtradas em papel de filtro qualitativo e depois em filtro Millipore de 0,22 μm . Amostras de Gelucire[®] 50/13 foram filtradas à vácuo em papel de filtro qualitativo e depois em membrana Millipore de 0,45 μm em sistema à vácuo.

A partir desta análise, somente as amostras das dispersões sólidas com melhores solubilidades foram escolhidas para as análises de espectroscopia de infravermelho, difração de raios-X e análise térmica.

4.2.2.4 Estudo da Espectroscopia na Região do Infravermelho (IV)

Os espectros de vibração na região de infravermelho das amostras de PZQ, PEG 4000, PEG 6000, misturas físicas e dispersões sólidas foram obtidos por meio de aparelho FT-IR Nicolet modelo Protégé 460. As amostras foram misturadas com KBr (brometo de potássio) em gral de quartzo e prensadas em miniprensa para obter discos translúcidos. Os espectros foram registrados na faixa de 4000 - 400 cm^{-1} de número de ondas e os picos característicos identificados e comparados.

4.2.2.5 Estudo de Difração de Raios-X

Os estudos de difração de raios-X das amostras de PZQ, PEG 4000, PEG 6000, dispersões sólidas e misturas físicas foram realizados com radiação de $\text{CuK}\alpha$ ($\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$) na faixa entre os ângulos de incidência 2θ 2° a 50°, a uma velocidade angular de 0,02° (2θ) a cada 1 segundo, utilizando o difratômetro de raios-X Siemens modelo D5005 equipado com tubo de cobre e filtro de níquel, operando com voltagem de 40 kV e corrente de 30 mA.

4.2.2.6 Estudo de Análise Térmica (DSC-TG)

Os estudos térmicos do PZQ, PEG 4000, PEG 6000, dispersões sólidas e misturas físicas foram realizados em aparelho marca Shimadzu detector DSC-50. Amostras de aproximadamente 4,5 mg foram pesadas em cadinhos de alumina, que posteriormente foram selados e submetidos à análise nas seguintes condições: taxa de aquecimento de 10 °C/min, atmosfera de gás nitrogênio na vazão de 50 mL/min e faixa de aquecimento de até 250 °C para DSC e 500 °C para TG.

4.2.3 Preparo e Caracterização da Granulação e dos Granulados

4.2.3.1 Descrição do Leito Fluidizado

O leito fluidizado utilizado foi desenvolvido no Laboratório de Física Industrial e Processos Industriais Farmacêuticos da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – USP, com auxílio financeiro da FAPESP, processo: 2005/05191-2. O equipamento e seu sistema estão esquematizados na Figura 7.

A câmara de fluidização foi constituída de uma coluna cilíndrica de diâmetro de 35,0 cm e altura de 25,0 cm, com uma base cônica com ângulo interno de 60° e altura de 35,0 cm. O ar entrava no leito por uma tela de aço inoxidável de 270 mesh com diâmetro de 9,5 cm. O ar foi fornecido por um soprador de 2 CV, cuja vazão foi controlada por um variador de frequência (CFW08, Weg, Brasil), previamente calibrado com um anemômetro de turbina (MDA 11, Minipa). A temperatura de entrada do ar no leito foi medida com um sensor tipo PT100 e controlada por um controlador digital tipo PID (HW2000, Coel Ltda.) acoplada a uma resistência elétrica em aço inoxidável (3.500 W, 220 V, Colter Ltda.). A temperatura e umidade de saída do ar de fluidização foram medidas com um termohigrômetro (MTH 1380, Minipa, Brasil).

O sistema de atomização foi acoplado à parte superior da coluna através de um dispositivo que permitia a alteração de sua posição vertical. O bico de atomização tinha diâmetro de saída de 1 mm e foi do tipo duplo fluído, recebendo ar comprimido e a dispersão sólida por entradas distintas. A vazão do ar comprimido para o bico atomizador foi controlada por um rotâmetro (0-50 L/min, Dwyer, USA) e a pressão foi ajustada por uma válvula reguladora (0-6 kgf/cm², Arc-dal Ltda.).

O sistema de atomização apresentava uma camisa de aquecimento/resfriamento por circulação de fluido térmico, a qual foi utilizada para controlar a temperatura do bico em 110 °C. A dispersão sólida (fármaco/carreador) fundida foi bombeada até o bico atomizador por uma bomba peristáltica com vazão ajustável e cabeça com camisa de aquecimento, mantida a 110 °C. Com a finalidade de manter a temperatura necessária para evitar a solidificação da dispersão sólida, a mangueira de silicone da bomba até o bico atomizador foi mantida aquecida utilizando-se uma fita térmica (Fisatom, Ltda.) e sensor tipo PT 100, conectados a um controlador digital LIGA/DESLIGA (HW 500, Coel Ltda.).

Figura 7 – Esquema do “hot melt” em leito fluidizado e seu sistema.

A tampa superior do leito, com diâmetro 35,0 cm e altura 15,0 cm, foi flangeada ao corpo da câmara principal de maneira a acomodar o filtro de mangas com tecido de poliéster (0,5 micra). O sistema de purga do filtro de manga foi

constituído de duas válvulas: uma válvula tipo globo com atuação por solenóide que se abria quando energizada para permitir a entrada de ar comprimido a 6 kgf/cm^2 , e uma válvula borboleta de 2" com atuador pneumático que se fechava quando energizada. Este sistema, quando energizado, causava o contra-fluxo de ar necessário à limpeza do filtro e devolução do pó ao processo. Os tempos de abertura (energizado) e fechamento (desenergizado) do contra-fluxo foram ajustados e controlados por um temporizador cíclico analógico (Teste, Brasil). Nos experimentos, foi ajustado o tempo de processo normal de 1 minuto e de contra-fluxo de 5 segundos.

4.2.3.2 Fluidodinâmica

Neste item apresentam-se as técnicas e os procedimentos adotados para a determinação da perda de carga e velocidade de mínima fluidização. Estas determinações foram realizadas usando alguns procedimentos usuais em estudos fluidodinâmicos (FREITAS, 1991), conforme descritos a seguir:

– Perdas de carga:

Para cada um dos tratamentos estudados foi determinada a curva de perda de carga total em função da vazão de ar. Um manômetro tipo "U" foi utilizado com uma das tomadas de pressão instalada junto à entrada de ar no leito, e a outra tomada livre para o ambiente.

Antes das medidas serem realizadas, foi obtido a fluidização. Voltou-se ao leito fixo e foram reiniciadas as medidas variando a vazão de ar na linha (que era medida por um tubo Venturi) e para cada vazão foi realizada a leitura da perda de carga no tubo em "U". Foram avaliadas as cargas de substrato de lactose SD de 250g, 375 g, 500 g, 750 g e 1000 g.

– Velocidade de mínima fluidização:

Antes de medir a velocidade de mínima fluidização, foi estabelecido a fluidização e em seguida voltou-se ao leito fixo. Só então era determinada a velocidade de mínima fluidização, através da vazão de ar medida no medidor tipo Venturi. A definição de velocidade de mínima fluidização adotada foi a mínima velocidade superficial do gás na qual a fluidização ainda existe, ou seja, pouco antes de sua terminação (desaparecimento).

4.2.3.3 Planejamento Fatorial e Processo de Granulação

As variáveis de operação estudadas foram a porcentagem de dispersão sólida em relação à massa de lactose SD (30%, 50% e 70%), proporção de PZQ:PEG 6000 na dispersão sólida (1:5, 1:10 e 1:15) e a carga de substrato lactose SD (300 g, 400 g e 500 g). Por exemplo, nas condições de 30 % de DS, 1:15 e 400 g de lactose, teve-se 120 g de DS, sendo 112,5 g de PEG 6000 e 7,5 g de PZQ.

As condições de processo para obter uma granulação adequada foram: vazão de DS – 2,94 mL/min, temperatura da fita aquecedora – 95 °C, temperatura do banho de óleo vegetal – 120 °C, pressão de atomização – 3 bar, vazão de atomização – 30 L/min. A vazão inicial do ar do soprador foi ajustada na mínima fluidização, porém com o aumento do tamanho das partículas e formação de grânulos, foi necessário também aumentar a vazão.

A Tabela 1 mostra o planejamento fatorial tipo Box-Bhenken com variáveis codificadas e seus valores reais (não codificados) para avaliar o processo de granulação de praziquantel por “hot melt” em leito fluidizado, tendo como fatores em estudo a porcentagem de dispersão sólida (DS), X1, a proporção de PZQ:PEG 6000

(PZPG), X2, e a carga de lactose SD (LAC), X3. Cada fator foi estudado em três níveis +1, 0 e -1, num total de 13 experimentos e 2 repetições.

Tabela 1 – Planejamento fatorial Box-Bhenken com variáveis codificadas e seus níveis e variáveis não codificadas.

Experimento	X1	X2	X3	DS (%)	PZPG	LAC (g)
1	-1	1	0	30	1:15	400
2	1	1	0	70	1:15	400
3	-1	-1	0	30	1:5	400
4	1	-1	0	70	1:5	400
5	-1	0	-1	30	1:10	300
6	1	0	-1	70	1:10	300
7	-1	0	1	30	1:10	500
8	1	0	1	70	1:10	500
9	0	1	-1	50	1:15	300
10	0	-1	-1	50	1:5	300
11	0	1	1	50	1:15	500
12	0	-1	1	50	1:5	500
13	0	0	0	50	1:10	400
14	0	0	0	50	1:10	400
15	0	0	0	50	1:10	400

Para realização dos experimentos de granulação, primeiramente a dispersão sólida foi obtida pelo método de fusão, aquecendo o PZQ e o PEG 6000 em chapa de aquecimento até completa fusão e homogeneização. Posteriormente, a dispersão sólida foi mantida aquecida em um banho termostático com óleo vegetal (fluido térmico) a 120 °C e transportada até o bico atomizador mantendo sua temperatura com auxílio de uma fita aquecedora (aquecimento elétrico) a 95 °C. A temperatura foi mantida no bico atomizador devido à circulação na camisa do atomizador de óleo vegetal aquecido, circulado por uma bomba de circulação de óleo. Os sistemas de bombeamento e atomização da dispersão sólida fundida fármaco/carreador foram

aquecidos e não se acionou a alimentação até todo o sistema ter sua temperatura estabilizada. A carga de substrato lactose SD foi adicionada à coluna de fluidização do leito na quantidade pré-determinada pelo planejamento fatorial e o soprador, responsável pela alimentação do ar que promove o movimento de fluidização foi acionado até atingir a vazão mínima de fluidização, medida pelo controlador na forma de frequência. A linha de ar comprimido que alimenta o atomizador teve sua pressão e vazão ajustada nas condições de 3 bar e 30 L/min respectivamente. Quando toda a linha estava aquecida, foi acionada a bomba peristáltica com a vazão de dispersão sólida de 2,94 mL/min. O processo de fluidização finalizou quando toda dispersão sólida foi esgotada. Durante os experimentos, amostras de aproximadamente 3 g foram coletadas periodicamente para análise granulométrica e da cinética, através de um dispositivo amostrador (dreno do produto). A granulação foi acompanhada visualmente através de um visor de vidro, e a umidade e as temperaturas de entrada e saída de ar do equipamento foram monitoradas com auxílio do termohigrômetro (MTH 1380, Minipa). Foram realizados 15 experimentos pelo planejamento Box-Bhenken.

4.2.3.4 Eficiência

A eficiência (E) dos experimentos foi calculada a partir da massa final do granulado somado com os granulados coletados durante o processo para a análise da cinética, em relação à massa inicial dos insumos utilizados (lactose SD, PZQ e PEG), como mostra a Equação 1.

$$E(\%) = \left(\frac{\text{massa final}(g)}{\text{massa inicial}(g)} \right) \times 100 \quad (1)$$

4.2.3.5 Granulometria

Foram usados conjuntos de tamises, previamente pesados, para caracterização das faixas de tamanho dos granulados, e as malhas de abertura utilizadas foram: 53, 106, 125, 150, 212, 250, 300, 355, 425, 500, 600, 710, 850, 1000, 1180, 1400, 1700 e 2000 μm . Para análise da lactose SD foram utilizadas as malhas: 38, 45, 53, 63, 75, 90, 106, 125, 150, 180, 212 e 250 μm .

O conjunto de tamises foi submetido à agitação no agitador de peneiras magnético para análise granulométrica Bertel modelo 01/02 por 5 minutos, na vibração 5 e com 3 g de grânulos finais dos experimentos. A massa dos grânulos de cada faixa de tamanho foi obtida subtraindo-se a massa do tamis contendo grânulos da massa do tamis vazio.

A partir das faixas de tamanhos dos granulados obtidos foram determinadas as porcentagens de distribuição granulométrica e de distribuição granulométrica cumulada, através das quais se calculou a D_{50} , que é o diâmetro médio apresentado pelo granulado.

4.2.3.6 Cinética

A cinética de granulação foi acompanhada durante os experimentos, de maneira a fornecer dados sobre o crescimento dos grânulos e verificar o tempo de duração do processo para se obter um determinado tamanho médio. Durante os experimentos, amostras de aproximadamente 3 g foram coletadas e a cinética foi obtida através da construção de um gráfico relacionando o tempo das coletas com o diâmetro médio dos grânulos (D_{50}), obtido pela análise de granulometria.

4.2.3.7 Análises da Densidade Aparente e da Densidade Compactada

Em uma proveta de 10 mL, previamente pesada, foi adicionada a amostra até 10 mL e pesada novamente. A análise foi realizada em triplicata. A densidade aparente (DA) é constituída da razão da massa de amostra adicionada e o seu respectivo volume ocupado, como indica a Equação 2.

$$DA(g / mL) = \frac{\text{massa amostra}(g)}{\text{volume aparente}(mL)} \quad (2)$$

A mesma proveta foi acoplada a um sistema de agitação de peneiras (Bertel) para compactação mecânica, sendo submetida à vibração nível 3 por 1,5 minutos e à vibração nível 1 por mais 1,5 minutos. A análise foi realizada em triplicata. E a relação entre a massa da amostra adicionada inicialmente à proveta e o volume ocupado pela mesma após a compactação constitui-se a densidade compactada (DC), como indica a Equação 3.

$$DC(g / mL) = \frac{\text{massa amostra}(g)}{\text{volume compactado}(mL)} \quad (3)$$

4.2.3.8 Determinação do Fator de Hausner e do Índice de Carr

O fator de Hausner (FH) e o índice de compressibilidade ou índice de Carr (IC) foram determinados a partir dos valores de densidade aparente e densidade compactada. Sendo o FH o quociente da razão entre a densidade compactada e a densidade aparente, como mostra a Equação 4.

$$FH = \frac{DC}{DA} \quad (4)$$

O IC foi determinado segundo a Equação 5.

$$IC(\%) = \left(\frac{DC - DA}{DC} \right) \times 100 \quad (5)$$

4.2.3.9 Análise do Ângulo de Repouso

Para avaliação do ângulo de repouso (AR) foi utilizado um sistema com funil de altura fixa em relação a uma base como suporte de diâmetro de 5,1 cm. Foram colocados 10 g de amostra no funil e a altura do cone formado pelos grânulos foi medida. A análise foi realizada em triplicata e o ângulo foi calculado segundo as Equações 6 e 7.

$$\tan(\alpha) = \frac{\text{altura do cone (cm)}}{\text{raio da base (cm)}} \quad (6)$$

$$AR = \tan^{-1}(\text{inversa}) = \alpha \quad (7)$$

4.2.3.10 Doseamento do PZQ do Granulado

Foi dissolvida quantidade suficiente de grânulos para obter quantidade teórica de 0,05 g de PZQ (50 mg) em 100 mL de solução água:etanol (1:1). As amostras foram mantidas em ultra-som (Ultrasonic Cleaner Unique modelo USC 1400) por 45 minutos, filtradas em papel de filtro e analisadas por espectrofotometria na região de UV a 262 nm. A análise foi realizada em triplicata e o doseamento do PZQ calculado como mg de PZQ por g de grânulos.

4.2.3.11 Análise Estatística

O software Statistica versão 7 (StatSoft, Inc., 2004) foi utilizado para a análise estatística. A análise estatística foi realizada nas variáveis utilizadas no planejamento tipo Box-Bhenken durante os experimentos de granulação (DS, PZPG e LAC) em relação aos resultados de caracterização destes grânulos (eficiência, granulometria, DA, DC, FH, IC, AR e doseamento). Esta análise estatística tem o

objetivo de escolher as melhores condições operacionais do equipamento e os experimentos para outras análises de caracterização.

Os valores decodificados dos níveis de cada fator são mostrados na Tabela 2. Os níveis baixo, médio e alto estão representados como -1, 0 e +1, respectivamente. A análise estatística foi realizada considerando os 3 fatores em estudo (DS, PZPG e LAC), seus termos quadráticos (DS^2 , $PZPG^2$ e LAC^2) e as interações dois a dois (DS X PZPG, DS X LAC e PZPG X LAC).

Tabela 2 – Fatores estudados no planejamento fatorial Box-Benken e seus níveis.

Fatores	Níveis		
	+1	0	-1
Quantidade de dispersão sólida (%)	70	50	30
Proporção PZQ:PEG	1:15	1:10	1:5
Carga lactose SD (g)	500	400	300

A partir desta análise, somente as amostras dos granulados com melhores características foram escolhidas para as análises de MEV, espectroscopia de infravermelho, difração de raios-X, análise térmica e perfil de dissolução.

4.2.3.12 Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV) do Granulado

Os grânulos escolhidos da análise do planejamento Box-Behnken passaram por um revestimento de ouro no aparelho Bal-tec SCD-050 Sputter Coater e suas imagens foram obtidas em microscópio eletrônico de varredura – Jeol modelo JSM-5200 Scanning Microscope, nos aumentos de 100x e 500x. A lactose SD também foi revestida e analisada nos aumentos de 75x e 350x.

4.2.3.13 Estudo da Espectroscopia na Região do Infravermelho (IV) do Granulado

Os espectros de vibração na região de infravermelho dos grânulos selecionados e da lactose SD foram obtidos por meio de aparelho Perkin Elmer modelo Spectrum RX 1 FT-IR. As amostras foram misturadas com KBr (brometo de potássio) em gral de quartzo e prensadas para obter discos translúcidos. Os espectros foram registrados na faixa de $4000 - 400 \text{ cm}^{-1}$ de número de ondas e os picos característicos identificados e comparados.

4.2.3.14 Estudo de Difração de Raios-X do Granulado

Os estudos de difração de raios-X dos grânulos selecionados e da lactose SD foram realizados com radiação de $\text{CuK}\alpha$ ($\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$) na faixa entre os ângulos de incidência 2θ 2° a 50° , a uma velocidade angular de $0,02^\circ$ (2θ) a cada 1 segundo, utilizando o difratômetro de raios-X Siemens modelo D5005 equipado com tubo de cobre e filtro de níquel, operando com voltagem de 40 kV e corrente de 30 mA.

4.2.3.15 Estudo de Análise Térmica (DSC-TG) do Granulado

Os estudos térmicos dos grânulos selecionados e da lactose SD foram realizados em aparelho TGA Q 600 SDT de registro simultâneo. Amostras foram pesadas entre 7 e 8,5 mg em cadinhos de alumina, que posteriormente foram selados e submetidos à análise nas seguintes condições: taxa de aquecimento de $10 \text{ }^\circ\text{C}/\text{min}$, atmosfera de gás nitrogênio na vazão de $100 \text{ mL}/\text{min}$ (valor fixo do aparelho) e faixa de aquecimento de até $500 \text{ }^\circ\text{C}$ ($400 \text{ }^\circ\text{C}$ para lactose SD) tanto para DSC como para TG.

4.2.3.16 Perfil de Dissolução do PZQ do Granulado

O perfil de dissolução do praziquantel foi realizado baseando-se na metodologia de dissolução do PZQ em comprimidos da USP 30 (2007).

Quantidade suficiente de grânulos foi colocada em cápsulas de gelatina dura e incolor para obter 120 mg de PZQ. O meio de dissolução utilizado foi 900 mL de HCl 0,1 N com 2 mg de LSS/mL a $37\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 0,5\text{ }^{\circ}\text{C}$ e o aparato utilizado foi tipo cesta com velocidade de agitação de 50 rpm em dissolutor Nova Ética modelo 299/6.

A duração do teste foi de 60 minutos e alíquotas de 5 mL foram retiradas nos tempos 5, 10, 20, 30, 45 e 60 minutos, e cada alíquota retirada foi repostada posteriormente com o meio de dissolução. As alíquotas retiradas foram filtradas em papel de filtro qualitativo e quantificadas por espectrofotometria na região de UV em 262 nm. O experimento foi realizado em quadruplicata e com o praziquantel puro para a comparação. Segundo USP 30 (2007), no mínimo 75% da quantidade declarada de PZQ deve dissolver em 60 minutos.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

O PZQ foi utilizado como fármaco modelo devido a sua baixa solubilidade aquosa, o que limita sua biodisponibilidade, além de ser um fármaco de primeira escolha no tratamento da esquistossomose. Os carreadores PEG 4000, PEG 6000 e Gelucire[®] 50/13 foram escolhidos por serem adequados para método de fusão, por sua reduzida toxicidade, solubilidade em diversos solventes e baixo ponto de fusão.

A dispersão sólida é utilizada como uma das principais alternativas para aumentar a solubilidade de fármacos, além de impedir a agregação de partículas, aumentar sua molhabilidade e ter uma formulação simples. Existem muitos estudos visando diminuir problemas das dispersões sólidas, como a dificuldade de ser incorporada em uma forma farmacêutica adequada, método de preparação em larga escala, reprodutibilidade de suas propriedades e estabilidade físico-química.

O processo de “hot melt” em leito fluidizado a partir de uma granulação ou revestimento tenta superar as desvantagens das dispersões sólidas, melhorando a solubilidade de fármacos sem a necessidade de uso de solventes, e sendo um método mais prático, pois é possível pular etapas para obter as formas farmacêuticas.

A caracterização do fármaco, carreador e dispersões sólidas é de fundamental importância para fornecer informações que serão empregadas para o revestimento ou granulação em “hot melt” como as propriedades físico-químicas dos materiais e possíveis variáveis no processo.

Com o preparo e caracterização das dispersões sólidas e misturas físicas, escolheu-se o melhor carreador e proporção para a granulação por “hot-melt” em leito fluidizado.

O estudo das variáveis do processo de granulação e os testes de caracterização destes grânulos indicam as melhores condições experimentais e a qualidade do granulado obtido. A partir deste granulado podem ser obtidas formas farmacêuticas, com a compressão em comprimidos ou enchimento de cápsulas.

5.1 Caracterização da Metodologia Analítica

5.1.1 Espectro de Absorção do Praziquantel

A Figura 8 mostra o espectro de absorção UV-visível da varredura das soluções de PZQ em água, água:etanol (1:1) e HCl 0,1 N com 2 mg de LSS/mL.

O melhor comprimento de onda (máxima absorção) no espectro de varredura ocorre nas três soluções em 262 nm, o que está de acordo com o resultado preconizado nas literaturas básicas e em artigos do praziquantel (TORRE; TORRADO; TORRADO, 1999; USP 30, 2007)

Os resultados encontrados na análise de influência dos excipientes no comprimento de onda de absorção do PZQ (Figura 9) mostram que o PEG 4000, o PEG 6000 e a lactose não interferem significativamente no comprimento de onda de interesse para este fármaco (262 nm). Porém com o carreador Gelucire[®] 50/13 ocorreu uma forte interferência neste comprimento de onda, sendo necessário adequar a metodologia para quantificação do PZQ.

Figura 8 – Espectro de absorção UV-VIS do PZQ em água, água:etanol (1:1) e HCl 0,1 N com LSS. A seta indica o comprimento de onda de melhor absorção do PZQ (262 nm).

Figura 9 – Espectro de absorção UV-VIS de soluções aquosas de PEG 4000, PEG 6000, lactose SD e Gelucire® 50/13. A seta indica a localização do melhor comprimento de onda do PZQ (262 nm).

5.1.2 Curva Analítica do Praziquantel

As curvas analíticas em água, água:etanol (1:1) e HCl 0,1 N com 2 mg de LSS/mL foram obtidas de solução estoque de 5 mg/mL de PZQ em etanol para a quantificação das análises de solubilidade, doseamento e perfil de dissolução, respectivamente. Estes solventes foram escolhidos para estas análises, pois a leitura do teste poderia ser direta, sem a necessidade de interferência ou diluição em outro solvente.

A Figura 10 mostra a curva analítica do PZQ em água. A análise foi realizada em duplicata e os valores apresentados na Tabela 3 são a média das duas determinações. A partir da regressão linear da reta obteve-se o coeficiente de correlação linear de 0,9996 e a equação da reta ($y = 1,0431x + 0,014$), no qual x é a concentração de PZQ em mg/mL e y a absorvância no comprimento de onda de 262 nm.

A Figura 11 mostra a curva analítica do PZQ em água:etanol (1:1). A análise foi realizada em duplicata e os valores apresentados na Tabela 4 são a média das duas determinações. A partir da regressão linear da reta obtém-se o coeficiente de correlação linear de 0,9996 e a equação da reta ($y = 1,1007x - 0,0007$), no qual x é a concentração de PZQ em mg/mL e y a absorvância no comprimento de onda de 262 nm.

A Figura 12 mostra a curva analítica do PZQ em HCl 0,1 N com 2 mg de LSS/mL. A análise foi realizada em duplicata e os valores apresentados na Tabela 5 são a média das duas determinações. A partir da regressão linear da reta obtém-se o coeficiente de correlação linear de 0,9995 e a equação da reta ($y = 1,0907x +$

0,0083), no qual x é a concentração de PZQ em mg/mL e y a absorvância no comprimento de onda de 262 nm.

Tabela 3 – Médias utilizadas para obter a curva analítica do PZQ em água para análise de solubilidade.

Padrões (mg/mL)	Absorvância
0,05	0,061 ± 0,0000
0,1	0,1175 ± 0,0007
0,2	0,223 ± 0,0014
0,4	0,436 ± 0,0014
0,5	0,5435 ± 0,0007
0,8	0,8415 ± 0,0007

Figura 10 – Curva analítica do PZQ em água para análise de solubilidade.

Tabela 4 – Médias utilizadas para obter a curva analítica do PZQ em água:etanol (1:1) para análise de doseamento.

Padrões (mg/mL)	Absorvância
0,05	0,0485 ± 0,0021
0,1	0,1085 ± 0,0007
0,2	0,224 ± 0,0028
0,4	0,444 ± 0,0028
0,6	0,666 ± 0,0014
0,7	0,761 ± 0,0000

Figura 11 – Curva analítica do PZQ em água:etanol (1:1) para análise de doseamento.

Tabela 5 – Médias utilizadas para obter a curva analítica do PZQ em HCl 0,1 N com 2 mg de LSS/mL para análise do perfil de dissolução.

Padrões (mg/mL)	Absorvância
0,05	0,0575 ± 0,0007
0,1	0,1185 ± 0,0007
0,3	0,338 ± 0,0000
0,4	0,4505 ± 0,0007
0,5	0,5575 ± 0,0007
0,6	0,6545 ± 0,0007

Figura 12 – Curva analítica do PZQ em HCl 0,1 N com 2 mg de LSS/mL para análise do perfil de dissolução.

5.2 Caracterização das Dispersões Sólidas

5.2.1 Teste de Solubilidade

O estudo da solubilidade do PZQ em água é importante para avaliar e comparar a influência dos carreadores e do processo no aumento da solubilidade. A análise foi realizada com as dispersões sólidas, misturas físicas e o praziquantel puro. Comparam-se os resultados entre misturas físicas e dispersões sólidas, pois é possível dizer se o processo para obter as dispersões influenciou no aumento da solubilidade. Também se compara os resultados com o PZQ puro para saber o quanto a solubilidade aumentou com a utilização de carreadores e da dispersão sólida. A Tabela 6 apresenta a média das duplicatas de solubilidade das amostras em PEG 4000 e PEG 6000. De acordo com as referências, a solubilidade aquosa do PZQ é de 0,04 g/100 mL, ou seja, 0,4 mg/mL (THE MERCK INDEX, 1989; TORRE; TORRADO; TORRADO, 1999), e uma solubilidade semelhante foi obtida para o PZQ puro estudado.

Tabela 6 – Média da concentração de PZQ nas MF, DS e PZQ puro.

Amostra PZQ:Carreador	Concentração de PZQ em PEG 4000 (mg/mL)	Concentração de PZQ em PEG 6000 (mg/mL)
PZQ 1:0	0,370 ± 0,0058	0,367 ± 0,0183
MF 2:1	0,335 ± 0,0129	0,330 ± 0,0129
DS 2:1	0,580 ± 0,0061	0,432 ± 0,0271
MF 1:1	0,429 ± 0,0569	0,346 ± 0,0136
DS 1:1	0,487 ± 0,0156	0,442 ± 0,0014
MF 1:2	0,372 ± 0,0149	0,322 ± 0,0041
DS 1:2	0,454 ± 0,0122	0,451 ± 0,0054
MF 1:5	0,365 ± 0,0034	0,397 ± 0,0088
DS 1:5	0,543 ± 0,0366	0,627 ± 0,0183
MF 1:10	0,399 ± 0,0319	0,411 ± 0,0142
DS 1:10	0,615 ± 0,0122	0,795 ± 0,0068

As amostras de PEG 4000 não mostraram uma correlação entre o aumento da solubilidade do PZQ e o aumento da proporção do PEG 4000, como mostra a Figura 13. A solubilidade das misturas físicas é semelhante à solubilidade do PZQ puro e na análise estatística para comparação de pares (teste-t) não existem diferenças significativas entre as misturas físicas e o PZQ puro. Nas dispersões sólidas de PEG 4000, a solubilidade aumentou em relação ao PZQ puro em 1,57; 1,32; 1,23; 1,47 e 1,66 vezes nas respectivas proporções 2:1; 1:1; 1:2; 1:5 e 1:10 e o teste-t indicou 1% de significância para proporção 2:1 e 5% para proporção 1:10, ou seja, existem diferenças significantes entre a solubilidade do PZQ nas dispersões e o PZQ puro. Para estas mesmas proporções, o aumento da solubilidade das dispersões sólidas em relação às misturas físicas foi de 1,73; 1,14; 1,22; 1,49 e 1,54 vezes, sem diferenças significantes no teste-t.

Figura 13 – Comparação entre concentrações obtidas em MF e DS de PZQ em amostras com PEG 4000.

Os resultados das amostras de PEG 6000 (Figura 14) mostram que a solubilidade do PZQ aumentou com o aumento da proporção de PEG 6000 nas dispersões sólidas. Nas misturas físicas de PEG 6000 o valor da solubilidade aumentou pouco e reduziu em três proporções, apesar de que este fato pode ser

explicado pelo erro inerente ao método, pois na análise estatística para comparação de pares (teste-t) não existem diferenças significativas entre as misturas físicas e o PZQ puro. Nas dispersões sólidas de PEG 6000, a solubilidade aumentou em relação ao PZQ puro em 1,18; 1,21; 1,23; 1,71 e 2,17 vezes nas respectivas proporções 2:1; 1:1; 1:2; 1:5 e 1:10 e o teste-t indicou 1% de significância para proporção 1:10 e 5% para as outras proporções com exceção da 2:1, que não possui diferença significativa em relação ao PZQ puro. Para estas mesmas proporções, o aumento da solubilidade das dispersões sólidas relacionadas com as misturas físicas foi de 1,31; 1,28; 1,40; 1,58 e 1,93 vezes, com diferenças significantes no teste-t para proporções 1:2 e 1:10 com 1% de significância e 1:5 com 5% de significância.

Figura 14 – Comparação entre concentrações obtidas em MF e DS de PZQ em amostras com PEG 6000.

A Figura 15 compara os resultados das dispersões sólidas em PEG 4000 e PEG 6000. O maior aumento na solubilidade do PZQ ocorreu na dispersão sólida de PEG 6000 na proporção 1:10. Nas dispersões de PEG 4000, o maior valor é também na proporção 1:10, porém a proporção 2:1 apresentou um aumento significativo e não esperado. A maior concentração de PZQ obtida foi de 0,8 mg/mL.

Figura 15 – Comparação entre concentrações obtidas em DS de PZQ em amostras com PEG 4000 e PEG 6000.

Com estes dados é possível verificar a influência do processo de fusão e da proporção do carreador na formulação. Este aumento de solubilidade do fármaco pode gerar um possível aumento na taxa de dissolução do PZQ e consequentemente aumentar a sua biodisponibilidade.

Nas amostras de mistura física e dispersão sólida em Gelucire® 50/13 houve dificuldade em adequar a metodologia desta análise. Os resultados não foram satisfatórios, pois o Gelucire® interferiu na leitura do PZQ no espectrofotômetro, mesmo utilizando um branco adequado e diluições. Possivelmente tanto o Gelucire® como o PZQ das amostras ficaram retidos na membrana de 0,45 μm . Especialistas da Gattefossé Co. sugerem esta filtração somente com filtro de 2 μm (informação verbal) ¹.

Bons resultados foram obtidos com o PEG 6000, assim, este foi o carreador/aglutinante escolhido para as próximas etapas deste trabalho.

¹ Informação fornecida por Delphine Marchaud no Seminário Técnico de Aplicação de Compostos Líquidos em Formulações Farmacêuticas – Formas Orais, Tópicas e Retais, Gattefossé SAS, em 2008.

Somente as amostras de dispersão sólida e mistura física de PEG 4000 e PEG 6000 de proporção 2:1 e 1:10 foram escolhidas para as análises de espectroscopia de infravermelho, DSC/TGA e difração por raios-X. O critério de escolha foi a análise de solubilidade.

5.2.2 Estudo da Espectroscopia na Região do Infravermelho (IV)

A espectroscopia de vibração no infravermelho é uma técnica muito utilizada para a identificação de grupos funcionais de uma molécula. A radiação infravermelha em frequência adequada converte-se, quando absorvida por uma molécula, em energia de vibração molecular gerada pelos grupos funcionais. Esta energia de vibração pode ser registrada na forma de bandas de vibração-rotação em um espectro. As vibrações moleculares podem ser do tipo deformação axial (estiramentos) ou deformação angular (desdobramentos). A vibração de deformação axial é um movimento rítmico ao longo do eixo de ligação, que faz com que a distância interatômica aumente e diminua alternativamente, ou seja, um movimento de encurtamento e alongamento em torno do eixo da ligação. As vibrações de deformação angular correspondem às variações ritmadas de ligações que têm um átomo em comum ou aos movimentos de um grupo de átomos em relação ao resto da molécula sem que as posições relativas dos átomos do grupo se alterem, envolvem alteração dos ângulos de ligação da molécula (SILVERSTEIN; WEBSTER, 2000).

Deve-se ter muito cuidado com as interações químicas entre fármaco e carreador, pois podem modificar a cinética de liberação do fármaco e sua biodisponibilidade, porém em alguns casos apresentam vantagens para a

formulação como o aumento da estabilidade e solubilidade do fármaco. Desta forma, é necessário um estudo detalhado das interações.

Utilizando a técnica de espectroscopia de infravermelho é possível observar mudanças nos grupos funcionais do PZQ e carreadores, e avaliar possíveis interações químicas, além da integridade do PZQ.

A Figura 16 apresenta o espectro de vibração do PZQ, no qual é observada uma série de bandas características de acordo com seus grupos funcionais, observados na fórmula estrutural do PZQ (Figura 1). Em 2929 e 2852 cm^{-1} ocorrem respectivamente bandas referentes às vibrações de deformação axial assimétrica de intensidade forte e simétrica de intensidade média de C-H de estrutura cíclica. Em 1650 e 1629 cm^{-1} aparecem duas bandas acopladas referentes às duas amidas do PZQ (PASSERINI et al., 2006), sendo em 1650 cm^{-1} referente à amida hexocíclica; esta vibração do estiramento de C=O (carbonila das amidas terciárias) é conhecida também como banda de amida I. Em 1496 e 1445 cm^{-1} ocorrem deformações axiais C-C do anel aromático acopladas pela deformação angular simétrica do plano C-H de estrutura cíclica em 1420 cm^{-1} . Outras bandas características ocorrem entre 1350 e 1000 cm^{-1} referentes às deformações axial de C-N, angular simétrica e assimétrica fora do plano de C-H e angular no plano aromático. Entre 3100 e 3000 cm^{-1} ocorre deformação axial de C-H do anel e na região de menor frequência ocorre uma banda em 764 cm^{-1} da deformação angular fora do plano de C-H do anel, importante para caracterizar anel aromático. Além disto, a ausência de uma banda específica na região entre 3700 e 3300 cm^{-1} e a presença de significantes diferenças na região abaixo de 1500 cm^{-1} confirma a forma racêmica do PZQ ((±)-praziquantel) em relação ao enantiômero (-)-praziquantel (LIU et al., 2004; PASSERINI et al., 2006).

Figura 16 – Espectro do PZQ no infravermelho.

Para entender melhor as possíveis interações entre fármaco e carreador, foi preciso analisar o espectro de FTIR do PEG. A Figura 17 apresenta a fórmula estrutural do PEG e as Figuras 18 e 19 mostram os espectros do PEG 4000 e PEG 6000 respectivamente. Os espectros possuem as mesmas deformações, porém com intensidades ou transmitâncias diferentes. Em 2945 e 2885 cm^{-1} ocorrem respectivamente as bandas referentes às vibrações de deformação axial assimétrica e simétrica de C-H de estrutura alifática. Em 1468 cm^{-1} ocorre a deformação angular simétrica do plano C-H alifático e entre 1420 e 1330 cm^{-1} ocorre um acoplamento entre deformação angular no plano O-H e deformação angular simétrica fora do plano C-H alifático. Outras bandas de intensidade forte ocorrem no acoplamento entre 1147 e 1060 cm^{-1} das deformações axial assimétrica C-O-C de éter e axial assimétrica C-C-O de álcool primário.

Entre $3700\text{--}3200\text{ cm}^{-1}$ ocorrem bandas de deformação axial O-H terminais na cadeia associados com as ligações de hidrogênio e a presença de água. Se o OH está livre, a banda é mais aguda e ocorre por volta de 3600 cm^{-1} e quando o OH está sofrendo alguma ligação intramolecular ou intermolecular, a banda é mais larga e ocorre por volta de 3400 cm^{-1} .

As Figuras de 20 a 27 mostram os espectros de vibração no infravermelho das misturas físicas e das dispersões sólidas nas proporções 2:1 e 1:10.

Figura 17 – Fórmula estrutural do PEG.

Figura 18 – Espectro do PEG 4000 no infravermelho.

Figura 19 – Espectro do PEG 6000 no infravermelho.

Figura 20 – Espectro da MF 2:1 PZQ:PEG 4000 no infravermelho.

Figura 21 – Espectro da DS 2:1 PZQ:PEG 4000 no infravermelho.

Figura 22 – Espectro da MF 1:10 PZQ:PEG 4000 no infravermelho.

Figura 23 – Espectro da DS 1:10 PZQ:PEG 4000 no infravermelho.

Figura 24 – Espectro da MF 2:1 PZQ:PEG 6000 no infravermelho.

Figura 25 – Espectro da DS 2:1 PZQ:PEG 6000 no infravermelho.

Figura 26 – Espectro da MF 1:10 PZQ:PEG 6000 no infravermelho.

Figura 27 – Espectro da DS 1:10 PZQ:PEG 6000 no infravermelho.

Através da comparação entre os espectros de vibração no infravermelho da mistura física e da dispersão sólida do PZQ e PEGs é observada a permanência dos principais grupos funcionais, indício das integridades físicas e químicas do PZQ e PEG.

A presença de interações pode causar alterações nas bandas como seu alargamento e possíveis deslocamentos. Podem ocorrer interações entre o PZQ e o PEG, como a formação de ligação com forças de Van der Waals e as estruturas químicas do PZQ e PEG sugerem que uma possível interação seria a ligação de hidrogênio entre o grupo hidroxila do polímero e a carbonila do PZQ (PASSERINI et al., 2006).

Nas Tabelas 7 e 8 estão relacionadas algumas bandas importantes do PZQ e seus valores nas MFs e DSs. Todas as misturas físicas e dispersões sólidas apresentam alteração na intensidade das bandas, pois a quantidade ou proporções

de PZQ e PEG variam em cada amostra. Desta forma, as amostras 2:1 possuem um espectro com bandas que provêm do PZQ com mais intensidade do que as bandas do PEG. As misturas físicas apresentam pouco deslocamento, diferente das dispersões sólidas que além de apresentarem deslocamentos, tiveram uma maior intensidade comparada às misturas físicas e alterações nos formatos das bandas.

Tabela 7 – Valores das bandas (cm^{-1}) do espectro de infravermelho do PZQ, MF e DS em PEG 4000.

PZQ	MF 2:1	DS 2:1	MF 1:10	DS 1:10
3063	3063	3048	–	–
3003	3002	3009	–	–
2929	2928	2926	–	–
2852	2855	2859	–	–
1650	1650	1642	1650	1645
1629	1628	–	1627	–
1445	1447	1443	–	–
1420	1420	1423	1418	1419
764	764	757	766	758

Tabela 8 – Valores das bandas (cm^{-1}) do espectro de infravermelho do PZQ, MF e DS em PEG 6000.

PZQ	MF 2:1	DS 2:1	MF 1:10	DS 1:10
3063	3063	3051	–	–
3003	3003	3009	–	–
2929	2928	2927	–	–
2852	2853	2859	–	–
1650	1650	1644	1650	1644
1629	1628	–	1627	–
1445	1447	1443	–	–
1420	1420	1423	1419	1419
764	764	758	766	758

5.2.3 Estudo de Difração de Raios-X

Na difração de raios-X, a incidência dos raios-X sobre um átomo provoca o espalhamento de radiação em todas as direções e a interferência construtiva desta radiação caracteriza a difração.

No caso de um cristal, a sequência ordenada e periódica de átomos pode ser caracterizada como um conjunto de planos, os quais são denominados planos cristalográficos. O espalhamento coerente dos raios-X por um conjunto de planos cristalinos ocorre em um ângulo bem definido. A partir da análise do feixe difratado é possível obter informações sobre o arranjo atômico do cristal, simetria, distância interatômica e orientação do cristal.

A medida consiste na incidência de radiação e na varredura angular da amostra sobre o eixo do círculo difratométrico. O detector de raios-X é disposto de tal forma que se θ é o ângulo entre o feixe incidente de raios-X e a superfície da amostra, 2θ é a posição angular do detector. As intensidades medidas em função da varredura angular são registradas em gráficos denominados difratogramas. No difratograma, a ocorrência de difração é visualizada na forma de picos de reflexões.

A difração de raios-X é uma técnica que permite estudar a influência dos carreadores e do processo de dispersão sólida em relação às características físico-químicas (TORRE; TORRADO; TORRADO, 1999). No estudo das dispersões sólidas com função de aumentar a solubilidade de um fármaco, a análise de difração de raios-X é utilizada para avaliar qualquer alteração na cristalinidade, além de identificar polimorfismo em alguns fármacos. A cristalinidade de um fármaco está relacionada com a sua solubilidade, ou seja, quanto mais amorfo, maior a solubilidade e consequentemente a taxa de dissolução.

Sólidos amorfos têm propriedades muito diferentes das observadas nas respectivas formas cristalinas de uma dada substância. Os cristais, por exemplo, apresentam ponto de fusão (resultado da quebra do retículo), ao passo que a forma amorfa não o apresenta, uma vez que não existe retículo cristalino (AULTON, 2005).

O PZQ é um fármaco que se apresenta na forma cristalina. As diferenças entre os difratogramas do enantiômero de PZQ e a forma racêmica são significantes tanto em relação ao ângulo de difração como na intensidade dos picos. O (-)-PZQ possui picos agudos e de altas intensidades e o ($\pm$)-PZQ possui picos de menores intensidades e mais largos, como estudado por Liu et al. (2004) e Passerini et al. (2006). De acordo com o difratograma obtido, o PZQ analisado está na forma racêmica.

Os principais picos de reflexões do PEG são bem característicos em aproximadamente 2θ - 19° e 23° , além de alguns outros picos de menores intensidades (CORRIGAN; HEALY; CORRIGAN, 2002; LIN; CHAM, 1995; MARTÍNEZ-OHÁRRIZ et al., 1999; PERISSUTTI et al., 2003).

As análises dos difratogramas das Figuras de 28 a 31 mostram que ocorreu mudança no estado cristalino do PZQ, formando material amorfo tanto nas misturas físicas quanto nas dispersões sólidas. A ausência ou mudança na intensidade de alguns picos das misturas físicas se deve ao uso do PEG como carreador. Estas alterações nos picos são mais significativas nas dispersões sólidas, confirmando que o processo para obter dispersões aumenta a forma amorfa do fármaco. A proporção de fármaco-carreador também interfere na intensidade dos picos. Todas as amostras apresentam os picos de reflexões característicos do PEG, porém as amostras de concentração menor de PEG (2:1) apresentam estes picos em menor intensidade. A cristalinidade do PZQ também é ainda detectada em alguns picos, e

em concentrações menores de PZQ, ocorre uma redução nos picos devido à diluição do fármaco no carreador. Porém, como citado anteriormente e de acordo com os difratogramas, as dispersões sólidas possuem mais alterações nos picos do que as misturas físicas, ou seja, elas possuem menor intensidade, comprovando a eficácia do método de dispersão sólida para aumentar a porção amorfa do fármaco.

Figura 28 – Difratograma comparando PEG 4000, PZQ e as amostras de MF e DS na proporção 2:1 PZQ:PEG 4000.

Figura 29 – Difratoograma comparando PEG 4000, PZQ e as amostras de MF e DS na proporção 1:10 PZQ:PEG 4000.

Figura 30 – Difratoograma comparando PEG 6000, PZQ e as amostras de MF e DS na proporção 2:1 PZQ:PEG 6000.

Figura 31 – Difrátograma comparando PEG 6000, PZQ e as amostras de MF e DS na proporção 1:10 PZQ:PEG 6000.

5.2.4 Estudo de Análise Térmica (DSC-TG)

As análises térmicas englobam um grupo de técnicas na qual uma propriedade de uma substância é monitorada em função da temperatura ou do tempo, enquanto a temperatura da substância é programada em uma atmosfera específica. A termogravimetria (TG) e a calorimetria exploratória diferencial (DSC) são técnicas termoanalíticas. A técnica de DSC mede a diferença da taxa de fluxo de calor (energia fornecida) a uma substância e a um material de referência, termicamente inerte, em função da temperatura e/ou do tempo, enquanto a substância e o material são submetidos a um programa de temperatura. Se a amostra liberar energia, terá entalpia exotérmica e se a amostra absorver energia, então terá uma entalpia endotérmica. A termogravimetria é uma técnica na qual a variação da massa de uma amostra é medida em função da temperatura e/ou do

tempo, enquanto a substância é submetida a um programa de temperatura. Estas técnicas termoanalíticas são utilizadas para determinar comportamento de fusão, grau de pureza, polimorfismo, degradação e incompatibilidades ou interações. (BERNAL et al., 2002; HAINES; READING; WILBURN, 1998; HEMMINGER; SAGE, 1998).

As Figuras de 32 a 35 mostram a caracterização das dispersões sólidas e misturas físicas comparados com o PZQ e PEG 4000 ou PEG 6000 por DSC.

Figura 32 – Curva DSC comparando PEG 4000, PZQ e as amostras de MF e DS na proporção 2:1 PZQ:PEG 4000.

Figura 33 – Curva DSC comparando PEG 4000, PZQ e as amostras de MF e DS na proporção 1:10 PZQ:PEG 4000.

Figura 34 – Curva DSC comparando PEG 6000, PZQ e as amostras de MF e DS na proporção 2:1 PZQ:PEG 6000.

Figura 35 – Curva DSC comparando PEG 6000, PZQ e as amostras de MF e DS na proporção 1:10 PZQ:PEG 6000.

Na curva de DSC, o PZQ (com massa inicial de 4,1 mg) apresenta pico endotérmico agudo a 137,94 °C, temperatura que corresponde ao seu ponto de fusão que está entre 136-140 °C indicada pela Farmacopéia Brasileira (1996) e ao ponto de fusão da mistura racêmica de PZQ. Liu et al. (2004), estudaram o comportamento térmico de diferentes misturas de enantiômeros de PZQ e caracterizaram os picos como agudos, obtendo picos endotérmicos a 136,2 °C para (±)-PZQ e a 110,6 °C para (-)-PZQ. O pico endotérmico do PZQ também apresenta a entalpia de fusão de -96,39 J/g, valor próximo ao obtido por outros autores (LIU et al., 2004; PASSERINI, 2006; TORRE; TORRADO; TORRADO, 1999).

O PEG 4000 (com massa inicial de 4,5 mg) apresenta pico endotérmico e entalpia respectivamente a 60,92 °C e -196,21 J/g e o PEG 6000 (com massa inicial de 4,5 mg) a 62,43 °C e -222,14 J/g.

A Tabela 9 mostra massa inicial, temperatura de cada pico endotérmico e entalpia das amostras de mistura física e dispersão sólida. Todas as amostras sofreram um deslocamento no valor da temperatura do ponto de fusão do PZQ, e um ligeiro deslocamento nas temperaturas de PEG, principalmente nas dispersões sólidas. Um novo pico endotérmico surgiu nas dispersões de proporção 2:1 tanto em PEG 4000 quanto em PEG 6000 e não foi possível observar o pico endotérmico de PZQ na proporção 1:10 em PEG 4000 e PEG 6000.

Tabela 9 – Valores da massa inicial, do pico endotérmico e entalpia das DS e MF.

Amostra	Massa (mg)	Temperatura (°C)	Entalpia (J/g)
MF 2:1 PEG 4000	4,4	60,13 e 134,29	-73,67 e -50,97
DS 2:1 PEG 4000	4,9	57,49; 105,58 e 131,88	-62,67; -24,94 e -20,73
MF 1:10 PEG 4000	4,4	61,47	-199,30
DS 1:10 PEG 4000	4,4	59,61	-198,49
MF 2:1 PEG 6000	4,5	61,05 e 134,68	-81,70 e -49,62
DS 2:1 PEG 6000	4,5	58,12; 106,25 e 126,24	-68,85; -30,47 e -13,64
MF 1:10 PEG 6000	4,6	61,74	-188,87
DS 1:10 PEG 6000	4,6	59,74	-182,60

O desaparecimento do pico endotérmico de PZQ na proporção 1:10 deve-se a sua baixa concentração nesta amostra, dificultando a detecção pela análise. Porém, outra hipótese seria a dissolução total dos cristais de PZQ no carreador fundido durante a análise de DSC, como sugerem Damian et al. (2000) e Passerini et al. (2006). Por outro lado, em concentrações maiores de fármaco, como a proporção 2:1, a quantidade de fármaco excede sua solubilidade no carreador fundido, gerando outros picos menores, mais largos e em temperaturas mais baixas, devido à fusão de fármaco cristalino não dissolvido. Esta seria uma hipótese para explicar o deslocamento de valores do PZQ nas amostras e o aparecimento de um pico

intermediário nas dispersões sólidas de proporção 2:1, como sugere Passerini et al. (2006).

As Figuras de 36 a 39 mostram a caracterização das dispersões sólidas e misturas físicas comparados com o PZQ e PEG 4000 ou PEG 6000 por TG. A termogravimetria é importante porque a perda de massa de uma amostra é medida continuamente, em função do aumento da temperatura.

Na curva de TG, o PZQ (com massa inicial de 4,612 mg) apresenta um único estágio de decomposição térmica entre 230 – 360 °C com uma massa residual final de aproximadamente 0,42%, sugerindo um composto orgânico puro. O PEG 4000 (com massa inicial de 4,593 mg) apresenta decomposição térmica e massa residual respectivamente de 250 – 440 °C e 1,16% e o PEG 6000 (com massa inicial de 5,067 mg) de 280 – 440 °C e 1,12%.

Figura 36 – Curva TG comparando PEG 4000, PZQ e as amostras de MF e DS na proporção 2:1 PZQ:PEG 4000.

Figura 37 – Curva TG comparando PEG 4000, PZQ e as amostras de MF e DS na proporção 1:10 PZQ:PEG 4000.

Figura 38 – Curva TG comparando PEG 6000, PZQ e as amostras de MF e DS na proporção 2:1 PZQ:PEG 6000.

Figura 39 – Curva TG comparando PEG 6000, PZQ e as amostras de MF e DS na proporção 1:10 PZQ:PEG 6000.

A Tabela 10 mostra as temperaturas dos estágios de decomposição nas amostras e a % da massa residual final.

Tabela 10 – Valores da decomposição térmica e massa residual final das DS e MF.

Amostra	Massa (mg)	Decomposição Térmica (°C)	Massa Residual (%)
MF 2:1 PEG 4000	4,585	230 – 360 e 360 – 430	1,16
DS 2:1 PEG 4000	4,866	220 – 360 e 360 – 420	1,38
MF 1:10 PEG 4000	4,093	250 – 440	1,72
DS 1:10 PEG 4000	5,259	230 – 440	1,27
MF 2:1 PEG 6000	4,815	215 – 360 e 360 – 430	2,86
DS 2:1 PEG 6000	4,926	210 – 365 e 365 – 430	1,15
MF 1:10 PEG 6000	4,805	230 – 440	2,02
DS 1:10 PEG 6000	4,392	220 – 440	1,80

As amostras de maior proporção de PZQ (2:1) mostram dois momentos de decomposição térmica e os resultados indicam que a decomposição ocorreu separadamente, primeira decomposição com o PZQ e depois com o PEG.

As faixas de decomposição térmica das amostras ocorrem aproximadamente dentro da faixa do PZQ e do PEG. Este resultado indica que as amostras sofrem decomposição térmica com alteração de massa em temperaturas próximas de 220 °C e máximo de perda de massa por volta de 440 °C.

5.3 Preparo e Caracterização da Granulação e Granulados

5.3.1 Fluidodinâmica

A análise da fluidodinâmica do equipamento de “hot melt granulation” é importante para obter dados para caracterizar o leito de partículas.

A Figura 40 apresenta o gráfico do comportamento da queda de pressão no leito em função da velocidade do ar para diferentes cargas de lactose SD (250, 375, 500, 750 e 1000 g de lactose). Nas curvas do gráfico observa-se que a queda de pressão aumenta com a carga de lactose conforme já relatado por Freitas (1991) e Kfuri (2003).

As curvas das cargas de 250 e 375 g de lactose são típicas de leito fluidizado, pois a queda de pressão aumenta e forma um platô de forma direta, sem a formação evidente de um pico máximo de queda de pressão com posterior diminuição no momento que o leito passa de fixo para fluidizado.

No leito fixo, a queda de pressão é aproximadamente proporcional à velocidade de gás. Com o aumento da velocidade de gás, o leito fixo começa a se expandir e a queda de pressão aumenta menos com a velocidade do ar. Com a

velocidade do gás além da mínima fluidização, o leito sofreu grande expansão e bolhas de gás foram vistas. Apesar do aumento no fluxo de gás, a queda de pressão permaneceu praticamente sem mudança, após a mínima fluidização (KUNII; LEVENSPIEL, 1991).

Figura 40 – Gráfico da fluidodinâmica: queda de pressão (P) em função da velocidade do ar (V).

No entanto, as curvas das cargas de 500, 750 e 1000 g de lactose são típicas do regime do leito de jorro, pois o aumento da queda de pressão forma um pico máximo na eminência do jorro, seguido por uma diminuição da queda de pressão bem evidente. Freitas (1991) declarou que atingida a situação de jorro, a queda de pressão total no leito passa a ser pouco influenciada pela vazão de fluido.

Porém, com o contínuo aumento da velocidade do ar, as curvas sofrem novamente um aumento da queda de pressão, mas sem um pico máximo evidente e mantém posteriormente um platô. Esta característica de leito fluidizado pode estar

relacionada com o uso de lactose SD, pois suas partículas são muito pequenas, tendendo a fluidizar no leito e não jorrar. É importante salientar que, logo após o início da granulação, as partículas aumentam de tamanho rapidamente, e provavelmente o regime no interior do equipamento se altera, podendo inclusive vir a ser um jorro bem característico.

5.3.2 Eficiência

A eficiência do método de fusão/solidificação (“melt granulation”) em leito fluidizado foi calculada em relação ao rendimento dos experimentos estabelecidos pelo planejamento Box-Behnken. Todos os grânulos produzidos foram pesados e a lactose não granulada foi descartada. A Tabela 11 mostra o resultado da eficiência obtida em cada experimento.

Tabela 11 – Eficiência dos experimentos do processo de granulação.

Experimento	DS (%)	PZPG	LAC (g)	Eficiência (%)
1	30	1:15	400	54,58
2	70	1:15	400	88,85
3	30	1:5	400	81,95
4	70	1:5	400	75,27
5	30	1:10	300	79,36
6	70	1:10	300	80,28
7	30	1:10	500	86,45
8	70	1:10	500	85,76
9	50	1:15	300	77,25
10	50	1:5	300	82,89
11	50	1:15	500	85,21
12	50	1:5	500	85,18
13	50	1:10	400	84,94
14	50	1:10	400	82,94
15	50	1:10	400	81,90

A eficiência da granulação tem uma faixa de variação de 54,6% a 88,8%. A baixa eficiência do experimento 1 em relação aos outros experimentos deve-se a dificuldade do ajuste inicial das condições ideais do equipamento, além da necessidade do aumento da vazão de fluidização durante o processo de granulação. As dimensões do equipamento estudado neste trabalho exigem utilizar uma maior quantidade de carga de material no leito para uma melhor eficiência do processo, assim pode se observar na Tabela 11 uma maior eficiência do equipamento quando utilizado maior carga de lactose, com algumas exceções.

Na Tabela 12 estão os resultados da análise estatística da eficiência de todos os experimentos em relação às variáveis do processo, nos quais a quantidade de dispersão sólida apresenta influência sobre a eficiência com significância de 10% e a interação da % de DS X PZQ:PEG tem influência significativa a 1%. A carga de lactose apresenta influência com significância de 15%, porém padronizamos a análise estatística dos resultados para significância de até 10%.

Tabela 12 – Análise estatística de significância da eficiência do processo de granulação.

Fator	Soma de Quadrados	Graus de Liberdade	Quadrado Médio	F	P
DS	96,71	1	96,71	4,4985	0,087398*
DS ²	55,69	1	55,69	2,5903	0,168431
PZPG	46,98	1	46,98	2,1854	0,199377
PZPG ²	65,54	1	65,54	3,0485	0,141247
LAC	65,08	1	65,08	3,0274	0,142356
LAC ²	47,46	1	47,46	2,2076	0,197467
DS X PZPG	419,16	1	419,16	19,4979	0,006920***
DS X LAC	0,65	1	0,65	0,0301	0,869136
PZPG X LAC	8,03	1	8,03	0,3733	0,567900
Erro	107,49	5	21,50		

Significante a: *1%, **5% e *10%.**

A Figura 41 apresenta a superfície de resposta da eficiência dos 15 experimentos em função da % de DS e da proporção de PEG em relação ao PZQ. O gráfico mostra que a eficiência é maior quando a concentração de PEG e a % de DS são menores, e uma maior eficiência será mantida se esta proporção de PEG e % de DS seja mantida também. Ou seja, o aumento da % de DS é praticamente proporcional ao aumento da concentração de PEG em relação a melhor eficiência do método.

Figura 41 – Superfície de resposta da eficiência em função da % de DS e da proporção de PEG em relação ao PZQ.

A análise estatística da eficiência foi ajustada gerando uma equação com os fatores significantes. A Equação 8 está relacionada com todos os experimentos e possui coeficiente de correlação de $R^2 = 0,883343$.

$$E(\%) = 83,260 + 3,477 \left(\frac{DS - 50}{20} \right) + 10,237 \left(\frac{DS - 50}{20} \right) \left(\frac{PZPG - 10}{5} \right) \quad (8)$$

Como o estudo do equipamento ainda está na parte inicial e provavelmente ele sofrerá ajustes no futuro, a eficiência pode ser considerada adequada, pois o melhor resultado está próximo de 90%. Não houve perda de lactose para o ambiente devido ao uso de um sistema de válvulas com filtro que causava o contra-fluxo do ar para a limpeza do filtro e a devolução do pó ao processo, consequentemente as perdas nos experimentos foram devido à adesão de dispersão sólida nas paredes do equipamento e à lactose que não foi granulada.

5.3.3 Granulometria

O tamanho das partículas tem influência importante sobre a absorção dos fármacos e altera significativamente esta característica. A uniformidade satisfatória do conteúdo em formas farmacêuticas sólidas depende em grande parte do tamanho das partículas e da distribuição equivalente do princípio ativo em toda a formulação. Para avaliar quantitativamente o tamanho e distribuição das partículas o método de tamisação é o mais utilizado e sua principal vantagem é a simplicidade da técnica e do equipamento (ANSEL; POPOVICH; ALLEN JR., 2000; USP 30, 2007).

Nas Figuras de 42 a 49 estão os gráficos das distribuições granulométrica e cumulativa dos grânulos obtidos ao final dos experimentos e da lactose SD.

Figura 42 – Distribuições granulométrica e cumulativa dos grânulos dos experimentos 1 (a) (DS: 30%, PZPG: 1:15 e LAC: 400 g) e 2 (b) (DS: 70%, PZPG: 1:15 e LAC: 400 g).

Figura 43 – Distribuições granulométrica e cumulativa dos grânulos dos experimentos 3 (a) (DS: 30%, PZPG: 1:5 e LAC: 400 g) e 4 (b) (DS: 70%, PZPG: 1:5 e LAC: 400 g).

Figura 44 – Distribuições granulométrica e cumulativa dos grânulos dos experimentos 5 (a) (DS: 30%, PZPG: 1:10 e LAC: 300 g) e 6 (b) (DS: 70%, PZPG: 1:10 e LAC: 300 g).

Figura 45 – Distribuições granulométrica e cumulativa dos grânulos dos experimentos 7 (a) (DS: 30%, PZPG: 1:10 e LAC: 500 g) e 8 (b) (DS: 70%, PZPG: 1:10 e LAC: 500 g).

Figura 46 – Distribuições granulométrica e cumulativa dos grânulos dos experimentos 9 (a) (DS: 50%, PZPG: 1:15 e LAC: 300 g) e 10 (b) (DS: 50%, PZPG: 1:5 e LAC: 300 g).

Figura 47 – Distribuições granulométrica e cumulativa dos grânulos dos experimentos 11 (a) (DS: 50%, PZPG: 1:15 e LAC: 500 g) e 12 (b) (DS: 50%, PZPG: 1:5 e LAC: 500 g).

Figura 48 – Distribuições granulométrica e cumulativa dos grânulos dos experimentos 13 (a) (DS: 50%, PZPG: 1:10 e LAC: 400 g) e 14 (b) (DS: 50%, PZPG: 1:10 e LAC: 400 g).

Figura 49 – Distribuições granulométrica e cumulativa dos grânulos do experimento 15 (a) (DS: 50%, PZPG: 1:10 e LAC: 400 g) e lactose SD (b).

Como observado no gráfico da lactose SD, Figura 49 (b), ela apresenta uma faixa de tamanho entre 35 a 250 μm, o que está de acordo com os dados de Kibbe (2000) e seu valor obtido de diâmetro médio (D_{50}) foi de 114,4 μm. Assim podemos considerar que esta faixa de tamanho nos gráficos dos grânulos dos experimentos está relacionada com a lactose não granulada ou a fração liberada na quebra do grânulo durante a granulação.

As distribuições dos grânulos apresentam valores entre 49 e 2000 μm , sendo considerado como uma faixa ampla. É evidente em alguns experimentos a presença de lactose, como nos experimentos 3, 5 e 7 (Figuras 43 (a), 44 (a) e 45 (a)). Alguns experimentos, como 4, 6 e 10 (Figuras 43 (b), 44 (b) e 46 (b)) apresentaram uma faixa de distribuição dos grânulos mais estreita, sendo mais uniformes do que os outros experimentos, como os experimentos 1 e 13 (Figuras 42 (a) e 48 (a)) que possuem uma ampla faixa de distribuição.

Para saber a influência das variáveis % de DS, proporção PZQ:PEG e carga de lactose utilizadas durante os experimentos em relação ao D_{50} , foi realizada uma análise estatística.

O D_{50} foi analisado a partir dos grânulos finais dos experimentos estabelecidos pelo planejamento Box-Behnken. A Tabela 13 mostra o resultado obtido em cada experimento.

Tabela 13 – Diâmetro médio (D_{50}) dos grânulos obtidos nos experimentos.

Experimento	DS (%)	PZPG	LAC (g)	D_{50} (μm)
1	30	1:15	400	594,79
2	70	1:15	400	600,56
3	30	1:5	400	510,05
4	70	1:5	400	796,57
5	30	1:10	300	441,20
6	70	1:10	300	853,04
7	30	1:10	500	421,14
8	70	1:10	500	674,39
9	50	1:15	300	823,49
10	50	1:5	300	758,38
11	50	1:15	500	817,32
12	50	1:5	500	541,69
13	50	1:10	400	607,95
14	50	1:10	400	1014,16
15	50	1:10	400	797,34

Os D_{50} dos grânulos variam de 421 a 1014 μm . Na Tabela 14 estão os resultados da análise estatística do D_{50} de todos os experimentos em relação as variáveis do processo, no qual somente a % de DS apresenta influência sobre o D_{50} com significância de 10%.

Tabela 14 – Análise estatística de significância do D_{50} nos grânulos.

Fator	Soma de Quadrados	Graus de Liberdade	Quadrado Médio	F	P
DS	114573	1	114573	4,56069	0,085796*
DS ²	93795	1	93795	3,73361	0,111169
PZPG	6582	1	6582	0,26200	0,630546
PZPG ²	1723	1	1723	0,06860	0,803829
LAC	22215	1	22215	0,88430	0,390201
LAC ²	9104	1	9104	0,36241	0,573427
DS X PZPG	19705	1	19705	0,78437	0,416362
DS X LAC	6288	1	6288	0,25030	0,638104
PZPG X LAC	11079	1	11079	0,44102	0,536025
Erro	125609	5	25122		

Significante a: ***1%, **5% e *10%.

A Figura 50 apresenta a superfície de resposta do D_{50} dos 15 experimentos em função da % de DS em relação à carga de lactose (g). O gráfico mostra que o D_{50} é maior quando a % de DS é maior, independente da quantidade de lactose.

Figura 50 – Superfície de resposta do diâmetro médio em função da % de DS e da carga de lactose SD (g).

A análise estatística do D_{50} foi ajustada gerando a Equação 9 com os fatores significantes, e esta equação possui coeficiente de correlação de $R^2 = 0,690012$.

$$D_{50} (\mu m) = 806,481 + 114,673 \left(\frac{DS - 50}{20} \right) \quad (9)$$

A influência da % de DS em relação ao tamanho dos grânulos já era esperada, pois a DS age como um aglutinante da lactose, ou seja, quanto maior a presença de aglutinante, mais aderência e aglomeração ocorre entre as partículas.

Os grânulos sofreram um aumento muito grande, considerando que o diâmetro médio da lactose é $114 \mu m$ e o maior diâmetro médio dos grânulos obtido foi $1014 \mu m$, as partículas para a formação dos grânulos sofreram um aumento de quase 10 vezes.

5.3.4 Cinética

A análise de cinética estuda o crescimento dos grânulos durante o processo de granulação. Para esta análise, foram determinados os diâmetros médios, D_{50} , das amostras coletadas durante o processo de granulação e realizado gráficos destes valores em função do tempo desta coleta. Os gráficos estão apresentados nas Figuras de 51 a 58.

Figura 51 – Diâmetro médio dos grânulos dos experimentos 1 (a) (DS: 30%, PZPG: 1:15 e LAC: 400g) e 2 (b) (DS: 70%, PZPG: 1:15 e LAC: 400 g) em função do tempo da coleta.

Figura 52 – Diâmetro médio dos grânulos dos experimentos 3 (a) (DS: 30%, PZPG: 1:5 e LAC: 400 g) e 4 (b) (DS: 70%, PZPG: 1:5 e LAC: 400 g) em função do tempo da coleta.

Figura 53 – Diâmetro médio dos grânulos dos experimentos 5 (a) (DS: 30%, PZPG: 1:10 e LAC: 300g) e 6 (b) (DS: 70%, PZPG: 1:10 e LAC: 300 g) em função do tempo da coleta.

Figura 54 – Diâmetro médio dos grânulos dos experimentos 7 (a) (DS: 30%, PZPG: 1:10 e LAC: 500g) e 8 (b) (DS: 70%, PZPG: 1:10 e LAC: 500 g) em função do tempo da coleta.

Figura 55 – Diâmetro médio dos grânulos dos experimentos 9 (a) (DS: 50%, PZPG: 1:15 e LAC: 300g) e 10 (b) (DS: 50%, PZPG: 1:5 e LAC: 300 g) em função do tempo da coleta.

Figura 56 – Diâmetro médio dos grânulos dos experimentos 11 (a) (DS: 50%, PZPG: 1:15 e LAC: 500g) e 12 (b) (DS: 50%, PZPG: 1:5 e LAC: 500 g) em função do tempo da coleta.

Figura 57 – Diâmetro médio dos grânulos dos experimentos 13 (a) (DS: 50%, PZPG: 1:10 e LAC: 400g) e 14 (b) (DS: 50%, PZPG: 1:10 e LAC: 400 g) em função do tempo da coleta.

Figura 58 – Diâmetro médio dos grânulos do experimento 15 (DS: 50%, PZPG: 1:10 e LAC: 400 g) em função do tempo da coleta.

Como já comentado anteriormente, o tempo do processo depende da quantidade de DS, já que a vazão de DS foi constante para todos os experimentos, e o processo de granulação somente foi finalizado quando houve o esgotamento da DS no estado fundido. Assim, algumas amostras tiveram o tempo de processo muito maior do que outras, não existindo um tempo limite.

O crescimento dos granulados, como observado, ocorre praticamente de forma linear. Porém são claros os momentos que ocorre alguma alteração no crescimento, relacionado com alguma etapa de crescimento e com o possível mecanismo de quebra dos grânulos.

Na maioria das vezes, a diminuição no valor do diâmetro médio do grânulo ocorre entre 400 e 600 μm . Sendo evidente a necessidade de um maior controle do tempo de processo para obter grânulos com maior uniformidade e qualidade para compressão na forma de comprimidos ou enchimento de cápsulas.

Vários autores têm estudado a cinética da granulação, ou seja, os mecanismos de formação e crescimento dos grânulos (HU; CUNNINGHAM; WINSTEAD, 2008; KAJNIAK et al., 2008; KNIGHT, 2004; LE et al., 2008; MORT, 2005; TAN et al., 2004; ZHAI et al., 2008).

É muito importante para a produção de grânulos de qualidade o desenvolvimento de um modelo que possa monitorar e controlar o processo de

formação destes grânulos principalmente em escala industrial. Porém este estudo deve ser detalhado, e não está entre os objetivos deste trabalho.

5.3.5 Análises da Densidade Aparente e da Densidade Compactada

A caracterização do fluxo de sólidos, como pós e grânulos, é muito utilizada principalmente com a intenção de correlacionar os dados de fluxo com as propriedades industriais. Os métodos mais conhecidos e utilizados para análise do fluxo são ângulo de repouso, índice de Carr (IC) e fator de Hausner (FH) (USP 30, 2007).

As informações das densidades aparente e compactada são capazes de gerar uma previsão das características de fluxo e compressibilidade dos materiais, pois são métodos amplamente utilizados para determinar o FH e o IC. As interações entre as partículas influenciam tanto a densidade aparente como interferem no fluxo dos sólidos, conseqüentemente a relação entre as densidades aparente e compactada gera informações sobre a importância destas interações (USP 30, 2007).

A densidade aparente e a densidade compactada foram analisadas a partir dos grânulos dos experimentos estabelecidos pelo planejamento Box-Behnken. A Tabela 15 mostra os resultados da DA e da DC obtidas em cada experimento.

As DA dos grânulos variam de 0,330 a 0,419 g/mL e as DC de 0,425 a 0,510 g/mL. De acordo com a USP 30 (2007), a densidade de sólidos é expressa normalmente em g/cm³ e a densidade de líquidos em g/mL. Entretanto, os volumes dos grânulos foram medidos em proveta graduada em mL, assim as densidades tanto aparente como compactada são expressas em g/mL. Além disto, por definição, o volume em mL é equivalente ao volume em cm³.

Tabela 15 – Densidades aparente e compactada dos grânulos obtidos nos experimentos.

Experimento	DS (%)	PZPG	LAC (g)	DA (g/mL)	DC (g/mL)
1	30	1:15	400	0,419 ± 0,008	0,495 ± 0,007
2	70	1:15	400	0,370 ± 0,012	0,455 ± 0,013
3	30	1:5	400	0,356 ± 0,007	0,450 ± 0,009
4	70	1:5	400	0,330 ± 0,004	0,425 ± 0,011
5	30	1:10	300	0,401 ± 0,005	0,510 ± 0,007
6	70	1:10	300	0,372 ± 0,011	0,479 ± 0,007
7	30	1:10	500	0,387 ± 0,011	0,509 ± 0,011
8	70	1:10	500	0,346 ± 0,005	0,442 ± 0,008
9	50	1:15	300	0,392 ± 0,003	0,496 ± 0,006
10	50	1:5	300	0,377 ± 0,005	0,497 ± 0,013
11	50	1:15	500	0,405 ± 0,013	0,506 ± 0,018
12	50	1:5	500	0,358 ± 0,003	0,457 ± 0,002
13	50	1:10	400	0,377 ± 0,007	0,477 ± 0,008
14	50	1:10	400	0,383 ± 0,011	0,493 ± 0,012
15	50	1:10	400	0,347 ± 0,005	0,453 ± 0,011

Na Tabela 16 estão os resultados da análise estatística da DA de todos os experimentos em relação às variáveis do processo, nos quais a quantidade de dispersão sólida apresenta influência sobre esta densidade com significância de 5% e a proporção de PZQ:PEG apresenta 1% de significância.

A Figura 59 apresenta a superfície de resposta da DA dos 15 experimentos em função da % de DS e da proporção de PEG em relação ao PZQ. O gráfico mostra que a DA é maior quando a concentração de PEG é alta e a % de DS é baixa (consequentemente a lactose fica em maior concentração). A DA é reduzida quando ocorre o oposto, ou seja, a concentração de PEG é menor e a % de DS é maior.

Tabela 16 – Análise estatística de significância da DA nos grânulos.

Fator	Soma de Quadrados	Graus de Liberdade	Quadrado Médio	F	P
DS	0,002628	1	0,002628	11,927	0,018168**
DS ²	0,000042	1	0,000042	0,191	0,680419
PZPG	0,003403	1	0,003403	15,444	0,011071***
PZPG ²	0,000036	1	0,000036	0,164	0,702553
LAC	0,000265	1	0,000265	1,200	0,323194
LAC ²	0,000437	1	0,000437	1,982	0,218236
DS X PZPG	0,000132	1	0,000132	0,600	0,473534
DS X LAC	0,000036	1	0,000036	0,163	0,702776
PZPG X LAC	0,000256	1	0,000256	1,162	0,330327
Erro	0,001102	5	0,000220		

Significante a: ***1%, **5% e *10%.

Figura 59 – Superfície de resposta da densidade aparente em função da % de DS e da proporção de PEG em relação ao PZQ.

A análise estatística da DA foi ajustada gerando a Equação 10 com os fatores significantes, e esta equação possui coeficiente de correlação de $R^2 = 0,868043$.

$$DA(g/mL) = 0,369 - 0,018 \left(\frac{DS - 50}{20} \right) + 0,021 \left(\frac{PZPG - 10}{5} \right) \quad (10)$$

Ansel, Popovich e Allen Jr. (2000), relacionaram baixa densidade aparente e grande volume aparente com pós “leves” e alta densidade aparente e pequeno volume aparente com pós “pesados”. Assim, grânulos mais pesados, ou com alta DA estão relacionados com a maior concentração de PEG e lactose.

A análise estatística da DC de todos os experimentos em relação às variáveis do processo, também foi obtida e está na Tabela 17. A % de dispersão sólida apresenta influência sobre esta densidade com significância de 1% e a proporção de PZQ:PEG e o termo quadrático da carga de lactose apresentam 5% de significância.

Tabela 17 – Análise estatística de significância da DC nos grânulos.

Fator	Soma de Quadrados	Graus de Liberdade	Quadrado Médio	F	P
DS	0,003321	1	0,003321	15,877	0,010483***
DS ²	0,000450	1	0,000450	2,152	0,202301
PZPG	0,001891	1	0,001891	9,041	0,029867**
PZPG ²	0,000183	1	0,000183	0,875	0,392459
LAC	0,000578	1	0,000578	2,763	0,157348
LAC ²	0,001740	1	0,001740	8,318	0,034423**
DS X PZPG	0,000056	1	0,000056	0,269	0,626193
DS X LAC	0,000324	1	0,000324	1,549	0,268455
PZPG X LAC	0,000625	1	0,000625	2,988	0,144465
Erro	0,001046	5	0,000209		

Significante a: ***1%, **5% e *10%.

A Figura 60 apresenta uma complexa superfície de resposta da DC dos 15 experimentos em função da proporção de PEG em relação ao PZQ e da carga de lactose (g). O gráfico mostra que o termo quadrático da lactose possui uma grande influência na curvatura da superfície de resposta da DC. Uma maior DC é obtida em dois momentos: quando tem uma carga menor de lactose, independente da

quantidade de PEG ou PZQ ou quando tem uma carga maior de lactose na presença de uma maior quantidade de PEG. A DC é menor na faixa intermediária de carga de lactose em relação a uma baixa quantidade de PEG.

Figura 60 – Superfície de resposta da densidade compactada em função da proporção de PEG em relação ao PZQ e da carga de lactose.

A análise estatística da DC foi ajustada gerando a Equação 11 com os fatores significantes, e esta equação possui coeficiente de correlação de $R^2 = 0,899517$.

$$DC(g/mL) = 0,474 - 0,020 \left(\frac{DS - 50}{20} \right) + 0,015 \left(\frac{PZPG - 10}{5} \right) + 0,022 \left(\frac{LAC - 400}{100} \right)^2 \quad (11)$$

5.3.6 Determinação do Fator de Hausner e do Índice de Carr

Atualmente o fator de Hausner e o índice de compressibilidade (ou índice de Carr) são métodos simples, rápidos e cada vez mais populares para análise das características de fluxo de sólidos, determinados a partir da densidade aparente e da densidade compactada. Estes índices medem a propensão de compressão de um

sólido e a relação de suas interações entre as partículas com a natureza de seu fluxo. Em sólidos com bom fluxo, as interações geralmente não são significantes e os valores entre a densidade aparente e a densidade compactada são próximos, porém para materiais com fluxo ruim, as interações entre as partículas existem com maior frequência e a diferença entre os valores das densidades é maior, o que reflete diretamente nos valores do FH e do IC (USP 30, 2007).

O FH e o IC foram obtidos a partir da densidade aparente e da densidade compactada dos grânulos dos experimentos estabelecidos pelo planejamento Box-Behnken. A Tabela 18 mostra os resultados obtidos em cada experimento.

Tabela 18 – Fator de Hausner e Índice de Carr dos grânulos obtidos nos experimentos.

Experimento	DS (%)	PZPG	LAC (g)	FH	IC (%)
1	30	1:15	400	1,18	15,3
2	70	1:15	400	1,23	18,7
3	30	1:5	400	1,27	21,0
4	70	1:5	400	1,29	22,3
5	30	1:10	300	1,27	21,3
6	70	1:10	300	1,29	22,3
7	30	1:10	500	1,32	24,0
8	70	1:10	500	1,28	21,7
9	50	1:15	300	1,27	21,0
10	50	1:5	300	1,32	24,0
11	50	1:15	500	1,25	20,0
12	50	1:5	500	1,28	21,7
13	50	1:10	400	1,27	21,0
14	50	1:10	400	1,29	22,3
15	50	1:10	400	1,30	23,3

Os FH dos grânulos variam de 1,18 a 1,32 e os IC de 15,3 a 24,0%. Segundo Carr (1965) e USP 30 (2007), a natureza do fluxo em relação ao FH e ao IC é dividida conforme a Tabela 19. Portanto, de acordo com esta tabela, os grânulos do

experimento 1 são considerados de bom fluxo, os grânulos dos experimentos 2 e 11 são considerados de fluxo moderado e os grânulos dos experimentos restantes são considerados de fluxo tolerável.

Tabela 19 – Natureza do fluxo de acordo com o IC e o FH (adaptado de CARR, 1965; USP 30, 2007).

IC (%)	Natureza do Fluxo	FH
1-10	excelente	1,00-1,11
11-15	bom	1,12-1,18
16-20	moderado	1,19-1,25
21-25	tolerável	1,26-1,34
26-31	ruim	1,35-1,45
32-37	muito ruim	1,46-1,59
> 38	extremamente ruim	> 1,60

Na Tabela 20 estão os resultados da análise estatística do FH de todos os experimentos em relação às variáveis do processo, nos quais a proporção de PZQ:PEG apresenta influência sobre o FH com significância de 5% e o termo quadrático da proporção de PZQ:PEG apresenta 10% de significância. A proporção de PZQ:PEG também é um fator significativo na análise da DA e da DC.

A Figura 61 apresenta a superfície de resposta do FH dos 15 experimentos em função da proporção de PEG em relação ao PZQ e da carga de lactose. O gráfico mostra que o FH é menor quando a concentração de PEG é alta, principalmente em valores intermediários de carga de lactose.

Tabela 20 – Análise estatística de significância do FH nos grânulos.

Fator	Soma de Quadrados	Graus de Liberdade	Quadrado Médio	F	P
DS	0,000298	1	0,000298	0,442	0,535535
DS ²	0,001086	1	0,001086	1,609	0,260509
PZPG	0,006042	1	0,006042	8,952	0,030378**
PZPG ²	0,002874	1	0,002874	4,258	0,094018*
LAC	0,000055	1	0,000055	0,082	0,786509
LAC ²	0,001307	1	0,001307	1,937	0,222766
DS X PZPG	0,000180	1	0,000180	0,267	0,627239
DS X LAC	0,000784	1	0,000784	1,162	0,330378
PZPG X LAC	0,000132	1	0,000132	0,196	0,676517
Erro	0,003375	5	0,000675		

Significante a: ***1%, **5% e *10%.

Figura 61 – Superfície de resposta do fator de Hausner em função da carga de lactose e da proporção de PEG em relação ao PZQ.

A análise estatística do FH foi ajustada gerando a Equação 12 com os fatores significantes, e esta equação possui coeficiente de correlação de $R^2 = 0,794088$.

$$FH = 1,286 - 0,027 \left(\frac{PZPG - 10}{5} \right) - 0,028 \left(\frac{PZPG - 10}{5} \right)^2 \quad (12)$$

A análise estatística do IC de todos os experimentos em relação as variáveis do processo, também foi obtida e está na Tabela 21. A proporção de PZQ:PEG também apresenta influência sobre o IC com significância de 5% e o termo quadrático da proporção de PZQ:PEG apresenta 10% de significância. A proporção de PZQ:PEG também é um fator significativo na análise da DA, da DC e do FH, o que é explicado por serem dados dependentes.

Tabela 21 – Análise estatística de significância do IC nos grânulos.

Fator	Soma de Quadrados	Graus de Liberdade	Quadrado Médio	F	P
DS	1,389	1	1,389	0,5139	0,505525
DS ²	4,559	1	4,559	1,6861	0,250775
PZPG	24,500	1	24,500	9,0621	0,029744**
PZPG ²	11,668	1	11,668	4,3156	0,092366*
LAC	0,222	1	0,222	0,0820	0,786051
LAC ²	5,517	1	5,517	2,0407	0,212514
DS X PZPG	1,001	1	1,001	0,3703	0,569447
DS X LAC	2,777	1	2,777	1,0272	0,357313
PZPG X LAC	0,444	1	0,444	0,1643	0,701981
Erro	13,518	5	2,704		

Significante a: ***1%, **5% e *10%.

A Figura 62 apresenta a superfície de resposta do IC dos 15 experimentos em função da proporção de PEG em relação ao PZQ e da % de DS. O gráfico mostra que o IC é menor quando a concentração de PEG é alta, principalmente em valores menores da % de DS.

Figura 62 – Superfície de resposta do índice de Carr em função da proporção de PEG em relação ao PZQ e da % de DS.

A análise estatística do IC foi ajustada gerando a Equação 13 com os fatores significantes, e esta equação possui coeficiente de correlação de $R^2 = 0,797231$.

$$IC(\%) = 22,222 - 1,750 \left(\frac{PZPG - 10}{5} \right) - 1,778 \left(\frac{PZPG - 10}{5} \right)^2 \quad (13)$$

Como é observada na análise estatística, a proporção de PZQ:PEG influencia diretamente no FH e no IC. O PZQ é um fármaco que possui fluxo ruim, assim, quanto menor a sua proporção, melhor se torna o fluxo do grânulo. Também devemos acrescentar a esta informação que a melhora do fluxo também está relacionada com a presença de lactose e ao uso de baixa quantidade de DS (%), mesmo sem uma influência significativa.

5.3.7 Análise do Ângulo de Repouso

O ângulo de repouso (AR) é uma técnica relativamente simples para estimar e caracterizar a propriedade de fluxo de um sólido e está relacionado com o atrito entre as partículas. Os pós com AR baixo fluem livremente e os que têm AR alto têm fluxo ruim. Vários fatores, inclusive forma e tamanho, influenciam a fluidez dos sólidos. As partículas esféricas fluem melhor do que as pontiagudas e as partículas finas não fluem livremente como as grandes. Em geral, as partículas cujo tamanho varia entre 250-2000 μm fluem livremente se a forma for propícia, as partículas cujo tamanho varia entre 75-250 μm podem fluir livremente ou causar problemas, dependendo de sua forma e de outros fatores e as partículas menores de 100 μm , o fluxo pode ser ruim para a maioria das substâncias (ANSEL; POPOVICH; ALLEN JR., 2000; USP 30, 2007).

O AR foi analisado a partir dos grânulos dos experimentos estabelecidos pelo planejamento Box-Behnken. A Tabela 22 mostra o resultado obtido em cada experimento.

Os AR dos grânulos foram de 41,2° a 45,2. Segundo USP 30 (2007) e Carr (1965), a propriedade do fluxo em relação ao AR é dividida conforme a Tabela 23, mas que existem exemplos na literatura de formulações com AR na faixa de 40-50° com propriedade de fluxo industrial satisfatório. Portanto, de acordo com esta tabela, os grânulos de todos os experimentos são considerados de fluxo tolerável e satisfatório.

Tabela 22 – Ângulo de Repouso dos grânulos obtidos nos experimentos.

Experimento	DS (%)	PZPG	LAC (g)	AR (°)
1	30	1:15	400	42,4
2	70	1:15	400	42,4
3	30	1:5	400	41,2
4	70	1:5	400	44,0
5	30	1:10	300	42,4
6	70	1:10	300	44,0
7	30	1:10	500	42,4
8	70	1:10	500	45,2
9	50	1:15	300	42,9
10	50	1:5	300	42,4
11	50	1:15	500	44,0
12	50	1:5	500	42,9
13	50	1:10	400	43,3
14	50	1:10	400	44,0
15	50	1:10	400	44,4

Tabela 23 – Propriedade do fluxo de acordo com o AR (adaptado de CARR, 1965; USP 30, 2007).

Propriedade do Fluxo	AR (°)
excelente	25-30
bom	31-35
moderado	36-40
tolerável	41-45
ruim	46-55
muito ruim	56-65
extremamente ruim	> 66

Na Tabela 24 estão os resultados da análise estatística do AR de todos os experimentos em relação às variáveis do processo, nos quais a % de DS apresenta influência sobre o AR com significância de 1% e o termo quadrático da proporção de PZQ:PEG e a interação da % de DS X PZQ:PEG apresentam 5% de significância.

Tabela 24 – Análise estatística de significância do AR nos grânulos.

Fator	Soma de Quadrados	Graus de Liberdade	Quadrado Médio	F	P
DS	6,396	1	6,396	21,69	0,005544***
DS ²	0,738	1	0,738	2,50	0,174382
PZPG	0,194	1	0,194	0,66	0,453708
PZPG ²	3,171	1	3,171	10,75	0,021969**
LAC	0,930	1	0,930	3,16	0,135835
LAC ²	0,017	1	0,017	0,06	0,821764
DS X PZPG	2,011	1	2,011	6,82	0,047580**
DS X LAC	0,324	1	0,324	1,10	0,342271
PZPG X LAC	0,152	1	0,152	0,51	0,505263
Erro	1,474	5	0,295		

Significante a: ***1%, **5% e *10%.

A Figura 63 apresenta a superfície de resposta do AR dos 15 experimentos em função da proporção de PEG em relação ao PZQ e da % de DS. O gráfico mostra que o AR é maior quando a % de DS é maior, principalmente em valores correlacionados com menores concentrações de PEG.

Figura 63 – Superfície de resposta do ângulo de repouso em função da % de DS e da proporção de PEG em relação ao PZQ.

A análise estatística do AR foi ajustada gerando a Equação 14 com os fatores significantes, e esta equação possui coeficiente de correlação de $R^2 = 0,903519$.

$$AR(^{\circ}) = 43,913 + 0,894\left(\frac{DS-50}{20}\right) - 0,927\left(\frac{PZPG-10}{5}\right)^2 - 0,709\left(\frac{DS-50}{20}\right)\left(\frac{PZPG-10}{5}\right) \quad (14)$$

A % de DS tem uma influência muito grande no ângulo de repouso (0,6% de significância) e isto pode ser explicado devido à presença de PZQ na dispersão sólida e com o aumento da % de DS, a concentração de lactose fica menor nos grânulos. A lactose SD, de acordo com Kibbe (2000), possui um ângulo de repouso de 31° , ou seja, de fluxo praticamente excelente e é muito utilizada para melhorar o fluxo de fármacos. A dispersão sólida possui fluxo ruim, e consequentemente, quanto maior a sua % no processo, pior é o fluxo dos grânulos.

A proporção de PZQ:PEG também tem influencia no AR como no FH e no IC, ou seja, quanto maior a proporção de PEG em relação ao PZQ, melhor o fluxo do grânulo, pois a proporção PZQ:PEG tem influencia direta na % de DS, como comprovado pela Equação 14 onde ocorre a interação entre DS X PZPG.

5.3.8 Doseamento do PZQ do Granulado

O doseamento do PZQ foi analisado nos grânulos dos experimentos estabelecidos pelo planejamento Box-Behnken. A Tabela 25 mostra o resultado obtido em cada experimento. O doseamento foi calculado como mg de PZQ por g de grânulos (mg/g).

Os doseamentos dos grânulos variam de 41 a 120 mg/g. Na Tabela 26 estão os resultados da análise estatística do doseamento de todos os experimentos em relação às variáveis do processo. Nenhuma influência significativa sobre o doseamento é observada, considerando o valor de significância de no máximo 10%.

Tabela 25 – Doseamento de PZQ por g de grânulos obtidos nos experimentos.

Experimento	DS (%)	PZPG	LAC (g)	PZQ (mg/g)
1	30	1:15	400	120 ± 0,003
2	70	1:15	400	103 ± 0,003
3	30	1:5	400	68 ± 0,001
4	70	1:5	400	99 ± 0,004
5	30	1:10	300	41 ± 0,004
6	70	1:10	300	72 ± 0,007
7	30	1:10	500	46 ± 0,009
8	70	1:10	500	82 ± 0,002
9	50	1:15	300	50 ± 0,002
10	50	1:5	300	119 ± 0,001
11	50	1:15	500	82 ± 0,004
12	50	1:5	500	103 ± 0,002
13	50	1:10	400	100 ± 0,002
14	50	1:10	400	90 ± 0,001
15	50	1:10	400	94 ± 0,002

Tabela 26 – Análise estatística de significância do doseamento nos grânulos.

Fator	Soma de Quadrados	Graus de Liberdade	Quadrado Médio	F	P
DS	820,13	1	820,13	1,33727	0,299763
DS ²	596,31	1	596,31	0,97233	0,369381
PZPG	144,50	1	144,50	0,23562	0,647911
PZPG ²	891,85	1	891,85	1,45423	0,281797
LAC	120,12	1	120,12	0,19587	0,676563
LAC ²	1740,01	1	1740,01	2,83720	0,152922
DS X PZPG	576,00	1	576,00	0,93921	0,376992
DS X LAC	6,25	1	6,25	0,01019	0,923513
PZPG X LAC	576,00	1	576,00	0,93921	0,376992
Erro	3066,42	5	613,28		

Significante a: ***1%, **5% e *10%.

As variáveis escolhidas para o planejamento são variáveis que alteram diretamente a concentração do PZQ. Assim, nesta análise estatística de

doseamento era esperada alguma influência das variáveis, porém não houve nenhum valor significativo.

O alto doseamento de PZQ obtido no EXP1 deve estar relacionado com a baixa eficiência no processo, pois provavelmente houve uma grande perda de lactose formando grânulos com uma maior concentração de DS e consequentemente de PZQ.

5.3.9 Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV) do Granulado

Através da MEV podemos analisar a morfologia e forma dos grânulos. Como citado anteriormente, o formato de um sólido é um dos fatores que influenciam seu fluxo, ou seja, partículas esféricas fluem melhor do que as pontiagudas. Além disto, pelo estudo da morfologia dos grânulos podemos confirmar a presença do fármaco e sua distribuição no grânulo.

A análise foi realizada nos grânulos dos experimentos 4, 6 e 10 preparados nas condições respectivamente de 70, 70 e 50 % de DS; 1:5, 1:10 e 1:5 de proporção PZQ:PEG; e 400, 300 e 300 g de carga de lactose.

A micrografia do PZQ na Figura 64 mostra uma estrutura cristalina bem definida e de característica acicular em forma de agulhas e a micrografia da lactose SD na Figura 65 mostra um formato esférico e com partículas de superfície regular.

As imagens das amostras obtidas por MEV (Figuras 66-68) mostram que os grânulos dos experimentos 4, 6 e 10 mantêm sua esfericidade, porém é evidente que as partículas sofreram agregação. Além disto, é possível observar a presença dos cristais de PZQ como filamentos que estão distribuídos de maneira uniforme em uma estrutura atribuída a lactose, pois sua superfície é característica da lactose SD.

Figura 64 – MEV do PZQ com aumentos não informados pelo autor (PASSERINI et al., 2006).

Figura 65 – MEV da lactose SD com aumento de 75x (a) e 350x (b).

Figura 66 – MEV dos grânulos do experimento 4 com aumento de 100x (a) e 500x (b).

Figura 67 – MEV dos grânulos do experimento 6 com aumento de 100x (a) e 500x (b).

Figura 68 – MEV dos grânulos do experimento 10 com aumento de 100x (a) e 500x (b).

5.3.10 Estudo da Espectroscopia na Região do Infravermelho (IV) do Granulado

Utilizando a técnica de espectroscopia de infravermelho é possível observar os grupos funcionais do PZQ, PEG 6000 e lactose, e avaliar possíveis interações químicas e integridade destes grupos nos grânulos dos experimentos 4, 6 e 10.

Os espectros do PZQ e PEG 6000 estão descritos na primeira parte deste trabalho no item 5.2.2 e estão apresentados nas Figuras 16 e 19, respectivamente.

As Figuras 69 e 70 apresentam a fórmula estrutural da lactose SD e seu espectro de vibração no qual é observada uma série de bandas características de acordo com seus grupos funcionais. Em 2934 e 2900 cm^{-1} ocorrem as bandas referentes às vibrações de deformação axial assimétrica e simétrica de C-H. Em

1654 aparece uma banda fraca referente a deformação axial de O-H da cristalização de água e a água adsorvida pela superfície da lactose (DRAPIER-BECHE; FANNI; PARMENTIER, 1999). Entre 1500 e 1200 cm^{-1} ocorrem as deformações angular simétrica do plano C-H de estrutura cíclica, angular no plano O-H e angular simétrica e assimétrica fora do plano C-H (DRAPIER-BECHE; FANNI; PARMENTIER, 1999). Outras bandas de intensidade forte ocorrem no acoplamento entre 1168 e 988 cm^{-1} das deformações axial assimétrica C-O-C de éter e axial assimétrica C-C-O de álcool primário e secundário. De 916-780 cm^{-1} existem bandas observadas em todos os açúcares, a banda larga em 780 cm^{-1} indica a influência de moléculas de água na estrutura da lactose, a banda em 916 cm^{-1} é específica de α -lactose e a banda específica de β -lactose ocorre aproximadamente em 950 cm^{-1} (DRAPIER-BECHE; FANNI; PARMENTIER, 1999). E entre 3700-3200 cm^{-1} (3380 cm^{-1}) ocorrem bandas de deformação axial O-H terminais na cadeia associados com as ligações de hidrogênio e a presença de água. Se o OH está livre, a banda é mais aguda e ocorre por volta de 3600 cm^{-1} e quando o OH está sofrendo alguma ligação intramolecular ou intermolecular, a banda é mais larga e ocorre por volta de 3400 cm^{-1} .

Figura 69 – Fórmula estrutural da lactose.

Figura 70 – Espectro da lactose SD no infravermelho.

A análise foi realizada nos grânulos dos experimentos 4, 6 e 10 preparados nas condições respectivamente de 70, 70 e 50 % de DS; 1:5, 1:10 e 1:5 de proporção PZQ:PEG; e 400, 300 e 300 g de carga de lactose.

As Figuras de 71 a 73 mostram os espectros de vibração no infravermelho das amostras de grânulos dos experimentos 4, 6 e 10. Os espectros estão expandidos entre 1550 e 650 cm^{-1} para uma melhor visualização.

Figura 71 – Espectros completo (a) e expandido (b) dos grânulos do experimento 4 no infravermelho.

Figura 72 – Espectros completo (a) e expandido (b) dos grânulos do experimento 6 no infravermelho.

Figura 73 – Espectros completo (a) e expandido (b) dos grânulos do experimento 10 no infravermelho.

Através da comparação entre os espectros de vibração no infravermelho dos grânulos dos experimentos 4, 6 e 10 é observada a permanência dos principais grupos funcionais, indício das integridades físicas e químicas do PZQ, PEG e lactose SD. A presença de interações pode causar alterações nas bandas como seu alargamento e deslocamentos.

As quantidades de PEG, lactose SD e PZQ não foram iguais em cada experimento, assim algumas intensidades das bandas alteram de experimento para experimento.

Na Tabela 27 estão relacionadas algumas bandas importantes do PZQ e seus valores nos grânulos dos experimentos (EXP) 4, 6 e 10. As bandas dos experimentos comparadas às bandas dos padrões (lactose SD, PEG e PZQ) apresentam alguns deslocamentos e alterações nos formatos. Assim, ocorreu com o processo de granulação uma possível interação entre os componentes e a formação de β -lactose.

Tabela 27 – Valores das bandas (cm^{-1}) do espectro de infravermelho do PZQ, nos grânulos dos experimentos 4, 6 e 10.

PZQ	EXP 4	EXP 6	EXP 10
1650	1648	1648	1650
1629	1632	1630	1630
1420	1422	1422	1422
764	758	766	766

5.3.11 Estudo de Difração de Raios-X do Granulado

Os difratogramas do PZQ e PEG 6000 estão descritos na primeira parte deste trabalho no item 5.2.3. A lactose SD apresenta sinais muito intensos entre 19° e 21° 2θ e em menor intensidade em $12,6^\circ$ e $16,6^\circ$ 2θ , característicos de α -lactose (CHIDAVAENZI; BUCKTON; KOOSHA, 2001; PERISSUTTI et al., 2003).

A análise foi realizada nos grânulos dos experimentos 4, 6 e 10 preparados nas condições respectivamente de 70, 70 e 50 % de DS; 1:5, 1:10 e 1:5 de proporção PZQ:PEG; e 400, 300 e 300 g de carga de lactose.

Através da comparação dos difratogramas do PZQ, PEG 6000 e lactose SD são identificados os picos dos grânulos e analisado sua cristalinidade. As Figuras de 74 a 76 mostram os difratogramas das amostras de grânulos dos experimentos 4, 6 e 10. As intensidades dos picos nos grânulos não são iguais aos compostos puros devido à diluição. Os difratogramas dos grânulos mostram que ocorre uma grande redução nas intensidades dos picos do PZQ, este fenômeno pode ser devido ao efeito de diluição do fármaco no PEG e lactose ou pela redução real da cristalinidade do PZQ. A cristalinidade do PZQ é ainda detectada, com ligeira intensidade nos grânulos, porém pode-se dizer que houve a formação de material amorfo com o processo de fusão.

Durante a granulação, o fármaco é disperso finamente no PEG, criando um micro-ambiente para o fármaco e aumentando assim sua taxa de diluição. Parte do fármaco dissolve na fração do PEG fundida, entretanto a maioria do fármaco recristaliza-se depois do resfriamento (MELKEBEKE et al., 2006). Assim, parte do fármaco se mantém cristalino e outra amorfo.

Figura 74 – Difratoograma comparando PEG 6000, PZQ, lactose SD e grânulos do experimento 4.

Figura 75 – Difratoograma comparando PEG 6000, PZQ, lactose SD e grânulos do experimento 6.

Figura 76 – Difratograma comparando PEG 6000, PZQ, lactose SD e grânulos do experimento 10.

5.3.12 Estudo de Análise Térmica (DSC-TG) do Granulado

O comportamento térmico nas curvas DSC e TG do PZQ e PEG 6000 estão descritos na primeira parte deste trabalho no item 5.2.4.

A análise foi realizada nos grânulos dos experimentos 4, 6 e 10 preparados nas condições respectivamente de 70, 70 e 50 % de DS; 1:5, 1:10 e 1:5 de proporção PZQ:PEG; e 400, 300 e 300 g de carga de lactose.

Através da comparação das curvas DSC do PZQ, PEG 6000 e lactose SD são identificados os picos dos grânulos e analisado seu comportamento térmico. As Figuras de 77 a 79 mostram a caracterização dos grânulos dos experimentos 4, 6 e 10 comparados com o PZQ, PEG 6000 e lactose SD por DSC.

Figura 77 – Curva DSC comparando PEG 6000, PZQ, lactose SD e grânulos do experimento 4.

Figura 78 – Curva DSC comparando PEG 6000, PZQ, lactose SD e grânulos do experimento 6.

Figura 79 – Curva DSC comparando PEG 6000, PZQ, lactose SD e grânulos do experimento 10.

Na curva de DSC, a lactose SD (com massa inicial de 7,455 mg) apresenta pico endotérmico de desidratação a 149,77 °C, característico de α -lactose monohidratada com entalpia de -143,08 J/g. Em seguida aparece uma endotermia bimodal com entalpia de -194,77 J/g, ou seja, o pico endotérmico possui uma divisão, com temperaturas de 219,14 °C e 227,35 °C. A lactose possui várias formas amorfas e cristalinas, assim, dependendo de sua forma, ela pode exibir uma complexa termoanálise; por exemplo, a α -lactose monohidratada se torna anidra a 120 °C e tem ponto de fusão de 201-202 °C, porém seu pico endotérmico ocorre em aproximadamente 150 °C e varia dependendo do tamanho de suas partículas (KIBBE, 2000). DRAPIER-BECHE; FANNI e PARMENTIER (1999), analisaram

várias formas de lactose e obtiveram os pontos de fusão de 216 °C para α -lactose anidra e 225 °C para β -lactose.

A Tabela 28 mostra massa inicial, temperatura de cada pico endotérmico e entalpia dos grânulos obtidos nos experimentos 4, 6 e 10. Todas as amostras sofreram um deslocamento no valor da temperatura do ponto de fusão do PZQ, PEG e lactose SD, além disto, o pico endotérmico bimodal referente à lactose ficou mais definido.

Tabela 28 – Valores da massa inicial, do pico endotérmico e entalpia dos grânulos.

Amostra	Massa (mg)	Temperatura (°C)	Entalpia (J/g)
Experimento 4	7,168	66,72; 125,64; 217,65 e 230,94	-70,84; -42,52 e -84,74
Experimento 6	7,617	68,41; 131,40; 217,71 e 230,17	-91,74; -40,62 e -81,25
Experimento 10	8,526	66,73; 127,67; 217 e 229,13	-70,26; -32,88 e -80,78

A endotermia referente à temperatura em torno de 130 °C dos grânulos pode estar relacionada tanto com a fusão do PZQ como com a desidratação da lactose.

O PZQ está em baixa concentração nos grânulos, dificultando sua detecção e levando ao desaparecimento do pico ou a formação de um pico menor, largo e de menor temperatura de fusão. O desaparecimento do pico endotérmico do PZQ pode estar relacionado com a dissolução total de seus cristais no carreador fundido durante a análise de DSC, como sugerem Damian et al. (2000) e Passerini et al. (2006). Já a formação de um pico atípico do PZQ está relacionando com o excesso de fármaco não solubilizado no carreador, pois a parte não dissolvida pode gerar um pico endotérmico de fusão.

Em relação à desidratação da lactose, o pico formado também é atípico, pois o pico de desidratação da lactose tende a se modificar e reduzir porque a água da α -lactose monohidratada é parcialmente evaporada durante o processo de melt granulation como notado por outros autores (PERISSUTI et al., 2003; SCHAEFER; MATHIESEN, 1996; WONG; CHAN; HENG, 2000).

As Figuras de 80 a 82 mostram a caracterização dos grânulos dos experimentos 4, 6 e 10 comparados com o PZQ, PEG 6000 e lactose SD por TG.

Figura 80 – Curva TG comparando PEG 6000, PZQ, lactose SD e grânulos do experimento 4.

Figura 81 – Curva TG comparando PEG 6000, PZQ, lactose SD e grânulos do experimento 6.

Figura 82 – Curva TG comparando PEG 6000, PZQ, lactose SD e grânulos do experimento 10.

Na curva de TG, a lactose SD (com massa inicial de 7,455 mg) apresenta 3 estágios de decomposição térmica (130 – 160 °C; 220 – 263 °C e 263 – 350 °C) e uma massa residual de aproximadamente 28,5%, porém a lactose SD não sofreu decomposição completamente, sendo necessário temperatura maior que 400 °C para a decomposição completa.

A Tabela 29 mostra as temperaturas dos estágios de decomposição nos grânulos e a % da massa residual final.

Tabela 29 – Valores da decomposição térmica e massa residual final dos grânulos.

Amostra	Massa (mg)	Decomposição Térmica (°C)	Massa Residual (%)
Experimento 4	7,168	86 – 138; 200 – 265; 265 – 350 e 350 – 435	9,10
Experimento 6	7,617	90 – 145; 206 – 266; 266 – 350 e 350 – 430	9,26
Experimento 10	8,526	93 – 145; 195 – 263; 263 – 350 e 350 – 435	10

Os grânulos mostram quatro momentos de decomposição térmica e os resultados indicam que a decomposição inicia em temperatura menor que 100 °C, ou seja, em baixa temperatura, provavelmente devido ao primeiro estágio de decomposição térmica da lactose. O último estágio de decomposição está relacionado com a decomposição do PEG 6000 e o estágio de decomposição entre 265 – 350 pode estar relacionada com a decomposição do PZQ ou da lactose.

Provavelmente a lactose deve possuir outro estágio de decomposição após a temperatura de 400 °C, desta forma, este estágio também pode estar presente nos grânulos, diminuindo a massa residual obtida.

Os deslocamentos de temperatura e a mudança no formato das curvas e picos indicam que ocorreu interação entre os componentes dos grânulos durante a técnica de “hot melt granulation”.

Para uma maior reprodutibilidade dos resultados e comparação, o ideal seria utilizar condições operacionais totalmente idênticas, visto que os grânulos e a lactose SD foram analisados somente em condições semelhantes ao PZQ, PEG 6000 e amostras de dispersão sólida e mistura física da primeira etapa do trabalho. Bernal et al. (2002), analisaram as diferenças geradas nas curvas termoanalíticas quando se utiliza condições operacionais diferentes em cada amostra, como massa de amostra, razão de aquecimento, vazão e natureza do gás de arraste, compactação e formato da amostra, entre outros; dificultando a reprodutibilidade dos resultados.

5.3.13 Perfil de Dissolução do PZQ do Granulado

O perfil de dissolução determina as características da taxa de dissolução de um fármaco presente em uma forma farmacêutica sólida. Como a absorção e disponibilidade fisiológica de um fármaco dependem muito deste estar dissolvido, as características simples de dissolução são uma propriedade importante de um produto farmacêutico satisfatório (ANSEL; POPOVICH; ALLEN JR., 2000).

O ensaio de dissolução é o modo mais importante de um estudo *in vitro*. Os estudos de dissolução são realizados por várias razões: detectar desvios de fabricação, para assegurar uniformidade durante a produção de um lote e reprodutibilidade lote a lote; avaliar mudanças após o registro do produto; e auxiliar na decisão para a realização de estudos de bioequivalência e no desenvolvimento de correlação *in vitro* – *in vivo* (SOUZA; FREITAS; STORPIRTIS, 2007).

A taxa de dissolução está relacionada com a liberação do fármaco de sua matriz e sua disponibilidade em solução ao organismo para ser absorvido para a corrente sanguínea e outros tecidos e fluidos.

A análise foi realizada nos grânulos dos experimentos 4, 6 e 10 preparados nas condições respectivamente de 70, 70 e 50 % de DS; 1:5, 1:10 e 1:5 de proporção PZQ:PEG e 400, 300 e 300 g de carga de lactose.

O perfil de dissolução do PZQ nos grânulos obtidos pela granulação no leito fluidizado foi realizado em cápsulas. As cápsulas foram preenchidas com grânulos dos experimentos 4, 6 ou 10 ou com o PZQ puro. A dissolução do PZQ em % foi estudada em função do tempo em minutos até 60 minutos. O perfil de dissolução está na Figura 83.

Figura 83 – Perfil de dissolução do PZQ nos grânulos dos experimentos 4, 6 e 10 e do PZQ puro.

O meio de dissolução para o PZQ preconizado pela USP 30 (2007) e pela Farmacopéia Brasileira (1996) é HCl 0,1 N com 2 mg de LSS/mL. O LSS é um tensoativo, que reduz a tensão superficial e sua grande quantidade no meio facilita a rápida dissolução do PZQ, podendo mascarar diferenças entre os perfis de dissolução comparados. Torre, Torrado e Torrado (1999), analisaram a relação do

LSS no meio de dissolução do PZQ. Eles tentaram não utilizar o LSS no meio de dissolução, porém o PZQ é muito hidrofóbico e com pouca molhabilidade, o que faz com que ele adere nas paredes da cuba e do aparato; assim os autores optaram por utilizar uma concentração menor de LSS para observar diferenças mais significativas no perfil de dissolução. E o uso de uma concentração menor de LSS não foi considerado neste trabalho.

A análise do perfil de dissolução foi utilizada para verificar a promoção da taxa de dissolução do PZQ dos grânulos comparada ao PZQ puro. A taxa de dissolução do PZQ puro é menor que 35% em 10 minutos e 56% após 1 hora de experimento. Nos 5 minutos iniciais, todos os grânulos e o PZQ puro apresentam uma similar dissolução de fármaco, porém o ideal seria retirar mais alíquotas entre os tempos 0 e 10 minutos ou usar uma concentração menor de LSS, para observar qualquer alteração entre estes perfis. A desintegração das cápsulas ocorreu nos 5 minutos iniciais, liberando rapidamente o PZQ para a dissolução.

A maior porcentagem de dissolução de PZQ nos grânulos foi de 95% para o experimento 4, 81% para o experimento 6 e 89% para o experimento 10. Isto indica que a dissolução de PZQ dos grânulos está dentro do limite de tolerância estipulado pela USP 30 (2007), ou seja, mais de 75% da quantidade liberada de PZQ é dissolvida em 60 minutos.

Estes resultados mostram que o PZQ dos grânulos possui uma liberação e dissolução no meio maior e mais rápida do que o PZQ quando puro. Resultados similares foram obtidos como o do estudo de Torre, Torrado e Torrado (1999), de dispersão sólida de PZQ e PVP pelo método de solvente, no qual a DS apresentou uma taxa de dissolução maior que na sua mistura física e maior que no PZQ puro.

O PEG é um carreador hidrofílico e sua presença nos grânulos contribui para a diminuição da tensão superficial do fármaco em relação ao meio de dissolução, resultando no aumento da molhabilidade e solubilidade do PZQ. O perfil de dissolução obtido pode ser o resultado do aumento da área superficial do PZQ nos grânulos, permitindo um maior contato do fármaco com o meio de dissolução.

Na parte inicial do estudo das dispersões sólidas, a difração de raios-X mostrou o aumento da forma amorfa do fármaco. O praziquantel é um fármaco que possui forma cristalina, mas na presença dos PEGs, ocorre uma modificação da forma cristalina para um aumento da amorfa, e também foi observada na análise da mistura física. O estado amorfo foi um pouco mais evidente nas dispersões sólidas mostrando que o processo de fusão também altera a rede cristalina e consequentemente aumenta a solubilidade. A análise de infravermelho mostrou que os principais grupos funcionais das moléculas foram mantidos, confirmando a integridade do praziquantel e uma possível interação com os PEGs. O mesmo foi observado nas análises térmicas, também confirmando a integridade e estabilidade das amostras em frente ao uso de temperatura. E a análise de solubilidade mostrou que a solubilidade do PZQ dobrou, obtendo concentração de aproximadamente 0,8 mg/mL.

A partir do estudo inicial de dispersão sólida, foi escolhido a proporção 1:10 de PZQ:PEG 6000 para o estudo da granulação em leito fluidizado.

O estudo da fluidodinâmica do equipamento caracterizou o regime de fluidização e foi dependente da carga empregada de lactose SD, pois cargas menores sofreram um regime característico de leito fluidizado e cargas maiores sofreram um regime misto (leito de jorro fluidizado).

O processo de granulação mostrou-se rápido durante as operações e cada experimento teve um tempo de operação, pois foi dependente do esgotamento da dispersão sólida. No processo de granulação, a DS rapidamente se solidificou, reduzindo o tempo de operação em comparação com outras técnicas. Além disto, considerando que o estudo do processo ainda está na etapa inicial e precisa de aperfeiçoamentos, o processo apresentou uma boa eficiência, com valor máximo

próximo de 90%; e pela análise de variância, esta eficiência mostrou-se dependente da % de DS.

A proporção de PZQ:PEG influenciou nas densidades compactada e aparente, fator de Hausner e índice de Carr. Quanto maior a proporção de PZQ na DS, maiores são os valores do FH e IC e consequentemente pior é o fluxo dos grânulos. Já o ângulo de repouso é influenciado principalmente pela % de DS, e quanto menor a % de DS, menor o AR e melhor o fluxo.

Nenhuma variável influenciou o doseamento do PZQ e o diâmetro médio dos grânulos é influenciado pela % de DS, o que já era esperado, pois, quanto maior a % de DS, maior será o tamanho do grânulo.

Os granulados dos experimentos 4, 6 e 10 foram escolhidos para fazer as análises de MEV, IV, difração de raios-X, DSC, TG e perfil de dissolução do PZQ. O MEV mostrou a presença e distribuição do PZQ na forma de agulhas nos grânulos. A análise de infravermelho indicou a presença de PZQ nos grânulos e interações entre os componentes. A análise de difração de raios-X detectou uma leve redução da cristalinidade. A análise térmica comprovou a estabilidade dos componentes e interações. E o PZQ dos grânulos teve um bom perfil de dissolução comparado ao fármaco puro.

6 CONCLUSÃO

Na primeira parte deste trabalho, que visou a preparação e caracterização de dispersões sólidas de PZQ, podemos confirmar os benefícios da dispersão sólida em relação a sua capacidade de alterar as propriedades físico-químicas e aumentar a solubilidade do PZQ utilizando um simples método de fusão.

Já na segunda parte deste trabalho, a adequação de um processo para obter dispersões sólidas incorporadas em uma forma farmacêutica, no caso a granulação em leiteo fluidizado por “hot melt”, mostrou-se muito rápida e satisfatória e com bons resultados, além da vantagem da ausência do uso de solvente aquoso ou orgânico. Como já era esperado, as variáveis estudadas apresentaram uma grande influência no processo de granulação. E é evidente a influência da % de DS e proporção de PZQ:PEG em relação à propriedades dos grânulos, assim ajustes destas variáveis podem conduzir a uma melhor qualidade dos grânulos.

Desta forma, com os resultados deste trabalho, é possível observar a importância do desenvolvimento de dispersões sólidas, pois é um recurso que possui muitas vantagens, principalmente para fármacos com baixa solubilidade. E adaptar o leiteo fluidizado para obter grânulos a partir de dispersão sólida de PZQ e PEG 6000 mostrou ser uma forma de minimizar desvantagens das dispersões sólidas, como a dificuldade em adequá-las em formulações para formas farmacêuticas, pois os grânulos produzidos podem ser compactados na forma de comprimidos ou encapsulados.

Assim, a continuação deste trabalho seria muito interessante, pois ainda são necessárias pesquisas para a complementação, como o estudo de estabilidade, desenvolvimento de formulação para a administração, estudo *in vivo*, reprodutibilidade, estudos de outras variáveis de processo, entre outros.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABDUL-FATTAH, A. M.; BHARGAVA, H. N. Preparation and *in vitro* evaluation of solid dispersions of halofantrine. **International Journal of Pharmaceutics**, Amsterdam, v. 235, n. 1-2, p. 17-33, 2002.

ACHANTA, A. S.; ADUSUMILLI, P. S.; JAMES, K. W.; RHODES, C. T. Development of hot melt coating methods. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, Londres, v. 23, n. 5, p. 441-449, 1997.

ANDREWS, G. P.; JONES, D. S.; WALKER, G. M.; BELL, S. E. J.; VANN, M. A. Particle design using fluidized hot melt granulation (Report). **Pharmaceutical Technology Europe**, Cleveland, EUA, v. 19, n. 6, p. 28-32, Junho, 2007.

ANDREWS, P. Praziquantel: mechanisms of anti-schistosomal activity. **Pharmacology and Therapeutics**, Amsterdam, v. 29, n. 1, p. 129-156, 1985.

ANSARI, M. A.; STEPANEK, F. Formation of hollow core granules by fluid bed *in situ* melt granulation: modeling and experiments. **International Journal of Pharmaceutics**, Amsterdam, v. 321, n. 1-2, p. 108-116, 2006.

ANSEL, H. C.; POPOVICH, N. G.; ALLEN JR., L. V. **Farmacotécnica: formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos**. 6 ed. São Paulo: Editora Premier, 2000. 568 p.

ANWAR, W. A. Praziquantel (antischistosomal drug): is it clastogenic, co-clastogenic or anticlastogenic?. **Mutation Research**, Amsterdam, v. 305, n. 2, p. 165-173, 1994.

ANWAR, W. A.; AU, W. W.; RAMANUJAM, V. M.; LEGATOR, M. S. Enhancement of benzene clastogenicity by praziquantel in mice. **Mutation Research**, Amsterdam, v. 222, n. 3, p. 283-289, 1989.

AULTON, M. E. **Delineamento de formas farmacêuticas**. 2 ed. Porto Alegre: Atmed, 2005. 677 p.

BARTHELEMY, P.; LAFORÊT, J. P.; FARAH, N.; JOACHIM, J. Compritol® 888 ATO: an innovative hot-melt coating agent for prolonged-release drug formulations. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, Amsterdam, v. 47, n. 1, p. 87-90, 1999.

BECKET, G.; SCHEP, L. J.; TAN, M. Y. Improvement of the *in vitro* dissolution of praziquantel by complexation with, α , β and γ cyclodextrins. **International Journal of Pharmaceutics**, Amsterdam, v. 179, n.1, p. 65-71, 1999.

BERNAL, C.; COUTO, A. B.; BREVIGLIERI, S. T.; CAVALHEIRO, E. T. G. Influência de alguns parâmetros experimentais nos resultados de análises calorimétricas diferenciais – DSC. **Química Nova**, São Paulo, v. 25, n. 5, p. 849-855, 2002.

BROMAN, E.; KHOO, C.; TAYLOR, L. S. A comparison of alternative polymer excipients and processing methods for making solid dispersions of a poorly water soluble drug. **International Journal of Pharmaceutics**, Amsterdam, v. 222, n. 1, p. 139-151, 2001.

CARR, R. L. Evaluating flow properties of solids. **Chemical Engineering**, New York, v. 72, n. 2, p. 163-168, 1965.

CERVERA, M. F.; HEINAMAKI, J.; RASANEN, E.; ANTIKAINEN, O.; NIETO, O. M.; COLARTE, A. I.; YLIRUUSI, J. Determination of tackiness of chitosan film-coated pellets exploiting minimum fluidization velocity. **International Journal of Pharmaceutics**, Amsterdam, v. 281, n. 1-2, p. 119-127, 2004.

CHAUHAN, B.; SHIMPI, S.; PARADKAR, A. Preparation and characterization of etoricoxib solid dispersions using lipid carriers by spray-drying technique. **AAPS PharmSciTech**, Arlington, EUA, v. 6, n. 3, p. E405-E412, article 50, 2005.

CHIDAVAZENZI, O. C.; BUCKTON, G.; KOOSHA, F. The effect of co-spray drying with polyethylene glycol 4000 on the crystallinity and physical form of lactose. **International Journal of Pharmaceutics**, Amsterdam, v. 216, n. 1-2, p. 43-49, 2001.

CIOLI, D.; PICA-MATTOCCIA, L. Praziquantel. **Parasitology Research**, Berlim, v. 90, n. s1, p. S3-S9, 2003.

CIOLI, D.; PICA-MATTOCCIA, L.; ARCHER, S. Antischistosomal drugs: past, present...and future? **Pharmacology and Therapeutics**, Amsterdam, v. 68, n. 1, p. 35-85, 1995.

CIRRI, M.; MURA, P.; RABASCO, A. M.; GINÉS, J. M.; MOYANO, J. R.; GÓNZALEZ-RODRÍGUEZ, M. L. Characterization of ibuprofen binary and ternary

dispersions with hydrophilic carriers. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, Londres, v. 30, n. 1, p. 65-74, 2004.

CORRIGAN, D. O.; HEALY, A. M.; CORRIGAN, O. I. The effect of spray drying solutions of polyethylene glycol (PEG) and lactose/PEG on their physicochemical properties. **International Journal of Pharmaceutics**, Amsterdam, v. 235, n. 1-2, p. 193-205, 2002.

DAMIAN, F.; BLATON, N.; NAESENS, L.; BALZARINI, J.; KINGET, R.; AUGUSTIJNS, P.; MOOTER, G. Physicochemical characterization of solid dispersions of the antiviral agent UC-781 with polyethylene glycol 6000 and gelucire 44/14. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, Amsterdam, v. 10, n. 4, p. 311-322, 2000.

DHUMAL, R. S.; SHIMPI, S. L.; CHAUHAN, B.; MAHADIK, K. R.; PARADKAR, A. Evaluation of a drug with wax-like properties as a melt binder. **Acta Pharmaceutica**, Zagreb, Croácia, v. 56, n. 4, p. 451-461, 2006.

DRAPIER-BECHE, N.; FANNI, J.; PARMENTIER, M. Physical and chemical properties of molecular compounds of lactose. **Journal of Dairy Science**, Savoy, EUA, v. 82, n. 12, p. 2558-2563, 1999.

FAHAM, A.; PRINDERRE, P.; FARAH, N.; EICHLER, K. D.; KALANTZIS, G.; JOACHIM, J. Hot-melt coating technology. I. Influence of compritol® 888 ATO and granule size on theophylline release. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, Londres, v. 26, n. 2, p. 167-176, 2000.

FARMACOPÉIA BRASILEIRA. 4 ed. São Paulo: Atheneu, 1996. Parte II, p. 61 e 62.

FUNDAÇÃO NACIONAL DE SAÚDE (FUNASA). Esquistossomose mansônica: tratamento. In: _____. **Guia de vigilância epidemiológica: aids/hepatites virais**. 5 ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2002. 1 v., p. 281.

FREITAS, L. A. P. **Transferência de calor entre parede e leito de jorro cônico**. 1991. 132 f. Dissertação (Mestrado em Engenharia Química), Universidade Federal de São Carlos, São Carlos, 1991.

GAO, J. Z. H.; GRAY, D. B.; MOTHERAM, R.; HUSSAIN, M. A. Importance of inlet air velocity in fluid bed drying of a granulation prepared in a high shear granulator. **AAPS PharmSciTech**, Arlington, EUA, v. 1, n. 4, p. 1-3, article Tech Note, 2000.

GILMAN, A. G. **As bases farmacológicas da terapêutica**. 9 ed. São Paulo: Ed. Mc Graw Hill, 1996. p. 701-708.

GOLDSMITH, R. S. Farmacologia clínica dos anti-helmínticos. In: KATZUNG, B. G. **Farmacologia básica e clínica**. 8 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003. cap. 54, p. 797-799.

GUPTA, P.; KAKUMANU, V. K.; BANSAL, A. K. Stability and solubility of celecoxib-PVP amorphous dispersions: a molecular perspective. **Pharmaceutical Research**, Berlim, v. 21, n. 10, p. 1762-1769, 2004.

HAINES, P. J.; READING, M.; WILBURN, F. W. Differential thermal analysis and differential scanning calorimetry. In: GALLAGHER, P. K. **Handbook of thermal analysis and calorimetry: Principles and practice** edited by Michael E. Brown. Amsterdam: Elsevier Science B. V., 1998. 1 v., cap. 5, p. 285.

HEMMINGER, W.; SARGE, S. M. Definitions, nomenclature, terms and literature. In: GALLAGHER, P. K. **Handbook of thermal analysis and calorimetry: Principles and practice** edited by Michael E. Brown. Amsterdam: Elsevier Science B. V., 1998. 1 v., cap. 1, p. 8, 16, 19, 20.

HERRERA, L. A.; VALVERDE, M.; OSTROSKY-WEGMAN, P.; SPEIT, G.; CASTILLO, E. R. Analysis of the DNA damage induced by praziquantel in V-79 Chinese hamster fibroblasts and human blood cells using the single-cell gel electrophoresis assay. **Teratogenesis, Carcinogenesis and Mutagenesis**, New York, v. 18, n. 1, p. 41-47, 1998.

HU, X.; CUNNINGHAM, J. C.; WINSTEAD, D. Study growth kinetics in fluidized bed granulation with at-line FBRM. **International Journal of Pharmaceutics**, Amsterdam, v. 347, n. 1-2, p. 54-61, 2008.

JOZWIAKOWSKI, M. J.; JONES, D. M.; FRANZ, R. M. Characterization of a hot-melt fluid bed coating process for fine granules. **Pharmaceutical Research**, Berlim, v. 7, n. 11, p. 1119-1126, 1990.

KAJNIAK, P.; STEPANEK, F.; DHANASEKHARAN, K.; FAN, R.; MANCINELLI, C.; CHERN, R. T. A combined experimental and computational study of wet granulation in a Wurster fluid bed granulator. **Powder Technology**, Amsterdam, p. 1-12, Abril, 2008. doi: 10.1016/j.powtec.2008.04.027.

KFURI, C. R. **Revestimento gastro-resistente em comprimidos de diclofenaco sódico pelo processo de leito de jorro fluidizado**. 2003. 101 f. Dissertação (Mestrado em Fármacos e Medicamentos) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2003.

KIBBE, A. H. **Handbook of pharmaceutical excipients**. 3rd ed. London: Pharmaceutical Press, 2000. p. 276-285.

KIDOKORO, M.; HARAMIISHI, Y.; SAGASAKI, S.; SHIMIZU, T.; YAMAMOTO, Y. Application of fluidized hot-melt granulation (FHMg) for the preparation of granules for tableting; properties of granules and tablets prepared by FHMg. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, Londres, v. 28, n. 1, p. 67-76, 2002.

KNIGHT, P. Challenges in granulation technology. **Powder Technology**, Amsterdam, v. 140, n. 3, p. 156-162, 2004.

KORAKIANITI, E. S.; REKKAS, D. M.; DALLAS, P. P.; CHOULIS, N. H. Optimization of the pelletization process in a fluid-bed rotor granulator using experimental design. **AAPS PharmSciTech**, Arlington, EUA, v. 1, n. 4, p. 1-5, article 35, 2000.

KOROLKOVAS, A. **Dicionário terapêutico guanabara**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1998. p. 10, 18.

KUNII, D.; LEVENSPIEL, O. **Fluidization engineering**. 2nd edition. Newton, USA: Butterworth-Heinemann Series in Chemical Engineering, 1991. p. 1-11, 71.

LAMOLHA, M. A.; SERRA, C. H. R. Avaliação das propriedades de fluxo dos granulados e dissolução de comprimidos de hidroclorotiazida 50 mg obtidos por granulação úmida. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, São Paulo, v. 43, n. 3, p. 435-446, 2007.

LE, P. K.; AVONTUUR, P.; HOUNSLOW, M. J.; SALMAN, A. D. The kinetics of the granulation process: right from the early stages. **Powder Technology**, Amsterdam, p. 1-9, Abril, 2008. doi: 10.1016/j.powtec.2008.04.018.

LEOPOLD, G.; UNGETHUM, W.; GROLL, E.; DIEKMANN, H. W.; NOWAK, H.; WEGNER, D. H. Clinical pharmacology in normal volunteers of praziquantel, a new drug against schistosomes and cestodes. An example of a complex study covering both tolerance and pharmacokinetics. **European Journal of Clinical Pharmacology**, Berlim, v. 14, n. 4, p. 281-291, 1978.

LEUNER, C.; DRESSMAN, J. Improving drug solubility for oral delivery using solid dispersions. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, Amsterdam, v. 50, n. 1, p. 47-60, 2000.

LIN, C. W.; CHAM, T. M. Compression behaviour and tensile strength of heat treated polyethylene glycols. **International Journal of Pharmaceutics**, Amsterdam, v. 118, n. 2, p. 169-179, 1995.

LINK, K. C.; SCHLÜNDER, E. U. Fluidized bed spray granulation: investigation of the coating process on a single sphere. **Chemical Engineering and Processing**, Amsterdam, v. 36, n. 6, p. 443-457, 1997.

LIPKA, E.; AMIDON, G. L. Setting bioequivalence requirements for drug development based on preclinical data: optimizing oral drug delivery systems. **Journal of Controlled Release**, Amsterdam, v. 62, n. 1-2, p. 41-49, 1999.

LIU, Y.; WANG, X.; WANG, J.; CHING, C. B. Structural characterization and enantioseparation of the chiral compound praziquantel. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, Hoboken, EUA, v. 93, n. 12, p. 3039-3046, 2004.

MARTINDALE: The complete drug reference edited by Kathleen Parfitt. 32nd edition. London: Pharmaceutical Press., 2002. p. 108-109.

MARTÍNEZ-OHÁRRIZ, M. C.; MARTÍN, C.; GOÑI, M. M.; RODRÍGUEZ-ESPINOSA, C.; TROS-ILARDUYA, M. C.; ZORNOZA, A. Influence of polyethylene glycol 4000 on the polymorphic forms of diflunisal. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, Amsterdam, v. 8, n. 2, p. 127-132, 1999.

MATSUMOTO, J. Adverse effects of praziquantel treatment of *Schistosoma japonicum* infection: involvement of host anaphylactic reactions induced by parasite antigen release. **International Journal for Parasitology**, Amsterdam, v. 32, n. 4, p. 461-471, 2002.

MELKEBEKE, B. V.; VERMEULEN, B.; VERVAET, C.; REMON, J. P. Melt granulation using a twin-screw extruder: a case study. **International Journal of Pharmaceutics**, Amsterdam, v. 326, n. 1-2, p. 89-93, 2006.

MELO, A. L.; COELHO, P. M. Z. *Schistosoma mansoni* e doença. In: NEVES, D. P. **Parasitologia humana**. 10 ed. São Paulo: Atheneu, 2000. p. 174-193.

MERKKU, P.; YLIRUUSI, J. Use of 3^3 factorial design and multilinear stepwise regression analysis in studying the fluidized bed granulation process, part I. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, Amsterdam, v. 39, n. 2, p. 75-81, 1993.

MONÉ, H.; MOUAHID, G.; SHABAN, M. A.; JABRI, A. A. A.; BOISSIER, J.; RUPPEL, A.; IDRIS, M. A. Ecological and molecular studies on emerging *Schistosomiasis mansoni* in Dhofar Governorate, Sultanate of Oman. **Tropical Medicine and International Health**, Hoboken, EUA, v. 8, n. 3, p. 269-276, 2003.

MONTERO, R.; OSTROSKY, P. Genotoxic activity of praziquantel. **Mutation Research**, Amsterdam, v. 387, n. 3, p. 123-139, 1997.

MORT, P. R.; Scale-up of binder agglomeration processes. **Powder Technology**, Amsterdam, v. 150, n. 2, p. 86-103, 2005.

NARANG, A. S.; SRIVASTAVA, A. K. Evaluation of solid dispersions of clofazimine. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, Londres, v. 28, n. 8, p. 1001-1013, 2002.

OZEKI, T.; YUASA, H.; KANAYA, Y. Application of the solid dispersion method to the controlled release of medicine. IX. Difference in the release of furbiprofen from solid dispersions with poly(ethylene oxide) and hydroxypropylcellulose and the interaction between medicine and polymers. **International Journal of Pharmaceutics**, Amsterdam, v. 155, n. 2, p. 209-217, 1997.

PASSERINI, N.; ALBERTINI, B.; PERISSUTTI, B.; RODRIGUEZ, L. Evaluation of melt granulation and ultrasonic spray congealing as techniques to enhance the dissolution of praziquantel. **International Journal of Pharmaceutics**, Amsterdam, v. 318, n. 1-2, p. 92-102, 2006.

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

RÁCZ, I.; DREDÁN, J.; ANTAL, I.; GONDÁR, E. Comparative evaluation of microcapsules prepared by fluidization atomization and melt coating process. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, Londres, v. 23, n. 6, p. 583-587, 1997.

SAVIOLI, L.; RENGANATHAN, E.; MONTRESO, A.; DAVIS, A.; BEHBEHANI, K. Control of Schistosomiasis – a global picture. **Parasitology Today**, Amsterdam, v. 13, n. 11, p. 444-448, 1997.

SCHACHTER, D. M.; XIONG, J.; TIROL, G. C. Solid state NMR perspective of drug-polymer solid solutions: a model system based on poly(ethylene oxide). **International Journal of Pharmaceutics**, Amsterdam, v. 281, n. 1-2, p. 89-101, 2004.

SCHAEFER, T.; MATHIESEN, C. Melt pelletisation in high shear mixer. VIII. Effect of binder viscosity. **International Journal of Pharmaceutics**, Amsterdam, v. 139, n. 1-2, p. 125-138, 1996.

SEO, A.; HOLM, P.; SCHAEFER, T. Effects of droplet size and type of binder on the agglomerate growth mechanisms by melt agglomeration in a fluidized bed. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, Amsterdam, v. 16, n. 3, p. 95-105, 2002.

SERAJUDDIN, A. T. M. Solid dispersion of poorly water-soluble drugs: early promises, subsequent problems, and recent breakthroughs. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, Hoboken, EUA, v. 88, n. 10, p. 1058-1066, 1999.

SETHIA, S.; SQUILLANTE, E. Solid dispersions: revival with greater possibilities and applications in oral drug delivery. **Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems**, Redding, EUA, v. 20, n. 2-3, p. 215-247, 2003.

SILVERSTEIN, R. M.; WEBSTER, F. X. **Identificação espectrométrica de compostos orgânicos**. 6 ed. Rio de Janeiro: LTC-Livros Técnicos e Científicos Editora S. A., 2000. p. 67-135.

SINCHAIPANID, N.; JUNYAPRASERT, V.; MITREVEJ, A. Application of hot-melt coating for controlled release of propranolol hydrochloride pellets. **Powder Technology**, Amsterdam, v. 141, n. 3, p. 203-209, 2004.

SIX, K.; DAEMS, T.; HOON, J.; HECKEN, A. V.; DEPRE, M.; BOUCHE, M. P.; PRINSEN, P.; VERRECK, G.; PEETERS, J.; BRESTWER, M. E.; MOOTER, G. V. Clinical study of solid dispersions of itraconazole prepared by hot-stage extrusion. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, Amsterdam, v. 24, n. 2-3, p. 179-186, 2005.

SOUZA, J.; FREITAS, Z. M. F.; STORPIRTIS, S. Modelos *in vitro* para determinação da absorção de fármacos e previsão da relação dissolução/absorção. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, São Paulo, v. 43, n. 4, p. 515-527, 2007.

TAKAHASHI, H.; CHEN, R.; OKAMOTO, H.; DANJO, K. Acetaminophen particle design using chitosan and a spray-drying technique. **Chemical and Pharmaceutical Bulletin**, Tokyo, v. 53, n. 1, p. 37-41, 2005.

TAN, H. S.; GOLDSCHMIDT, M. J. V.; BOEREFIJN, R.; HOUNSLOW, M. J.; SALMAN, A. D.; KUIPERS, J. A. M. Building population balance model for fluidized bed melt granulation: lessons from kinetic theory of granular flow. **Powder Technology**, Amsterdam, v. 142, n. 2-3, p. 103-109, 2004.

TEUNOU, E.; PONCELET, D. Batch and continuous fluid bed coating – review and state of the art. **Journal of Food Engineering**, Amsterdam, v. 53, n. 4, p. 325-340, 2002.

THE MERCK INDEX: An encyclopedia of chemicals, drugs and biologicals. 11th edition, Rahway, USA: Merck & Co., 1989. p. 1222.

THIES, C.; SANTOS, I. R.; RICHARDS, J.; VANDEVELDE, V.; ROLLAND, H.; BENOIT, J. P. A supercritical fluid-based coating technology 1: process considerations. **Journal of Microencapsulation**, Londres, v. 20, n. 1, p. 87-96, 2003.

TORRE, P.; TORRADO, S.; TORRADO, S. Preparation, dissolution and characterization of praziquantel solid dispersions. **Chemical and Pharmaceutical Bulletin**, Tokyo, v. 47, n. 11, p. 1629-1633, 1999.

USP 30 – NF 25: The United States pharmacopeia and the national formulary. Rockville: United States Pharmacopeial Convention Inc., 2007. p. 242, 274, 643, 2999, 3000.

VERHEYEN, S.; BLATON, N.; KINGET, R.; MOOTER, G. Pharmaceutical performance of solid dispersions containing poly(ethylene glycol) 6000 and diazepam or temazepam. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, Berlim, v. 76, n. 2, p. 405-416, 2004.

WALKER, G. M.; ANDREWS, G.; JONES, D. Effect of process parameters on the melt granulation of pharmaceutical powders. **Powder Technology**, Amsterdam, v. 165, n. 3, p. 161-166, 2006.

WERNER, S. R. L.; JONES, J. R.; PATERSON, A. H. J.; ARCHER, R. H.; PEARCE, D. L. Air-suspension particle coating in the food industry: part I – state of the art. **Powder Technology**, Amsterdam, v. 171, n. 1, p. 25-33, 2007.

WEUTS, I.; KEMPEN, D.; VERRECK, G.; PEETERS, J.; BREWSTER, M.; BLATON, N.; MOOTER, G. V. Salt formation in solid dispersions consisting of polyacrylic acid as a carrier and three basic model compounds resulting in very high glass transition temperatures and constant dissolution properties upon storage. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, Amsterdam, v. 25, n. 4-5, p. 387-393, 2005.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Parasitic diseases:** Schistosomiasis. Disponível em: <http://www.who.int/vaccine_research/diseases/soa_parasitic/en/index5.html>. Acesso em: 14 ago. 2006.

WONG, T. W.; CHAN, L. W.; HENG, P. W. S. Study of the melt pelletization process focusing on the micromeritic property of pellets. **Chemical and Pharmaceutical Bulletin**, Tokyo, v. 48, n. 11, p. 1639-1643, 2000.

YANG, D.; KULKARNI, R.; BEHMEB, R. J.; KOTIYAN, P. N. Effect of the melt granulation technique on the dissolution characteristics of griseofulvin. **International Journal of Pharmaceutics**, Amsterdam, v. 329, n. 1-2, p. 72-80, 2007.

YU, L. X.; LIPKA, E.; CRISON, J. R.; AMIDON, G. L. Transport approaches to the biopharmaceutical design of oral drug delivery systems: prediction of intestinal absorption. **Advanced Drug Delivery Reviews**, Amsterdam, v. 19, n. 3, p. 359-376, 1996.

ZAJC, N.; OBREZA, A.; BELE, M.; SRCIC, S. Physical properties and dissolution behaviour of nifedipine/mannitol solid dispersions prepared by hot melt method. **International Journal of Pharmaceutics**, Amsterdam, v. 291, n. 1-2, p. 51-58, 2005.

ZHAI, H.; LI, S.; ANDREWS, G.; JONES, D.; BELL, S.; WALKER, G. Nucleation and growth in fluidised hot melt granulation. **Powder Technology**, Amsterdam, p. 1-8, Abril, 2008. doi: 10.1016/j.powtec.2008.04.021.