**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DE RIBEIRÃO PRETO**

GIOVANNA BONFANTE BORINI

**Revestimento de partículas por solidificação de material fundido
em leitos de jorro e fluidizado: estudo do processo, caracterização
das partículas e preparo de comprimidos**

**Ribeirão Preto
2007**

GIOVANNA BONFANTE BORINI

**Revestimento de partículas por solidificação de material fundido
em leitos de jorro e fluidizado: estudo do processo, caracterização
das partículas e preparo de comprimidos**

**Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação
em Ciências Farmacêuticas para a obtenção do
título de Doutor em Ciências Farmacêuticas, área de
concentração: Medicamentos e Cosméticos.**

**Orientador: Prof. Dr. Luis Alexandre Pedro de
Freitas**

**Ribeirão Preto
2007**

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

FICHA CATALOGRÁFICA

Borini, Giovanna Bonfante

Revestimento de partículas por solidificação de material fundido em leitos de jorro e fluidizado: estudo do processo, caracterização das partículas e preparo de comprimidos. Ribeirão Preto, 2006.

131p. : il. ; 30cm

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

Orientador: Freitas, Luis Alexandre Pedro de.

1. Leito fluidizado. 2. Leito de jorro. 3. Revestimento. 4. PEG 4000. 5. Paracetamol. 6. Curcumina. 7. Planejamento fatorial. 8. Dispersão sólida.

FOLHA DE APROVAÇÃO

Giovanna Bonfante Borini

Revestimento de partículas por solidificação de material fundido em leitos de jorro e fluidizado: estudo do processo, caracterização das partículas e preparo de comprimidos.

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

Área de concentração: Medicamentos e Cosméticos.

Aprovado em:

Banca examinadora

Prof. Dr.: _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr.: _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr.: _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr.: _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr.: _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

A Anderson Machado Peron, meu esposo,
com amor e gratidão por todo o apoio
recebido durante a elaboração deste
trabalho.

A Carmen Cinira Bonfante Borini, minha
mãe, com carinho por ser minha fonte de
força e determinação.

Agradecimentos

A DEUS, por ter abençoado meu caminho;

Ao Prof. Dr. Luis Alexandre Pedro de Freitas, por toda orientação e apoio recebidos durante a realização deste trabalho;

À Dra. Gabriele Betz e ao Prof. Dr. Hans Leuenberger por todo o apoio recebido durante a realização do estágio no “Industrial Pharmacy Lab” da Universidade de Basiléia – Suíça;

À Profa. Dra. Dionéia Camilo Rodrigues de Oliveira, pelo auxílio na interpretação dos espectros de infravermelho;

Ao Dr. Lourivaldo dos Santos Pereira, pelo auxílio na obtenção dos difratogramas de raios X;

Aos meus grandes amigos Toni Carvalho e Dra. Ana Lúcia dos Santos Zimmerman por todo o apoio recebido;

Aos técnicos Franklin Carlos Frezarim Thomazini, Paulo Sérgio de Carvalho e Ana Cristina Morseli Polizello pela contribuição na realização deste trabalho;

Aos colegas e amigos do Laboratório de Física Industrial e Processos Industriais Farmacêuticos: Ricardo, Maria Paula, Cristiane, Camila, e

À CAPES pela bolsa concedida para realização do estágio no exterior.

Tempo para tudo

Tudo tem o seu tempo determinado, e há tempo para todo propósito debaixo do céu;
Há tempo de nascer, e tempo de morrer; tempo de plantar, e tempo de arrancar o
que se plantou;
tempo de matar, e tempo de curar; tempo de derrubar, e tempo de edificar;
tempo de chorar, e tempo de rir; tempo de prantear, e tempo de dançar;
tempo de espalhar pedras, e tempo de ajuntar pedras; tempo de abraçar, e tempo
de afastar-se de abraçar;
tempo de buscar, e tempo de perder; tempo de guardar, e tempo de deitar fora;
tempo de rasgar, e tempo de coser; tempo de estar calado, e tempo de falar;
tempo de amar, e tempo de odiar; tempo de guerra, e tempo de paz.

Eclesiastes 3: 1-8

RESUMO

BORINI, G. B. **Revestimento de partículas por solidificação de material fundido em leitos de jorro e fluidizado: estudo do processo, caracterização das partículas e preparo de comprimidos**. 2007. 131f. Tese (Doutorado) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2007.

No revestimento por solidificação de material fundido o agente de revestimento é aplicado em seu estado liquefeito e se solidifica na superfície do substrato, formando a cobertura desejada, eliminando o uso de solventes. O presente trabalho teve como objetivo estudar dois tipos de processo: revestimento de partículas grandes em leito de jorro e revestimento de partículas finas em leito fluidizado, e avaliar a influência de parâmetros do processo sobre propriedades físicas e farmacotécnicas das partículas revestidas, assim como usá-las no preparo de comprimidos. As partículas grandes foram revestidas com PEG 4000, sendo o estudo do processo feito através de um planejamento fatorial completo 2^3 com triplicatas no ponto central. As variáveis estudadas foram pressão do ar de atomização, vazão de atomização e altura do bico de atomização. Para as partículas revestidas foram determinados a distribuição granulométrica, o fator de Hausner e o índice de Carr. Os comprimidos destas partículas foram submetidos a ensaios de dissolução in vitro, para avaliação dos perfis de liberação de paracetamol. As partículas finas foram revestidas com uma dispersão sólida de PEG 4000 e curcumina, sendo o estudo do processo feito através de um planejamento fatorial completo 2^3 , seguido de um planejamento Box-Behnken. As variáveis estudadas foram pressão do ar de atomização, vazão de atomização e quantidade de dispersão sólida. Para as partículas revestidas foram determinados a distribuição granulométrica, densidades aparente e compactada, fator de Hausner, capacidade de compactação, porosidade total, além de serem submetidas a microscopia eletrônica de varredura e a análise por DSC. A dispersão sólida também foi caracterizada através de análise por DSC, espectroscopia no infravermelho, difração de raios X, sendo também feita a determinação da solubilidade da curcumina em água. Os comprimidos destas partículas foram caracterizados através da obtenção do diagrama de Heckel, curvas de dureza em função da pressão de compressão aplicada e ensaio de dissolução in vitro. Para as partículas grandes, o estudo do processo sugeriu que a vazão de atomização foi o fator de maior influência sobre o tamanho das partículas, influenciando o grau de aglomeração durante o processo. Uma menor vazão de atomização resultou em um menor grau de aglomeração das partículas. A caracterização da dispersão sólida mostrou que houve um aumento da solubilidade da curcumina e que ela interage com PEG 4000. Para as partículas finas, o estudo do processo sugeriu que a pressão do ar de atomização foi fator de maior influência sobre o tamanho das partículas, sendo o seu revestimento favorecido quando se operou com os altos valores de pressão. Ambos os tipos de partículas revestidas resultaram em comprimidos com características adequadas.

Palavras-chave: leito fluidizado, leito de jorro, revestimento, PEG 4000, paracetamol, curcumina, planejamento fatorial, dispersão sólida.

ABSTRACT

BORINI, G. B. **Hot-melt coating in spouted and fluidized beds: study of the process, particle characterization and tablet pressing.** 2007. 131f. Thesis (Doctoral) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2007.

The hot-melting coating is a solvent-free technique used to coat pharmaceutical solid dosage forms. The coating agent is applied in its melted state, and after its solidification, the coating is formed. The objective of this present work was to study two types of processes: coarse particle coating in spouted bed and fine particle coating in fluidized bed, evaluate the influence of process parameters on particle size and flow properties, as well as their tableting. Coarse particles were coated with PEG 4000, and the process study followed a full factorial design 2^3 with triplicates in the central point. The factors studied were atomization air pressure, atomization rate, and vertical position of the spray nozzle. Particle size distribution, Hausner factor and Carr index were determined for coated particles. Tablets of these particles were submitted to dissolution tests to obtain their release profile of paracetamol. Fine particles were coated with a solid dispersion of PEG 4000 and curcumin, in a study of the process that followed a full factorial design 2^3 , and a Box-Behnken design. The factors studied were air atomization pressure, atomization rate, and the PEG 4000 content. Coated particles were characterized by their bulk and tapped densities, particle size distribution, Hausner factor, ability to settle, total porosity, scanning electron microscopy and DSC analysis. Solid dispersion was also characterized by DSC analysis, infrared spectroscopy, X-ray diffraction, being also made the determination of the curcumin solubility in water. Heckel's plot, hardness as function of the applied pressure and in vitro dissolution tests were used to characterize the tablets. The study of the coating process of coarse particles suggested that the atomization rate was the most significant factor, influencing the particle agglomeration degree during the process. The lower the atomization rate, the lower the degree of particles agglomeration. Curcumin in the solid dispersion showed an increase in water solubility and also showed an interaction with PEG 4000 by hydrogen bounding. The study of the fine particles coating process showed that the atomization air pressure was the most significant factor on particle size. All tablets prepared from both types of coated particles showed adequate characteristics.

Key words: fluidized bed, spouted bed, particle coating, PEG 4000, curcumin, paracetamol, factorial design, solid dispersion.

Lista de Figuras

Figura 1 - Exemplos de diferentes regimes de escoamento do leito de partículas: (a) leito fixo; (b) leito expandido, (c) leito borbulhante, (d) leito turbulento e (e) leito de jorro. As setas indicam entrada do gás de fluidização (adaptado de KUNII; LEVENSPIEL, 1991).	32
Figura 2 - Esquema geral da metodologia empregada para a execução do projeto proposto sobre obtenção de formas farmacêuticas usando o revestimento por solidificação de material fundido.	44
Figura 3 - Esquema do leito de jorro utilizado no revestimento de partículas grandes (tamanho entre 710 e 1000µm).	45
Figura 4 - Fotografia do sistema montado para o estudo da solubilidade da curcumina, mostrando a placa de agitação mecânica imersa no banho-maria com controle de temperatura.	53
Figura 5 - Fotografia do leito fluidizado Uniglatt utilizado para revestimento de partículas finas.	54
Figura 6 - Distribuição granulométrica dos lotes obtidos nos experimentos 1 (a), 2 (b), 3 (c), 4 (d). As estrelas indicam as frações que contêm preferencialmente partículas revestidas.	63
Figura 7 - Distribuição granulométrica dos lotes obtidos nos experimentos 5 (a), 6 (b), 7 (c), 8 (d). As estrelas indicam as frações que contêm preferencialmente partículas revestidas.	64
Figura 8 - Distribuição granulométrica dos lotes obtidos nos experimentos 9 (a), 10 (b), 11 (c) (replicatas). As estrelas indicam as frações que contêm preferencialmente partículas revestidas.	65
Figura 9 - Superfícies de resposta mostrando em (a) a porcentagem de partículas de tamanho entre 2800 e 4000µm (P1) e em (b) a porcentagem de partículas de tamanho entre 2000 e 2800µm (P2) em função da vazão de atomização (X1) e da pressão do ar de atomização (X2).	68
Figura 10 - Superfícies de resposta mostrando os valores do índice de Carr (a, b e c) e fator de Hausner (d, e e f) em função da vazão de atomização (X1), da pressão do ar de atomização (X2) e da altura do bico de atomização (X3).	72
Figura 11 - Distribuição granulométrica das partículas revestidas: (a) pressão de atomização de 4bar e (b) pressão de atomização de 1bar. As estrelas indicam as frações que contêm preferencialmente partículas revestidas.	75
Figura 12 - Absorvância (em 243nm) em função da concentração de paracetamol em diferentes soluções padrão.	76
Figura 13 - Perfil de dissolução <i>in vitro</i> do fármaco modelo (paracetamol) em água destilada a partir dos comprimidos preparados com as partículas revestidas. Valores mostrados são médias de triplicatas e seus respectivos desvios padrão.	77
Figura 14 - Curvas de DSC de (a) PEG 4000 e (b) curcumina obtidas em diferentes velocidades de varredura.	79
Figura 15 - Curvas de DSC da mistura física de PEG 4000 e curcumina a 1% obtidas em diferentes velocidades de varredura.	81
Figura 16 - Curva de DSC da mistura física PEG 4000:curcumina a 50%, com velocidade de varredura de 15°C/min (1) e sua primeira derivada (2).	81
Figura 17 - Curvas de DSC da dispersão sólida de PEG 4000 e curcumina a 1% obtidas em diferentes velocidades de varredura.	82
Figura 18 - Curvas de DSC da dispersão sólida PEG 4000:curcumina a 1%, obtidas a 15°C/min. 1- curva obtida com amostra recém preparada; 2- curva obtida após 7 dias do preparo com a amostra mantida a temperatura ambiente.	83

Figura 19 - Curvas de DSC obtidas para a) mistura física e b) PEG 4000. As setas para direita indicam os estágios de aquecimento e as setas para a esquerda, o estágio de resfriamento. A ordem de aparecimento dos picos também é mostrada. Os estágios usados foram: Estágio 1: Aquecimento de 25° a 90°C a 10°C/min; Estágio 2: Estágio isotérmico a 90°C por 5 min; Estágio 3: Resfriamento de 90° a 25°C a 10°C/min; Estágio 4: Estágio isotérmico a 25°C por 5 min, e Estágio 5: Aquecimento de 25° a 90°C a 10°C/min.	85
Figura 20 - Estrutura química da curcumina.	88
Figura 21 - Espectros na região do infravermelho de amostras de (a) curcumina, (b) PEG 4000, (c) mistura física PEG 4000 e curcumina a 1% e (d) dispersão sólida PEG 4000 e curcumina a 1%. Região em destaque na cor cinza mostra a localização das bandas de maior interesse, ver Figura 22.	88
Figura 22 - Expansão dos espectros no infravermelho para a região de 1700 a 1500 cm ⁻¹ .	89
Figura 23 - Difrátogramas das amostras (a) curcumina, (b) PEG 4000, (c) mistura física PEG 4000-curcumina a 1%, (d) dispersão sólida PEG 4000-curcumina a 1%.	90
Figura 24 - Espectros de absorção da solução etanólica de padrão de curcumina (6µg/mL) antes e após filtração. Ambas as curvas se sobrepõem. A absorção máxima ocorre em 428nm.	91
Figura 25 - Absorvância (em 428nm) em função da concentração do padrão de curcumina em diferentes soluções etanólicas.	92
Figura 26 - Espectros de absorção na região do UV-visível de uma solução aquosa de PEG 4000 na concentração de 100mg/mL (1) e das soluções aquosas obtidas no estudo da solubilidade em água, após 5 dias a 37,5°C: filtrado aquoso da suspensão de curcumina (2), filtrado aquoso da suspensão da mistura física de PEG-curcumina (3), filtrado aquoso da suspensão da dispersão sólida PEG-curcumina (4). As setas indicam pico de absorção em 428nm, referente a presença de curcumina dissolvida.	93
Figura 27 - Gráficos de curvas de nível mostrando os valores de logD50 em função das variáveis pressão do ar de atomização (Pa), quantidade de dispersão sólida (Qds) e velocidade da bomba (Va), a qual representa a vazão de atomização. Para cada gráfico, o valor da terceira variável se encontra no nível intermediário.	97
Figura 28 - Distribuição granulométrica da celulose microcristalina. Valores de frequência relativa são médias das duplicatas.	98
Figura 29 - Distribuição granulométrica dos lotes produzidos no estudo seguindo o planejamento fatorial completo: a) ensaio 1, b) ensaio 2, c) ensaio 5, d) ensaio 6. Todos feitos com a pressão de atomização igual a <u>2bar</u> . Valores de frequência relativa são médias das duplicatas.	99
Figura 30 - Distribuição granulométrica dos lotes produzidos no estudo seguindo o planejamento fatorial completo: a) ensaio 3 b) ensaio 4 c) ensaio 7 d) ensaio 8. Todos feitos com a pressão de atomização igual a <u>4bar</u> . Valores de frequência relativa são médias das duplicatas.	100
Figura 31 - Distribuição granulométrica dos lotes produzidos no planejamento Box-Behnken: a) ensaio 1, b) ensaio 2, c) ensaio 9, d) ensaio 11. Todos feitos com a pressão de atomização igual a <u>1bar</u> . Valores de frequência relativa são médias das duplicatas.	101

Figura 32 - Distribuição granulométrica dos lotes produzidos no planejamento Box-Behnken: a) experiemnto 5, b) ensaio 6, c) ensaio 7, d) ensaio 8, e) ensaio 13 todos feitos com a pressão de atomização igual a <u>3bar</u> . Valores de frequência relativa são médias das duplicatas.	102
Figura 33 - Distribuição granulométrica dos lotes produzidos no planejamento Box-Behnken: a) ensaio 3, b) ensaio 4, c) ensaio 10, d) ensaio 12, todos feitos com a pressão de atomização igual a <u>5bar</u> . Valores de frequência relativa são médias das duplicatas.	103
Figura 34 - Comportamento das propriedades das partículas em função da variação de D_{50} , agrupando-se os lotes de acordo com a pressão do ar de atomização usada: 5bar (■) e 1bar (◆).	106
Figura 35 - Curvas de DSC de celulose microcristalina (a), da dispersão sólida (b) e de partículas de celulose microcristalina revestidas com 40% de dispersão sólida (c). Velocidade de varredura 15°C/min.	108
Figura 36 - Fotomicrografias de partículas de celulose microcristalina sem revestimento. Aumentos 50x (a), 200x (b) e 2000x (c).	109
Figura 37 - Partículas revestidas com 20% de dispersão sólida no planejamento Box-Behnken. De (a) até (c) BB6 ($D_{50} = 121,8\mu\text{m}$); de (d) até (f): BB9 ($D_{50} = 178,6\mu\text{m}$).	110
Figura 38 - Partículas revestidas com 30% de dispersão sólida no planejamento Box-Behnken. De (a) até (c) BB3 ($D_{50} = 120,5\mu\text{m}$); de (d) até (f): BB2 ($D_{50} = 259,5\mu\text{m}$).	111
Figura 39 - Partículas revestidas com 40% de dispersão sólida no planejamento Box-Behnken. De (a) até (c) BB12 ($D_{50} = 125,8\mu\text{m}$); de (d) até (f): BB11 ($D_{50} = 364,4\mu\text{m}$).	112
Figura 40 - Diagrama de Heckel para os comprimidos obtidos a partir das partículas revestidas com dispersão sólida de PEG 4000 e curcumina a 1%.	114
Figura 41 - Dureza dos comprimidos em função do aumento da pressão de compressão. Comprimidos obtidos a partir das partículas revestidas com 20, 30 e 40 % de dispersão sólida de PEG 4000 e curcumina a 1%.	115
Figura 42 - Fotografia dos comprimidos obtidos. Cada quadrado do fundo possui 0,5cm de lado.	116
Figura 43 - Perfil de dissolução <i>in vitro</i> da dispersão sólida PEG 4000-curcumina 1% em água – degradação da curcumina. Valores mostrados são médias de triplicatas.	117
Figura 44 - Distribuição granulométrica das partículas de lactose (“spray-dried lactose”) antes do revestimento (a) e após revestimento (b). As estrelas indicam as frações de partículas que apareceram após o revestimento.	118
Figura 45 - Aspecto de três tipos de soluções contendo curcumina: (a) solução de curcumina em etanol 96°; (b) solução aquosa da dispersão sólida; (c) solução dos sistemas particulados, contendo partículas de lactose revestidas com a dispersão sólida.	119
Figura 46 - Perfil de dissolução <i>in vitro</i> da dispersão sólida PEG 4000-curcumina 1% em água a 37°C. Valores mostrados são médias de triplicatas.	120

Lista de Tabelas

Tabela 1 -	Métodos de revestimento e granulação em leite fluidizado.	22
Tabela 2 -	Relação de trabalhos que empregaram planejamento fatorial para estudo dos processos de granulação e revestimento.	42
Tabela 3 -	Planejamento fatorial completo 2^3 com triplicatas no ponto central para estudo do revestimento de partículas grandes.	47
Tabela 4 -	Planejamento fatorial completo 2^3 para estudo do processo de revestimento de partículas finas.	55
Tabela 5 -	Fatores estudados no planejamento fatorial completo 2^3 e seus níveis.	55
Tabela 6 -	Planejamento fatorial Box-Behnken para estudo do processo de revestimento de partículas finas.	56
Tabela 7 -	Fatores estudados no planejamento fatorial Box-Behnken e seus níveis.	56
Tabela 8 -	Valores decodificados para a variável X1, velocidade da bomba peristáltica, e seus equivalentes em termos de vazão de atomização..	57
Tabela 9 -	Distribuição granulométrica dos lotes obtidos no planejamento fatorial completo nos ensaios 1 a 4, expressa em termos de frequência relativa (%).	63
Tabela 10 -	Distribuição granulométrica dos lotes obtidos no planejamento fatorial completo nos ensaios 5 a 8, expressa em termos de frequência relativa (%).	64
Tabela 11 -	Distribuição granulométrica dos lotes obtidos no planejamento fatorial completo nos ensaios 9 a 11, expressa em termos de frequência relativa (%).	65
Tabela 12 -	Valores de D_{50} para os os lotes obtidos com o planejamento fatorial completo 2^3 .	66
Tabela 13 -	Resultados das ANOVAs realizadas para os valores da porcentagem de partículas de tamanho entre 2000 e 2800 μ m e porcentagem de partículas de tamanho entre 2800 e 4000 μ m.	67
Tabela 14 -	Interpretação do índice de Carr para a fluidez de pós (adaptado de WELLS, 1988).	70
Tabela 15 -	Propriedades físicas das partículas obtidas no planejamento fatorial completo 2^3 com triplicatas no ponto central.	70
Tabela 16 -	ANOVA do Índice de Carr.	71
Tabela 17 -	ANOVA do fator de Hausner.	71
Tabela 18 -	Distribuição granulométrica dos dois lotes de partículas contendo paracetamol revestidas com PEG 4000 usando-se duas pressões de atomização. Valores expressos em termos de frequência relativa.	74
Tabela 19 -	Características físicas das partículas revestidas contendo paracetamol.	76
Tabela 20 -	Valores de teor de paracetamol.	76
Tabela 21 -	Dados termoanalíticos extraídos das curvas de DSC obtidas a 5°C/min para as amostras de PEG 4000 e curcumina. Valores são médias de triplicatas e seus respectivos desvios padrão.	80
Tabela 22 -	Dados termoanalíticos extraídos das curvas de DSC obtidas a 10°C/min para as mistura física. Valores são médias de triplicatas e seus respectivos desvios padrão.	86
Tabela 23 -	Valores de teor em termos de curcuminóides totais.	92

Tabela 24 - Valores de D_{50} dos lotes produzidos no planejamento fatorial completo.	94
Tabela 25 - Resultados da análise estatística para o planejamento fatorial completo em dois níveis 23 para os valores de D_{50} .	95
Tabela 26 - Valores de D_{50} dos lotes produzidos no estudo seguindo o planejamento Box-Behnken.	95
Tabela 27 - Resultados da análise estatística para o planejamento fatorial Box-Behnken para os valores de $\log D_{50}$.	96
Tabela 28 - Valores de densidade real (ρ) dos lotes obtidos.	104
Tabela 29 - Propriedades das partículas dos lotes produzidos nos dois planejamentos fatoriais.	105
Tabela 30 - Valores de volume aparente específico.	107
Tabela 31 - Tempos de desintegração de comprimidos obtidos sob diferentes forças de compressão.	115
Tabela 32 - Propriedades das partículas de lactose antes e após o revestimento e teor de curcumina.	119

Abreviaturas e siglas

Ab	Altura do bico de atomização
ANOVA	Análise de variância
BB	Ensaio do planejamento Box-Behnken
D ₅₀	Diâmetro médio de partículas
FF	Ensaio do planejamento fatorial completo
GSMF	Granulação por solidificação de material fundido
MEV	Microscopia eletrônica de varredura
Pa	Pressão de atomização
PEG 4000	Polietilenoglicol 4000
Qds	Quantidade de dispersão sólida
RSMF	Revestimento por solidificação de material fundido
Va	Vazão de atomização

SUMÁRIO

Resumo

Abstract

Lista de Figuras

Lista de Tabelas

Abreviaturas e siglas

1 INTRODUÇÃO	17
2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	19
2.1 O revestimento e a granulação de pós	19
2.1.2 O revestimento e a granulação de pós com dispersões sólidas	24
2.2 Excipientes usados nas técnicas de revestimento por fusão	25
2.2.1 Os polietilenoglicóis	28
2.3 O estudo do processo de RSMF em leite fluidizado	29
2.3.1 Descrição do leite fluidizado	30
2.3.2 Variáveis importantes para monitoramento do processo	34
2.3.3 Considerações sobre o substrato particulado	38
2.4 O estudo do processo usando o planejamento fatorial e a metodologia de superfície de resposta	39
3 MATERIAL E MÉTODOS	43
3.1 Material	43
3.2 Métodos	43
3.2.1 Revestimento de partículas grandes (tamanho entre 710 e 1000µm) em leite de jorro	44
3.2.1.1 Descrição do leite de jorro	44
3.2.1.2 Preparo do substrato: partículas com intervalo de tamanho de 710 a 1000 µm. 46	
3.2.1.3 Estudo do processo de revestimento.....	47
3.2.1.4 Revestimento de partículas contendo fármaco modelo (paracetamol) para preparo de comprimidos e avaliação do perfil de dissolução	48
3.2.2 Revestimento de partículas finas em leite fluidizado	50
3.2.2.1 Caracterização da dispersão sólida	50

3.2.2.2	<i>Descrição do leito fluidizado.....</i>	53
3.2.2.3	<i>Estudo do processo: avaliação da influência dos parâmetros de processo sobre o tamanho das partículas obtidas</i>	54
3.2.2.4	<i>Caracterização das partículas revestidas.....</i>	57
3.2.2.5	<i>Estudo da compactação dos pós e caracterização dos comprimidos.....</i>	60
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO	62
4.1	Revestimento de partículas grandes (710 e 1000µm) em leito de jorro	62
4.1.1	A influência dos fatores sobre o tamanho das partículas e seu grau de aglomeração.....	62
4.1.2	A influência dos fatores sobre as propriedades de fluxo	69
4.1.3	Revestimento de partículas contendo fármaco modelo (paracetamol)	73
4.1.3.1	<i>Perfil de dissolução in vitro de comprimidos</i>	76
4.2	Revestimento de partículas finas em leito fluidizado	77
4.2.1	Caracterização da dispersão sólida	78
4.2.1.1	<i>Calorimetria exploratória diferencial, DSC</i>	78
4.2.1.2	<i>Espectroscopia no infravermelho</i>	86
4.2.1.3	<i>Difração de raios X</i>	90
4.2.1.4	<i>Quantificação da curcumina</i>	91
4.2.1.5	<i>Solubilidade em água</i>	92
4.2.2	Estudo do processo	94
4.2.3	Caracterização das partículas	98
4.2.3.1	<i>Distribuição granulométrica</i>	98
4.2.3.2	<i>Propriedades das partículas</i>	103
4.2.3.3	<i>Análise térmica</i>	108
4.2.3.4	<i>Morfologia das partículas</i>	108
4.2.4	Estudo da compactação dos pós e caracterização de comprimidos	113
4.2.5	Otimização da formulação: revestimentos com substrato solúvel em água	117
5	CONCLUSÕES	121

5.1 Revestimento de partículas grandes em leito de jorro usando PEG 4000	121
5.2 Revestimento de partículas finas em leito fluidizado usando dispersão sólida de PEG 4000 e curcumina	121
6 PERSPECTIVAS FUTURAS	123
REFERÊNCIAS	124

1 INTRODUÇÃO

O uso de solventes aquosos e orgânicos na indústria farmacêutica é muito comum. A água é o solvente de maior importância, por ser de baixo custo, inerte fisiologicamente e atóxica. Porém sua reatividade química hidrolítica, a possibilidade de promover o crescimento microbiano e sua alta temperatura de evaporação são desvantagens a serem consideradas. O uso de solventes orgânicos também apresenta problemas, como alto custo, perigo de explosão, problemas ecológicos e de toxicidade. Devido aos inconvenientes relacionados ao uso de solventes há uma recente tendência da indústria farmacêutica de buscar processos que não necessitem deles.

Os processos de granulação e de revestimento de partículas são fundamentais na produção de formas farmacêuticas sólidas, nos quais os solventes são muito utilizados. Porém, com as técnicas denominadas revestimento por solidificação de material fundido (RSMF) e granulação por solidificação de material fundido (GSMF) é possível eliminar o uso de solventes, empregando-se o agente de revestimento e aglutinante em seu estado fundido e, à medida que solidificam-se, forma-se a cobertura desejada ou promove-se a formação de grânulos.

As propriedades das partículas obtidas após revestimento/granulação são um resultado de uma somatória de fatores que incluem as características iniciais das partículas, as propriedades dos agentes de revestimento/granulação, método e tipo de equipamento utilizados e por fim, as condições operacionais usadas. Por isto o estudo da influência das variáveis operacionais sobre as propriedades do produto gera conhecimento acerca destes processos, resultando em maior reprodutibilidade e maior controle sobre o processo (GORODNICHEV; EL-BANNA; ANDREEV, 1981; JOZWIAKOWSKI; JONES; FRANZ, 1990; KENNEDY; NIEBERGALL, 1996; ACHANTA et al., 1997; SASTRY; KHAN, 1998; RAMBALI et al., 2001; RAMBALI; BAERT; MASSARD, 2001b; GAO et al., 2002; RADTKE; KNOP; LIPPOLD, 2002; KRAMAR; TURK; VRECER, 2003; DIAS; PINTO, 2004).

RSMF e GSMF podem ser realizados em leito fluidizado com atomização superior, sendo necessárias algumas adaptações no equipamento, como o uso de sistema de atomização com isolamento térmico para manter o material no estado fundido (JOZWIAKOWSKI; JONES; FRANZ, 1990; ACHANTA et al., 1997).

As técnicas de RSMF e GSMF tem sido usadas para obtenção de sistemas ternários contendo dispersões sólidas e um sustrato particulado. Tais sistemas apresentam características químicas, físicas e farmacotécnicas (fluidez e compressibilidade) mais adequadas para a formulação de comprimidos ou cápsulas do que se considerarmos a dispersão sólida por si só.

Entre os excipientes que podem ser empregados no estado fundido estão os polietilenoglicóis de alto peso molecular (PEG 1500, PEG 4000, PEG 6000, PEG 20.000), os quais têm sido muito estudados e usados em trabalhos que empregam as técnicas de RSMF e GSMF (KENNEDY; NIEBERGALL, 1996; BARTHELEMY et al., 1999; ABBERGER, 2001; MURAKAMI et al., 2001; KIDOKORO et al., 2002; RODRIGUEZ et al., 2002; PERISSUTTI et al., 2003; JOSHI, 2004; PAULUCCI; STABILE; FREITAS, 2004). Entre as vantagens do uso de PEG's pode-se ressaltar que são excipientes com características físico-químicas amplamente descritas na literatura, possuem ponto de fusão relativamente baixo, estabilidade térmica, baixa toxicidade e o fato de serem solúveis em água facilita a limpeza do equipamento.

Os PEGs também são muito utilizados na formulação de dispersões sólidas (CRAIG, 1991; LEUNER; DRESSMAN, 2000).

O presente trabalho teve como objetivo geral revestir partículas por solidificação de material fundido (RSMF), estudar suas propriedades físicas e farmacotécnicas, usá-las no preparo de comprimidos e avaliá-los. Dois tipos de processo foram empregados: revestimento de partículas grandes (intervalo de tamanho de 710 a 1000 μ m) em leito de jorro e revestimento de partículas finas (tamanho médio menor que 90 μ m) em leito fluidizado. Cada processo foi estudado de acordo com um planejamento fatorial, sendo avaliada a influência de parâmetros do processo sobre as propriedades das partículas revestidas. Este trabalho também teve por objetivo usar o RSMF para obtenção de sistemas particulados ternários, revestindo-se as partículas finas com uma dispersão sólida de PEG 4000 e curcumina a 1%, enquanto que as partículas grandes foram revestidas com PEG 4000, usado como um excipiente modelo.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 O revestimento e a granulação de pós

Os comprimidos são as formas farmacêuticas sólidas de maior importância na indústria farmacêutica, devido ao fato de serem a forma preferida dos usuários. Para que um pó seja transformado em comprimido é necessário que apresente, entre outras propriedades, um bom escoamento na máquina de compressão, boa compressibilidade e compactação. Para tanto, muitas vezes é necessário que seja processado para que se obtenha tais propriedades, basicamente através de uma etapa de granulação ou de revestimento.

As vantagens de se processar partículas através das operações de revestimento e granulação são (HEMATI et al., 2003):

- melhoria das propriedades de fluxo e compressão das partículas iniciais;
- diminuição da liberação de pó fino durante a manipulação do material;
- obtenção de partículas com distribuição granulométrica ou geometria adequadas;
- modificação da distribuição granulométrica das partículas;
- melhoria da aparência, sabor, odor;
- proteção contra oxigênio, umidade e luz;
- possibilidade de realizar a associação de substâncias incompatíveis; e
- modificar a velocidade e extensão da dissolução do(s) princípio(s) ativo(s).

A possibilidade de melhorar a aparência, o sabor e o odor da forma farmacêutica com o uso de agentes de revestimento foi o motivo pelo qual esta técnica passou a ser usada no preparo de medicamentos. Atualmente, a possibilidade de modificar a velocidade de dissolução do fármaco e portanto sua velocidade de liberação é uma das maiores aplicações do revestimento de partículas para administração por via oral ou parenteral, resultando em uma liberação pulsátil, entérica ou sustentada.

A segunda grande aplicação do revestimento de partículas é a melhoria da estabilidade química do princípio ativo. A partir da seleção adequada da composição do revestimento é possível proteger o núcleo de agentes que irão causar degradação química do fármaco, como umidade, oxigênio e luz ultravioleta.

Substâncias incompatíveis podem ser associadas em uma mesma formulação, sendo separadas pelo revestimento.

O revestimento também altera as propriedades físicas das partículas, como tamanho, massa específica, porosidade, rugosidade e geometria. A geometria e a superfície de partículas pequenas podem ser muito alteradas pelo revestimento, resultando em melhoria das propriedades de escoamento (WURSTER, 1990).

Os métodos de revestimento “convencionais” requerem o uso de solventes para produzir dispersões de revestimento, que podem conter até 30% de sólidos. A técnica de revestimento é realizada através da aplicação de um material que deverá depositar-se e ser secado sobre o substrato, ou seja, o solvente deverá ser evaporado. Concomitantemente realiza-se insuflamento de ar quente para promover a secagem do solvente na superfície do substrato.

Existem descritas na literatura técnicas de revestimento *por via seca*, que são o revestimento por compressão, o revestimento por pó seco (*dry powder coating technique*) e o revestimento por solidificação de material fundido (*hot-melt coating*), explicadas a seguir. Todas dispensam o uso de solventes para aplicação do agente de revestimento.

No revestimento por compressão, os comprimidos são revestidos através da compressão de camadas de agente de revestimento mediante o uso de máquinas de compressão adequadas. Este processo exige um investimento inicial grande em equipamentos de operação mecânica complexa e apresenta velocidade de produção limitada (CALLIGARIS, 1991).

A técnica de revestimento por pó seco é descrita nos trabalhos de Obara et al. (1999) e de Pearnchob e Bodmeier (2003), e se baseia na mistura das partículas a serem revestidas com o pó do polímero, seguindo-se uma etapa de aquecimento para a formação de uma cobertura homogênea.

No revestimento por solidificação de material fundido (RSMF) o material de revestimento é aplicado em seu estado fundido e solidifica-se na superfície do substrato, formando a cobertura desejada. Por isso a necessidade do uso de qualquer solvente é totalmente eliminada. Por se tratar de uma técnica de revestimento livre de solventes, o tempo de processamento é comparativamente menor, e portanto, seu custo também será menor em relação ao revestimento com dispersões poliméricas. Com esta técnica é possível revestir desde partículas grandes, como comprimidos, até partículas finas (JONES; PERCEL, 1994).

Materiais no estado fundido têm sido usados também na granulação de pós, em substituição à granulação por via úmida, a qual envolve o uso de solventes. Na granulação por solidificação de material fundido (GSMF), o agente aglutinante é fundido e no estado liquefeito promove a granulação dos pós, eliminando a necessidade de empregar qualquer tipo de solvente.

O revestimento e granulação de partículas podem ser realizados em diferentes tipos de equipamentos. O leito fluidizado é um equipamento que permite a execução dos dois tipos de processo. Ao se trabalhar com revestimento de partículas pequenas em leito fluidizado é evidente que se o agente de revestimento apresentar pegajosidade, a aglomeração de partículas irá ocorrer. Portanto, quando se opera com partículas pequenas em leito fluidizado os processos de revestimento e granulação podem ocorrer simultaneamente.

Observando-se a Tabela 1 é possível fazer uma comparação entre os diferentes métodos de revestimento e granulação de partículas em leito fluidizado. Quando se usa a mesma forma de adição dos agentes de revestimento e de granulação as etapas são semelhantes em ambos os processos.

O processo de granulação é complexo e por isso ainda é pouco compreendido, sendo que estabelecer as condições operacionais adequadas para obtenção de grânulos de tamanho desejado é um desafio para o formulador. Problemas podem surgir, por exemplo, quando o líquido aglutinante tem comportamento não-Newtoniano e/ou dissolve uma importante quantidade do pó a ser granulado (LEUENBERGER; LANZ, 2005).

A seguir são mostrados alguns exemplos de estudos envolvendo os processos de granulação e de revestimento por solidificação de material fundido em leito fluidizado.

Jozwiakowski et al. (1990) realizaram uma caracterização detalhada sobre o revestimento de grânulos finos (tamanho entre 10 e 150 μ m, tamanho médio 77 μ m) por RSMF, empregando óleo de semente de algodão parcialmente hidrogenado (Stearine 07[®]). Os autores estudaram o efeito de alterações nos parâmetros do processo sobre as características dos grânulos revestidos (perfil de dissolução, tamanho final do grânulo e densidade do produto). As principais variáveis estudadas foram temperatura interna do leito, temperatura do material de revestimento, velocidade de atomização e pressão do ar de atomização.

Tabela 1 - Métodos de revestimento e granulação em leito fluidizado.

	Método de adição dos agentes de revestimento ou granulação	Etapas envolvidas durante processamento em leito fluidizado
Revestimento com uso de dispersões	Atomização	- Ciclos alternados de aplicação da dispersão de revestimento e <u>secagem</u>
Revestimento por solidificação de material fundido	Atomização	- Ciclos alternados de aplicação da do fundido e <u>solidificação</u>
	Na forma sólida	- Pulverização e tamisação do agente de revestimento - Mistura dos pós - Aquecimento dos pós, fusão e resfriamento para <u>solidificação</u>
Granulação via úmida	Atomização	- Tamisação dos pós - Mistura dos pós - Umidecimento - <u>Secagem</u> - Calibração
Granulação por solidificação de material fundido	Atomização	- Tamisação dos pós - Mistura dos pós - Umidecimento - <u>Solidificação</u> - Calibração
	Na forma sólida	- Pulverização e tamisação do agente aglutinante - Mistura dos pós - Aquecimento dos pós, fusão e resfriamento para <u>solidificação</u> - Calibração

Barthelemy et al. (1999) empregaram behenato de glicerila (Compritol® 888 ATO) no revestimento de material particulado, para obter formas farmacêuticas com liberação controlada de fármacos. Neste estudo, os autores concluíram que RSMF é uma técnica que pode ser aplicada para revestimento tanto de partículas esferoidais (“beads”) como para grânulos, apesar das diferenças de densidade, porosidade e aspereza da superfície. Os autores observaram que as condições de atomização do material – temperatura do material liquefeito e pressão do ar de atomização – são de extrema importância para este processo de revestimento.

Faham et al. (2000) também empregaram Compritol® 888 ATO para revestir partículas em leito fluidizado com atomização superior. As formas farmacêuticas

revestidas apresentaram liberação sustentada do princípio ativo em função da quantidade de revestimento depositado.

Jannin et al. (2003) observaram ser possível obter a lubrificação de partículas através do revestimento por solidificação de fundido, revestindo partículas de lactose com Compritol® 888 ATO.

Usando a técnica do revestimento em leito fluidizado com atomização superior (Glatt GPCG1), Sinchaipanid, Junyaprasert e Mitrevej (2004) revestiram *pellets* contendo propranolol usando como agente de revestimento palmitoestearato de glicerila (Precirol® ATO5) e suas misturas com glicerídeo saturado poliglicosado (Gelucire® 50/02). Os autores observaram que a liberação do fármaco pode ser ajustada variando-se a proporção entre as ceras e a espessura do revestimento.

Kennedy e Niebergall (1998) estudaram a influência do revestimento no perfil de liberação de formas farmacêuticas revestidas com diferentes materiais hidrofóbicos. Na técnica executada, os autores carregaram a câmara do leito fluidizado com o substrato (partículas do fármaco) e o material de revestimento no estado sólido, ao invés de atomizar o material fundido. O revestimento foi efetuado em quatro etapas: aquecimento do equipamento, pré-aquecimento do substrato, fusão/espalhamento do material de revestimento, resfriamento/solidificação do material de revestimento.

Kidokoro et al. (2002) investigaram o uso de misturas contendo PEG 600, PEG 20000 e monoestearato de glicerila como aglutinante, aplicando-as no estado liquefeito sobre uma mistura de pós para granulação. Variando a composição dos componentes da mistura obtiveram diferentes valores de viscosidade e de hidrofobicidade.

O processo de granulação também foi estudado por Walker et al. (2005). Os autores usaram a técnica da granulação por solidificação de material fundido em leito fluidizado (Sherwood Scientific (Mark II) Fluidised Bed Dryer). PEG 6000 foi usado como “agente aglutinante modelo” e partículas de lactose como “substrato modelo”, sendo a mistura de ambos os pós adicionada ao leito para se realizar a granulação. Os autores avaliaram a influência do tempo de granulação e da quantidade de agente aglutinante sobre propriedades dos grânulos obtidos (tamanho, distribuição granulométrica, porosidade e propriedades mecânicas). A quantidade de agente aglutinante influenciou o mecanismo de crescimento das partículas durante a granulação.

Poucos dos trabalhos citados estudaram a influência das variáveis do processo sobre as propriedades das partículas revestidas/granuladas. Por isto, consideramos importante estudar o processo de revestimento por solidificação de material fundido e avaliar a influência de parâmetros operacionais sobre a distribuição granulométrica e propriedades de fluxo das partículas, assim como usá-las no preparo de comprimidos.

2.1.2 O revestimento e a granulação de pós com dispersões sólidas

Em geral, o agente de revestimento ou de granulação usado é desprovido de ação farmacológica. Um nova utilização das técnicas de GSMF e RSMF é a de usar uma dispersão sólida de PEG 4000 como agente de revestimento ou de granulação e, neste caso, o princípio ativo passa a fazer parte da composição destes agentes.

Devido à possibilidade de se “modelar” partículas através das técnicas de RSMF e GSMF, estas tem sido usadas para obtenção de dispersões sólidas particuladas. Kennedy e Niebergall (1998), Serajuddin (1999), Gupta et al. (2001, 2002a, 2002b) usaram dispersões sólidas no estado fundido para revestir ou aglomerar partículas finas com o objetivo de obter sistemas particulados destas dispersões sólidas com características químicas, físicas e farmacotécnicas (fluidez e compressibilidade) adequadas para a formulação de comprimidos ou cápsulas.

A elaboração de dispersões sólidas (DS) é uma estratégia empregada para aumentar a solubilidade de fármacos em água objetivando um aumento na biodisponibilidade. Na caracterização destas dispersões os métodos mais empregados são teste de dissolução, métodos termoanalíticos e espectroscópicos, microscopia e a difração de raios X (LEUNER; DRESSMAN, 2000; GUPTA et al., 2001; 2002a; 2002b; GONZALES-RODRIGUEZ et al., 2003; RAMBALI et al., 2003; VERRECK et al., 2003; CHEN et al., 2004; VERRECK et al., 2004; YANG; WANG; ZHANG, 2004; VIJAYA KUMAR; MISHIRA, 2006). No entanto, a caracterização destas dispersões quanto a características farmacotécnicas como fluidez e compressibilidade é pouco explorada.

A curcumina é um corante largamente utilizado na indústria alimentícia e que tem demonstrado diferentes atividades farmacológicas, com grande potencial terapêutico na cicatrização de feridas e como anti-inflamatório (PAULUCCI, 2006). O

inconveniente quanto ao uso terapêutico da curcumina reside em sua baixa biodisponibilidade, sendo pouco absorvida devido a sua baixa solubilidade em água, além de ser instável em pH alcalino (PARADKAR et al., 2004; SHARMA; GESCHER; STEWARD, 2005). Alguns estudos demonstram que se pode aumentar a solubilidade da curcumina em meio aquoso, tanto na forma de dispersão sólida (PARADKAR et al., 2004) ou na forma de complexo com ciclodextrinas (TØNNENSEN; MASSON; LOFTSSON, 2002), mas nenhum deles chegou a formular comprimidos a partir dos sistemas estudados.

Portanto consideramos ser pertinente usar o processo de RSMF para obtenção de partículas revestidas por uma dispersão sólida de curcumina em PEG 4000, estudar suas propriedades físicas e farmacotécnicas e usá-las no preparo de comprimidos, além de caracterizar a própria dispersão sólida.

Portanto, este trabalho se dividiu no estudo de dois tipos de processos: estudo do processo de revestimento de partículas grandes, usando PEG 4000 como agente de revestimento (“modelo”) em leito de jorro e estudo do processo de revestimento de partículas finas em leito fluidizado, usando uma dispersão sólida como agente de revestimento.

2.2 Excipientes usados nas técnicas de revestimento por fusão

Exemplos de excipientes que têm sido usados em métodos farmacêuticos no estado fundido são (KENNEDY; NIEBERGALL, 1996; BARTHELEMY et al., 1999; ABBERGER, 2001; MURAKAMI et al., 2001; KIDOKORO et al., 2002; RODRIGUEZ et al., 2002; PERISSUTTI et al., 2003; JOSHI et al., 2004; PAULUCCI; FREITAS, 2004):

- polietilenoglicóis de alto peso molecular (PEG 4000, PEG 6000);
- ceras naturais ou sintéticas (cera de abelhas, cera de carnaúba);
- glicerídeos (behenato de glicerila, palmitoestearato de glicerila);
- óleos vegetais hidrogenados (Stearines); e
- glicerídeos poliglicolizados (Gelucires®).

A escolha de um agente de revestimento deve ser norteadada pelos seguintes requisitos necessários para o RSMF:

- o excipiente não deve sofrer degradação a temperaturas até 200°C;

- sua fusão deve ocorrer dentro de um intervalo estreito de temperatura e não deve amolecer antes da fusão;
- seu comportamento térmico no intervalo de 30-200°C deve ser independente da preparação, das condições de armazenamento e sua “história térmica”;
- não deve sofrer nenhuma mudança de estado cristalino quando submetido a temperaturas altas como 200°C;
- deve apresentar estabilidade quando submetido a ciclos repetidos de aquecimento-resfriamento, e
- a viscosidade no estado fundido deve facilitar o escoamento e a atomização (ACHANTA et al., 1997).

Na verdade é difícil encontrar excipientes que apresentem todas estas propriedades. Além disso, a escolha do excipiente deverá considerar sua habilidade de proteger um certo substrato de um meio específico e liberá-lo, seja de forma sustentada ou imediata, como consequência de um estímulo específico ou alterações do ambiente. A liberação do substrato pode ser decorrente do calor, umidade, pH ou enzimas. Substratos revestidos com cera de abelha, monosterato de glicerila, monoglicerídeos acetilados apresentaram liberação por difusão e diálise, dissolução pH-dependente, e possivelmente por degradação enzimática.

O material fundido deve ser mantido a uma temperatura constante durante a aplicação, a qual é em geral 40 a 60°C acima do seu ponto de fusão. Portanto a temperatura do líquido poderá ficar em torno de 140 a 150°C, considerando os materiais de maior ponto de fusão. Esta temperatura elevada leva a desafios operacionais, em relação à manutenção do material fundido, à formação do *spray* e à segurança do operador.

Revestimentos com materiais de grande intervalo de fusão são mais difíceis de se executar do que com materiais com pequeno intervalo de fusão. Um problema comum é que estes materiais tendem a ficar muito pegajosos dentro de um grande intervalo de temperatura durante o revestimento e assim provocar aglomeração. É possível misturar materiais para alterar seu comportamento térmico sem afetar o processo de revestimento.

Dependendo de suas características, estes materiais são capazes de proporcionar melhoria da palatabilidade da forma farmacêutica, aumentar a estabilidade da formulação (proteção contra luz e umidade, gastro-resistência),

permitir o controle da liberação do fármaco, bem como a associação de fármacos incompatíveis.

O comportamento físico-químico do material de revestimento pode influenciar o processo e a qualidade do produto final, sendo importante conhecer suas propriedades físico-químicas através do estudo:

- da reologia do material no estado fundido;
- do comportamento térmico, estudado por técnicas termoanalíticas como calorimetria exploratória diferencial e análise termogravimétrica;
- da hidrofbicidade, avaliada através da determinação de seu perfil de absorção de água, e
- do comportamento polimórfico, estudado por calorimetria diferencial de varredura e por difração de raios X.

A versatilidade do uso destes materiais no estado fundido possibilita sua utilização em uma diversidade de métodos. Alguns exemplos são citados a seguir.

Micropartículas podem ser preparadas por “spray congealing” (CADY et al., 1989) ou por dispersão do material fundido (BODMEIER; WANG; BHAGWATWAR, 1992). Micropartículas lipídicas (REITHMEIER; HERRMANN; GÖPFERICH, 2001a; 2001b) assim como nanopartículas lipídicas (MÜLLER; MÄDER; GOHLA, 2000) apresentam grande potencial para serem usadas como sistemas de liberação controlada por via parenteral.

Giannola, De Caro e Severino (1995) prepararam microesferas de cera de carnaúba com o objetivo de modificar a liberação de ácido valpróico por via oral. Os autores empregaram um método de preparo baseado na fusão da mistura da cera com o fármaco, seguida da sua dispersão em meio aquoso para obtenção de um emulsão que resultou na formação das microesferas.

Qiu et al. (1997) empregaram cera de carnaúba e óleo de algodão parcialmente hidrogenado na formulação de comprimidos matriciais hidrofóbicos, onde o fármaco e os demais pós foram adicionados à cera fundida, resfriados à temperatura ambiente para solidificação, em seguida a mistura sólida foi pulverizada, tamisada e comprimida.

De Brabander et al. (2000) usaram mistura de ceras microcristalinas e amido para preparo de mini-comprimidos matriciais. Estas formas farmacêuticas são comprimidos de diâmetro de até 3 mm e podem ser colocados dentro de cápsulas de gelatina dura para obtenção de sistemas de dosagem múltipla.

2.2.1 Os polietilenoglicóis

O uso dos polietilenoglicóis na área de tecnologia farmacêutica é amplo, podendo fazer parte da formulação de produtos de uso parenteral, tópico, oftálmico, oral e retal (ROWE; SHESKEY; WELLER, 2001).

Os polietilenoglicóis (PEG) são polímeros de fórmula empírica $\text{HO} \cdot \text{CH}_2 \cdot (\text{CH}_2 \cdot \text{O} \cdot \text{CH}_2)_n \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{OH}$, onde n representa o número de grupos de óxido de etileno. Os PEGs são classificados de acordo com um número: PEG 200, PEG 400, PEG 4000, PEG 6000, etc. Este número vai depender do grau de polimerização do grupo oxietilênico, dando uma idéia do seu peso molecular. Os PEGs de baixo peso molecular são líquidos (PEGs 200, 300, 400 e 1000). Os PEGs de alto peso molecular são sólidos (PEGs 1500, 4000, 6000), sendo o PEG 1500 semi-sólido (CRAIG, 1995).

Apresentam estabilidade em contato com o ar, não estão sujeitos a crescimento microbiano e não rancificam. Todos os tipos de PEG são solúveis em água e miscíveis em todas as proporções com outros PEG (após o fusão, se necessário). Os PEGs líquidos são solúveis em acetona, álcoois, benzeno, glicerina, e glicóis. Os PEG sólidos são solúveis em acetona, diclorometano, etanol, metanol; são ligeiramente solúveis em hidrocarbonetos alifáticos e éter, mas insolúveis em gorduras, óleos fixos e óleo mineral (ROWE; SHESKEY; WELLER, 2001).

Os polietilenoglicóis de alto peso molecular tem sido muito usados em trabalhos que empregam as técnicas de RSMF e GSMF para obtenção de formas farmacêuticas sólidas, em especial os PEG 4000 e PEG 6000. Alguns destes trabalhos são citados a seguir.

Perissutti et al. (2003) empregaram a técnica de granulação por solidificação de material fundido em granulador de alta eficiência para preparar comprimidos de liberação rápida de carbamazepina. Neste estudo PEG 4000 foi usado como agente aglutinante. Os grânulos foram usados para preparo de comprimidos, sendo que foram determinados o tempo de desintegração e o perfil de dissolução destes comprimidos. Os autores ressaltam que é necessário a adição de desintegrante na mistura de granulação para que sejam melhorados os tempos de desintegração e de dissolução da forma farmacêutica.

Rodriguez et al. (2002) também empregaram PEG 4000 como agente aglutinante para obter grânulos de diclofenaco de sódio de liberação acelerada

através de três técnicas diferentes, onde o PEG 4000 foi tanto usado na forma fundida (granulação por solidificação de material fundido) como em solução aquosa (granulação por via úmida).

Abberger (2001) estudou a granulação por solidificação de material fundido em escala laboratorial usando PEG 4000, além de PEG 3000 e 6000, como agente aglutinante. Neste trabalho o autor avaliou a influência do método de adição do agente aglutinante, sua concentração, tamanho, tipo de PEG, tipo de substrato, e condições operacionais (volume do ar de entrada e temperatura de aquecimento).

Murakami et al. (2000) prepararam grânulos de lactose usando PEG 6000 como agente aglutinante através de sete técnicas de granulação diferentes como o objetivo de avaliar o efeito do método de preparo sobre as propriedades dos grânulos. Neste trabalho a escolha do PEG 6000 como agente aglutinante foi devido a possibilidade de se usar este excipiente tanto em solução em uma granulação via úmida, como na forma sólida em uma granulação com este material fundido.

2.3 O estudo do processo de RSMF em leito fluidizado

Existem três tipos principais de atomização em leito fluidizado na indústria farmacêutica (PORTER; BRUNO, 1990):

- atomização superior;
- atomização inferior (Wuster), e
- atomização tangencial.

O leito fluidizado com atomização superior é o equipamento mais adequado para o revestimento por fusão, de acordo com Achanta et al. (1997), Jones e Percel (1994), Jozwiakowski, Jones e Franz (1990), sendo necessárias algumas adaptações no equipamento, como o uso de sistema de atomização com isolamento térmico para evitar que o material fundido não se solidifique. Pode-se realizar RSMF também em leito fluidizado com atomização inferior.

O estudo do processamento de partículas em leito fluidizado é uma tarefa multifacetada. Requer o entendimento do comportamento de partículas sólidas suspensas em um fluxo de gás e de como este comportamento é influenciado por detalhes geométricos do equipamento. Isto envolve a aplicação de fundamentos de mecânica dos fluidos e transferência de calor. É o estudo da granulação, granulação

seguida de revestimento e do revestimento tanto de partículas finas como de comprimidos (GIANNINI; SARPOTDAR, 1988).

Betz, Burgin e Leuenberger (2004) consideram o processo de granulação como processo de modelagem de partículas (*particle design*), onde pode-se obter grânulos com propriedades desejadas variando-se tanto a composição quali e quantitativa da formulação quanto as condições operacionais.

Dois objetivos práticos a respeito do processamento de partículas em leito fluidizado devem ser atingidos:

1. obtenção de um regime de fluidização adequado das partículas;
2. obtenção de uma vazão de aplicação do líquido aglutinante ou de revestimento adequada.

Como descrito anteriormente, no leito fluidizado um fluxo de ar em alta velocidade é usado para fluidizar as partículas do substrato que passam pela zona de atomização. As gotículas do material fundido se depositam na superfície do substrato, espalham-se e solidificam lentamente. Várias passagens pela zona de atomização devem resultar em um revestimento contínuo e uniforme. Por isso, a vazão de aplicação do líquido é fundamental, sendo discutida mais detalhadamente adiante.

2.3.1 Descrição do leito fluidizado

Fluidização é a operação pela qual partículas sólidas passam a assumir um “estado fluido” através da sua suspensão em um gás ou um líquido (KUNII; LEVENSPIEL, 1991). Defluidização, então, pode ser descrita como a perda da qualidade da fluidização (MCLAUGHKIN; RHODES, 2001).

Nos sistemas gás-sólido a facilidade com a qual as partículas fluidizam-se e as condições operacionais que vão manter a fluidização variam muito e são influenciadas por muitos fatores: o tamanho e a distribuição granulométrica dos sólidos; a relação de densidade sólido-fluido (líquido ou gás); a geometria do equipamento, a distribuição do gás na entrada do equipamento, o tipo de sólidos usados, e se estes sólidos escoam livremente ou se apresentam tendência a aglomeração.

No leito fluidizado as partículas são mantidas em suspensão dentro de um espaço fechado com a passagem de gás através do leito de partículas. O regime de

escoamento que o leito de partículas assume na fluidização dependerá da velocidade do gás e das propriedades das partículas (TEUNOU; PONCELET, 2002). Exemplos de diferentes tipos de regimes de escoamento fluido-partícula são mostrados na Figura 1.

O fenômeno da fluidização pode ser compreendido usando-se a teoria de duas fases de fluidização (GIANNINI; SARPOTDAR, 1988; KUNII; LEVENSPIEL, 1991), sendo descrito a seguir:

1 - Se um gás escoar através de um leito de partículas finas a uma baixa vazão de fluxo, o fluido irá percolar-se através dos espaços vazios entre as partículas estacionárias. Cada partícula está em contato com seu vizinho mais próximo e o leito está fixo (Figura 1a);

2 - Conforme a velocidade do gás aumenta, atinge-se um ponto onde a força de arraste hidrodinâmico ascendente sobre as partículas se iguala ao peso delas. O leito de partículas começa a se expandir: as partículas que estavam próximas se separam e flutuam no gás. A velocidade do gás neste ponto é chamada de *velocidade mínima de fluidização* (U_{mf}) e o leito encontra-se expandido (Figura 1b);

3 - Conforme a velocidade do gás aumenta acima da U_{mf} , instabilidades são geradas pelo excesso de gás que começa a passar pelo leito na forma de bolhas e canais. O leito agora é formado por duas fases: uma fase densa ("dense-phase systems") e uma fase leve ("lean-phase systems") das bolhas. A velocidade do gás na fase densa permanece próxima à da velocidade mínima de fluidização. O leito de partículas se assemelha a um líquido em rápida ebulição (Figura 1c). As bolhas coalescem à medida que ascendem no leito de partículas. As bolhas são responsáveis pela qualidade da mistura das partículas dentro do equipamento. Elas também influenciam significativamente o grau de contato gás/sólido, e

4 - Quando a velocidade do gás aumenta ainda mais, o leito se torna turbulento, sua superfície desaparece, e ao invés de bolhas, são observados agregados sólidos e lacunas de gás de vários tamanhos e formatos que se movimentam de forma turbulenta (Figura 1d). Se a velocidade aumenta ainda mais ocorre o transporte pneumático dos sólidos, que são arrastados para fora do leito.

Figura 1 - Exemplos de diferentes regimes de escoamento do leito de partículas: (a) leito fixo; (b) leito expandido, (c) leito borbulhante, (d) leito turbulento e (e) leito de jorro. As setas indicam entrada do gás de fluidização (adaptado de KUNII; LEVENSPIEL, 1991).

No leito de jorro uma corrente de ar é injetada por uma abertura de tamanho reduzido localizada no fundo da coluna que contém as partículas (Figura 1e). Esta coluna pode ter diversas geometrias: cilíndrica, cilíndrica-cônica e retangular. Ao atingir uma certa velocidade a corrente de ar rompe o leito de partículas, formando um canal preferencial onde o ar passa arrastando algumas partículas. Este canal é chamado de jorro e trata-se de uma região onde o escoamento sólido-gás pode ser classificado como um transporte pneumático. Acima do topo, a corrente de ar e partículas comporta-se como uma fonte, sendo assim chamada. As partículas da fonte caem na região ao redor do jorro, chamada de anular ou ânulo, com movimento descendente.

Como pode ser concluído, no leito fluidizado a movimentação das partículas é randômica e complexa, enquanto que no leito de jorro é ordenada e cíclica. Portanto os padrões de movimentação sólido-gás são bem distintos entre estes dois sistemas (FREITAS, 2001). Pela própria constituição do jorro, que pode ser dividido em três regiões distintas: jorro, ânulo e fonte, as condições de escoamento sólido-gás podem ser influenciadas de maneira significativa por características geométricas da coluna (seu tamanho, forma e tipo de abertura, presença ou não de dispositivos internos), além de condições operacionais e das propriedades das partículas. Um comportamento misto de leito borbulhante e leito de jorro pode ser visto, sendo

chamado de “leito de jorro fluidizado” e pode ser obtido com geometrias específicas do equipamento (KFURI; FREITAS, 2005).

O leito de jorro é reconhecido como uma alternativa ao leito fluidizado, especialmente para revestimento de partículas maiores que 1mm (EPSTEIN; GRACE, 1997).

Geldart (1973) estabeleceu quatro grupos de comportamento de partículas fluidizadas de diferentes tipos e tamanhos, descritos a seguir iniciando com as partículas menores para as maiores:

GRUPO C - partículas coesivas ou muito finas. Nestes uma fluidização normal é muito difícil de se obter pois as forças interparticulares são muito mais intensas do que a ação do gás;

GRUPO A - partículas aeráveis ou materiais tendo um tamanho médio pequeno e/ou densidade baixa ($< \sim 1,4 \text{g/cm}^3$). Estes sólidos fluidizam suavemente (“smooth fluidization”) a uma velocidade do gás baixa e apresentam fluidização borbulhante controlada com bolhas pequenas em velocidades de gás maiores;

GRUPO B - tipo areia (“sandlike”), sendo representantes deste grupo a maioria das partículas de tamanho entre $40 \mu\text{m} < d_p < 500 \mu\text{m}$ (d_p = diâmetro médio determinado em série de tamises) e densidade aparente entre 1,4 e 4g/cm^3 . Estes sólidos fluidizam bem apresentando um borbulhamento vigoroso e bolhas que crescem largas, e

GRUPO D - “jorráveis” ou partículas grandes e/ou densas. Uma enorme quantidade de gás é necessária para fluidizar estes sólidos em leito fluidizado, sendo uso do leito de jorro preferível pois neste a fluidização é obtida com uma quantidade menor de gás.

Esta classificação dos sólidos é muito usada atualmente, sendo chamados simplesmente de *sólidos Geldart A*, *sólidos Geldart B*, etc. Modificações e refinamentos da classificação de Geldart resultaram em outras categorias, como a classificação AC para partículas que estão numa região de transição entre sólidos Geldart A e Geldart B. Tais sólidos escoam bem quando fluidizados (influência do grupo A), mas defluidizam-se permanentemente em qualquer superfície horizontal, bloqueando ou entupindo tubos, por exemplo (influência do tipo C). Outros estudos se focam na tentativa de delimitar mais precisamente os limites entre os grupos, o

que não é dependente somente de densidades de partículas e tamanho médio, mas também da velocidade do gás, das propriedades do gás e da distribuição granulométrica das partículas (KUNII et al., 1991).

Toda esta classificação foi estabelecida para condições onde há somente partículas no leito. Ao se processar partículas nas operações de revestimento e granulação existe ainda a adição dos agentes de revestimento e de granulação, os quais deverão alterar as características das partículas ao longo do processo, causando mudanças na suas propriedades de superfície (porosidade, rugosidade, tensão superficial), tamanho, distribuição granulométrica, geometria e densidades. Estas mudanças nas propriedades das partículas podem causar mudanças na qualidade da fluidização até defluidização total do sistema.

McLaughlin e Rhodes (2001) estudaram como a adição de líquido não volátil e Newtoniano pode influenciar a fluidização de partículas em leito fluidizado na tentativa de explicar os mecanismos envolvidos na defluidização destes sistemas. Em um sistema modelo, os autores observaram que a adição continuada de líquido em um leito de partículas Geldart B, em geral, resulta na transição para um comportamento Geldart A e eventualmente para um comportamento Geldart C. Deve considerar que neste estudo as partículas foram molhadas com líquido não volátil e portanto permaneceram úmidas durante os experimentos. A aplicação destes resultados no estudo dos processos de revestimento e de granulação é de certa forma limitada, pois dependendo do tipo de agente de revestimento ou aglutinante empregado deverá ocorrer a secagem ou a solidificação sobre a superfície das partículas.

2.3.2 Variáveis importantes para monitoramento do processo

O monitoramento do processo é imprescindível para assegurar que o produto final apresente as características desejadas. Para que o processo seja monitorado de forma adequada, deve-se conhecer quais são os parâmetros que devem ser controlados e quais características do produto são influenciadas por estes parâmetros. Tais parâmetros vão variar de acordo com tipo de equipamento usado e com tipo de produto que a ser produzido. Quando se trabalha com leito fluidizado as variáveis de maior importância são (GIANNINI; SARPOTDAR, 1988):

- temperatura do ar de fluidização, que irá determinar a temperatura do leito de partículas;
- volume do ar de fluidização;
- pressão do ar de atomização, e
- vazão de aplicação do líquido.

a – Temperatura do leito de partículas

A temperatura do leito de partículas desempenha um papel importante para a eficiência do processo de revestimento. Quando se trabalha com o revestimento a temperatura irá influenciar a razão de evaporação do solvente, no caso de se usar dispersão de revestimento, ou a razão de solidificação do material fundido, no revestimento por fusão.

A temperatura dentro da zona de revestimento é fundamental para o processo. Baixas temperaturas podem dificultar o espalhamento das gotículas sobre o substrato e podem até impedir a aderência do revestimento ao substrato. Operar com temperaturas maiores permite que o material se espalhe na superfície do substrato antes de solidificar-se. Temperaturas muito maiores levam a um super umedecimento do substrato, resultando em aglomeração das partículas e podendo causar a defluidização do sistema.

Não é fácil medir a temperatura dentro da zona de revestimento, no entanto, pode-se regulá-la através da temperatura do ar de fluidização.

As temperaturas do ar de atomização e do material fundido podem ser ajustadas para obter-se um espalhamento adequado das gotículas do *spray* sobre o substrato. Opera-se com temperaturas do ar de entrada 10 a 15°C menores que o ponto de fusão do material de revestimento e temperaturas do ar de atomização e do material fundido 40 a 60°C acima do seu ponto de fusão.

Maronga e Wnukowski (1997) propuseram um método para conhecer a distribuição de temperatura e umidade durante o revestimento em leito fluidizado, aplicando água sobre grânulos de lactose. O método usado foi medir as variáveis em pontos selecionados e estimar os valores em pontos extras e então processar todos estes valores para estabelecer os perfis de temperatura e umidade. Os autores identificaram regiões distintas de temperatura e umidade dentro do leito de partículas, ou seja, houve uma distribuição não uniforme de umidade e calor dentro do equipamento durante a atomização de água. Em um trabalho posterior, Maronga

e Wnukowski (1998), através da técnica desenvolvida, estabeleceram quatro sub-zonas dentro da zona de revestimento em leito fluidizado com atomização superior, posicionadas na seguinte sequência a partir do bico de atomização:

1 - zona de atomização: nesta a umidade é máxima e a temperatura é flutuante;

2 - zona de secagem: temperatura e umidade apresentam grande flutuação;

3 - zona não-ativa: esta área foi chamada de não ativa por não estar envolvida diretamente com o revestimento, pois as partículas nesta área já secaram e estão à espera para retornar à zona de atomização, e

4 - zona de transferência de calor: umidade é igual ao valor inicial e a temperatura apresenta uma pequena flutuação.

b – Grau de atomização (tamanho das gotículas)

A zona de revestimento é pequena em relação a área total de atividade das partículas dentro do leito fluidizado e deve ser considerada como um ambiente a parte. Para que o revestimento ocorra, as gotículas devem permanecer liquefeitas dentro dessa zona.

A uniformidade e o tamanho das gotículas são críticas para o processo. O tamanho das gotículas é influenciado pelos seguintes fatores:

- volume do ar de atomização, que é medido indiretamente pela pressão do ar de atomização. Substratos pequenos requerem gotículas menores para serem revestidos e por isso uma maior pressão;
- viscosidade do material liquefeito. Quanto menor for sua viscosidade, menores serão as gotículas, e
- velocidade de atomização, que é mais lenta em comparação a aplicação de dispersões ou soluções para revestimento.

A temperatura do ar de atomização deve ser a mesma do líquido fundido. Para manter a temperatura necessária durante a aplicação é desejável que a entrada de líquido seja envolvida completamente pelo ar de atomização.

A uniformidade do tamanho das gotículas é dependente do funcionamento adequado do bico de atomização, que resultará em um bom padrão de atomização. Um spray não uniforme irá afetar a qualidade geral do revestimento.

Abberger, Seo e Schæfer (2002) demonstraram que o mecanismo de crescimento de partículas é dependente da razão entre tamanho das gotículas

atomizadas e tamanho das partículas. Uma baixa razão leva ao mecanismo de nucleação, o que então leva à coalescência e crescimento das partículas.

c – Vazão de aplicação do líquido

A vazão de atomização influencia o grau de aglomeração das partículas durante o revestimento. Baixas velocidades de atomização podem resultar em menor aglomeração e uma melhor distribuição do revestimento. O tempo de processamento não é muito influenciado no RSMF, porque somente sólidos são aplicados e a quantidade de material sólido adicionada é maior se comparada ao processo que emprega solventes orgânicos e aquosos.

Para otimizar o revestimento de partículas em leito fluidizado, Guignon et al. (2003) estabeleceram valores de vazão de atomização máximos para cada tipo de solução de revestimento por eles empregada como valores de vazão de atomização obtidos antes de se observar aglomeração das partículas. A aglomeração acontece se uma ponte líquida se forma entre duas partículas e permanece até secar ou solidificar-se, transformando-se em uma ponte sólida. Esta ponte sólida deverá suportar o estresse mecânico das colisões interparticulares.

Com a ausência da secagem de solvente durante o processo de revestimento, pode-se aplicar uma grande quantidade de revestimento em um menor período de tempo. A qualidade do revestimento aplicado é dependente da razão na qual as gotículas se solidificam na superfície do substrato. Isto é controlado pela temperatura do líquido durante a atomização e pela temperatura do leito de partículas. Um revestimento contínuo é conseguido quando a temperatura do leito de partículas durante a atomização é mantida o mais próximo possível da temperatura de solidificação do material de revestimento.

d – Razão de solidificação do fundido

Poucos trabalhos descrevem a influência da velocidade de solidificação do material fundido sobre o processo. Kidokoro et al. (2003) investigaram o efeito do comportamento de cristalização de PEG 6000 durante a etapa de solidificação na granulação por hot-melt em leito fluidizado. O comportamento de cristalização do PEG 6000 influenciou as propriedades dos grânulos obtidos como distribuição granulométrica, uniformidade de conteúdo e mascaramento do sabor. Os autores observaram que houve a formação de pó fino (150µm) durante a etapa de

solidificação. A rápida cristalização do PEG 6000 durante a granulação gera muitas rachaduras no núcleos formados, o que faz com que partículas do pó a ser granulado sejam liberadas.

Para o revestimento por solidificação de fundido a razão de solidificação tem a mesma importância que a razão de secagem tem para o revestimento com uso de solvente. No caso do uso de dispersões de revestimento, o controle da razão de secagem pode ser feito pelo monitoramento da umidade do leito de partículas. Trabalhos que monitoraram a umidade do leito de partículas durante o revestimento e a granulação “por via úmida” através de espectroscopia de infra-vermelho demonstraram que este monitoramento é ferramenta crucial para controle do processo. As seguintes observações devem ser consideradas:

- diferentes tempos de secagem são necessários para diferentes tipos de formulações (RANTANEN et al., 2001);
- a umidade aumenta até um máximo na fase de granulação, seguida de uma imediata queda durante a fase de secagem atingindo o mesmo valor da umidade inicial (GORE; MCFARLAND; BATUYIOS, 1985; RANTANEN et al., 2001);
- na granulação, para conseguir o crescimento dos grânulos é importante manter a umidade do leito no máximo por um período constante antes da fase de secagem (KAWAIL, 1993; WATANO; TAKASHIMA; MIYANAMI, 1997);
- o teor de umidade das partículas é o principal fator que afeta o tamanho e a densidade aparente das partículas (KAWAIL, 1993), e
- durante a granulação por via úmida o aumento da umidade do leito de partículas exerce muito mais efeito sobre as mudanças na hidrodinâmica do leito do que o crescimento das partículas (CHAPLIN; PUGSLEY; WINTERS, 2005).

2.3.3 Considerações sobre o substrato particulado

Algumas considerações sobre o tipo de substrato particulado usado na técnica de RSMF devem ser feitas. No caso do RSMF pode-se usar partículas de tamanho menor que 100 μm até partículas maiores que alguns milímetros. Geralmente os tamanhos variam entre 100 e 2000 μm (JONES; PERCEL, 1994). Partículas pequenas de até 150 μm não serão revestidas como partículas individuais, mas poderão aglomerar inicialmente e os agregados serão revestidos.

Partículas maiores serão revestidas como entidades únicas e seu crescimento será dependente da quantidade de revestimento aplicado.

Portanto quando se trabalha com partículas pequenas o revestimento e a granulação podem ocorrer simultaneamente durante o processo sendo que o favorecimento de um processo em detrimento do outro é dependente tanto das características de fluidização do substrato apresentado como de parâmetros do processo.

Devido ao fato de que as partículas maiores irão necessitar de mais ar para serem fluidizadas, é desejável que se tenha uma distribuição granulométrica estreita das partículas a serem revestidas. É interessante também, se possível, selecionar um tamanho de partícula ótimo para o material a ser revestido (HALL; WALLACE, 1988). Isto porque:

- quanto menor for a partícula, mais rapidamente sua área superficial irá aumentar durante o revestimento;
- para manter uma desejada espessura de filme em uma grande área superficial (partículas pequenas), muito mais material de revestimento será necessário, aumentando o tempo e o custo do processo, e
- o revestimento irá alterar muito mais o tamanho das partículas pequenas do que o tamanho das partículas maiores.

2.4 O estudo de processos usando o planejamento fatorial e a metodologia de superfície de resposta

O planejamento fatorial tem sido aplicado em muitas pesquisas sobre processos farmacêuticos, isto porque apresenta como grande vantagem o fato de ser um método experimental do tipo simultâneo, possibilitando que todas as variáveis de interesse sejam variadas ao mesmo tempo.

Para compor um planejamento fatorial o pesquisador irá definir as variáveis de interesse (fatores) e as respostas a serem mensuradas. Para isto é importante o conhecimento básico acerca do processo a ser estudado para uma escolha adequada das variáveis e das respostas de interesse (BARROS NETO; SCARMINIO; BRUNS, 2003).

Após definir os fatores e as respostas, o próximo passo é definir o objetivo do estudo, ou seja, que tipo de informação se deseja obter ao final do experimento.

Existem diferentes tipos de planejamentos fatoriais. A seleção do planejamento fatorial deve ser realizada com base no objetivo do estudo e no número de ensaios envolvidos, para se conseguir extrair o máximo de informações com a realização de um mínimo de experimentos (BARROS NETO; SCARMINIO; BRUNS, 2003).

São estipulados também pelo pesquisador os valores dos fatores em estudo, esses valores são chamados de níveis. O conjunto que contém todas as possíveis combinações entre os níveis de diferentes fatores é chamada de matriz de planejamento. Quando os fatores são explorados em 2 níveis, é comum usar a codificação arbitrária +1 e -1 para os níveis superior e inferior, respectivamente. Esta codificação não interfere na realização dos experimentos ou interpretação dos resultados. Quando os fatores são explorados em três níveis é usado +1 para o nível alto (maior), 0 para o intermediário e -1 para o nível baixo (menor) (BARROS NETO; SCARMINIO; BRUNS, 2003).

Com os experimentos realizados e as respostas coletadas, são aplicadas técnicas de regressão múltipla e superfície de resposta para avaliar quantitativamente a importância das mudanças nos valores dos fatores sobre as respostas e o nível de interação entre eles, possibilitando identificar quais fatores realmente influenciam a resposta medida e em qual grau de significância.

A metodologia de superfície de resposta consiste em um grupo de técnicas usadas no estudo empírico das relações entre uma ou mais respostas e as variáveis estudadas. Com esta metodologia é possível responder às perguntas (BOX; HUNTER; HUNTER, 1978):

- a) como uma resposta é influenciada por um determinado conjunto de variáveis dentro de um determinado intervalo experimental, e
- b) quais são as condições experimentais, se é que existem, que irão produzir um produto com as especificações desejadas.

A metodologia de superfície de resposta é portanto um método de otimização de uma resposta influenciada por muitas variáveis independentes, baseada em planejamentos fatoriais, possibilitando identificar os efeitos das variáveis de forma isolada, as interações entre as mesmas e as contribuições quadráticas.

Planejamentos fatoriais completos são aqueles em que a matriz de planejamento contém todas as combinações entre os níveis dos fatores em estudo. Podem ser representados por b^k onde k representa o número de fatores e b

representa o número de níveis. Os planejamentos completos a dois níveis são usados quando se deseja realizar um triagem de fatores ou avaliar a influência de variáveis sobre uma ou mais respostas. Não são recomendados para estudos contendo mais de 5 fatores, pois neste caso exigem um grande número de ensaios. A adição de pontos centrais (ou seja, ensaios realizados com todos os fatores no nível intermediário) a um planejamento fatorial completo é possível e permite que se verifique a existência de efeito quadrático e se determine também a variabilidade experimental através da realização de replicatas, em geral 3 a 5 replicatas (NIST/SEMATECH e-Handbook of Statistical Methods, 2003).

Existem ainda outros tipos de planejamento, como o planejamento Box-Behnken e o planejamento composto central. No caso específico de estudos onde se deseja usar a metodologia de superfície de resposta e são estudados três fatores em três níveis, a matriz de planejamento mais indicada é a do planejamento Box-Behnken, pois é a matriz que apresenta o menor número de ensaios se comparado ao planejamento composto central.

Uma relação de trabalhos onde o planejamento fatorial foi empregado para estudo dos processos de revestimento e granulação é mostrada na Tabela 2.

Tabela 2 - Relação de trabalhos que empregaram planejamento fatorial para estudo dos processos de granulação e revestimento.

Autores	Processo estudado	Fatores	Respostas
Dias e Pinto (2004)	Granulação em leito fluidizado	Solubilidade dos fármacos modelos Tipos diferentes de PVP Polaridade da solução de granulação Vazão de aplicação da solução de granulação Pressão do ar de atomização Vazão do ar de fluidização Pressão do ar de fluidização	Rendimento Teor Tamanho das partículas Densidade do pó Friabilidade Fluidez Compressibilidade
Kramar, Turk e Vrečer (2003)	Revestimento de <i>pellets</i> em leito fluidizado	Concentração de plastificante Quantidade de polímero Quantidade de dispersão de revestimento	Perfil de dissolução
Gao et al. (2002)	Granulação	Temperatura do ar de fluidização Vazão do ar de fluidização Vazão de atomização Pressão do ar de atomização	Teor de água Densidades aparente e compactada Tamanho de partículas
Paterakis et al. (2002)	Granulação via úmida em leito fluidizado	Porcentagem de pó Temperatura do ar de entrada Vazão de atomização	Tamanho dos grânulos Fator de forma (geometria)
Rambali, Baert e Massart (2001a)	Granulação em leito fluidizado	Temperatura do ar de entrada Vazão do ar de fluidização Vazão de atomização Umidade do ar de fluidização	Tamanho dos grânulos
Rambali et al. (2001b)	Granulação	Vazão do ar de entrada Temperatura do ar de entrada Vazão de atomização Pressão do ar de atomização Altura do bico de atomização Diâmetro do bico Inclinação do bico Intervalo de atomização	Tamanho e geometria dos grânulos
Kennedy e Niebergall (1996)	Revestimento	Tamanho das partículas do material de revestimento Temperatura do ar de entrada Quantidade de material de revestimento Temperatura do ar de saída	Ganho de peso após revestimento Perda para as paredes do leito Uniformidade do revestimento Espessura do revestimento
Jozwiakowski, Jones e Franz (1990)	Revestimento de partículas	Temperatura do material fundido e do ar de atomização Vazão de atomização Pressão do ar de atomização	Teor e uniformidade de conteúdo Dissolução <i>in vitro</i> Densidades aparente e compactada Fluidez do pó Tamanho médio das partículas
Gorodnichev et al. (1981)	Granulação em leito fluidizado	Pressão do ar comprimido Velocidade e temperatura do ar de fluidização Concentração de aglutinante	Diâmetro médio dos grânulos Trabalho de compressão

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 Material

Matérias-primas adquiridas da empresa Henrifarma: celulose microcristalina PH 102, lactose M-200, polivinilpirrolidona K30 (PVP K-30). Matérias-primas adquiridas da empresa Synth: polietilenoglicol 4000 (PEG 4000), paracetamol. Curcumina foi gentilmente fornecida pela empresa Ashian Herbex Ltd., Hyderabad, Índia. PEG 4000 (Lipoxol 4000) e celulose microcristalina tipo 102 (MCC SANAQ 102L) foram comprados das empresas Huels, Suíça e Pharmatrans SANAQ AG, Basileia, Suíça, respectivamente. Lipoxol 4000 e curcumina são pós finos. Lactose atomizada (“spray-dried”) foi adquirida da empresa DMV Pharma, Holanda.

3.2 Métodos

A Figura 2 apresenta um esquema com uma visão geral das etapas deste trabalho. O revestimento de partículas grandes em leito de jorro foi realizado no “Laboratório de Física Industrial e Processos Industriais Farmacêuticos” da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo. O revestimento de partículas finas foi realizado no “Industrial Pharmacy Lab (IPL)” localizado no “Institute of Pharmaceutical Technology” da Universidade de Basileia – Suíça.

Figura 2 – Esquema geral da metodologia empregada para a execução do projeto proposto sobre obtenção de formas farmacêuticas usando o revestimento por solidificação de material fundido.

3.2.1 Revestimento de partículas grandes (tamanho entre 710 e 1000µm) em leito de jorro

3.2.1.1 Descrição do leito de jorro

O leito de jorro utilizado neste estudo foi desenvolvido “Laboratório de Física Industrial e Processos Industriais Farmacêuticos” da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo e seu esquema é mostrado na Figura 3.

Figura 3 – Esquema do leito de jorro utilizado no revestimento de partículas grandes (tamanho entre 710 e 1000 μ m).

O leito é constituído de uma coluna cilíndrica de diâmetro de 14,0 cm e altura de 34,5 cm acoplada a uma base cônica com ângulo interno de 60° e altura de 8,5 cm. O ar entra no leito por um orifício de 3,25 cm, fornecido por um compressor de 120 pcm e aquecido por resistências elétricas.

O sistema de atomização é acoplado à parte superior da coluna. O bico de atomização tem diâmetro de saída de 1 mm e é do tipo duplo fluido, recebendo ar comprimido e o agente aglutinante por entradas distintas.

O sistema de atomização possui duas características peculiares. A primeira é que este possui isolamento térmico, mantendo-se a temperatura necessária para evitar a solidificação do agente aglutinante. A segunda característica é que a posição do bico de atomização pode ser modificada, no sentido vertical, possibilitando operar com o bico mais próximo ou mais distante do leito de partículas.

O leito possui os seguintes equipamentos acessórios para monitoramento do processo: controladores de pressão de ar, controladores de vazão de ar, controladores de temperatura do ar de atomização e do sistema de aquecimento.

3.2.1.2 Preparo do substrato: partículas com intervalo de tamanho de 710 a 1000 μm

Foram usadas partículas de lactose com intervalo de tamanho de 710 a 1000 μm para garantir boas condições de jorro. As partículas foram preparadas granulando-se lactose M200 com solução alcoólica de PVP K30, seguida de secagem em estufa. Após secagem, as partículas foram tamisadas, sendo separada a fração que passou no tamis de 1000 μm e foi retida no tamis de 710 μm . Sua formulação consistiu-se de lactose (95%) e PVP K30 (5%).

3.2.1.3 Estudo do processo de revestimento

O material utilizado para o revestimento das partículas foi o PEG 4000, escolhido como um excipiente “modelo”.

O estudo foi realizado segundo um planejamento fatorial completo do tipo 2³ com triplicatas no ponto central, num total de 11 ensaios, para avaliar-se a influência das variáveis vazão de atomização, pressão do ar de atomização e altura do bico de atomização sobre as propriedades das partículas revestidas. A matriz de planejamento é mostrada na Tabela 3.

Os valores da altura do bico de atomização são mostrados na Tabela 3. 0 significa que o bico está na posição mais baixa possível, ou seja, sua posição inicial e 7 significa que o bico está movido 7 cm acima da posição inicial. A posição inicial é aquela em que a ponta do bico está a aproximadamente 2cm abaixo da altura máxima do jorro.

Para todos os revestimentos os seguintes parâmetros foram mantidos fixos:

- temperatura do ar de atomização, 80°C;
- temperatura do ar de jorro, 45°C;
- temperatura do peg 4000 fundido, 110°C;
- carga de partículas, 100g, e
- quantidade de PEG 4000, 60g.

Tabela 3 – Planejamento fatorial completo 2^3 com triplicatas no ponto central para estudo do revestimento de partículas grandes.

Ensaio	Valores codificados			Valores reais		
	X ₁	X ₂	X ₃	Va (mL/min)	Pa (bar)	Ab (cm)
1	+1	+1	1	30	4	7
2	+1	+1	-1	30	4	0
3	+1	-1	1	30	1	7
4	+1	-1	-1	30	1	0
5	-1	+1	1	6,5	4	7
6	-1	+1	-1	6,5	4	0
7	-1	-1	1	6,5	1	7
8	-1	-1	-1	6,5	1	0
9	0	0	0	18,6	2,5	4
10	0	0	0	18,6	2,5	4
11	0	0	0	18,6	2,5	4

Onde,

X₁ é a vazão de atomização, Va;

X₂ é a pressão do ar de atomização, Pa, e

X₃ é a altura do bico de atomização, Ab.

A vazão do ar de jorro foi variada ao longo do experimento devido ao aumento do tamanho e peso das partículas.

As respostas de interesse avaliadas foram:

- D₅₀ e porcentagens de partículas presentes em frações específicas da distribuição granulométrica, para avaliação do tamanho e grau de aglomeração
- índice de Carr e fator Hausner, referentes às propriedades farmacotécnicas das partículas.

Os métodos usados encontram-se apresentados a seguir.

a) determinação da distribuição granulométrica das partículas e cálculo de D₅₀

Foram usados um conjunto de tamises constituído das malhas de abertura 355, 710, 1000, 1400, 1700, 2000, 2800 e 4000 µm.

100g da cada amostra foram pesados e transferidos para os tamises previamente tarados. O conjunto foi montado e agitado por 10 min. Os tamises foram novamente pesados para obter-se o peso de cada uma das frações (sensibilidade da balança: 0,001g). Foram calculadas as porcentagens de distribuição relativa e distribuição cumulativa. A partir da curva de distribuição cumulativa determinou-se o

diâmetro médio das partículas (D_{50}), sendo este o valor do tamanho correspondente a 50%.

b) determinação do índice de compressibilidade (índice de Carr) e do fator de Hausner

O método empregado foi adaptado em nosso laboratório, usando-se uma proveta de 100mL fixada a uma mesa vibratória. Usando um proveta graduada de 100mL de capacidade, uma massa de partículas foi adicionada para se preencher um volume de inicial (V_i) de 100mL. A proveta foi submetida a um período de vibração durante 5 minutos. Então foi anotado o volume final (V_f) ocupado pelo pó após agitação. A massa de partículas (m) foi então determinada. Calculou-se a densidade inicial (D_i) e a densidade final (D_f) das partículas:

$$D_i = m/V_i \quad (1)$$

$$D_f = m/V_f \quad (2)$$

O índice de Carr foi determinado através da equação:

$$\text{índice de Carr (\%)} = [(D_f - D_i)/D_f] \cdot 100 \quad (3)$$

O fator de Hausner foi determinado através da igualdade:

$$\text{fator de Hausner} = D_i/D_f \quad (4)$$

3.2.1.4 Revestimento de partículas contendo fármaco modelo (paracetamol) para preparo de comprimidos e avaliação do perfil de dissolução

O revestimento de partículas contendo fármaco modelo foi realizado com valores de vazão de atomização, pressão do ar de atomização e altura do bico de atomização selecionados a partir dos conhecimentos adquiridos no estudo do processo de revestimento.

a) Preparo do substrato contendo fármaco modelo e determinação do teor

As partículas contendo paracetamol foram obtidas em condições semelhantes às usadas no preparo das partículas para o estudo do processo. A formulação usada foi: paracetamol (25%), celulose microcristalina PH 102 (20% p/p), lactose (50%) e PVP K30 (5%), adicionado na forma de solução a 20% em álcool 96°. Os pós foram misturados e granulados com solução alcoólica de PVP K30, seguindo-se de

secagem em estufa. Após secagem, as partículas foram tamisadas, sendo separada a fração que passou no tamis de 1000 μ m e foi retida no tamis de 710 μ m.

Após o preparo, as partículas foram analisadas para determinação do teor de paracetamol. Uma quantidade de partículas contendo o equivalente a 125mg de paracetamol foi triturada em um gral e transferida para um balão volumétrico de 100mL. Após 60min sob agitação, retirou-se uma alíquota que foi filtrada e diluída para se obter uma solução a 5 μ g/mL de paracetamol, teoricamente. A quantificação foi realizada por espectrofotometria em 243nm. A análise foi realizada em triplicata.

b) Caracterização dos grânulos revestidos

Após o revestimento procedeu-se a caracterização das partículas, onde foram determinados a distribuição granulométrica, a distribuição cumulativa, cálculos de D₅₀, do índice de Carr e do fator de Hausner, conforme descrito anteriormente.

c) Preparo de comprimidos e avaliação do perfil de dissolução *in vitro*

Realizou-se um estudo da dissolução *in vitro* de comprimidos para a determinação do perfil de liberação do fármaco modelo. Foram usados comprimidos preparados a partir da fração de partículas revestidas com tamanho entre 1000 μ m e 1400 μ m. Os comprimidos foram preparados em prensa hidráulica com uma pressão de compressão de 5x10³ kgf/cm². Este valor foi selecionado a partir de um estudo empregando-se três pressões de compressão e avaliando-se o tempo de desintegração dos comprimidos obtidos. Todos os comprimidos desintegraram-se em menos de 30 minutos, tempo considerado adequado para este tipo de formulação. O teste usado é descrito pela Farmacopéia Brasileira (MÉTODOS..., 1988). O peso médio dos comprimidos foi de 320mg (equivalente a 50mg de paracetamol).

Foi determinado também o perfil de dissolução das partículas sem revestimento. A massa de partículas usada em cada cuba foi equivalente a 50mg de paracetamol, calculada a partir do teor obtido.

A dissolução *in vitro* foi realizada em aparelho para teste de dissolução Nova Ética modelo 299, conjunto de cestas e velocidade de 50rpm, temperatura de 37,0°C sendo o meio empregado água destilada. Alíquotas de 5mL foram retiradas em intervalos de tempo pré-estabelecidos sendo a quantificação do paracetamol

realizada por espectrofotometria em 243nm. O perfil de dissolução *in vitro* foi obtido plotando-se a quantidade total de paracetamol liberada em função do tempo.

3.2.2 Revestimento de partículas finas em leito fluidizado

Esta etapa do trabalho envolve a obtenção de comprimidos contendo sistemas particulados ternários, compostos por uma dispersão sólida de PEG 4000 e curcumina a 1% (p/p) e um substrato. Para a obtenção dos sistemas ternários foi utilizada a técnica do revestimento de partículas finas por solidificação de material fundido. Portanto, neste caso a dispersão sólida é o agente de revestimento.

Primeiramente serão mostrados os métodos usados na caracterização da dispersão sólida. Em seguida serão apresentados os métodos usados para o estudo do processo de revestimento, assim como a metodologia usada na caracterização das partículas revestidas, e na obtenção e avaliação dos comprimidos.

3.2.2.1 Caracterização da dispersão sólida

A dispersão sólida usada neste estudo foi composta de curcumina a uma concentração de 1% em PEG 4000.

A caracterização da dispersão sólida foi realizada através de estudos envolvendo a calorimetria exploratória diferencial, espectroscopia no infravermelho, difratometria de raios X, determinação de teor de curcumina e estudo de solubilidade. As análises foram realizadas para amostras de curcumina, PEG 4000, mistura física de PEG-curcumina a 1% e a dispersão sólida de PEG-curcumina a 1%.

a - Preparo das amostras para a caracterização

A mistura física foi preparada misturando-se, em um almofariz, os pós de PEG 4000 e curcumina, até obter-se um pó homogêneo.

A dispersão sólida foi preparada dissolvendo-se quantidade adequada de curcumina no PEG 4000 fundido a uma temperatura de 90°C, seguindo-se de rápido resfriamento da solução obtida. Após total solidificação, a dispersão sólida foi pulverizada em almofariz e o pó obtido foi tamisado em malha de 125µm. Este pó foi usado na caracterização da dispersão sólida.

b - Calorimetria Exploratória Diferencial, DSC

O estudo do comportamento térmico foi realizado por calorimetria exploratória diferencial em aparelho Pyris-1, Perkin-Elmer Novalk CT, EUA.

Aproximadamente 5mg de cada amostra foram pesados em balança analítica diretamente em suportes de alumínio não herméticos. Após pesagem, os suportes foram selados. As análises foram realizadas no intervalo de temperatura de 25 a 90°C, sob atmosfera de gás nitrogênio a uma vazão de 20mL/min, sendo que cada material foi analisado em três diferentes velocidades de varredura: 5, 10, 15°C/min. A partir dos termogramas foram obtidos os valores de:

- temperatura do início extrapolado da fusão (°C);
- temperatura do final da fusão (°C);
- calor de fusão (ΔH , J/g da amostra), e
- pico de fusão (°C).

Com o DSC também foi realizado um estudo para se conhecer o comportamento térmico da mistura física simulando as condições usadas no preparo da dispersão sólida para realizar o revestimento.

Para os revestimentos, a dispersão sólida foi preparada da seguinte forma: pesagem do PEG 4000 e curcumina, mistura de ambos, aquecimento da mistura física a 90°C para fusão do PEG 4000 e dissolução da curcumina, havendo a formação de um solução transparente. Esta solução foi então atomizada sobre as partículas. Para estudar o comportamento térmico da mistura física simulando-se estas condições, a análise térmica foi realizada nos seguintes estágios consecutivos de aquecimento e resfriamento:

- estágio 1 - Aquecimento de 25 a 90°C a 10°C/min;
- estágio 2 - Estágio isotérmico a 90°C por 5 min;
- estágio 3 - Resfriamento de 90 a 25°C a 10°C/min;
- estágio 4 - Estágio isotérmico a 25°C por 5 min, e
- estágio 5 - Aquecimento de 25 a 90°C a 10°C/min.

Os resultados obtidos são apresentados de acordo com as normas propostas por Ionashiro e Giolito (1980).

c - Espectroscopia no infravermelho

Os espectros na região do infravermelho foram obtidos em Aparelho FT IR NICOLET PROTÉGÉ 460. As amostras foram misturadas em almofariz com brometo de potássio, em seguida compactadas e submetidas a análise.

d - Difração de raios X

O equipamento usado nas análises foi um difratômetro de raios X D-5005 Bruker-AXS equipado com uma fonte selada de Cu de 2,2 kW.

e - Quantificação da curcumina

Para quantificação da curcumina foi utilizado espectrofotômetro Perkin-Elmer, Lâmbda 5, UV/VIS. A análise foi realizada nas seguintes etapas:

- 1 - varredura da solução etanólica do padrão de curcumina (Sigma) para identificação do comprimento máximo de absorção;
- 2 - preparo da curva de calibração a partir de soluções do padrão de curcumina em etanol 96°, e
- 3 - preparo das amostras (o ensaio foi realizado em triplicata).

f - Determinação da solubilidade em água

Para o estudo da solubilidade em água foram preparadas suspensões de curcumina, mistura física PEG 4000 e curcumina a 1% e dispersão sólida de PEG 4000 e curcumina a 1% pulverizada em balões volumétricos âmbar, em triplicata. Todas as suspensões continham a mesma quantidade de curcumina. As suspensões foram mantidas sob agitação magnética (agitador magnético Variomag Telesystem STERICO, Wagen, Suíça) em banho-maria a 37,5°C durante 100 horas. A Figura 4 mostra uma fotografia de do sistema montado. Após este período, alíquotas foram retiradas e centrifugadas a 3500rpm por 5 min a 25°C. O sobrenadante foi filtrado em membrana 0,20 µm. O filtrado foi submetido a análise espectrofotométrica após ser diluído adequadamente em etanol 96°.

Figura 4 - Fotografia do sistema montado para o estudo da solubilidade da curcumina, mostrando a placa de agitação mecânica imersa no banho-maria com controle de temperatura.

3.2.2.2 Descrição do leito fluidizado

O leito fluidizado utilizado foi um Uniglatt (Laboratory Model Fluid Bed Dryer), Glatt, Binzen, Alemanha com atomização superior. A Figura 5 mostra uma fotografia do equipamento do leito fluidizado.

Os instrumentos e acessórios usados foram:

- chapa de aquecimento com unidade de controle de temperatura (RCTbasic e ETC-D4, IKA Labortechnik, Wegenstetten, Suíça);
- fita de aquecimento (Isopad GW20, Wisag, Alemanha), e
- bomba peristáltica (Watson-Marlon, Cornwall, Inglaterra).

Figura 5 - Fotografia do leito fluidizado Uniglatt utilizado para revestimento de partículas finas.

3.2.2.3 Estudo do processo: avaliação da influência dos parâmetros de processo sobre o tamanho das partículas obtidas

Para estudar o revestimento de partículas finas foram selecionados os seguintes fatores: vazão de atomização, pressão do ar de atomização e quantidade de dispersão sólida. Para avaliar a influência destes fatores sobre o diâmetro médio das partículas (D_{50}) foram empregados dois tipos de planejamento fatorial e por isso o estudo foi dividido em duas etapas.

Na primeira etapa foi empregado um planejamento fatorial completo a dois níveis 2^3 , num total de 8 ensaios, sendo que cada ensaio foi realizado em duplicata. A matriz de planejamento é mostrada na Tabela 4 e os valores decodificados dos níveis de cada fator são mostrados na Tabela 5. A realização dos ensaios foi feita em sequência aleatória, como é mostrada na Tabela 4.

Tabela 4 - Planejamento fatorial completo 2^3 para estudo do processo de revestimento de partículas finas.

Ensaio	Ordem		Valores codificados		
	Replicata 1	Replicata 2	X_1	X_2	X_3
FC1	7°	15°	-1	-1	-1
FC2	8°	16°	+1	-1	-1
FC3	6°	14°	-1	+1	-1
FC4	5°	13°	+1	+1	-1
FC5	1°	9°	-1	-1	+1
FC6	2°	10°	+1	-1	+1
FC7	4°	12°	-1	+1	+1
FC8	3°	11°	+1	+1	+1

onde:

X_1 : velocidade da bomba (representando a vazão de atomização)

X_2 : pressão do ar de atomização

X_3 : quantidade de dispersão sólida

Tabela 5 - Fatores estudados no planejamento fatorial completo 2^3 e seus níveis.

Fatores	Símbolo	Níveis	
		-1	+1
Velocidade da bomba (representando a vazão de atomização)*	X_1	20	40
Pressão do ar de atomização (Pa, bar)	X_2	2	4
Quantidade de dispersão sólida (Qds, % p/p)	X_3	20	40

* ver Tabela 8.

Os dados obtidos foram tratados usando-se o software STAVEX 5.0[®]. Com este mesmo software foi construído o segundo planejamento, que envolveu a obtenção da superfície de resposta da segunda etapa deste estudo, sendo escolhido o planejamento Box-Behnken.

No planejamento fatorial Box-Behnken, cada fator é estudado em três níveis +1, 0 e -1, num total de 13 ensaios. A matriz de planejamento é mostrada na Tabela 6. Os dados obtidos foram tratados usando-se o software STAVEX 5.0[®], o qual também foi usado para obter-se os gráficos de curvas de nível para representação das superfícies de resposta. A realização dos ensaios foi feita em sequência aleatória, como é mostrado na Tabela 6.

É importante ressaltar que para a análise estatística nas duas etapas do estudo do processo os valores decodificados usados para a variável X_1 foram, na realidade, os valores de velocidade de bomba peristáltica, que representaram a

vazão de atomização. Os valores equivalentes entre ambas são mostrados na Tabela 8.

Tabela 6 - Planejamento fatorial Box-Behnken para estudo do processo de revestimento de partículas finas.

Ensaio	Ordem	Valores codificados		
		X_1	X_2	X_3
BB1	8º	-1	-1	0
BB2	6º	+1	-1	0
BB3	9º	-1	+1	0
BB4	7º	+1	+1	0
BB5	4º	-1	0	-1
BB6	2º	+1	0	-1
BB7	10º	-1	0	+1
BB8	13º	+1	0	+1
BB9	3º	0	-1	-1
BB10	1º	0	+1	-1
BB11	12º	0	-1	+1
BB12	11º	0	+1	+1
BB13	5º	0	0	0

onde:

X_1 : velocidade da bomba (representando a vazão de atomização)

X_2 : pressão do ar de atomização

X_3 : quantidade de dispersão sólida

Tabela 7 - Fatores estudados no planejamento fatorial Box-Behnken e seus níveis.

Fatores	Símbolo	Níveis		
		-1	0	+1
Velocidade da bomba (V_a , rpm, representando a vazão de atomização)*	X_1	20	30	40
Pressão do ar de atomização (P_a , bar)	X_2	1	3	5
Quantidade de dispersão sólida (Q_{ds} , % p/p)	X_3	20	30	40

* ver Tabela 8.

Tabela 8 - Valores decodificados para a variável X_1 , velocidade da bomba peristáltica, e seus equivalentes em termos de vazão de atomização.

Velocidade da bomba (rpm)	Vazão de atomização (mL/min)
20	16
30	23
40	30

As demais condições experimentais usadas em todos os revestimentos foram:

- preparo do agente de revestimento: pesagem do PEG 4000 e curcumina, mistura de ambos, aquecimento da mistura física a 90°C para fusão do PEG 400 e dissolução da curcumina, havendo a formação de um solução transparente, que é mantida em banho-maria a 90°C durante toda a duração do processo;
- 500g de substrato, no caso usou-se celulose microcristalina PH 102;
- temperatura do ar de atomização: 120°C, e
- temperatura do ar de fluidização: mantida entre 20 e 40°C.

3.2.2.4 Caracterização das partículas revestidas

Além da distribuição de tamanho de partículas, outras propriedades físicas e farmacotécnicas dos sistemas particulados ternários foram estudadas através da determinação das densidades real, aparente livre e aparente compactada, cálculo do fator de Hausner, cálculo da porosidade total e cálculo do volume aparente específico. O comportamento térmico foi avaliado por DSC e a morfologia das partículas foi estudada através de microscopia eletrônica de varredura. As técnicas usadas são descritas a seguir.

a - Determinação da distribuição granulométrica e cálculo do D_{50}

A determinação da distribuição de tamanho de partículas foi realizada para se calcular o diâmetro médio das partículas. O método empregado seguiu as orientações contidas na United States Pharmacopeia (1999) para realização desta análise. Foi realizada a determinação do ponto final da análise, ou seja, o tempo de

duração da análise em que não há variação de mais de 5% no peso de cada uma das frações, sendo obtido o tempo de 10 minutos.

Foi usado um conjunto de tamises constituído das malhas de abertura 90, 125, 180, 250, 355, 500, 710, 1000, 1400, 2000 e 2800 μ m (Retsch, Haan, Alemanha) e um agitador de tamises AS200 DIGIT, Retsch, Haan, Alemanha.

50g de cada amostra foram pesados e transferidos para os tamises previamente tarados. O conjunto foi montado no agitador e agitado por 10 minutos na amplitude 1,5mm. Os tamises foram retirados do agitador e pesados para obter-se o peso de cada uma das frações. A sensibilidade da balança utilizada foi de 0,001g. Todas as análises foram feitas em duplicata.

Foram calculadas a distribuição relativa e a distribuição cumulativa. A partir da curva de distribuição cumulativa determinou-se o diâmetro médio das partículas (D_{50}), sendo o valor correspondente a 50% das partículas na distribuição cumulativa.

b - Determinação das densidades aparente livre, aparente compactada e capacidade de compactação do pó

A determinação das densidades aparente livre (“bulk density”) e aparente compactada (“tapped density”) e da capacidade da compactação do pó foi realizada em aparelho STAV 2003 seguindo método descrito na *European Pharmacopoeia* 5.0 (EUROPEAN PHARMACOPOEIA COMMISSION, 2004).

Uma determinada massa (m) de pó foi adicionada a um cilindro graduado. O volume inicial foi anotado (V_0). Registos de volume foram feitos após 10, 500 e 1250 batidas sendo estes respectivamente V_{10} , V_{500} e V_{1250} . As análises foram feitas em triplicatas.

Os resultados foram expressos da seguinte forma:

- densidade aparente livre (ρ_a)

$$\rho_a = m/V_0 \quad (5)$$

- densidade aparente compactada (ρ_c)

$$\rho_c = m/V_{1250} \quad (6)$$

- capacidade de compactação do pó (C_c)

$$C_c = V_{10} - V_{500} \quad (7)$$

c - Cálculo do fator de Hausner

O fator de Hausner foi determinado através da seguinte equação:

$$\text{fator de Hausner} = \rho_a / \rho_c \quad (8)$$

onde,

ρ_a = densidade aparente das partículas (g/cm^3), e

ρ_c = densidade compactada (g/cm^3)

d - Determinação da densidade real (ρ)

A densidade real dos pós foi determinada através de um picnômetro de hélio (AccuPyc 1330, Micromeritics, Norcross, Alemanha), sendo usadas para cada amostra 5 purgas e leitura em quintuplicata. Os resultados são expressos em g/cm^3 .

e - Cálculo da porosidade total

A porosidade total das partículas (ϵ) foi calculada com a equação:

$$\epsilon = 1 - (\rho_a/\rho) \quad (9)$$

onde,

ρ_a = densidade aparente das partículas (g/cm^3) e

ρ = densidade real (g/cm^3)

Lendo que os valores foram expressos em porcentagem ($\epsilon \times 100$).

f - Cálculo do volume aparente específico

O volume aparente específico é o recíproco da densidade aparente livre ($1/\rho_a$).

g - Análise térmica por calorimetria exploratória diferencial, DSC

A calorimetria exploratória diferencial foi realizada em aparelho Pyris-1, Perkin-Elmer Novalk CT, EUA. A análise foi realizada para as partículas de celulose microcristalina sem revestimento, partículas revestidas com dispersão sólida e para a dispersão sólida pulverizada.

Aproximadamente 5mg de cada amostra foram pesados em balança analítica diretamente em suportes de alumínio não herméticas. Após pesagem, as cápsulas foram seladas. As análises foram realizadas no intervalo de temperatura de 25 a 90°C, sob atmosfera de gás nitrogênio a uma vazão de 20mL/min e velocidade de varredura de 15°C/min.

h - Análise da morfologia das partículas por MEV

A morfologia das partículas revestidas obtidas no planejamento Box-Behnken, selecionadas de acordo com a quantidade de revestimento e valor de D_{50} , foi estudada por MEV. As partículas receberam revestimento de 20nm de ouro e suas imagens foram obtidas em microscópio eletrônico de varredura ESEM Philips XL30, Holanda. Os aumentos usados foram 50x, 500x e 2000x.

3.2.2.5 Estudo da compactação dos pós e caracterização dos comprimidos

Comprimidos de peso aproximadamente igual a 400mg foram preparados em máquina de ensaio universal Zwick 1478 com conjunto de punções de 11mm, usando-se diferentes pressões de compressão (P): 20, 40, 60, 100 e 120MPa. 24h após da compressão foram realizados as seguintes determinações:

- medição das dimensões dos comprimidos para cálculo da porosidade e construção do diagrama de Heckel em micrômetro analógico Compact SVHZ;
- dureza dos comprimidos;
- tempo de desintegração, e
- ensaio de dissolução *in vitro*.

As determinações foram realizadas em triplicata. Os métodos usados são descritos a seguir.

a - Cálculo da porosidade dos comprimidos e construção do diagrama de Heckel

A compactação dos pós foi avaliada através da construção do diagrama de Heckel. Primeiramente foi calculada a porosidade dos comprimidos com a equação:

$$\epsilon = 1 - (\rho_a/\rho) \quad (10)$$

onde,

ρ_a = densidade aparente do comprimido (g/cm^3), obtida dividindo-se a massa do comprimido pelo seu volume, calculado a partir de suas dimensões, e

ρ = densidade real das partículas (g/cm^3).

Em seguida obteve-se os valores de $\ln 1/\epsilon$. As curvas de Heckel foram obtidas plotando-se os valores de $\ln 1/\epsilon$ em função da pressão de compressão aplicada, P , em MPa.

b - Determinação da dureza dos comprimidos

A dureza foi determinada em durômetro Tablet Tester 8M. Os valores foram expressos em Newton (N). O ensaio foi feito em triplicata.

c - Determinação do tempo de desintegração

O teste de desintegração foi realizado de acordo com a técnica descrita na Farmacopéia Brasileira (MÉTODOS..., 1988). Para o teste de desintegração foram distribuídas 6 amostras de cada grupo de comprimidos em três cubas contendo água destilada mergulhadas em banho termostatizado a 37°C. Em seguida os comprimidos foram submetidos a movimentos repetitivos de imersão e emersão até completa desintegração. O tempo de desintegração em minutos, foi então anotado.

d - Ensaio de dissolução

O teste de dissolução foi realizado em aparelho Sotax AT7 Smart, Allschwill, Suíça, usando-se conjunto de pás, agitação de 100 rpm e temperatura de 37,5°C em água bidestilada. O teste foi realizado em triplicata. Alíquotas foram coletadas em intervalos de tempo pré-determinados, sendo centrifugadas e o sobrenadante diluído em etanol 96° para quantificação por espectroscopia no UV-visível.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados obtidos foram agrupados de acordo com o tipo de processo utilizado. No item 4.1 são mostrados e discutidos os resultados obtidos no estudo realizado com o revestimento de partículas grandes em leito de jorro com atomização pelo topo e no item 4.2 são mostrados e discutidos os resultados obtidos no estudo realizado com o revestimento de partículas finas em leito fluidizado, também com atomização pelo topo.

4.1 Revestimento de partículas grandes (710 e 1000 μ m) em leito de jorro

Para se estudar a influência das variáveis vazão de atomização, pressão do ar de atomização e altura do bico de atomização sobre as propriedades das partículas revestidas foi realizado um planejamento fatorial completo do tipo 2^3 com triplicatas no ponto central.

Os resultados são apresentados em duas etapas, sendo discutido no item 4.1.1 a influência dos fatores sobre o tamanho das partículas, e no item 4.1.2 a influência dos fatores sobre as propriedades de fluxo.

4.1.1 A influência dos fatores sobre o tamanho das partículas e seu grau de aglomeração

Em primeiro lugar é importante observar as distribuições granulométricas dos lotes obtidos no planejamento fatorial mostradas nas Tabelas 9, 10 e 11 e Figuras 6, 7 e 8.

Como as partículas iniciais apresentam um intervalo de tamanho definido (710 a 1000 μ m), pode-se considerar que após revestimento as frações de tamanho entre 710 e 1000 μ m são frações que podem conter partículas sem revestimento ou com um mínimo de cobertura. Estas frações estão destacadas com uma estrela cheia nas Figuras 6 a 8. Já as frações de tamanho entre 1000 e 1400 μ m (ponto médio 1200 μ m) são frações que contém partículas não aglomeradas contendo uma grande quantidade de revestimento. Estas frações também estão destacadas com uma estrela vazia nas Figuras 6 a 8.

As frações com partículas maiores que 1400 μm contêm aglomerados de duas, três ou mais partículas, conforme se aumenta o tamanho para valores múltiplos de 710 e 1000. Por exemplo, a fração com partículas de tamanho entre 1400 e 1700 μm contém, em geral, aglomerados de duas partículas, a fração com partículas de tamanho maior que 2800 μm contém, em geral, aglomerados de quatro partículas ou mais.

Tabela 9 - Distribuição granulométrica dos lotes obtidos no planejamento fatorial completo nos ensaios de 1 a 4, expressa em termos de frequência relativa (%).

Classe (μm)	Ponto médio (μm)	Frequência relativa			
		Ensaio 1	Ensaio 2	Ensaio 3	Ensaio 4
0 a 355	177,5	0	0	0	0
355 a 710	532,5	2,35	2,35	1,48	0,74
710 a 1000	855	6,65	4,15	4,17	3,17
1000 a 1400	1200	3,75	6,24	12,94	9,87
1400 a 1700	1550	2,02	2,58	5,26	4,31
1700 a 2000	1850	2,07	4,09	7,08	5,81
2000 a 2800	2400	12,43	20,4	31,85	30,40
2800 a 4000	3400	70,73	60,19	37,22	45,69
Total (%)		100	100	100	100

Figura 6 - Distribuição granulométrica dos lotes obtidos nos experimentos 1 (a), 2 (b), 3 (c), 4 (d). As estrelas indicam as frações que contêm preferencialmente partículas revestidas.

Tabela 10 - Distribuição granulométrica dos lotes obtidos no planejamento fatorial completo nos ensaios de 5 a 8, expressa em termos de frequência relativa (%).

Classe (μm)	Ponto médio (μm)	Frequência relativa			
		Ensaio 5	Ensaio 6	Ensaio 7	Ensaio 8
0 a 355	177,5	0	0	0	0
355 a 710	532,5	1,45	0,82	1,40	0,79
710 a 1000	855	4,23	4,47	2,93	4,60
1000 a 1400	1200	14,8	19,4	13,51	22,61
1400 a 1700	1550	5,12	6,50	5,67	8,04
1700 a 2000	1850	8,53	8,59	8,06	11,74
2000 a 2800	2400	37,76	33,07	40,34	37,25
2800 a 4000	3400	28,11	27,14	28,09	14,94
Total (%)		100	100	100	100

Figura 7 - Distribuição granulométrica dos lotes obtidos nos experimentos 5 (a), 6 (b), 7 (c), 8 (d). As estrelas indicam as frações que contêm preferencialmente partículas revestidas.

Tabela 11 - Distribuição granulométrica dos lotes obtidos no planejamento fatorial completo nos ensaios de 9 a 11, expressa em termos frequência relativa (%).

Classe (μm)	Ponto médio (μm)	Frequência relativa		
		Ensaio 9	Ensaio 10	Ensaio 11
0 a 355	177,5	0	0	0
355 a 710	532,5	2,54	1,93	2,92
710 a 1000	855	5,83	4,26	3,90
1000 a 1400	1200	10,87	13,94	6,22
1400 a 1700	1550	4,18	5,81	4,96
1700 a 2000	1850	5,08	7,66	7,10
2000 a 2800	2400	25,61	35,4	35,93
2800 a 4000	3400	45,89	31,01	38,97
Total (%)		100	100	100

Figura 8 - Distribuição granulométrica dos lotes obtidos nos experimentos 9 (a), 10 (b), 11 (c) (replicatas). As estrelas indicam as frações que contêm preferencialmente partículas revestidas.

Uma distribuição granulométrica ideal seria aquela em que a fração de tamanho entre 1000 e 1400 μ m fosse a fração predominante. Observando as Figuras 6, 7 e 8, é possível verificar que em todos os experimentos houve aglomeração das partículas e em nenhuma das condições estudadas a fração de tamanho entre 1000 e 1400 μ m foi a fração predominante.

A partir da Tabela 12 pode-se observar os valores de D_{50} de cada um dos lotes obtidos no planejamento fatorial em dois níveis.

Tabela 12 - Valores de D_{50} para os os lotes obtidos com o planejamento fatorial completo 2^3 .

Ensaio	Valores reais			D_{50} (μ m)
	Va	Pa	Ab	
1	30	4	7	2660,7
2	30	4	0	2541,0
3	30	1	7	2162,7
4	30	1	0	2317,4
5	6,5	4	7	2065,4
6	6,5	4	0	2006,8
7	6,5	1	7	2089,3
8	6,5	1	0	1883,6
9	18,6	2,5	4	2301,4
10	18,6	2,5	4	2089,3
11	18,6	2,5	4	2213,1

onde:

Va é a vazão de atomização (mL/min);

Pa, pressão do ar de atomização (Kgf/cm²), e

Ab, altura do bico de atomização (cm).

Como houve aglomeração das partículas, D_{50} é resultado da combinação de partículas revestidas e aglomeradas. Sendo assim, para realizar as ANOVAs, optou-se por usar os valores das porcentagens de partículas das frações que contém partículas aglomeradas, no sentido de avaliar em que condições o grau de aglomeração pode ser reduzido. As frações escolhidas foram a de intervalo de tamanho entre 2000 e 2800 μ m e a de intervalo de tamanho entre 2800 e 4000 μ m e os resultados da análise estatística são mostrados na Tabela 13.

Tabela 13 – Resultados das ANOVAs realizadas para os valores da porcentagem de partículas de tamanho entre 2000 e 2800µm e porcentagem de partículas de tamanho entre 2800 e 4000µm.

ANOVA da porcentagem de partículas de tamanho entre 2000 e 2800 µm.				
Fator	Soma de quadrados	Graus de liberdade	Quadrado médio	F
Va	355,51	1	355,51	15,7146*
Pa	162,63	1	162,63	7,1887**
Ab	0,18	1	0,18	0,0078
Interações				
Va x Pa	64,58	1	64,58	2,8547***
V x Ab	25,88	1	25,88	1,1441
Pa x Ab	7,62	1	7,62	0,3370
Erro	90,49	4	22,62	
Total	706,90	10		
Significante a: *5%, **10% e ***20%				
ANOVA da porcentagem de partículas de tamanho entre 2800 e 4000 µm.				
Fator	Soma de quadrados	Graus de liberdade	Quadrado médio	F
Va	1668,98	1	1668,98	28,6738*
Pa	453,46	1	453,46	7,7906**
Ab	32,76	1	32,76	0,5629
Interações				
Va x Pa	160,12	1	160,12	2,7509***
Va x Ab	18,15	1	18,15	0,3118
Pa x Ab	5,83	1	5,83	0,1002
Erro	232,82	4	58,21	
Total	2572,12	10		
Significante a: *1%, **5% e ***20%				

A partir da Tabela 13 pode-se observar que a vazão de atomização foi o fator que apresentou maior influência sobre a porcentagem de partículas presentes nas frações estudadas, apresentando $p < 0,05$ para a fração de intervalo de tamanho de 2000 a 2800µm e $p < 0,01$ para a fração de intervalo de tamanho de 2800 a 4000µm. A pressão de atomização também apresentou influência, com $p < 0,10$ para a fração de intervalo de tamanho de 2000 a 2800µm e $p < 0,05$ para a fração de intervalo de tamanho de 2800 a 4000µm. As superfícies de resposta obtidas são mostradas na Figura 9.

A variação dos valores de porcentagem da fração de partículas com uma maior aglomeração em função de Va e Pa é apresentada na Figura 9a, seguida da segunda fração de partículas aglomeradas, mostrada na Figura 9b.

A Figura 9a mostra que os menores valores de P1 foram obtidos quando se usou a menor Va, ou seja, o grau de aglomeração foi menor quando usou-se uma vazão de 6,5mL/min. A Figura 9b mostra que a segunda fração de partículas aglomeradas (P2) é alta nas condições em que P1 foi reduzida, ou seja, na menor vazão de atomização. Considerando que são frações de um mesmo todo, pode-se

assumir que com a redução de P1 há um aumento de P2. Por sua vez, uma redução em P2 resulta em um aumento na porcentagem das partículas das menores frações. P2 foi reduzida quando se aumentou Pa de 1 para 4 bar. Se combinarmos as condições em que ambas as frações foram reduzidas, ou seja, uma baixa vazão e uma alta pressão de atomização, pode-se esperar que ocorra uma menor aglomeração durante o revestimento, obtendo-se assim a distribuição granulométrica desejada.

Figura 9 - Superfícies de resposta mostrando em (a) a porcentagem de partículas de tamanho entre 2800 e 4000 μ m (P1) e em (b) a porcentagem de partículas de tamanho entre 2000 e 2800 μ m (P2) em função da vazão de atomização (X1) e da pressão do ar de atomização (X2).

Jozwiakowski, Jones e Franz (1990) obtiveram resultados semelhantes sobre o RSMF usando partículas de tamanho entre 10 e 150 μ m (tamanho médio igual a 77 μ m), em que um menor grau de aglomeração foi obtido quando foram usados altos valores de pressão de atomização e uma vazão de atomização mais lenta. Os autores ainda mencionam que, de acordo com observações feitas em revestimentos de lotes de 100kg em leito fluidizado, o tamanho das partículas se relaciona diretamente com a vazão de atomização e inversamente com a pressão de atomização.

A aglomeração acontece quando as partículas do substrato aderem em torno de um núcleo, que é a própria gotícula do agente de revestimento. Para tanto é necessário que o tamanho das gotículas tenha um valor mínimo e que haja quantidade suficiente para formar uma ponte líquida entre as partículas do substrato

(ABBERGER et al. 2002). Porém se as gotículas forem muito menores que o substrato ocorrerá o revestimento das partículas.

Antes dar início ao estudo do processo de revestimento, foi feito um estudo para se avaliar a qualidade da atomização do PEG 4000 pelo sistema de atomização do equipamento. Este estudo foi feito atomizando-se o PEG 4000, coletando as partículas atomizadas solidificadas e observando-as em microscópio óptico. As imagens mostraram que quando V_a é igual a 30mL/min as gotículas coletadas apresentaram-se muito maiores e com formato amorfo indicando que coalesceram antes de solidificarem, aumentando de tamanho. Quando usou-se V_a igual a 6,5mL/min, as gotículas coletadas apresentaram-se esféricas indicando que não houve aglomeração. Com uma vazão de 30mL/min, houve um maior grau de aglomeração das partículas, que pode ter sido causado pelo aumento do tamanho das gotículas de PEG 4000 nesta condição.

4.1.2 A influência dos fatores sobre as propriedades de fluxo

O desempenho na compressão é influenciado pela compressibilidade e compactabilidade dos pós a serem comprimidos. *Compressibilidade* pode ser definida como a capacidade que um pó apresenta em diminuir de volume quando submetido a uma pressão, sendo influenciada pelas propriedades de fluxo dos pós. A *compactabilidade* pode ser definida como a capacidade de um pó ser compactado resultando em um comprimido de uma certa dureza (ANDO; RADEBAUGH, 2004).

As propriedades de fluxo dos pós são de grande importância e podem ser estudadas através da determinação da densidade aparente e do ângulo de repouso. Um simples guia empírico sobre a fluidez dos pós é obtido com o índice de compressibilidade ou índice de Carr. O índice de Carr é mais uma avaliação da consolidação do pó, já que compactação não está envolvida, sendo que a interpretação de seus valores é mostrada na Tabela 14.

Um segundo índice foi definido por Hausner (1967), semelhante ao índice de Carr. Valores menores que 1,25 indicam que o pó apresenta boa fluidez, enquanto valores maiores que 1,5 indicam que a fluidez do pó é pobre.

Pode-se então concluir que as propriedades de fluxo são melhoradas à medida que se diminui o índice de Carr e o fator de Hausner.

Tabela 14 - Interpretação do índice de Carr para a fluidez de pós (adaptado de WELLS, 1988).

Índice de Carr (%)	Fluidez
05 a 15	excelente
12 a 16	boa
18 a 21	moderada
23 a 35	pobre
33 a 38	Muito pobre
> 40	Muito muito pobre

Os valores das densidades inicial e final, índice de Carr e fator de Hausner para as partículas obtidas nos experimentos de revestimento com PEG 4000 são mostrados na Tabela 15. Os valores de índice de Carr e fator de Hausner obtidos indicam que todos os lotes produzidos apresentam de uma boa a uma excelente fluidez, exceto o lote do experimento 3, que apresentou uma fluidez moderada. A partir destes resultados foi realizada a análise de variância (ANOVA) para o efeito dos fatores sobre índice de Carr e índice de Hausner (Tabelas 16 e 17).

Tabela 15 - Propriedades físicas das partículas obtidas no planejamento fatorial completo 2^3 com triplicatas no ponto central.

Ensaio	Densidade inicial (g/mL)	Densidade final (g/mL)	Índice de Carr (%)	Fator de Hausner
1	0,45	0,52	15,1	1,18
2	0,40	0,46	13,1	1,15
3	0,43	0,52	18,0	1,22
4	0,42	0,48	11,9	1,13
5	0,39	0,44	13,1	1,15
6	0,44	0,52	14,9	1,18
7	0,41	0,45	10,0	1,11
8	0,44	0,47	7,6	1,08
9	0,45	0,51	11,9	1,14
10	0,44	0,51	12,6	1,14
11	0,37	0,44	16,1	1,19

Os resultados da ANOVA indicam que a vazão de atomização novamente foi o fator que apresentou a maior influência tanto sobre o Índice de Carr como sobre o fator de Hausner, com $p < 0,05$ em ambos os casos. Em seguida estão a pressão do ar de atomização e a altura do bico, com $p < 0,15$ para ambos (Tabelas 16 e 17). A interação $V_a \times P_a$ foi a interação com maior influência significativa para o índice de Carr, com $p < 0,05$.

Tabela 16 - ANOVA do índice de Carr.

Fator	Soma de quadrados	Graus de liberdade	Quadrado médio	F
Va	19,719	1	19,719	7,3524*
Pa	9,374	1	9,374	3,4953**
Ab	9,288	1	9,288	3,4631**
Interações				
Va x Pa	18,666	1	18,666	6,9597*
Va x Ab	7,182	1	7,182	2,6779***
Pa x Ab	8,653	1	8,653	3,2262**
Erro	10,728	4	2,682	
Total	83,611	10		

Significante a: *5%, **15% e ***20%

Tabela 17 - ANOVA do fator de Hausner.

Fator	Soma de quadrados	Graus de liberdade	Quadrado médio	F
Va	0,00320	1	0,00320	7,26*
Pa	0,00180	1	0,00180	4,08**
Ab	0,00180	1	0,00180	4,08**
Interações				
Va x Pa	0,00320	1	0,00320	7,26**
Va x Ab	0,00180	1	0,00180	4,08**
Pa x Ab	0,00180	1	0,00180	4,08**
Erro	0,00176	4	0,00044	
Total	0,01536	10		

Significante a: *5% e **15%

As superfícies de resposta (Figura 10) indicam que os valores do índice de Carr e do fator de Hausner diminuem à medida que se diminuem os valores de Va, Ab e Pa.

Os menores valores de índice de Carr foram obtidos quando se usou uma velocidade de atomização baixa. Os resultados anteriores também mostraram que nesta condição, D_{50} também foi menor, ou seja, a aglomeração das partículas foi menor.

Figura 10 - Superfícies de resposta mostrando os valores do índice de Carr (a, b e c) e fator de Hausner (d, e e f) em função da vazão de atomização (X_1), da pressão do ar de atomização (X_2) e da altura do bico de atomização (X_3).

Como as partículas usadas neste processo são grandes (710 a 1000 μ m) e têm um formato aproximadamente esférico, a aglomeração irá resultar em geometrias diferentes, dependendo do número de partículas no aglomerado.

Aglomerados de duas partículas irão ter um formato oblongo, os de três partículas irão se aproximar do formato piramidal, os com quatro partículas irão se assemelhar a um cubo. Mudanças no tamanho das partículas e na sua geometria influenciam as propriedades de fluidez. O aumento na uniformidade da geometria resulta em menores valores de índice de Carr (WELLS, 1988).

Os resultados mostram os lotes que apresentaram um menor grau de aglomeração apresentaram os melhores valores de índice de Carr e fator de Hausner. Isto sugere que um menor grau de aglomeração resultou em uma maior uniformidade na geometria das partículas.

4.1.3 Revestimento de partículas contendo fármaco modelo (paracetamol)

A partir dos resultados obtidos com o planejamento fatorial a respeito da influência das variáveis estudadas sobre o tamanho, e principalmente sobre o grau de aglomeração das partículas, podemos fazer a seguinte análise do comportamento do processo:

a) a vazão de atomização foi o fator que apresentou maior influência sobre o grau de aglomeração. Quando usou-se 6,5mL/min a aglomeração das partículas foi menor do que quando se usou 30mL/min, por isto o valor que deve ser escolhido é 6,5mL/min;

b) a pressão do ar de atomização também apresentou influência sobre o grau de aglomeração, sendo que os resultados sugerem que uma maior pressão resulta em uma menor aglomeração. Por esta razão foram testados dois valores para pressão (1 e 4bar), e

c) a ANOVA mostrou que os valores de altura do bico usados não têm influência significativa, sendo então escolhida a altura intermediária de 4cm.

As demais condições usadas foram as mesmas dos lotes anteriores:

- massa de PEG 4000: 40g;
- carga de partículas: 100g, e
- temperatura de fusão do PEG 4000: 110 °C.

O revestimento foi feito usando-se partículas contendo um fármaco modelo, paracetamol, para que após o revestimento fosse feita a compressão e avaliação do perfil de dissolução *in vitro* dos comprimidos obtidos.

A distribuição granulométrica e cumulativa das partículas dos dois lotes produzidos são mostradas na Tabela 18 e Figura 11. A partir destes gráficos foram calculados os valores de D_{50} (Tabela 19).

A Figura 11 mostra que houve uma redução no grau de aglomeração das partículas, pois é possível observar que:

- a fração de tamanho entre 2800 e 4000 μm (ponto médio 3400 μm), que contém os maiores aglomerados, foi reduzida drasticamente em relação aos lotes mostrados nas Figuras 6, 7 e 8, sendo sua porcentagem nos dois lotes a menor obtida em todos os revestimentos, e

- a fração de tamanho 1000 e 1400 μm (ponto médio 1200 μm), que é a que contém partículas revestidas, foi aumentada drasticamente, sendo a fração em maior porcentagem no lote produzido com a maior pressão de atomização, representando quase 50% deste lote. Esta porcentagem é a maior obtida em todos os lotes produzidos. Isto sugere que a pressão do ar de atomização de 4 bar favoreceu o revestimento mais do que quando se usou 1bar. Esta observação esta de acordo com o que foi discutido anteriormente, onde para o revestimento destas partículas, o grau de aglomeração pode ser reduzido ao usar uma baixa vazão e uma alta pressão de atomização. Sendo assim, a distribuição granulométrica mostrada na Figura 11a foi considerada satisfatória, apesar de ainda conter uma pequena quantidade de aglomerados.

Tabela 18 - Distribuição granulométrica dos dois lotes de partículas contendo paracetamol revestidas com PEG 4000 usando-se duas pressões de atomização. Valores expressos em termos de frequência relativa.

Classe (μm)	Ponto médio (μm)	Frequência relativa (%)	
		Ensaio 1	Ensaio 2
0 a 355	177,5	0	0
355 a 710	532,5	0,50	0,84
710 a 1000	855	5,28	4,46
1000 a 1400	1200	47,98	29,95
1400 a 1700	1550	11,62	10,27
1700 a 2000	1850	15,58	16,85
2000 a 2800	2400	17,96	33,62
2800 a 4000	3400	1,08	4,00
Total (%)		100	100

Onde:

ensaio 1 é o revestimento realizado com pressão do ar de atomização igual a 4bar e
ensaio 2 é revestimento realizado com pressão do ar de atomização igual a 1bar

Figura 11 - Distribuição granulométrica das partículas revestidas: (a) pressão de atomização de 4bar e (b) pressão de atomização de 1bar. As estrelas indicam as frações que contêm preferencialmente partículas revestidas.

A Tabela 19 mostra as características físicas das partículas nos dois lotes produzidos. Os valores de índice de Carr ficam entre 12 e 16% e os fatores de Hausner são menores que 1,25, ambos indicando boa fluidez. Os valores de D_{50} obtidos são os menores se comparados aos dos lotes anteriores (Tabela 12), sendo o D_{50} do lote produzido com 4bar de pressão o menor de todos.

Tabela 19 - Características físicas das partículas revestidas contendo paracetamol

Características físicas	Ensaio 1	Ensaio 2
D ₅₀ (µm)	973,5	1474,1
densidade inicial (g/mL)	0,394	0,370
densidade final (g/mL)	0,457	0,440
índice de Carr (%)	13,8	15,9
fator de Hausner	1,16	1,19

Onde:

ensaio 1 é o revestimento realizado com pressão do ar de atomização igual a 4bar e

ensaio 2 é revestimento realizado com pressão do ar de atomização igual a 1bar

4.1.3.1 Perfil de dissolução in vitro de comprimidos

O teor de paracetamol foi calculado a partir da curva padrão mostrada na Figura 12. Os valores obtidos são mostrados Tabela 20. Os valores de teor foram usados nos cálculos para construção da curva de liberação do paracetamol.

Figura 12- Absorvância (em 243nm) em função da concentração de paracetamol em diferentes soluções padrão.

Tabela 20 - Valores de teor de paracetamol.

	Teor (mg /500 mg de partículas)	Porcentagem
Partículas não revestidas	131,1 ± 1,3	26,2
Partículas revestidas de tamanho entre 1000 e 1400µm	103,4 ± 6,4	20,7

Comprimidos foram preparados a partir das partículas revestidas pertencentes à fração de tamanho entre 1000 e 1400µm (ponto médio 1200µm),

eliminando-se a presença das frações aglomeradas. O perfil de dissolução obtido é mostrado na Figura 13.

O perfil de dissolução do paracetamol foi determinado também para as partículas sem revestimento, sendo que 93% do fármaco foi liberado em 15 minutos.

Com a compactação a estrutura das partículas foi modificada, houve a formação de uma matriz sólida de PEG 4000 onde as partículas contendo paracetamol estão dispersas. 89% do fármaco foi liberado em 60 minutos, o que pode ser considerado adequado para este tipo de formulação, que é característica de um comprimido de liberação convencional.

Figura 13 - Perfil de dissolução *in vitro* do fármaco modelo (paracetamol) em água destilada a partir dos comprimidos preparados com as partículas revestidas. Valores mostrados são médias de triplicatas e seus respectivos desvios padrão.

4.2 Revestimento de partículas finas: preparo de sistemas particulados contendo dispersão sólida de curcumina e PEG 4000

Nesta parte do trabalho serão mostrados os resultados obtidos com a caracterização da dispersão sólida de PEG 4000 e curcumina a 1%, com o estudo do processo de revestimento, assim como as propriedades das partículas revestidas e a caracterização dos comprimidos.

4.2.1 Caracterização da dispersão sólida

Os resultados a respeito do comportamento físico-química da dispersão sólida de PEG 4000 e curcumina são mostrados e discutidos a seguir.

4.2.1.1 Calorimetria exploratória diferencial, DSC

Análise Térmica é um termo usado para descrever as técnicas analíticas que medem as propriedades físicas e químicas de uma amostra em função da temperatura. A amostra é sujeita a um esquema de temperatura, sendo aquecida ou resfriada a uma taxa constante ou mantida a uma temperatura constante.

A calorimetria exploratória diferencial mede a diferença entre os fluxos de calor para uma amostra e para uma célula de referência que estão sujeitos a um esquema de temperatura. O fluxo de calor corresponde à potência transmitida e é medido em watts (W) ou miliwatts (mW). Se o fluxo de calor ou energia estiverem integrados com relação ao tempo, então uma quantidade de energia será obtida e será expressa em mWs = mJ. Se a amostra absorver energia, então a mudança da entalpia será chamada de endotérmica. Se a amostra liberar energia, então a mudança da entalpia será chamada de exotérmica.

As medições de DSC fornecem informações sobre os efeitos térmicos que são caracterizados por uma mudança na entalpia e pela faixa de temperatura, como o comportamento de fusão, cristalização, transições sólido-sólido e reações químicas. Uma vez que a capacidade calorífica também é medida, uma alteração dessa capacidade, semelhante ao que ocorre na transição vítrea, também pode ser determinada.

O ponto de fusão é determinado pelo ponto de intersecção entre uma linha estendida a partir da linha de base até o lado da menor temperatura e a tangente da inclinação máxima no lado da temperatura menor do pico de fusão. O calor de fusão corresponde à área do pico de fusão (SHIMADZU APPLICATION NEWS, s/d).

O intuito desta análise foi verificar as temperaturas do início e do final da fusão e observar como a variação na velocidade de varredura irá influenciar o intervalo de fusão do material. A Figura 14 mostra o efeito da velocidade de varredura no comportamento térmico do PEG 4000 (Figura 14a) e curcumina (Figura

14b). Para cada amostra pode-se observar que as curvas obtidas não apresentam diferenças marcantes nas diferentes velocidades de varredura utilizadas.

A Tabela 21 mostra os dados termoanalíticos extraídos das curvas de DSC obtidos a 5°C/min para as amostras de PEG 4000 e curcumina.

Figura 14 - Curvas de DSC de (a) PEG 4000 e (b) curcumina obtidos em diferentes velocidades de varredura.

Tabela 21 - Dados termoanalíticos extraídos das curvas de DSC obtidas a 5°C/min para as amostras de PEG 4000 e curcumina. Valores expressos são médias de triplicatas e seus respectivos desvios padrão.

	PEG 4000	Curcumina
Temperatura do início extrapolado da fusão (°C)	61,9 ± 0,1	167,3 ± 0,6
Temperatura do final da fusão (°C)	65,5 ± 0,1	175,9 ± 0,1
Calor de fusão (ΔH , J/g da amostra)	190,1 ± 2,4	93,6 ± 0,5
Pico de fusão (°C)	64,2 ± 0,3	173,8 ± 0,1

A Figura 15 mostra as curvas de DSC da mistura física PEG 4000 : curcumina a 1%. Pode-se observar que o pico endotérmico de fusão da curcumina não aparece. Algumas considerações devem ser feitas a respeito do que pode ter causado isto. Primeiramente a quantidade de fármaco é muito pequena, apenas 1% na mistura física. Se considerarmos que a curcumina sozinha já apresenta um baixo calor de fusão (Figura 14b e Tabela 21), podemos esperar que em 5 mg de mistura física contendo 1% de curcumina, o pico da fusão da curcumina talvez nem seja diferenciado da linha de base.

Para avaliar a hipótese de que a quantidade de curcumina é muito pouca para ser detectada, uma curva de DSC foi obtida para uma mistura física PEG4000:curcumina a 50% em duas velocidades de varredura, 5°C/min e 15°C/min, usando-se ao invés de 5mg, 10mg de amostra para obter-se 5mg de curcumina.

Na velocidade de 5°C/min o perfil da curva obtido foi similar à curva da Figura 14a. Com o aumento da velocidade de varredura para 15°C/min uma pequena alteração na linha de base apareceu próxima de 160°C. Esta curva é mostrada na Figura 16.

A curcumina se dissolve no PEG fundido. Sua dissolução pode ter sido total quando a análise foi feita a 5°C/min, causando o desaparecimento do seu pico de fusão. A 15°C/min, não houve tempo necessário para dissolver-se completamente, e por isso o pico de fusão aparece bem menor, alargado e em uma temperatura mais baixa (Figura 16).

Figura 15 - Curvas de DSC da mistura física de PEG 4000 e curcumina a 1% obtidos em diferentes velocidades de varredura.

Figura 16 - Curva de DSC da mistura física PEG 4000:curcumina a 50%, com velocidade de varredura de 15°C/min (1) e sua primeira derivada (2).

A Figura 17 mostra o efeito da velocidade de varredura no comportamento térmico da dispersão sólida de PEG 4000:curcumina a 1%. As curvas de DSC mostraram uma mudança na forma do pico de fusão, com o aparecimento de um ombro que se torna mais evidente à medida que a velocidade de varredura diminui (comparar com Figura 14b). Considerando que esta amostra tem uma história térmica diferente, pois para ser preparada foi aquecida até 90°C e resfriada, alguma mudança no seu comportamento térmico poderia acontecer.

Os polietilenoglicóis com peso molecular entre 1.000 e 20.000 podem adquirir diferentes conformações de cadeia. PEGs são semi-cristalinos e contêm uma parte amorfa significativa, dependendo das condições de preparo da amostra e do seu peso molecular. Na estrutura cristalina as moléculas estão organizadas em lamelas, e suas cadeias podem estar extendidas ou dobradas (“folded”), sendo esta última a forma metaestável em relação à forma extendida. Nas curvas de DSC a presença de ambas as formas metaestável (de menor ponto de fusão) e estável faz com que as endotermas adquiram “ombros”, ou até mesmo se tornem bimodais (LLOYD; CRAIG; SMITH, 1997; CRAIG, 1995).

Lloyd, Craig e Smith (1997) observaram “ombros” nas exotermas de cristalização de misturas de PEG 4000 e paracetamol, obtidos a velocidade de varredura de 2°C/min, sugerindo que durante a cristalização há formação de ambas as formas metaestável e estável do PEG 4000.

Figura 17 - Curvas de DSC da dispersão sólida de PEG 4000 e curcumina a 1% obtidos em diferentes velocidades de varredura.

A Figura 18 mostra duas curvas de DSC obtidas para a dispersão sólida, uma obtida logo após o seu preparo e outra após 7 dias. Existe uma divisão da endoterma de fusão da curva de DSC obtida para a dispersão sólida logo após seu preparo, a qual desaparece na curva obtida após 7 dias de preparo da amostra. Isto sugere que ao longo do tempo a forma metaestável se converteu na forma estável das moléculas de PEG4000, alterando a forma da endoterma de fusão. Estes resultados sugerem que a divisão do pico de fusão do PEG 4000 na dispersão sólida ocorreu porque houve a formação da sua forma metaestável devido ao tratamento térmico, e não por interação com a curcumina.

Figure 18 - Curvas de DSC da dispersão sólida PEG 4000:curcumina a 1%, obtidas a 15°C/min. 1- curva obtida com amostra recém preparada; 2- curva obtida após 7 dias do preparo com a amostra mantida a temperatura ambiente.

A Figura 19 mostra curvas obtidas sob um programa de temperatura de 5 estágios, intercalando-se estágios de variações de temperatura para aquecimento, resfriamento, re-aquecimento da amostra, com dois estágios de isoterma, para estabilização da amostra. Esta programação foi elaborada para simular a formação da dispersão sólida dentro do suporte de amostra contendo a mistura física PEG 4000 : curcumina, além de obter-se dados de temperaturas de solidificação e fusão. O PEG 4000 também foi submetido aos mesmos estágios para efeito de

comparação com a mistura física. Os comportamentos do PEG 4000 e da mistura física foram muito semelhantes.

As curvas mostram três diferentes picos, na seguinte ordem:

- 1º uma endoterma atribuída à fusão;
- 2º uma exoterma atribuída à recristalização, e
- 3º uma segunda endoterma bimodal, atribuída à fusão.

Como este estudo foi realizado com a mistura física para simular a preparação da dispersão sólida é válido descrever o que ocorre com a mistura física em cada um dos estágios:

Estágio 1: a amostra foi aquecida até uma temperatura 30°C acima do início extrapolado da fusão do PEG 4000. Como discutido anteriormente, nesta condição o PEG 4000 se funde, e após estar liquefeito começa a dissolver a curcumina.

Estágio 2: neste estágio a mistura foi mantida a 90°C por 5 min para se assegurar a total dissolução da curcumina.

Estágio 3: a amostra foi resfriada até a temperatura de 25°C, havendo a solidificação da mistura, que é observada pelo aparecimento de um a logo abaixo de 40°C, promovendo a formação da dispersão sólida. A recristalização é completa e tem seu final a uma temperatura de aproximadamente 35°C.

Estágio 4: a amostra é mantida a 25°C por 5 min para estabilização.

Estágio 5: neste estágio foram usadas as mesmas condições de aquecimento do estágio 1 para se observar a fusão da dispersão sólida. A endoterma da fusão da dispersão sólida aparece bimodal, indicando a presença das formas metaestável e estável do PEG 4000. O mesmo é observado na Figura 19b para o PEG 4000.

Os dados extraídos das curvas são mostrados na Tabela 22. Pode-se observar que os valores dos dados para o PEG 4000 e para a mistura física são próximos.

Figura 19 - Curvas de DSC obtidas para a) mistura física e b) PEG 4000. As setas para direita indicam os estágios de aquecimento e as setas para a esquerda, o estágio de resfriamento. A ordem de aparecimento dos picos também é mostrada. Os estágios usados foram:

- Estágio 1: Aquecimento de 25° a 90°C a 10°C/min;
- Estágio 2: Estágio isotérmico a 90°C por 5 min;
- Estágio 3: Resfriamento de 90° a 25°C a 10°C/min;
- Estágio 4: Estágio isotérmico a 25°C por 5 min, e
- Estágio 5: Aquecimento de 25° a 90°C a 10°C/min.

Tabela 22 - Dados termoanalíticos extraídos das curvas de DSC obtidas a 10°C/min para as mistura física. Valores são médias de triplicatas e seus respectivos desvios padrão.

Picos	Dados termoanalíticos	PEG 4000	MISTURA FÍSICA 1%	Diferença entre temperaturas
Primeira endoterma (fusão)	Temperatura do início extrapolado da fusão (°C)	58,96 ± 0,04	61,87 ± 0,15	2,91
	Temperatura do final da fusão (°C)	63,07 ± 0,10	66,05 ± 0,22	2,99
	Calor de fusão (ΔH , J/g da amostra)	187,92 ± 1,24	182,52 ± 3,77	-5,4
	Pico de fusão (°C)	61,31 ± 0,08	64,43 ± 0,23	3,12
Exoterma (recristalização)	Temperatura do início extrapolado da fusão (°C)	39,13 ± 1,07	41,53 ± 0,73	2,4
	Temperatura do final da fusão (°C)	33,07 ± 0,52	35,42 ± 0,27	2,35
	Calor de fusão (ΔH , J/g da amostra)	-164,7 ± 2,66	-157,90 ± 2,43	6,79
	Pico de fusão (°C)	35,86 ± 1,00	38,18 ± 0,67	2,31
Segunda endoterma (fusão)	Temperatura do início extrapolado da fusão (°C)	54,13 ± 0,02	56,32 ± 0,24	2,19
	Temperatura do final da fusão (°C)	62,48 ± 0,11	65,41 ± 0,24	2,93
	Calor de fusão (ΔH , J/g da amostra)	165,53 ± 1,88	155,48 ± 2,42	-10,05
	Pico de fusão a (°C)	56,67 ± 0,10	59,37 ± 0,20	2,70
	Pico de fusão b (°C)	60,56 ± 0,09	63,25 ± 0,19	2,69

4.2.1.2 Espectroscopia no infravermelho

A interação entre as moléculas de curcumina e de PEG 4000 pode ser observada por espectroscopia no infravermelho. A presença de interações não-covalentes, como interações de Van der Waals e Ligações de Hidrogênio causará alteração das constantes de força das ligações C=O e C=C da curcumina,

resultando em alargamento das bandas e/ou deslocamentos nas suas frequências de absorção.

Os espectros de amostras de curcumina, PEG 4000, mistura física PEG 4000 e curcumina a 1% e dispersão sólida PEG 4000 e curcumina a 1% são mostrados na Figura 21. Para uma melhor análise das bandas de maior interesse, a Figura 22 mostra os espectros somente na região de 1700 a 1500cm^{-1} .

A curcumina é uma β -dicetona bis α - β -insaturada com dois anéis metoxifenil em sua estrutura (Figura 20). No espectro da curcumina, a banda em 1627cm^{-1} pode ser atribuída à carbonila, sendo que as bandas em 1601 , 1585 , 1510 e 1456cm^{-1} podem ser atribuídas às vibrações de estiramento das ligações C=C do anel benzênico (Figura 21a e 22).

No espectro da mistura física é possível observar duas bandas referentes à curcumina, uma em 1627cm^{-1} (estiramento da carbonila) e outra em 1601cm^{-1} (estiramento das ligações C=C do anel benzênico), que aparecem alargadas e em menor intensidade. O alargamento destas bandas é um indicativo de que na mistura física há interação entre as moléculas de PEG e curcumina, através da formação de ligações de hidrogênio (Figura 22).

No espectro da dispersão sólida essas bandas aparecem não somente alargadas, mas também deslocadas para 1624cm^{-1} e 1590cm^{-1} , respectivamente (Figura 22). Além disso há o aparecimento de uma banda em 1513cm^{-1} . Esta banda pode ser atribuída à banda de 1510cm^{-1} do espectro da curcumina que sofreu um deslocamento para uma frequência maior. Anéis benzênicos com caráter doador de elétrons apresentam banda em 1510cm^{-1} . A formação de ligação de hidrogênio entre as hidroxilas de PEG e a hidroxila fenólica da curcumina acentua o caráter doador de elétrons do anel, o que provoca o deslocamento da banda para uma frequência maior. Além disso, a banda em 3416cm^{-1} referente a OH ligado é um pouco mais intensa na dispersão sólida do que na mistura física (Figura 21).

Como os deslocamentos das bandas foram somente observados no espectro da dispersão sólida, pode-se assumir que as Ligações de Hidrogênio entre PEG 4000 e curcumina na dispersão sólida são em maior quantidade e mais efetivas do que na mistura física.

Figura 20 - Estrutura química da curcumina.

Figura 21 - Espectros na região do infravermelho de amostras de (a) curcumina, (b) PEG 4000, (c) mistura física PEG 4000 e curcumina a 1% e (d) dispersão sólida PEG 4000 e curcumina a 1%. Região em destaque na cor cinza mostra a localização das bandas de maior interesse, ver Figura 22.

Figura 22 - Expansão dos espectros no infravermelho para a região de 1700 a 1500 cm^{-1} .

4.2.1.3 Difração de raios X

Os difratogramas obtidos são mostrados na Figura 23. As amostras mistura física, dispersão sólida e PEG 4000 possuem as mesmas fases cristalinas, as quais são diferentes das fases presentes na curcumina. Portanto não é possível observar a presença da curcumina na mistura física e na dispersão sólida.

Como a concentração de curcumina é de 1%, pode ser que esteja muito diluída para se observar sua presença na mistura física. Por causa disto, não se pode concluir que a curcumina está ou não na forma cristalina nos difratogramas reunidos na Figura 23.

Figura 23 - Difratogramas das amostras (a) curcumina, (b) PEG 4000, (c) mistura física PEG 4000-curcumina a 1%, (d) dispersão sólida PEG 4000-curcumina a 1%.

4.2.1.4 Quantificação da curcumina

A espectroscopia no UV-visível permite a quantificação em termos de curcuminóides totais. O padrão usado tem um teor igual a no mínimo 94% de curcuminóides totais.

A Figura 24 mostra o espectro de absorção da solução do padrão de curcumina no intervalo de 200 a 600nm. A absorção máxima ocorre em 428nm. A mesma solução foi filtrada na membrana usada no preparo das amostras, e novamente foi submetida a varredura no intervalo de 200 a 600nm. O espectro obtido é mostrado na Figura 24, e ambas as curvas sobrepõem-se, mostrando que a membrana não retém curcumina.

Figura 24 - Espectros de absorção da solução etanólica de padrão de curcumina (6 μ g/mL) antes e após filtração. Ambas as curvas se sobrepõem. A absorção máxima ocorre em 428nm.

Uma das curvas de calibração usadas é mostrada na Figura 25. O coeficiente de correlação linear obtido foi de 0,9999. O intervalo de quantificação é de 1 a 5 μ g/mL.

Figura 25 - Absorvância (em 428nm) em função da concentração do padrão de curcumina em diferentes soluções etanólicas.

O teor foi determinado para curcumina, dispersão sólida e mistura física, além de ter sido feito também para partículas revestidas obtidas nos ensaios 3, 6 e 12 do planejamento Box-Behnken. Os valores de teor obtidos são mostrados na Tabela 23.

Tabela 23 - Valores de teor em termos de curcuminóides totais.

Amostra	Teor expresso em curcuminóides totais (% p/p)
Curcumina	≥ 81,44
Dispersão sólida	≥ 0,76
Mistura física	≥ 0,73
BB3	≥ 0,15
BB6	≥ 0,14
BB12	≥ 0,25

Onde: BB3, BB6 e BB12 são partículas revestidas obtidas nos ensaios 3, 6 e 12 do planejamento Box-Behnken

4.2.1.5 Solubilidade em água

Para o estudo da solubilidade, suspensões de curcumina, da mistura física e da dispersão sólida foram mantidas a 37,5°C por 5 dias, sob agitação magnética,

sendo então filtradas em membrana 0,20 μ m, como descrito anteriormente. Uma varredura dos filtrados aquosos foi obtida no intervalo de 200 a 600nm e os espectros obtidos são mostrados na Figura 26.

Para a quantificação da curcumina os filtrados aquosos foram diluídos em álcool 96° e a leitura foi efetuada em 428nm. A análise dos espectros mostrados na Figura 26 mostra que houve dissolução da curcumina tanto a partir da mistura física como a partir da dispersão sólida. A relação entre as alturas de ambos os picos em 428nm mostra que o pico do filtrado da suspensão da dispersão sólida é três vezes maior que o da mistura física.

Não foi possível a quantificação da curcumina dissolvida a partir da mistura física, pois a absorvância da amostra na menor diluição em álcool foi menor que 0,2.

A concentração de saturação da curcumina na dispersão sólida obtida foi de 14,51 $\pm$ 1,04 μ g/mL (média de triplicatas e desvio padrão).

Figura 26 - Espectros de absorção na região do UV-visível de uma solução aquosa de PEG 4000 na concentração de 100mg/mL (1) e das soluções aquosas obtidas no estudo da solubilidade em água, após 5 dias a 37,5°C: filtrado aquoso da suspensão de curcumina (2), filtrado aquoso da suspensão da mistura física de PEG-curcumina (3), filtrado aquoso da suspensão da dispersão sólida PEG-curcumina (4). As setas indicam pico de absorção em 428nm, referente a presença de curcumina dissolvida.

4.2.2 Estudo do processo

O estudo do processo foi dividido em duas etapas:

1ª - identificar a variável (fator) de maior influência sobre o tamanho das partículas (D_{50}), empregando-se um planejamento fatorial completo 2^3 , num total de 8 ensaios em duplicatas, e

2ª- ampliar o intervalo de estudo da variável (fator) para otimizar a resposta D_{50} , através de um planejamento Box-Behnken

Os resultados de D_{50} obtidos para cada ensaio do planejamento fatorial completo são mostrados na Tabela 24. Cada ensaio foi realizado em duplicata. É importante ressaltar que as distribuições granulométricas obtidas entre as duplicatas de cada ensaio foram muito semelhantes. Pode-se observar a partir da Tabela 24 que os valores de D_{50} das replicatas ficaram muito próximos entre si, sendo as diferenças inferiores a 7%.

Tabela 24 - Valores de D_{50} dos lotes produzidos no planejamento fatorial completo.

Ensaio	Valores reais			D_{50} (μm)		
	Va*	Pa	Qds	Replicata 1	Replicata 2	Média
FC1	20	2	20	164,5	159,5	162,0 $\pm$ 3,5
FC2	40	2	20	163,0	174,0	168,5 $\pm$ 7,8
FC3	20	4	20	127,5	118,5	123,0 $\pm$ 6,4
FC4	40	4	20	139,0	145,2	142,1 $\pm$ 4,4
FC5	20	2	40	168,0	171,0	169,5 $\pm$ 2,1
FC6	40	2	40	213,5	205,0	209,2 $\pm$ 6,0
FC7	20	4	40	136,5	133,5	135,0 $\pm$ 2,1
FC8	40	4	40	145,0	145,7	145,4 $\pm$ 0,5

onde:

Va: vazão de atomização (rpm)

Pa: pressão do ar de atomização (bar)

Qds: quantidade de dispersão sólida (%)

* valores expressos em termos da velocidade da bomba, ver Tabela 8 para valores em mL/min

A análise estatística foi feita com o uso do software STAVEX 5.0[®]. A Tabela 25 mostra os resultados obtidos para a resposta D_{50} . O R^2 obtido foi igual a 0,9182.

Os resultados da Tabela 25 mostraram que todos os fatores são importantes e têm influência sobre D_{50} , porém Pa foi o fator que apresentou a maior influência sobre os valores de D_{50} , com $p = 0$. Por esta razão, na segunda etapa do estudo do processo o intervalo de Pa foi ampliado, no sentido de obter as condições ótimas

para o processo. A velocidade de atomização também teve influência sobre D_{50} , seguida da quantidade de DS, ambas com $p < 0,005$. A interação Pa x Qds teve influência sobre D_{50} , com $p < 0,1$.

Tabela 25 - Resultados da análise estatística para o planejamento fatorial completo em dois níveis 2^3 para os valores de D_{50} .

Parâmetros	Parâmetros codificados		
	Estimativas	Desvios padrão	p
Intercepto	156,8375	2,1843	0,0000
Efeitos principais:			
Va	9,4625	2,1843	0,0012
Pa	-20,4750	2,1843	0,0000
Qds	7,9375	2,1843	0,0039
Interações e efeitos quadráticos:			
Pa x Qds	-4,1250	2,1843	0,0856

Na segunda etapa do estudo do processo foi usado o planejamento Box-Benkhen, construído com o software STAVEX 5.0[®]. Este planejamento consiste em 13 ensaios, sendo que cada fator é estudado em três níveis: -1, 0 e +1. Para cada lote obtido determinou-se a distribuição granulométrica. A partir das curvas de distribuição cumulativa calculou-se os valores de D_{50} (Tabela 26).

Tabela 26 - Valores de D_{50} dos lotes produzidos no estudo seguindo o planejamento Box-Behnken.

Ensaio	Valores reais			D_{50}
	Va	Pa	Qds	
BB1	20	1	30	193,3
BB2	40	1	30	259,5
BB3	20	5	30	120,55
BB4	40	5	30	128,75
BB5	20	3	20	127,75
BB6	40	3	20	121,8
BB7	20	3	40	177,35
BB8	40	3	40	165,5
BB9	30	1	20	178,65
BB10	30	5	20	140,1
BB11	30	1	40	364,35
BB12	30	5	40	125,8
BB13	30	3	30	150,05

onde:

Va é a velocidade da bomba (rpm), a qual representa a vazão de atomização, ver Tabela 8 para valores em mL/min;

Pa é pressão do ar de atomização (bar), e

Qds é quantidade de dispersão sólida (%).

A análise estatística foi realizada com uso do software STAVEX 5.0[®]. Durante a análise estatística, os resultados obtidos mostraram que, para obter-se um melhor ajuste, os valores de D_{50} deveriam ser transformados em $\log D_{50}$. Os resultados são mostrados na Tabela 27. O R^2 obtido foi igual a 0,9762.

Tabela 27 - Resultados da análise estatística para o planejamento fatorial Box-Behnken para os valores de $\log D_{50}$.

Parâmetros	Parâmetros codificados		
	Estimativas	Desvios padrão	p
Intercepto	5.0110	0.1013	0.0000
Efeitos principais:			
Va	0.0304	0.0358	0.4580
Pa	-0.3099	0.0358	0.0032
Qds	0.1550	0.0358	0.0228
Interações e efeitos quadráticos:			
Va ²	-0.0615	0.0670	0.4265
Pa ²	0.1688	0.0670	0.0863
Qds ²	0.0354	0.0670	0.6338
Va x Pa	-0.0572	0.0507	0.3411
Va x Qds	-0.0054	0.0507	0.9223
Pa x Qds	-0.2051	0.0507	0.0271

Pa foi o fator que apresentou maior influência sobre $\log D_{50}$, de acordo com a Tabela 27, com $p < 0,01$. Qds também teve influência sobre $\log D_{50}$, com $p < 0,05$, assim como a interação Pa x Qds também apresentou influência significativa, com $p < 0,05$.

A Figura 27 mostra os gráficos de curvas de nível. Cada curva corresponde a uma particular altura da superfície de resposta, sendo que a resposta é constante. É possível observar na Figura 27a que quando Pa foi diminuída de 5bar para 1bar os valores de $\log D_{50}$ aumentaram. Esta observação está de acordo com o discutido anteriormente, a respeito da relação entre o tamanho das partículas e a pressão do ar de atomização.

$\log D_{50}$ aumentou quando usou-se 1bar porque possivelmente as gotículas atomizadas com esta pressão apresentaram um tamanho que favoreceu a aglomeração das partículas do substrato. Com o uso de 5 bar de pressão, as gotículas ficaram menores e este tamanho favoreceu menos a aglomeração das partículas e promoveu o revestimento das mesmas.

Figura 27 - Gráficos de curvas de nível mostrando os valores de $\log D_{50}$ em função das variáveis pressão do ar de atomização (Pa), quantidade de dispersão sólida (Qds) e velocidade da bomba (Va), a qual representa a vazão de atomização. Para cada gráfico, o valor da terceira variável se encontra no nível intermediário.

A partir da Figura 27b, pode-se observar que quando Qds aumentou de 20 para 40%, o $\log D_{50}$ também aumentou. Mas foi possível obter baixos valores de D_{50} com 40% de Qds quando se usou uma pressão de atomização de 5 bar. Isto é muito interessante porque como o fármaco faz parte do revestimento, aumentar a

quantidade deste na formulação possibilita aumentar a dose do fármaco no produto final (comprimido).

Neste estudo, os valores de vazão de atomização usados não apresentaram influência significativa sobre $\log D_{50}$. Isto é interessante pois pode-se operar o equipamento com a maior vazão e assim reduzir o tempo de produção, e ainda assim obter um lote de partículas com um baixo grau de aglomeração. Os ensaios em que a maior vazão foi usada duraram aproximadamente 15 minutos, quando a quantidade de dispersão sólida era de 20%.

4.2.3 Caracterização das partículas

4.2.3.1 Distribuição granulométrica

A Figura 28 mostra a distribuição granulométrica da celulose microcristalina usada como substrato nos ensaios de revestimento. Pode-se observar que mais de 50% das partículas têm tamanho menor que $90\mu\text{m}$.

Figura 28 - Distribuição granulométrica da celulose microcristalina. Valores de frequência relativa são médias das duplicatas.

As distribuições granulométricas dos ensaios produzidos no planejamento fatorial completo são mostradas nas Figuras 29 e 30 onde os lotes foram agrupados de acordo com a pressão de atomização empregada, 2 e 4 bar.

As distribuições granulométricas dos ensaios produzidos no planejamento Box-Behnken são mostradas nas Figuras 31 a 33, onde os lotes também foram agrupados de acordo com a pressão de atomização empregada, 1, 3 e 5 bar.

A fração com partículas menores que 90 μm foi reduzida em todos os lotes produzidos para valores menores que 30% em média e frações com maior tamanho, de partículas, as quais não existem na amostras de celulose microcristalina sem revestimento, apareceram devido a aglomeração. A ocorrência destas frações foi dependente das condições experimentais, principalmente da pressão do ar de atomização, como demonstrado nos resultados da análise estatística. Por esta razão os lotes produzidos apresentaram perfis da distribuição granulométrica diferentes. Principalmente os lotes produzidos com P_a igual a 1bar, onde pode-se observar um alargamento da distribuição granulométrica devida à um maior grau de aglomeração provocado por esta condição (Figura 31).

Figura 29 - Distribuição granulométrica dos lotes produzidos no estudo seguindo o planejamento fatorial completo: a) ensaio 1, b) ensaio 2, c) ensaio 5, d) ensaio 6 todos feitos com a pressão de atomização igual a 2 bar. Valores de frequência relativa são médias das duplicatas.

Figura 30 - Distribuição granulométrica dos lotes produzidos no estudo seguindo o planejamento fatorial completo: a) ensaio 3 b) ensaio 4 c) ensaio 7 d) ensaio 8 Todos feitos com a pressão de atomização igual a 4bar. Valores de frequência relativa são médias das duplicatas.

Figura 31 - Distribuição granulométrica dos lotes produzidos no planejamento Box-Behnken: a) ensaio 1, b) ensaio 2, c) ensaio 9, d) ensaio 11 todos feitos com a pressão de atomização igual a **1bar**. Valores de frequência relativa são médias das duplicatas.

Figura 32 - Distribuição granulométrica dos lotes produzidos no planejamento Box-Behnken: a) experimento 5, b) ensaio 6, c) ensaio 7, d) ensaio 8, e) ensaio 13 todos feitos com a pressão de atomização igual a **3bar**. Valores de frequência relativa são médias das duplicatas.

Figura 33 - Distribuição granulométrica dos lotes produzidos no planejamento Box-Behnken: a) ensaio 3, b) ensaio 4, c) ensaio 10, d) ensaio 12, todos feitos com a pressão de atomização igual a **5bar**. Valores de frequência relativa são médias das duplicatas.

4.2.3.2 Propriedades das partículas

As propriedades das partículas revestidas foram estudadas através da determinação das densidades real, aparente livre e aparente compactada, cálculos do fator de Hausner, capacidade de compactação, porosidade total e volume aparente específico.

Os valores da densidade real são mostrados na Tabela 28. Cada lote foi agrupado de acordo com a quantidade de dispersão sólida usada na sua formulação. Os valores sugerem que provavelmente existe uma relação entre a quantidade de dispersão sólida e a densidade real do pó, pois menores valores de densidade real foram obtidos para os pós contendo 40% de dispersão sólida, seguidos dos obtidos nos lotes com 30%, que por sua vez são menores do que os valores dos lotes produzidos com 20% de dispersão sólida.

Tabela 28 - Valores de densidade real (ρ) dos lotes obtidos.

Quantidade de dispersão sólida (%)	Amostra	ρ (g/cm ³)
--	Celulose microcristalina	1,5829 $\pm$ 0,0007
	FC1	1,5185 $\pm$ 0,0007
	FC2	1,5207 $\pm$ 0,0004
	FC3	1,5112 $\pm$ 0,0007
	FC4	1,5133 $\pm$ 0,0004
	BB6	1,5119 $\pm$ 0,0005
	BB5	1,5141 $\pm$ 0,0005
	BB10	1,5188 $\pm$ 0,0007
	BB9	1,5191 $\pm$ 0,0007
	BB4	1,4810 $\pm$ 0,0006
20	BB13	1,4843 $\pm$ 0,0006
	BB1	1,4859 $\pm$ 0,0004
	BB3	1,4931 $\pm$ 0,0007
	BB2	1,5004 $\pm$ 0,0008
	FC5	1,4642 $\pm$ 0,0005
30	FC6	1,4667 $\pm$ 0,0009
	FC7	1,4623 $\pm$ 0,0005
	FC8	1,4585 $\pm$ 0,0004
	BB12	1,4588 $\pm$ 0,0006
	BB8	1,4592 $\pm$ 0,0004
	BB7	1,4634 $\pm$ 0,0002
	BB11	1,4681 $\pm$ 0,0003

Onde: FC indicam as partículas revestidas nos ensaios do planejamento fatorial completo e BB indicam as partículas revestidas nos ensaios do planejamento Box-Behnken

A Tabela 29 mostra os valores das densidades aparente livre e aparente compactada, capacidade de compactação, fator de Hausner e porosidade total de todos os lotes produzidos nos dois planejamentos experimentais utilizados.

Após o revestimento a capacidade de compactação das partículas foi reduzida assim como o fator de Hausner. A redução do valor do fator de Hausner indica que houve um aumento da escoabilidade dos pós. Todos os lotes apresentaram valores de fator de Hausner menores que 1,25, o que significa que todos os lotes produzidos possuem boa fluidez.

Todas as propriedades apresentadas na Tabela 29 são influenciadas pela distribuição de tamanho e geometria das partículas. Para uma melhor observação de como estas propriedades variaram com relação à D_{50} , dois grupos de partículas

foram separados, de acordo com a similaridade de perfil de distribuição de tamanho. Um dos grupos foi formado pelos lotes produzidos com pressão de atomização de 1 bar e o outro foi formado pelos lotes produzidos com pressão de atomização de 5 bar. Os valores das propriedades das partículas foram plotados em função dos valores de D_{50} . Os gráficos obtidos são mostrados na Figura 34.

Tabela 29. Propriedades das partículas dos lotes produzidos nos dois planejamentos fatoriais.

Amostra		ρ_a	ρ_c	Capacidade de compactação	Fator de Hausner	ϵ
Celulose microcristalina		0,3363	0,4425	21,7	1,32	78,8
Fatorial completo	FC1	0,3086	0,3513	13,0	1,14	79,6
	FC2	0,2953	0,3440	13,3	1,16	79,9
	FC3	0,3521	0,4249	13,7	1,21	76,6
	FC4	0,3866	0,4412	10,3	1,14	77,4
	FC5	0,3333	0,3937	13,0	1,18	77,1
	FC6	0,3341	0,3750	10,0	1,12	80,0
	FC7	0,3846	0,4360	8,3	1,13	74,0
	FC8	0,4011	0,4545	7,7	1,13	75,6
Planejamento Box Benkhen	BB1	0,2918	0,3440	12,0	1,18	80,4
	BB2	0,2613	0,2976	10,7	1,14	82,6
	BB3	0,3571	0,4348	12,7	1,22	76,1
	BB4	0,3456	0,4121	11,3	1,19	76,7
	BB5	0,3378	0,4032	11,0	1,19	77,7
	BB6	0,3401	0,4032	13,0	1,18	77,5
	BB7	0,3333	0,3876	9,0	1,16	77,2
	BB8	0,3322	0,3802	8,5	1,14	77,2
	BB9	0,2778	0,3378	16,0	1,22	81,7
	BB10	0,3205	0,3759	11,0	1,17	78,9
	BB11	0,2688	0,3096	11,0	1,15	81,7
	BB12	0,3704	0,4386	10,5	1,18	74,6
	BB13	0,3456	0,4121	11,3	1,19	76,7

Onde:

ρ_a : densidade aparente (g/cm^3)

ρ_c : densidade compactada (g/cm^3)

ϵ : porosidade total (%)

As Figuras 34 a e b mostram a variação dos valores de densidades aparente e compactada, respectivamente, em função de D_{50} . Os lotes produzidos com pressão de atomização de 5 bar apresentaram densidades maiores, o que significa que os volumes aparente e compactado são menores. Uma melhor análise da variação de volume das partículas pode ser feita calculando-se o seu volume aparente específico, que é o recíproco da densidade aparente, antes e após o

revestimento. A Tabela 30 mostra os valores obtidos. Em determinados ensaios o volume aparente específico das partículas aumentou cerca de 20 a 30% após o revestimento e em outros há uma redução do volume aparente específico.

Figura 34 - Comportamento das propriedades das partículas em função da variação de D_{50} , agrupando-se os lotes de acordo com a pressão do ar de atomização usada: 5bar (■) e 1bar (◆).

As Figuras 34d e 34e mostram que capacidade de compactação e o fator de Hausner diminuem à medida que se aumenta D_{50} , para ambos os grupos de partículas. Já a porosidade total das partículas muda de acordo com a aglomeração, sendo acima de 80% para os lotes produzidos a uma menor P_a , contendo mais aglomerados e abaixo de 80% para os lotes produzidos a uma maior P_a , ou seja contendo menos aglomerados (Figura 34c).

Tabela 30 - Valores de volume aparente específico.

Pressão do ar de atomização	Quantidade de dispersão sólida	Amostra	Volume aparente específico ($1/\rho_a$)	Variação (%) nos valores de volume aparente específico após revestimento
		MCC	3,0	
2bar	20	FC1	3,2	9
	20	FC2	3,45	14
	40	FC5	3,0	1
	40	FC6	3,0	1
4bar	20	FC3	2,8	-4
	20	FC4	2,6	-13
	40	FC7	2,6	-13
	40	FC8	2,5	-16
1 bar	30	BB1	3,4	15
	30	BB2	3,8	29
	20	BB9	3,6	21
	40	BB11	3,7	25
3bar	20	BB5	3,0	0
	20	BB6	2,9	-1
	40	BB7	3,0	1
	40	BB8	3,0	1
	30	BB13	2,9	-3
5bar	30	BB3	2,8	-6
	30	BB4	2,9	-3
	20	BB10	3,1	5
	40	BB12	2,7	-9

4.2.3.3 Análise térmica

O comportamento térmico das partículas revestidas foi avaliado por calorimetria exploratória diferencial. As curvas de DSC das amostras de celulose microcristalina, dispersão sólida e partículas de celulose microcristalina revestidas com dispersão sólida são mostrados na Figura 35. A curva das partículas revestidas é uma combinação das outras duas e é possível observar a endoterma de fusão da dispersão sólida (Figura 35c), como era esperado.

Figura 35 - Curvas de DSC de celulose microcristalina (a), da dispersão sólida (b) e de partículas de celulose microcristalina revestidas com 40% de dispersão sólida (c). Velocidade de varredura 15°C/min.

4.2.3.4 Morfologia das partículas

A morfologia das partículas revestidas foi estudada por microscopia eletrônica de varredura, sendo comparada com a morfologia das partículas do substrato (celulose microcristalina) antes do revestimento.

Para facilitar a comparação entre as imagens, estas foram agrupadas de acordo com a quantidade de dispersão sólida, sendo escolhidos dois lotes, um lote de menor valor de D_{50} e outro de maior valor de D_{50} . Assim é possível comparar-se a morfologia das partículas de lotes com mais aglomerados e dos lotes com menos aglomerados contendo a mesma quantidade de dispersão sólida.

A Figura 36 mostra as partículas de celulose microcristalina antes do revestimento. Pode-se observar o aspecto fibroso das partículas e a presença de algumas partículas mais arredondadas.

Todas as partículas que possuem valores de D_{50} em torno de 120 a 130 μm (Figuras 37a, b e c, Figuras 38a, b, e c, Figuras 39a, b e c) apresentaram uma morfologia semelhante à morfologia das partículas de celulose (Figura 36). Esta semelhança entre as morfologias das partículas revestidas com as de celulose microcristalina sugere que a dispersão sólida se depositou como uma fina camada na superfície do substrato durante o revestimento destas partículas.

A partir das Figuras 38 e 39 d, e e f pode-se observar o aspecto das partículas mais aglomeradas.

Figura 36 - Fotomicrografias de partículas de celulose microcristalina sem revestimento. Aumentos 50x (a), 200x (b) e 2000x (c).

Figura 37 - Partículas revestidas com 20% de dispersão sólida no planejamento Box-Behnken. De (a) até (c) BB6 ($D_{50} = 121,8\mu\text{m}$); de (d) até (f): BB9 ($D_{50} = 178,6\mu\text{m}$).

Figura 38 - Partículas revestidas com 30% de dispersão sólida no planejamento Box-Behnken. De (a) até (c) BB3 ($D_{50} = 120,5\mu\text{m}$); de (d) até (f): BB2 ($D_{50} = 259,5\mu\text{m}$).

Figura 39 - Partículas revestidas com 40% de dispersão sólida no planejamento Box-Behnken. De (a) até (c) BB12 ($D_{50} = 125,8\mu\text{m}$); de (d) até (f): BB11 ($D_{50} = 364,4\mu\text{m}$).

4.2.4 Estudo da compactação dos pós e caracterização de comprimidos

As propriedades dos comprimidos (porosidade, dureza, tempo de desintegração) foram estudadas em função da variação da pressão de compressão.

Três tipos de pós foram usados no preparo dos comprimidos, obtidos nos ensaios do planejamento Box-Behnken, todos com distribuição granulométrica semelhante e com valores de D_{50} também semelhantes, mas contendo diferentes quantidades de dispersão sólida:

1. 20% de dispersão sólida: lote BB6, $D_{50} = 121,8\mu\text{m}$;
2. 30% de dispersão sólida: lote BB3, $D_{50} = 120,5\mu\text{m}$, e
3. 40% de dispersão sólida: lote BB12, $D_{50} = 125,8\mu\text{m}$.

A escolha destes lotes possibilita observar o efeito da quantidade de dispersão sólida (revestimento) nas propriedades dos comprimidos, sem a influência do tamanho da partícula, o qual é um fator que reconhecidamente afeta as operações de compressão.

Os valores de porosidade foram usados para a construção das curvas de Heckel, mostradas na Figura 40. A equação de Heckel é dada a seguir:

$$\ln 1/\epsilon = KP + A \quad (11)$$

onde, ϵ é a porosidade do compacto, P é a pressão aplicada (MPa), K e A são constantes determinadas graficamente a partir da inclinação e da interceptação da extrapolação linear da curva, respectivamente.

K é inversamente relacionado com a capacidade do material de se deformar plasticamente sob uma determinada pressão. A constante A é função do volume inicial do compacto e pode ser relacionada à densificação durante o enchimento da matriz e com o rearranjo particular anterior à formação de ligações interparticulares durante a compressão (SOARES; PETROVICK, 1999). Pode-se observar que o K é praticamente o mesmo para os três tipos de comprimidos avaliados. A constante A aumenta com o aumento da quantidade de dispersão sólida. Isto é devido ao fato de que cada pó apresenta uma densidade aparente diferente, que aumenta à medida que se aumenta a quantidade de dispersão sólida.

1. 20% de dispersão sólida: lote BB6, $\rho_a = 0,3401$;
2. 30% de dispersão sólida: lote BB3, $\rho_a = 0,3571$, e
3. 40% de dispersão sólida: lote BB12, $\rho_a = 0,3704$.

Ainda sobre a Figura 40, pode-se constatar que o aumento da pressão de compressão até 100MPa resultou em aumento de $\ln 1/\epsilon$, como consequência de uma redução na porosidade do comprimido. De 100 a 200MPa houve uma variação mais discreta na porosidade. À medida que se aumenta da quantidade de revestimento das partículas $\ln 1/\epsilon$ também aumenta, sob uma mesma pressão de compressão, como consequência da redução da porosidade dos comprimidos.

A porosidade dos comprimidos, entre outros fatores, influencia a dureza e o tempo de desintegração destes. Uma menor porosidade deve resultar em aumento da dureza e do tempo de desintegração.

Figura 40 -Diagrama de Heckel para os comprimidos obtidos a partir das partículas revestidas com dispersão sólida de PEG 4000 e curcumina a 1%.

A Figura 41 mostra a dureza em função do aumento da pressão de compressão. À medida que se aumentou a pressão aplicada, a dureza dos comprimidos também aumentou, o que era esperado. Outra observação que pode ser feita é que a dureza foi maior para os comprimidos contendo maior quantidade de dispersão sólida. A dureza não pode ser determinada para todos os comprimidos testados. Os comprimidos contendo 30% de dispersão sólida obtidos nas pressões maiores que 60MPa e os contendo 40%, obtidos a pressões maiores que 40MPa, não se quebraram durante o teste, ou seja sua dureza é acima do limite máximo do aparelho utilizado.

Figura 41 - Dureza dos comprimidos em função do aumento da pressão de compressão. Comprimidos obtidos a partir das partículas revestidas com 20, 30 e 40 % de dispersão sólida de PEG 4000 e curcumina a 1%.

O tempo de desintegração foi determinado para comprimidos preparados com três das cinco pressões de compressão, 20, 60 e 100 MPa. Os valores obtidos são mostrados na Tabela 30.

Estes comprimidos são formulados para desintegrarem-se e liberarem o princípio ativo no estômago. De acordo com Farmacopéia Brasileira (MÉTODOS..., 1988), no teste de desintegração, estes comprimidos devem se desintegrar em até 30 minutos em água. Todos os comprimidos preparados com 20 MPa de pressão de compactação apresentaram tempo de desintegração adequado, independente da quantidade de dispersão sólida (Tabela 31). Estes resultados sugerem que a pressão adequada para o preparo de comprimidos para o teste de dissolução é de 20MPa.

Tabela 31 - Tempos de desintegração em água, a 37°C, para os comprimidos obtidos sob diferentes forças de compressão.

Quantidade de dispersão sólida	Pressão aplicada (MPa)	Tempo de desintegração (min)	Observação
20%	20	<5	adequado
	60	Entre 30 e 60	inadequado
	100	Entre 30 e 70	inadequado
30%	20	<10	adequado
	60	Entre 30 e 60	inadequado
	100	Entre 30 e 60	inadequado
40%	20	<15	adequado
	60	Entre 30 e 45	inadequado
	100	Entre 30 e 45	inadequado

É importante ainda, além das propriedades já estudadas, que os comprimidos apresentem um aspecto físico adequado. A Figura 42 mostra a aparência física dos comprimidos obtidos com 20MPa de pressão. Todos os demais apresentaram aparência semelhante. Como a dispersão sólida apresenta coloração amarela, devido à curcumina, os comprimidos também adquiriram esta cor. Os comprimidos apresentam um boa aparência e cor uniforme, com ausência de manchas brancas, as quais poderiam ocorrer devido a diferença de cor entre a dispersão sólida e o substrato, a celulose microcristalina.

Figura 42 - Fotografia dos comprimidos obtidos. Cada quadrado do fundo possui 0,5cm de lado.

O estudo do perfil de dissolução *in vitro* fornece informações a respeito da liberação do princípio ativo, em termos velocidade e extensão. Os comprimidos usados neste estudo foram os obtido a partir do lote BB12, que contém a maior quantidade de dispersão sólida, 40%. O perfil de dissolução *in vitro* da curcumina foi determinado não somente para os comprimidos, mas também para a dispersão sólida pulverizada e para as partículas revestidas pertencentes ao lote BB12. Água bidestilada foi usada como meio de dissolução.

O perfil de liberação da curcumina a partir dos comprimidos e das partículas revestidas não pode ser obtido, pois a quantidade liberada resultou em alíquotas muito diluídas, que mesmo usando-se as menores diluições, as absorvâncias das soluções ficaram abaixo de 0,2..

A quantidade de curcumina liberada a partir da dispersão sólida é mostrada na Figura 43. O perfil de liberação mostra que praticamente toda a curcumina é liberada nos primeiros 5 minutos. Ao longo do tempo a quantidade diminui, chegando a aproximadamente 50% em 120 minutos. Esta queda na quantidade de curcumina pode ser atribuída a sua instabilidade em meio aquoso, onde sua degradação ocorre muito rapidamente de acordo com Sharma, Gescher e Steward (2005).

Este resultado, somado aos obtidos com o estudo de solubilidade, mostram que a concentração de saturação da curcumina foi aumentada a partir da dispersão sólida e a sua liberação a partir desta é imediata, como se pode observar na Figura 43. Então, o que provavelmente está impedindo que a curcumina seja liberada a partir dos sistemas particulados e dos comprimidos é a presença das partículas do substrato, celulose microcristalina.

Isto pode ser justificado pelo fato das partículas do substrato serem insolúveis e atuarem como um núcleo que promove uma cristalização rápida das moléculas de curcumina. Se for esta a razão que está impedindo a liberação da curcumina, o uso de um substrato solúvel em água deverá provavelmente resolver este problema.

Figura 43 - Perfil de dissolução *in vitro* da dispersão sólida PEG 4000-curcumin 1% em água, a 37°C. Valores mostrados são médias de triplicatas.

4.2.5 Otimização da formulação: revestimentos com substrato solúvel em água

Os resultados obtidos no estudo da dissolução *in vitro* da curcumina a partir das partículas e de comprimidos contendo celulose microcristalina demonstraram a necessidade de se otimizar a formulação. A presença das partículas insolúveis de celulose microcristalina pode estar promovendo uma cristalização rápida da curcumina em meio aquoso, e por isto substituí-la por um substrato solúvel em água pode eliminar este problema. O substrato selecionado para este estudo foi a lactose atomizada (“spray- dried lactose”).

As condições operacionais usadas foram as mesmas das utilizadas no lote BB12 do planejamento Box-Behnken, as quais são descritas a seguir:

- carga de 500g de lactose;
- temperatura do ar de atomização: 120°C;

- temperatura do agente de revestimento, 90°C;
- temperatura do ar de fluidização, mantida entre 20 e 40°C;
- vazão de atomização, 30 rpm (equivalente a 23 mL/min);
- pressão do ar de atomização, 5bar, e
- quantidade de dispersão sólida, 40% (p/p em relação às partículas).

As distribuições granulométricas das partículas de lactose antes e após o revestimento são mostradas na Figura 44. Pode-se observar que houve um certo grau de aglomeração das partículas por causa da presença das frações de tamanho maior que 355µm, assinaladas com uma estrela na Figura 44b.

Figura 44 - Distribuição granulométrica das partículas de lactose ("spray-dried lactose") antes do revestimento (a) e após revestimento (b). As estrelas indicam as frações de partículas que apareceram após o revestimento.

Após o revestimento, a solubilidade da curcumina a partir dos sistemas particulados foi verificada dispersando-se uma quantidade do pó em uma quantidade conhecida de água e observando-se o seu aspecto. A Figura 45 mostra o aspecto transparente da solução aquosa obtida (Figura 45c), de coloração amarela, indicando que toda a curcumina presente foi dissolvida. Esta solução tem a mesma aparência que a solução aquosa da dispersão sólida de PEG 4000 e curcumina (Figura 45b) e a solução etanólica de curcumina (Figura 45a), pois todas foram preparadas para ter a mesma concentração de curcumina.

Figura 45 - Aspecto de três tipos de soluções contendo curcumina: (a) solução de curcumina em etanol 96°; (b) solução aquosa da dispersão sólida; (c) solução dos sistemas particulados, contendo partículas de lactose revestidas com a dispersão sólida.

Após verificar que a curcumina se solubiliza a partir das partículas obtidas, foi determinado o seu teor, sendo o valor obtido igual a $0,32 \pm 0,02\%$ p/p (expresso em curcuminóides totais).

As propriedades das partículas são mostradas na Tabela 32. As densidades real, aparente livre e aparente compactada foram reduzidas após o revestimento, consequentemente o volume aparente específico foi aumentado. As partículas revestidas apresentaram um aumento na porosidade total e redução no fator de Hausner. Estes resultados são características da presença de aglomerados, que por um lado melhora as propriedades de fluxo do pó e por outro, aumenta sua porosidade e volume aparente.

Tabela 32 - Propriedades das partículas de lactose antes e após o revestimento e teor de curcumina.

	Lactose não revestida	Partículas de lactose revestidas
Valores de D_{50} (μm)	135,1	$218,7 \pm 1,2^*$
Densidade real (g/cm^3)	1,5403	1,4454
Densidade aparente (g/cm^3)	0,7659	0,6250
Densidade compactada (g/cm^3)	0,8654	0,6716
Volume aparente específico (cm^3/g)	1,3056	1,6000
Capacidade de compactação	4,0	4,0
Fator de Hausner	1,13	1,07
Porosidade total (%)	50,3	56,8

*média de duplicatas e desvio padrão

Feita a caracterização das partículas, passou-se então para o preparo de comprimidos. Os comprimidos foram preparados com 20MPa de pressão, para

garantir um bom tempo de desintegração. O tempo de desintegração dos comprimidos foi menor que 30 minutos, sendo considerado adequado. Seguiu-se então à determinação do perfil de liberação.

O perfil de liberação da curcumina a partir dos comprimidos é mostrado na Figura 46. Neste caso, a curcumina foi quantificada de duas maneiras diferentes, com centrifugação das alíquotas retiradas do meio de dissolução e sem centrifugação. Assim foi possível quantificar a curcumina total liberada e a curcumina dissolvida no meio aquoso.

No aparelho de dissolução observou-se que em 45 minutos os comprimidos já estavam completamente dissolvidos, e por isso o ensaio foi interrompido após 60 minutos.

A Figura 46 mostra que o perfil de liberação para a “curcumina dispersa” é diferente do perfil da “curcumina dissolvida”. Isto sugere que as moléculas dissolvidas de curcumina cristalizam-se rapidamente, ou estão sendo liberadas na forma de diminutos cristais, sendo o este removido através da centrifugação. A quantidade máxima de curcumina liberada ficou em torno de 80%, não chegando a 100%. Isto pode ter ocorrido devido à degradação química que a curcumina é susceptível em meio aquoso, como mencionado anteriormente.

De qualquer forma, os resultados mostram que a curcumina é liberada a partir dos comprimidos, indicando que o tipo de substrato revestido com a dispersão sólida pode interferir no perfil de liberação do princípio ativo.

Figura 46 - Perfil de dissolução *in vitro* dos comprimidos preparados com partículas de lactose revestidas com dispersão sólida de PEG 4000 e curcumina.

5 CONCLUSÕES

5.1 Revestimento de partículas grandes em leito de jorro usando PEG 4000

O estudo do revestimento de partículas grandes em leito de jorro mostrou que dentre as variáveis estudadas, a vazão de atomização foi o fator de maior influência sobre o tamanho das partículas, o grau de aglomeração e suas propriedades de fluxo, seguida da pressão do ar de atomização. Os resultados obtidos mostraram que o grau de aglomeração das partículas foi reduzido quando se operou com baixos valores de vazão de atomização e altos valores de pressão.

As partículas revestidas apresentaram boas propriedades de fluxo, sendo que um menor grau de aglomeração das partículas resultou em melhores valores de fator de Hausner e índice de Carr.

O menor grau de aglomeração das partículas foi obtido para o lote revestido nas seguintes condições:

- vazão de atomização, 6,5ml/min;
- pressão do ar de atomização, 4bar;
- altura do bico, 4cm;
- massa de PEG 4000, 40 g;
- quantidade de partículas, 100g, e
- temperatura de fusão do PEG 4000, 110 °C,

A compressão das partículas revestidas resultou em comprimidos que apresentaram um perfil de liberação do paracetamol considerado adequado.

5.2 Revestimento de partículas finas em leito fluidizado usando dispersão sólida de PEG 4000 e curcumina

A curcumina apresentou um aumento na sua concentração de saturação em água na forma de dispersão sólida como observado no estudo de solubilidade. Os resultados obtidos com a espectroscopia no infravermelho mostraram que a curcumina forma uma solução sólida com o PEG 4000, o que justifica o aumento da sua solubilidade em água. A presença da curcumina na concentração de 1% não modificou o comportamento térmico do PEG 4000, como demonstrado nas curvas de

DSC. Não foi possível observar diferenças no grau de cristalinidade da dispersão sólida em relação ao PEG 4000 e mistura física.

Sobre o estudo do processo de revestimento, o tamanho das partículas revestidas foi influenciado principalmente pela pressão de atomização, sendo que o aumento da pressão de atomização resultou em uma redução no tamanho das partículas e no seu grau de aglomeração.

As propriedades das partículas (densidades aparente e compactada, capacidade de compactação, fator de Hausner e porosidade total) sofreram influência do perfil da distribuição granulométrica, de D_{50} e da quantidade de dispersão sólida presente (revestimento) em cada lote obtido. As partículas revestidas apresentaram uma melhoria no seu escoamento em comparação com as partículas sem revestimento. Pode-se observar que a dispersão sólida forma uma fina camada sobre as superfícies das partículas, como mostrado pelas imagens de MEV.

As partículas revestidas resultaram em comprimidos com características adequadas, dependendo da pressão de compressão aplicada e da quantidade de revestimento (dispersão sólida) presente. Os resultados obtidos com os estudos de dissolução *in vitro* mostraram que o uso de um substrato insolúvel pode prejudicar a liberação do fármaco a partir dos sistemas particulados contendo dispersão sólida, sendo necessária a seleção de um substrato solúvel em água.

Para os dois processos de revestimento estudados, a busca pelas condições operacionais ideais passou pelo desafio de se reduzir ao mínimo a aglomeração. Pode-se observar como a vazão de atomização e a pressão de atomização influenciam o grau de aglomeração, com consequências sobre as características do produto final.

6 PERSPECTIVAS FUTURAS

A técnica de revestimento por solidificação de material fundido tem sido pouco explorada no Brasil. Os resultados apresentados neste trabalho são promissores e abrem outras possibilidades de pesquisas para aplicação desta técnica. Como perspectivas para estudos futuros pode-se citar:

a) com relação ao revestimento de partículas grandes

- Estudos empregando planejamento fatorial com três ou mais níveis para se conhecer o tipo de interação existente entre D_{50} e as variáveis vazão de atomização e pressão de atomização e obtenção do ponto ótimo, assim como a inclusão de outros fatores, como a quantidade do agente de revestimento, e
- estudo desta técnica para revestimento de “pellets” para posterior compactação.

b) com relação ao revestimento de partículas finas

- especificamente tratando do sistema dispersão sólida PEG4000-curcumina: estudos de estabilidade dos comprimidos obtidos, estudos pré-clínicos para avaliação da biodisponibilidade a partir dos comprimidos obtidos, e
- uso desta técnica empregando-se outros tipos de dispersão sólida.

REFERÊNCIAS

ABBERGER, T. Influence of binder properties, method of addition, powder type and operating conditions on fluid-bed melt granulation and resulting tablet properties. **Pharmazie**, Berlin, v. 56, n. 12, p. 949-52, 2001.

ABBERGER, T.; SEO, A.; SCHÆFER, T. The effect of droplet size and powder particle size on the mechanisms of nucleation and growth in fluid bed melt agglomeration **Int. J. Pharm.**, Amsterdam, v. 249, p.185-197, 2002.

ACHANTA, A. S.; ADUSUMILLI, P. S.; JAMES, K. W.; RHODES, T.C. Development of hot melt coating methods. **Drug Dev. Indus. Pharm.**, Philadelphia, v. 23, n. 5, p. 441-9, 1997.

ANDO, H. Y.; RADEBAUGH, G. W. Pré-formulação. In: GENNARO, A. R. **Remington: a ciência e a prática da farmácia**. 20. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. cap. 38, p. 735.

BARROS NETO, B.; SCARMINIO, I. S.; BRUNS, R. E. **Planejamento e otimização de experimentos**. 2 ed. Campinas: Editora da Unicamp, 2003.

BARTHELEMY, P.; LAFORÊT, J. P.; FARAH, N.; JOACHIM, J. Compritol 888 ATO: an innovative hot-melt coating agent for prolonged-release drug formulations. **Eur. J. Pharm. Biopharm.**, Amsterdam, v. 47, p. 87-90, 1999.

BETZ, G.; BURGİN, P. J.; LEUENBERGER, H. Power consumption measurement and temperature recording during granulation. **Int. J. Pharm.**, Amsterdam, v. 272, n.1-2, p. 137-49, 2004.

BODMEIER, R.; WANG, J.; BHAGWATWAR, H. Process and formulation variables in the preparation of wax microparticles by a melt dispersion technique. I. Oil-in-water technique for water-insoluble drugs. **J. Microencapsul.**, London, v. 9, p. 89-98, 1992.

BOX, G. P. G.; HUNTER, W. G.; HUNTER, J. S. **Statistics for experimenter: an introduction to design, data analysis and model building**. New York: John Wiley & Sons, 1978.

CADY, S. M.; STEBER, W. D.; FISHBEIN, R. Development of a sustained release delivery system for bovine somatotropin. **Proceed. Intern. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater**, Chicago, v. 16, p. 22-23, 1989.

CALLIGARIS, D. **Farmacotécnica: revestimento de formas farmacêuticas sólidas**. São Paulo: 1991.

CARR, R. L. Evaluating flow properties of solids. **Chem Eng.**, Arlington, v. 72, p.163-168, 1965.

CHAPLIN G.; PUGSLEY T.; WINTERS C. Monitoring the Fluidized Bed Granulation Process Based on S-Statistic Analysis of a Pressure Time Series. **AAPS PharmSciTech.**, Arlington, v. 6, n.2, p. E198-E201, 2005.

CHEN, Y; ZHANG, G. G.; NEILLY, J.; MARSH, K.; MAWHINNEY, D.; SANZGIRI, Y. D. Enhancing the bioavailability of ABT-963 using solid dispersion containing Pluronic F-68. **Int J. Pharm.**, Amsterdam, v. 286, n. 1-2, p. 69-80, 2004.

CRAIG, D. Q. M. A review of thermal methods used for the analysis of the crystal form, solution thermodynamics and glass transition behaviour of polyethylene glycols **Thermochimica Acta**, Amsterdam, v. 248 , p. 189-203, jan, 1995.

CRAIG, D. Q. M.; NEWTON, J. M. Characterization of polyethylene glycol solid dispersions using differential scanning calorimetry and solution calorimetry. **Int. J. Pharm.**, Amsterdam, v. 76, n. 1-2, p. 17-24, 1991.

DE BRABANDER, C.; VERVAET, C.; FIERMANS, L.; REMON, J. P. Matrix mini-tablets based on starch/microcrystalline wax mixtures. **Int. J. Pharm.**, Amsterdam, v. 199, p. 195-203, 2000.

DIAS, V. H.; PINTO, J. F. Identification of the most relevant factors that affect and reflect the quality of granules by application of canonical and cluster analysis. **J. Pharm. Sci.**, New York, v. 91, n. 1, p. 273-81, 2004.

EPSTEIN, N.; GRACE J. R. Spouting of particulate solids. In: FAYED, M. E.; OTTEN, L. (Eds). **Handbook of powder science and technology**. 2.ed. New York: Chapman & Hall, 1997. cap. 10, p. 532-67.

EUROPEAN PHARMACOPOEIA COMMISSION; COUNCIL OF EUROPE. **European Pharmacopoeia 5.0**. 5th ed. Strasbourg: European Department for the Quality Medicine, 2004. 2 v.

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 Dev. Indus. Pharm.**, Philadelphia, v. 26, n. 2, p. 167-76, 2000.

FREITAS, L. A. P. Técnicas de estado suspenso aplicadas à farmácia: fundamentos dos leitos de jorro. 2001. 161f. Tese (Livre Docência) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2001.

GAO, J. Z. H.; JAIN, A.; MOTHERAM, R.; GRAY, D. B.; HUSSAIN, M. A. Fluid bed granulation of a poorly water soluble, low density, micronized drug: comperison with high shear granulation. **Int. J. Pharm.**, Amsterdam, v. 237, p. 1-14, 2002.

GELDART, D. Types of gas fluidization. **Powder Technol.**, Amsterdam, v. 7, p. 285-292, 1973.

GIANNINI, R. P.; SARPOTDAR, P. P. Air suspension and fluidized-bed methods. In: HSIECH, D. S. T. (Ed.). **Controlled release systems: fabrication technology**. Florida: CRC Press, 1988. v. 1, cap. 7, p. 144-148.

GIANNOLA, L. I.; DE CARO, V.; SEVERINO, A. Carnauba wax microspheres loaded with valproic acid: preparation and avaluation of drug release. **Drug Dev. Indus. Pharm.**, Philadelphia, v. 21, n. 13, p. 1563-1572, 1995.

GONZALEZ-RODRIGUEZ, M. L.; MAESTRELLI, F.; MURA P.; RABASCO A. M. *In vitro* release of sodium diclofenac from a central core matrix tablet aimed for colonic drug delivery **Eur. J. Pharm. Sci.**, Amsterdam, v. 20, p. 125–131, 2003.

GORE, A. Y.; MCFARLAND, D. W.; BATUYIOS, N. H. Fluid-bed granulation: factors affecting the process in a laboratory development and production sacle-up. **Pharm. Tech.**, Arlington, v. 9, p. 114-122, 1985.

GORODNICHEV, V. I.; EL-BANNA, H. M.; ANDREEV, B. V. The constructions and uses of factorial designs in the preparation of solid dosage forms. Part 2: Granulation on a fluidized bed. **Pharmazie**, Berlin, v. 36, n. 4, p. 270-3, 1981.

GUIGNON, B.; REGALADO, E.; DUQUENOY, A.; DUMOULIN, E. Helping to choose operating parameters for a coating fluid bed process. **Powder Technol.**, Amsterdam, v. 130, p. 193-198, 2003.

GUPTA, M. K.; BOGNER, R. H.; GOLDMAN, D.; TSENG, Y. C. Mechanism for further enhancement in drug dissolution from solid dispersion granules upon storage. **Pharm. Dev. Technol.**, New York, , v. 7, n. 1, p. 103-12, 2002b.

GUPTA, M. K.; GOLDMAN, D.; BOGNER, R. H.; TSENG, Y. C. Enhanced drug dissolution and bulk properties of solid dispersions granulated with a surface adsorbent. **Pharm. Dev. Technol.**, New York, v. 6, n. 4, p. 563-72, 2001.

GUPTA, M. K.; TSENG, Y. C.; GOLDMAN, D.; BOGNER, R. H. Hydrogen bonding with adsorbent during storage governs drug dissolution from solid-dispersion granules. **Pharm. Res.**, New York, v. 11, p. 1663-1672, 2002a.

HALL, H. S.; WALLACE, J. Column film coating and processing. In: HSIECH, D. S. T. (Ed.). **Controlled release systems: fabrication technology**. Florida: CRC Press, 1988. cap. 3, p. 59-61.

HAUSNER, H. H. Friction conditions in a mass of metal powder. **Int J Powder Metall.**, Princeton, v. 3, p.7-13, 1967.

HEMATI, M.; CHERIF, R.; SALEH, K.; PONT, V. Fluidized bed coating and granulation: influence of process-related variables and physicochemical properties on the growth kinetics. **Powder Technol.**, Amsterdam, v. 130, p. 18-34, 2003.

IONASHIRO, M.; GIOLITO, I. Nomenclatura, padrões e apresentação de resultados em análise térmica. **Cerâmica**, São Paulo, v. 26, n. 121, p. 17-24, 1980.

JANNIN, V.; BÉRARD, V.; N'DIAYE, A.; ANDRÈS, C.; POURCELOT, Y. Comparative study of lubricant performance of Compritol® 888 ATO either used by blending or by hot melt coating. **Int. J. Pharm.**, Amsterdam, v. 262, p. 39-45, 2003.

JONES, D.M.; PERCEL, P. J. Coating of multiparticulates using molten material: formulation and process considerations. In: GHEBRE-SELLASSIE, I. (Ed.) **Multiparticulate oral drug delivery**. New York: Marcel Dekker, 1994.

JOSHI, H. N.; TEJWANI, R. W.; DAVIDOVICH, M.; SAHASRABUDHE, V. P.; JEMAL, M.; BATHALA, M. S.; VARIA, S. A.; SERAJUDDIN, A. T. Bioavailability enhancement of a poorly water-soluble drug by solid dispersion in polyethylene glycol-polysorbate 80 mixture. **Int. J. Pharm.**, Amsterdam, v. 269, n. 1, p. 251-8, 2004.

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

KAWAIL, S. Granulation and drying of powdery or liquid materials by fluidized-bed technology. **Drying Tech.**, New York, v. 11, n. 4, p. 719-731, 1993.

KENNEDY, J. P.; NIEBERGALL, P. J. Development and optimization of a solid dispersion hot-melt fluid bed coating method. **Pharm. Dev. Technol.**, New York, v. 1, n. 1, p. 51-62, 1996.

KENNEDY, J. P.; NIEBERGALL, P. J. Evaluation of extended-release applications for solid dispersion hot-melt fluid bed coatings utilizing hydrofobic coating agents. **Pharm. Dev. Technol.**, New York, v. 3, n. 1, p. 95-101, 1998.

KFURI, C. R.; FREITAS, L. A. P. A comparative study of spouted and spout-fluid beds for tablet coating. **Dry. technol.**, New York, vol. 23, no12, p. 2369-87, 2005.

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 Dev. Indus. Pharm.**, Philadelphia, v. 28, n. 1, p. 67-76, 2002.

KIDOKORO, M.; SASAKI, K.; HARAMIISHI, Y.; MATAHIRA, N. Effect of crystallization behavior of Polyethylene Glycol 6000 on properties of granules prepared by fluidized hot-melt granulation (FHMg). **Chem. Pharm. Bull.**, Tokyo, v. 51, n. 5, p. 487-493, 2003.

KRAMAR, A.; TURK S.; VRECER, F. Statistical optimisation of diclofenac sustained release pellets coated with polymethacrylic films. **Int. J. Pharm.**, Amsterdam, v. 256, n. 1-2, p. 43-52, 2003

KUNII, D.; LEVENSPIEL, O. **Fluidization engineering**. 2nd ed. Newton, USA: Butterworth-Heinemann, 1991.

LEUENBERGER, H.; LANZ, M. Pharmaceutical powder technology — from art to science: the challenge of the FDA's Process Analytical Technology initiative. **Adv. Powder Tech.**, Heidelberg, v. 16, n. 1, p. 3-25, 2005.

LEUNER, C.; DRESSMAN, J. Improving drug solubility for oral delivery using solid dispersions **Eur. J. Pharm. Biopharm.**, Amsterdam, v. 50, p. 47-60, 2000.

- LLOYD, G. R.; CRAIG, D. Q.; SMITH, A. An investigation into the melting behavior of binary mixes and solid dispersions of paracetamol and PEG 4000. **J. Pharm. Sci.**, Easton, v. 86, n. 9, p. 991-6, 1997.
- MARONGA, S. J.; WNUKOWSKI, P. Establishing temperature and humidity profiles in fluidized bed particulate coating. **Powder Technol.**, New York, v. 94, p. 181-186, 1997.
- MARONGA, S. J.; WNUKOWSKI, P. The use of humidity and temperature profiles in optimizing the size of fluidized bed in a coating process. **Chem. Eng. Process.**, Lausanne, v. 37, p. 423-432, 1998.
- MCLAUGHLIN, L.; RHODES, M. J. Prediction of fluidized bed behavior in the presence of liquid bridges. **Powder Technol.**, New York, v. 114, p. 213-223, 2001.
- MÉTODOS de análise. In: **FARMACOPÉIA Brasileira**. 4.ed. São Paulo: Atheneu, 1988, parte 1, cap. 5.
- MÜLLER, R. H.; MÄDER, K.; GOHLA, S. Solid lipid nanoparticles (SLN) for controlled drug delivery - a review of the state of the art. **Eur. J. Pharm. Biopharm.**, Amsterdam, v. 50, p. 161-177, 2000.
- MURAKAMI, H.; YONEYAMA, T.; NAKAJIMA, K.; KOBAYASHI, M. Correlation between loose density and compactibility of granules prepared by various granulation methods. **Int. J. Pharm.**, Amsterdam, v. 216, p. 159-64, 2001.
- NIST/SEMATECH e-Handbook of Statistical Methods. 2003. Disponível em <http://www.itl.nist.gov/div898/handbook/>. Acesso em: 18 jul. 2006.
- OBARA, S.; MARUYAMA, N.; NISHIYAMA, Y.; KOKUBO, H. Dry coating: an innovative enteric coating method using a cellulose derivative. **Eur. J. Pharm. Biopharm.**, Amsterdam, v. 47, n. 1, p.51-9, 1999.
- PARADKAR, A.; AMBIKE, A. A.; JADHAV, B. K.; MAHADIK, K. R. Characterization of curcumin-PVP solid dispersion obtained by spray drying. **Int. J. Pharm.**, Amsterdam, v. 271, p. 281-286, 2004.
- PATERAKIS, P. G.; KORAKIANITI, E. S.; DALLAS, P. P.; REKKAS, D. M. Evaluation and simultaneous optimization of some pellets characteristics using a 3(3) factorial design and the desirability function. **Int. J. Pharm.**, Amsterdam, v. 248, n. 1-2, p. 51-60, nov. 2002.
- PAULUCCI, K. P.; STABILE, K. R.; FREITAS, L. A. P. Study of batch hot melt coating of tablets in spouted bed. **Proceedings of the 14th International Drying Symposium (IDS 2004)**, São Paulo, v. A, p. 225-231, 2004.
- PAULUCCI, V. M. P. **Estudo de processos de extração de rizomas de *Cúrcuma longa* L.: curcuminóides e atividade antioxidante**. 2006. 127f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2006.

PEARNCJOB, N.; BODMEIER, R. Dry polymer powder coating and comparison with conventional liquid-based coatings for Eudragitw RS, ethylcellulose and shellac. **Eur. J. Pharm. Biopharm.**, Amsterdam, v. 56, n. 3, p. 363-9, 2003.

PERISSUTTI, B.; RUBESSA, F.; MONEGHINI, M.; VOINOVICH, D. Formulation design of carbamazepine fast-release tablets prepared by melt granulation technique. **Int. J. Pharm.**, Amsterdam, v. 256, p. 53-63, 2003.

PORTER, S. C.; BRUNO, C. H. Coating of pharmaceutical solid-dosage forms. In: LIEBERMAN, H. A.; LACHMAN, L.; SCHWARTZ, J. B. (Eds.). **Pharmaceutical Dosage Forms: tablets**. 2nd ed. New York: Marcel Dekker, 1990. v. 3, cap. 2, p. 138-143.

QIU, Y.; FLOOD, K.; MARSH, K.; SHERRY, C.; TRIVED, J.; ARBERIC, S. P.; KRILL, S. L. Design of sustained-release matrix systems for a highly water-soluble compound, ABT-089. **Int. J. Pharm.**, Amsterdam, v. 157, p. 43-52, 1997.

RADTKE, G.; KNOP, K.; LIPPOLD, B. C. Manufacture of slow-release matrix granules with an aqueous dispersion of quaternary poly(meth)acrylates in the fluidized bed. **Drug Dev. Indus. Pharm.**, Philadelphia, v. 28, n. 10, p. 1295-302, 2002.

RAMBALI B.; VERRECK G.; BAERT L.; MASSART D.L. Itraconazole formulation studies of the melt-extrusion process with mixture design. **Drug Dev. Indus. Pharm.**, Philadelphia, v. 29, n. 6, p. 641-652, 2003.

RAMBALI, B.; BAERT, L.; MASSART, D. L. Using experimental design to optimize the process parameters in fluidized bed granulation on a semi-full scale. **Int. J. Pharm.**, Amsterdam, v. 220, p. 149-160, 2001a.

RAMBALI, B.; BAERT, L.; THONÉ, D.; MASSART, D. L. Using experimental design to optimize the process parameters in fluidized bed granulation. **Drug Dev. Indus. Pharm.**, Philadelphia, v. 27, n. 1, p. 47-55, 2001b.

RANTANEN, J.; JØRGENSEN, A.; RÄSÄNEN, E.; LUUKKONEN, P.; AIRAKSINEN, S.; RAIMAN, J.; HÄNNINEN, K.; ANTIKAINEN, O.; YLIRUUSI, J. Process analysis of fluidized bed granulation. **AAPS PharmsciTech.**, Arlington, v. 2, n. 4, p. E21, 2001.

REITHMEIER H.; HERRMANN, J.; GÖPFERICH, A. Lipid microparticles as a parenteral controlled release device for peptides. **J. Control. Release**, Amsterdam, v. 73, n. 2-3, p. 339-350, 2001b.

REITHMEIER, H.; HERRMANN, J.; GÖPFERICH, A. Development and characterization of lipid microparticles as a drug carrier for somatostatin. **Int. J. Pharm.**, Amsterdam, v. 218, p. 133-143, 2001a.

RODRIGUEZ, L.; CAVALLARI, C.; PASSERINI, N.; ALBERTINI, B.; GONZALEZ-RODRIGUEZ, M.; FINI, A. Preparation and characterization by morphological analysis of diclofenac/PEG 4000 granules obtained using three different techniques. **Int. J. Pharm.**, Amsterdam, v. 242, p. 285-9, 2002.

ROWE, R. C.; SHESKEY, P. J.; WELLER P. J. (Eds.). **Pharmaceutical Excipients 2001**. Single-user Windows Version 2.0. Washington: American Pharmaceutical Association, 2001. CD-ROM.

SASTRY, S. V.; KHAN, M. A. Aqueous-based polymeric dispersion: face-centered cubic design for the development of atenolol gastrointestinal therapeutic system. **Pharm. Dev. Technol.**, New York, v. 3, n. 4, p. 423-32, 1998.

SERAJUDDIN, A. T. M. Solid dispersion of poorly water-soluble drugs: early promises, subsequent problems, and recent breakthroughs. **J. Pharm. Sci.**, New York, v. 88, n. 10, p. 1058-1066, 1999.

SETHIA, S.; SQUILLANTE, E. Solid dispersions: revival with greater possibilities and applications in oral drug delivery. **Crit. Rev. Ther. Drug Carr. Syst.**, New York, v. 20, p. 215-247, 2003.

SHARMA, R. A.; GESCHER, A. J.; STEWARD, W. P. Curcumin: the story so far. **Eur. J. Cancer**, Oxford, v. 41, n. 13, p. 1955-68, sep. 2005

SHIMADZU APPLICATION NEWS. **Thermal analysis T127**: application to medical and pharmaceutical products (melting point and fusion heat), Tokyo, s/d.

SINCHAIPANID, N.; JUNYAPRASERT, V.; MITREVEJ, A. Application of hot-melt coating for controlled release of propranolol hydrochloride pellets. **Powder Technol.**, Amsterdam, v. 141, p. 203-9, 2004.

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

TEUNOU, E.; PONCELET, D. Batch and continuous fluid bed coating – review and state of the art. **J. Food Eng.**, Oxford, v. 53, p. 325-340, 2002.

TØNNENSEN, H. H.; MASSON, M.; LOFTSSON, T. Studies of curcumin and curcuminoids. XXVII. Cyclodextrin complexation: solubility, chemical and photochemical stability. **Int. J. Pharm.**, Amsterdam, v. 244, n 1-2, p. 127-35, sep. 2002.

UNITED States Pharmacopeia. 24.ed. Rockville: United States Pharmacopeial Convention, 1999.

VERRECK, G.; SIX, K.; VAN DEN MOOTER, G.; BAERT, L.; PEETERS, J.; BREWSTER, M. E. Characterization of solid dispersions of itraconazole and hydroxypropylmethylcellulose prepared by melt extrusion – Part 1. **Int. J. Pharm.**, Amsterdam, v. 251, n. 1-2, p. 165-74, jan. 2003.

VERRECK, G.; VANDECRUYS, R.; DE CONDE, V.; BAERT, L.; PEETERS, J.; BREWSTER, M. E. The use of three different solid dispersion formulations - melt extrusion, film coated beads, and a glass thermoplastic system – to improve the bioavailability of a novel microsomal triglyceride transfer protein inhibitor. **J. Pharm. Sci.**, New York, v. 93, n. 5, p. 1217-28, 2004.

- VIJAYA KUMAR, S. G.; MISHRA, D. N. Preparation, characterization and *in vitro* dissolution studies of solid dispersion of meloxicam with PEG 6000, **Yakugaku Zasshi**, Tokyo, v. 126, n. 8, p. 657-64, 2006.
- WALKER, G. M.; HOLLAND, C. R.; AHMAD, M. M. N.; CRAIG, D. Q. M. Influence of process parameters on fluidized hot-melt granulation and tablet pressing of pharmaceutical powders. **J. Chem. Eng. Sci.**, Oxford, v. 60, n. 14, p. 3867-77, 2005.
- WATANO, S.; TAKASHIMA, H.; MIYANAMI, K. Control of moisture content in fluidized bed granulation by neural network. **J. Chem. Eng. Japan.**, Tokyo, v. 30, n. 2, p. 223-229, 1997.
- WELLS, J. I. **Pharmaceutical preformulation**: the physicochemical properties of drug substances. Chichester: Ellis Horwood, 1988. p. 209-214.
- WURSTER, D. E. Particule-coating methods. In: LIEBERMAN, H. A.; LACHMAN, L.; SCHWARTZ, J. B. (Eds.). **Pharmaceutical dosage forms**: tablets. 2nd ed. New York: Marcel Dekker, 1990. cap. 3, p. 161-162.
- YANG, X.; WANG, G.; ZHANG, X. Release kinetics of catechin from chewing gum. **J. Pharm. Sci.**, New York, . v. 93, n. 2, p. 293-9, 2004.