UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DE RIBEIRÃO PRETO

**Estudo da Granulação por Solidificação de Materiais Fundidos em Leito
Fluidizado Utilizando Dispersão Sólida de Indometacina**

Toni Carvalho de Andrade

**Ribeirão Preto-SP
2009**

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DE RIBEIRÃO PRETO

Estudo da Granulação por Solidificação de Materiais Fundidos em Leito
Fluidizado Utilizando Dispersão Sólida de Indometacina

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

Área de Concentração: Medicamentos e
Cosméticos

Orientado: Toni Carvalho de Andrade

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

Ribeirão Preto-SP
2009

FICHA CATALOGRÁFICA

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

Andrade, Toni Carvalho de

Estudo da Granulação por Solidificação de Materiais Fundidos em Leito Fluidizado Utilizando Dispersão Sólida de Indometacina. Ribeirão Preto, 2009.

121 p. : il. ; 30cm.

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

Orientador: Freitas, Luís Alexandre Pedro de

1- granulados, 2- fluxo, 3- solubilidade, 4- dispersão sólida, 5- indometacina.

FOLHA DE APROVAÇÃO

Toni Carvalho de Andrade
Estudo da Granulação por Solidificação de Materiais Fundidos em Leito Fluidizado
Utilizando Dispersão Sólida de Indometacina

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

Área de Concentração: Medicamentos e
Cosméticos

Orientador: Prof. Dr. Luis Alexandre Pedro de
Freitas

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

*Dedico este trabalho a minha família,
em especial aos meus pais, Antônio
Figueiredo de Andrade e Nadir
Fernandes Carvalho de Andrade, e meu
irmão Tiago Carvalho de Andrade, pelo
apoio incondicional em todos os
momentos desta e de outras etapas
desbravadas . Esta é a nossa
conquista...*

*À minha esposa Thatiana Cristina
Vieira de Rezende, por ser minha
companheira, pelo amor, paciência,
carinho e apoio a mim dedicados.*

AGRADECIMENTOS

Agradeço a todos que participaram direta e indiretamente neste trabalho.

A DEUS, pela bênção da vida, por proporcionar aos seres humanos a alegria incontestável da amizade.

Ao Prof. Dr. Luis Alexandre Pedro de Freitas, pela orientação, ensinamentos, calma e apoio. Pela amizade adquirida e pelos momentos de alegria durante a realização deste trabalho.

À amiga Prof. Dra. Giovanna B. Borini, sem você o nascimento deste sonho não seria possível.

À todos meus familiares pela união, afeto, carinho e alegria de viver.

Aos colegas e amigos do laboratório de física industrial e processos industriais farmacêuticos de longa data, Ricardo, Maria Paula, Viviane e Guilherme, que mesmo distantes ainda foram presentes. E aos que continuaram, Andreza, Beatriz, Camila, Débora, Elias, Marcela, Marília, Nathália, Rafael e Vivian, pelos momentos compartilhados de alegrias e dificuldades, mas que foram vencidos.

Agradeço especialmente às amigas do laboratório de física industrial e processos industriais, Luciana Tacon e Cristiane Cardoso, pela amizade e apoio na confecção desta.

Aos técnicos do laboratório de física industrial, Cenzi, Flávia, Franklin e Luis Fernando. E aos técnicos de outros laboratórios da USP-RP que contribuíram para realização desta: Paulo, José Maria, Jabor, Zé Orestes, Henrique, Tuca (Dolores), José Augusto, Lourivaldo, Djalma e Cristina.

Ao Departamento de Ciências Farmacêuticas da FCFRP-USP e aos funcionários da pós-graduação do mesmo.

À FAPESP pelo financiamento do projeto junto ao laboratório de física industrial e processos industriais farmacêuticos;

Ao CNPQ pela bolsa concedida.

*“É preciso a cada momento morrer em relação ao conhecido
para que o desconhecido possa penetrar em você”*

Rajneesh

*“Toda a nossa ciência, comparada com a
realidade, é primitiva e infantil – e, no
entanto, é a coisa mais preciosa que temos.”*

Albert Einstein

SUMÁRIO

Resumo.....	i
Abstract.....	ii
Lista de Figuras.....	iii
Lista de Tabelas.....	vi
Lista de abreviaturas e siglas.....	viii
1. INTRODUÇÃO.....	01
2. REVISÃO DA LITERATURA.....	04
2.1 Indometacina.....	04
2.1.1 Formas de liberação modificada contendo IND.....	07
2.2 Dispersões Sólidas.....	12
2.3 Granulação por Solidificação de Materiais Fundidos.....	16
2.3.1 Granulados.....	16
2.3.2 Processos de Granulação.....	17
2.4 Leito Fluidizado e de Jorro.....	22
2.5 Validação de Método Analítico.....	31
2.5.1 Linearidade	31
2.5.2 Recuperação.....	31
2.5.3 Precisão.....	31
2.5.4 Exatidão.....	32
2.5.5 Sensibilidade.....	32
2.5.6 Seletividade/Especificidade.....	33
3. OBJETIVOS.....	34
4. MATERIAIS E MÉTODOS.....	35
4.1 Materiais e Equipamentos.....	36

4.1.1 Equipamento: Leito Fluidizado.....	36
4.1.1.1 Sistemas de Ar de Fluidização.....	37
4.1.1.2 Sistemas de Aquecimento e Atomização.....	37
4.1.1.3 Sistemas de Filtro de Manga e Purgador de Ar.....	39
4.2 Métodos.....	40
4.2.1 Preparação de Dispersões Sólidas de PEG 4000 com Indometacina	40
4.2.1.1 Preparação de Dispersão Sólida (DS).....	40
4.2.1.2 Preparação da Mistura Física (MF).....	41
4.2.1.3 Validação de Método Analítico e Curva de Calibração da IND.	41
4.2.1.3.1 Seletividade/especificidade.....	41
4.2.1.3.2 Linearidade e curva de calibração.....	41
4.2.1.3.3 Precisão e Exatidão.....	42
4.2.1.3.4 Limite de Quantificação e Limite de Detecção	43
4.2.1.4 Dissolução.....	44
4.2.1.5 Determinação da solubilidade da IND.....	45
4.2.1.6 Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC).....	46
4.2.1.7 Espectroscopia no Infra-Vermelho (IV).....	46
4.2.1.8 Difração de Raio-X (XPDR).....	47
4.2.2 Fluidodinâmica.....	47
4.2.3 Obtenção do Granulado por Solidificação do Material Fundido.....	47
4.2.3.1 Planejamento Fatorial.....	47
4.2.3.2 Granulação por Solidificação do Material Fundido em Leito Fluidizado.....	50
4.2.4 Caracterização dos Granulados.....	51
4.2.4.1 Distribuição Granulométrica e Cálculo do D ₅₀	51

4.2.4.2 Densidade Aparente e Compactada.....	51
4.2.4.3 Determinação do Índice de Compressibilidade (índice de Carr) e do Fator de Hausner (FH).....	52
4.2.4.4 Ângulo de Repouso.....	53
4.2.4.5 Análise de Variância por Superfície de Resposta.....	54
4.2.4.6 Doseamento da IND no Granulado.....	54
4.2.4.7 Análise Térmica dos Granulados.....	55
4.2.4.8 Espectroscopia de Infravermelho dos Granulados.....	55
4.2.4.9 “Hot Stage Microscopy” (HSM).....	55
4.2.4.10 Difração de Raio X dos Granulados (XPDR).....	56
4.2.4.11 Análise da morfologia das partículas por microscopia de varredura eletrônica (MEV).....	56
4.2.4.12 Perfil de Dissolução das Cápsulas contendo os Granulados..	56
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	58
5.1 Fluidodinâmica.	58
5.2 Pré-Formulação.....	60
5.2.1 Validação de Método Analítico e Curva de Calibração.....	60
5.2.1.1 Seletividade/Especificidade.....	60
5.2.1.2 Linearidade.....	62
5.2.1.3 Precisão e Exatidão.....	64
5.2.1.4 Sensibilidade	65
5.2.2 Preparo das Dispersões Sólidas e Misturas Físicas.....	66
5.2.3 Dissolução.....	67
5.2.4 Solubilidade em Água e Tampão Fosfato pH 7.2.....	68
5.2.5 Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC).....	70

5.2.6 Análise Espectroscópica de Infra-Vermelho (IV).....	73
5.2.7 Difração de Raio X (XPDR).....	80
5.3 Caracterização dos Granulados obtidos pelo processo de “Granulação por solidificação de Material Fundido”.....	82
5.3.1. Distribuição Granulométrica e D ₅₀	83
5.3.2. Densidade Aparente e Densidade Compactada.....	90
5.3.3. Determinação do Índice de Compressibilidade (índice de Carr) e do Fator de Hausner (FH).....	91
5.3.4 Ângulo de Repouso.....	97
5.3.5 Doseamento de IND nos Granulados	98
5.3.6. Espectroscopia de Infra-Vermelho dos Granulados.....	100
5.3.7 Difração de Raio-X (XPDR).....	103
5.3.8. Diferencial de Calorimetria Exploratória (DSC).....	103
5.3.9. “Hot Stage Microscopy” (HSM).....	105
5.3.10. Microscopia de Varredura Eletrônica (MEV).....	107
5.3.11 Perfil de Dissolução.....	108
6. CONCLUSÃO.....	112
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	114

RESUMO

ANDRADE, T. C. **Estudo da Granulação por Solidificação de Materiais Fundidos em Leito Fluidizado Utilizando Dispersão Sólida de Indometacina**. 2009. 121f. Dissertação (Mestrado). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2009.

A preparação de partículas pela técnica de granulação por solidificação de material fundido em leito fluidizado tem se destacado no âmbito da indústria farmacêutica. As vantagens do uso deste método têm atraído muitos pesquisadores para aprimorar e colocar em prática tal técnica de preparo. A principal vantagem deste processo é dispensar o uso de solventes e diminuir o tempo de preparo dos granulados para compressão. O objetivo do presente trabalho foi o desenvolvimento e estudo desta técnica de granulação, usando a lactose tipo “spray-dried” como substrato e como agente aglutinante uma dispersão do polímero polietilenoglicol 4000 contendo indometacina como fármaco modelo. Outra motivação para este trabalho foi realizar a caracterização físico-química dos granulados obtidos e avaliar um possível aumento da solubilidade deste fármaco de classe II. Resultados obtidos durante estudos preliminares mostram que a solubilidade da indometacina foi consideravelmente aumentada com o uso do PEG e análises físico-química indicaram que não há interação entre a indometacina e o PEG. O método utilizado na granulação consistiu na atomização da dispersão liquefeita de PEG 4000 contendo 25% de indometacina sobre o substrato a fim de obter grânulos contendo estes três componentes. Um estudo prévio da fluidodinâmica da lactose provou ser predominante o regime de leito fluidizado. Para viabilizar a obtenção destas dispersões sólidas, foram estudadas as variáveis do processo como vazão da dispersão carreador/fármaco, vazão do ar de atomização e quantidade total de dispersão adicionada, aplicando para tal um planejamento fatorial tipo Box-Behnken. O leito fluidizado se mostrou eficiente para a granulação e os granulados obtidos foram considerados de boa qualidade baseando-se na sua caracterização por densidades aparente e compactada, fluidez, distribuição granulométrica, doseamento do fármaco e perfil de dissolução *in-vitro*. Granulados de dois tamanhos médios diferentes e com ótima fluidez foram escolhidos para as análises seguintes. A integridade e ausência de interação do fármaco com os demais componentes destes granulados foram comprovadas por calorimetria exploratória diferencial, difração de raios-X, infravermelho, microscopia de plataforma quente e microscopia de varredura eletrônica. As micrografias mostraram visivelmente que as formas dos cristais de indometacina presentes no granulado apresentaram as características da forma y (II), que é a mesma da indometacina padrão. A dissolução de cápsulas gelatinosas duras contendo os lotes de grânulos escolhidos mostraram que no meio tampão fosfato (pH 7,2) foi liberado até 99% da indometacina. Porém, em meio HCl 0,1N; obteve-se liberação de até 28% da indometacina, o que corresponde a um aumento de 14,5 vezes a liberação obtida com a indometacina padrão.

Palavras Chave: 1 - granulados, 2 - fluxo, 3 - solubilidade, 4 - dispersão sólida, 5 - indometacina.

ABSTRACT

ANDRADE, T. C. **Study of Fluidized Bed Hot Melt Granulation using solid Dispersion of Indomethacin.** Dissertation (Master). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2009.

Recently, there is a renewed interest in the fluidized bed hot melt granulation for the preparation of solid dosage forms in the pharmaceutical industry and academy. The several advantages of this technique have attracted many researchers, but the main advantages are undoubtedly the solvent free operation and the short processing times. The aim of this work was to develop and study this granulation technique using spray-dried lactose as substrate and a dispersion of indomethacin in hot melted polyethylene glycol 4000 and as the binder. Another goal in this work was to characterize the granules obtained and to evaluate any increase in indomethacin solubility in the solid dispersions. The results of preliminary evaluation of indomethacin/polyethylene glycol physical mixtures and solid dispersions showed a considerable increase in the drug solubility, while no chemical or physical interaction with the carrier could be observed. Before the granulation experiments the fluid dynamic behavior of the lactose was characterized as fluidization regime. The method of granulation consisted in the atomization of hot melted polyethylene glycol containing 25% of indomethacin onto the fluidized bed of lactose. In order to study the granulation process, a Box-Behnken design was applied to verify the effects of spray air flow rate, drug/carrier feed rate and total amount of drug/carrier added to granules. The fluidized bed showed to be an effective method for hot melt granulation and the granules quality can be considered adequate, based on their characteristics of apparent and compacted densities, flowability, particle size distribution, indomethacin content and *in-vitro* dissolution profile. From the whole set of experiments, two granule batches were chosen based on their mean particle sizes and excellent flow indexes, to verify any drug/PEG/lactose interaction during the granulation process. The non existence of interaction was proved by differential scanning calorimetry, X-ray powder diffraction, Fourier transform Infra-red, hot stage microscopy and scanning electron microscopy. The scanning electron microscopy showed that indomethacin crystals with the characteristic shape of the form γ (II) could be observed in the granules, indicating that its crystalline form did not change during processing. The dissolution profiles of indomethacin from hard gelatin capsules containing the granules showed the release of 99% of the drug in phosphate buffer media (pH 7.2). However, in acidic media (HCl 0,1N) 28% of the total indomethacin was released, which corresponded to a 14.5 fold increase when compared to the pure indomethacin release under the same conditions.

Key words: 1 - granulates, 2 - flowability, 3 - solubility, 4 - solid dispersion, 5 - indomethacin.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Difração raio-X da IND. (I) - droga cristalina (forma I); (II) - droga spray-dried; (III) – droga spray-dried com 10% pvp e (IV) - droga spray-dried com 5% pvp e armazenadas por 2 meses. (CORRIGAN, O. I. et al., 1985).....	8
Figura 2	DSC. (I)- IND forma I; (II) IND spray-dried e (III) IND spray-dried com 5% PVP. (CORRIGAN O. I. et al., 1985).....	8
Figura 3	Diagrama das fases das misturas eutéticas. Adaptado (LEUNER e DRESSMAN, 2000).....	14
Figura 4	Mecanismo de crescimento de partícula em leito fluidizado.....	19
Figura 5	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 BORINI, G. B., 2007).....	26
Figura 6	Classificação das partículas de Geldart. A e B - partículas aeráveis. C – partículas coesivas. D – densas e jorráveis.....	29
Figura 7	Fluxograma ilustrativo do desenvolvimento do trabalho.....	35
Figura 8	Desenho esquemático do leito fluidizado e seus periféricos.....	38
Figura 9	Foto do corpo do leito e sistema de filtros.....	39
Figura 10	Aparato para medida do ângulo de repouso.....	50
Figura 11	Curvas características para leito fluidizado com lactose SD. ($\Delta P \times$ vazão de ar).....	59
Figura 12	Curva de calibração das 10 concentrações do padrão indometacina.....	62
Figura 13	Gráficos das respostas relativas versus log da concentração.....	63
Figura 14	Curva de calibração com concentrações dentro da faixa linear.....	64
Figura 15	Gráfico da % de liberação da Indometacina em dissolutor com meio HCl 0,1N.....	68
Figura 16	DSC do PEG (temp. 61,41°C) e IND (temp. 157,98°C).....	72
Figura 17	DSC do das dispersões sólidas, DS1, DS2, DS3.....	72
Figura 18	DSC das misturas físicas, MF1, MF2 e MF3.....	72
Figura 19	Fórmula estrutural da Indometacina.....	70
Figura 20	Análise infra-vermelho Indometacina e Polietilenoglicol (PEG)	

	principais bandas a 3370.01 ( ) (N-H) e ( )2886.04 (C-H).....	75
Figura 21	Amostra deformação infra vermelho: A-DS1, B-DS2, C-DS3, D-MF1, E-MF2, F-MF3. principais bandas a 3370.01 ( ) (N-H) e ( )2886.04 (C-H) do PEG.....	76
Figura 22	Infra-vermelho da indometacina entre 2000 e 500. ( ) Bandas C=O da indometacina (± 1700.00) (estiramento duplo). ( ) bandas (1469 e 1479.00) correspondentes a C=C; ( ) banda C-O-C (1086) e ( ) C-Cl (± 736.8).....	77
Figura 23	Infra-vermelho do PEG entre 2000 e 500. ( ) Banda de deformação axial C-O-C (1109.9).....	77
Figura 24	Amostras de deformação de infra-vermelho entre 1800 e 1400. A- DS1, B-DS2, C-DS3, D-MF1, E-MF2, F-MF3. ( ) Bandas C=O da indometacina (± 1700.00). ( ) (1469 e 1479.00) correspondentes a C=C (ind) e C-H (PEG).....	78
Figura 25	Análise deformação do Infra-vermelho entre 1300 e 700 com as principais bandas (± 1.100) C-O-C (PEG) ( ) e (± 1080) C-O-C IND) ( ). A-MF1, B- MF2, C-MF3, D- DS1, E- DS2, F- DS3.....	79
Figura 26	Difratograma da forma γ IND.....	80
Figura 27	Difratogramas dos componentes da formulação dos granulados....	81
Figura 28	Difratogramas de raio-x da IND, MF1:3 e DS1:3	81
Figura 29	Distribuição granulométrica e cumulativa dos experimentos de 1-6 com variáveis de acordo com planejamento fatorial (VAA, VDS, QDS: exp. 1 (-1, -1, 0); exp. 2 (1, -1, 0); exp. 3 (-1, 1, 0); exp. 4 (1, 1, 0); exp. 5 (-1, 0, -1); exp. 6 (1, 0, -1)).....	85
Figura 30	Distribuição granulométrica e cumulativa dos experimentos de 7-12 com variáveis de acordo com planejamento fatorial (VAA, VDS, QDS: exp. 7 (-1, 0, 1); exp. 8 (1, 0, 1); exp. 9 (0, -1, -1); exp. 10 (0, 1, -1); exp. 11 (0, -1, 1); exp. 12 (0, 1, 1) . O eixo do “tamanho do granulado” está enumerado conforme números da Tabela 16.....	86
Figura 31	Distribuição granulométrica e cumulativa dos experimentos de 13-15 com variáveis de acordo com planejamento fatorial (VAA, VDS, QDS: exp. 13 (0, 0, 0); exp. 14 (0, 0, 0); exp. 15 (0, 0, 0). O eixo do “tamanho do granulado”, está enumerado conforme números	

	daTabela 16.....	87
Figura 32	Gráfico de superfície resposta do D ₅₀ em função de QDS e VAA	90
Figura 33	Gráfico de superfície resposta do D ₅₀ em função de VDS e VAA...	90
Figura 34	Gráfico de superfície resposta do índice de compressibilidade (IC) em função de VDS e VAA.....	94
Figura 35	Gráfico de superfície resposta do índice de compressibilidade (IC) em função de QDS e VAA.....	94
Figura 36	Gráfico de superfície resposta do FH em função de QDS E VAA....	96
Figura 37	Gráfico de superfície resposta do FH em função de VDS E VAA....	96
Figura 38	Infravermelho da lactose SD isolada.....	101
Figura 39	Espectro Infravermelho do granulado contendo IND do exp. GR06.....	101
Figura 40	Espectro Infravermelho do granulado contendo IND do exp. GR07.....	102
Figura 41	Difratogramas dos exp. GR06, GR07 e IND.....	103
Figura 42	DSC Lactose SD, PEG 4000 e IND.....	104
Figura 43	DSC dos granulados GR06, GR07 e amostras da DS1:3 e MF1:3 (com presença de lactose SD).....	104
Figura 44	HSM DS1:3 nas temperaturas de 50, 60, e 70°C e aumento 100x..	106
Figura 45	HSM DS1:3 nas temperaturas de 80, 85 e 90°C e aumento 100x...	106
Figura 46	HSM DS1:3 nas temperaturas de 100°C e aumento 200x, 120°C e aumento 100x e 120°C e aumento 200x.....	106
Figura 47	Microscopia de Varredura Eletrônica (MEV). A- Lactose SD em aumento de 75x e 350x. B- GR06 em aumento de 100x e 1000x. C- GR07 em aumento de 50x e 500x.....	107
Figura 48	MEV da forma II (γ) dos cristais de IND (BRANDÃO, A. L. A., Revista Racine 91).....	108
Figura 49	Perfil de Dissolução da IND em tampão fosfato - pH 7,2.....	109
Figura 50	Perfil de Dissolução da IND em HCl 0,1N.....	110

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.	Propriedades térmicas de diferentes formas de IND avaliadas por DSC (Bruno C. Hancock and Michael Parks-1999).....	6
Tabela 2.	Planejamento Box-Behnken.....	48
Tabela 3.	Valores não-codificados dos fatores do planejamento Box-Behnken.....	49
Tabela 4.	Fatores, símbolos e níveis estudados no planejamento Box Behnken.....	51
Tabela 5.	Dados da Seletividade do PEG.....	61
Tabela 6.	Dados da Seletividade do PEG/Lactose.....	61
Tabela 7.	Respostas relativas e log da concentração.....	63
Tabela 8.	Precisão inter, intra-ensaio e exatidão (4 e 30 µg/mL nove amostras de cada).....	65
Tabela 9.	Tabela de porcentagem de liberação das diferentes proporções de PA/AG.....	67
Tabela 10.	Aumento da solubilidade (em fator de multiplicação).....	68
Tabela 11.	Resultados da solubilidade da IND em tampão fosfato pH 7.2.....	69
Tabela 12.	Resultado da solubilidade ind. em água destilada.....	70
Tabela 13.	Tabela de resultados de temperatura de fusão e entalpia.....	71
Tabela 14.	Principais bandas e deformações do PEG 4000.....	74
Tabela 15.	Principais bandas e deformações da Indometacina.....	75
Tabela 16.	Distribuição granulométrica dos experimentos 1-8.....	84
Tabela 17.	Distribuição granulométrica dos experimentos de 9-15.....	84
Tabela 18.	Dados D ₅₀ final de cada experimento.....	88
Tabela 19.	Análise de variância do fator de D ₅₀ dos grânulos.....	89
Tabela 20.	Densidades aparente (ρ_a) e compactada (ρ_c) dos granulados....	91
Tabela 21.	Interpretação do índice de Carr para a fluidez de pós (adaptado de WELLS, 1988).....	92
Tabela 22.	Fator Hausner e Índice Carr dos grânulos.....	92
Tabela 23.	Análise de variância do Índice de Carr dos grânulos.....	93
Tabela 24.	Análise de variância do fator de Hausner dos grânulos.....	95

Tabela 25.	Ângulo de Repouso dos granulados.....	97
Tabela 26.	Análise de variância para o Ângulo de Repouso.....	98
Tabela 27.	Doseamento de IND no granulado.....	98
Tabela 28.	Aumento da solubilidade em fator de multiplicação.....	110

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AG	Agente aglutinante
ANOVA	Análise de Variância
D ₅₀	Diâmetro Médio do grânulos
DS	Dispersão Sólida
DSC	Calorimetria Exploratória Diferencial
Exp	Experimento
FH	Fator de Hausner
FHMG	Fluidized Hot Melt Granulation
GR	Granulados
HSM	Hot Stage Microscopy
IC	Índice de Carr
IND	Indometacina
IV	Infravermelho
IVIV	<i>in vitro, in vivo</i>
MEV	Microscopia Eletrônica de Varredura
MF	Mistura Física
PA	Princípio ativo
PEG	Polietilenoglicol
QDS	Quantidade de dispersão sólida
SD	Spray-dried
SCB	Sistema de Classificação Biofarmacêutico
VAA	Vazão do ar de atomização
VDS	Vazão da dispersão sólida
V _{mf}	Vazão de mínima fluidização
XPDR	Difração de Raio-X
[]	Concentração
ρ_a	Densidade aparente
ρ_c	Densidade compactada

1. INTRODUÇÃO

A biodisponibilidade de fármacos administrados por via oral está intrinsecamente ligada à sua solubilidade em meio aquoso e à sua permeabilidade na membrana intestinal (BARRETO et al., 2003), sendo estes dois parâmetros aplicados para a classificação dos fármacos de acordo com o Sistema de Classificação Biofarmacêutico, SCB. Os fármacos de classe II são indicados pelo SCB como sendo os de baixa solubilidade e alta permeabilidade, cujas características podem levar a uma baixa correlação in vitro in vivo, IVIV. No entanto, um aumento da solubilidade em água desta classe de fármacos pode levar a uma melhoria da correlação IVIV e conseqüentemente da sua biodisponibilidade. Desta maneira, a comunidade científica na área farmacêutica tem devotado grande atenção aos meios e processos para maximizar a solubilidade de fármacos.

Existem diversas estratégias ou métodos para a melhoria da solubilidade de fármacos, como por exemplo, a preparação de sais destas moléculas, a diminuição de tamanho de partícula ou micronização, a complexação com substâncias hidrofílicas, a inclusão em ciclodextrinas e a produção de dispersões sólidas. Cada uma destas técnicas apresenta vantagens e desvantagens que devem ser analisadas dentro de um contexto mais amplo, mas principalmente tendo em consideração a disponibilidade e custo da tecnologia necessária, a adequação à molécula de interesse e à forma farmacêutica final.

Recentemente houve um renascimento no interesse na produção de dispersões sólidas para melhoria da solubilidade de fármacos, e em especial pelo processo denominado de fusão/solidificação, ou em inglês o “hot melt”. Dentre as razões para a revalorização desta técnica encontram-se o surgimento na indústria farmacêutica de novos equipamentos que viabilizam a sua produção em escala

comercial, como o leito fluidizado e o granulador de alto cisalhamento. Estes processos de fusão/solidificação têm a grande vantagem de eliminar o uso de solventes orgânicos, os quais estão cada vez mais restritos pela legislação em todo mundo, devido aos problemas relativos à higiene industrial, segurança no trabalho e ainda, quando a traços remanescentes destes solventes nos medicamentos.

Um dos processos mais indicados para preparação de formas farmacêuticas contendo dispersões sólidas de fármacos é justamente a granulação por fusão/solificação em leito fluidizado. Este equipamento, de grande aceitação na indústria alimentícia e química em geral, tem dado excelentes resultados para operações de revestimento e granulação na área farmacêutica, em especial na produção de formas sólidas visando à compressão direta.

No entanto, apesar de já difundida na Europa e América do Norte, esta técnica ainda não ganhou a devida atenção no Brasil, seja nos bancos acadêmicos ou na indústria. Torna-se importante o desenvolvimento de tecnologia nacional para utilização da granulação por fusão/solidificação em leito fluidizado. Ainda, o grupo de pesquisas do Laboratório de Física Industrial e processos farmacêuticos da FCFRP/USP tem se devotado ao estudo de aspectos fundamentais e aplicações dos leitos fluidizados e de jorro para operações unitárias farmacêuticas, como a secagem, o revestimento e granulação.

Este trabalho se insere dentro deste contexto, tendo como objetivo o desenvolvimento de “know-how” para produção de granulados pelo processo de fusão/solificação. Para tanto, foram estudados diversos aspectos relacionados com este processo, a começar pela fluidodinâmica do substrato (lactose SD) em um equipamento que foi projetado e desenvolvido no próprio laboratório. Este equipamento também foi adaptado para fornecer as condições de operar um

processo com atomização de materiais liquefeitos por fusão. Foi usado como aglomerante na granulação uma dispersão de um carreador hidrofílico, o polietilenoglicol de peso molecular 4.000 contendo um fármaco pouco solúvel e de classe II do SCB, a indometacina.

Testes de pré-formulação foram realizados com os componentes da formulação afim de prever possíveis interações entre fármaco/polímero e fármaco/polímero/substrato comparando os resultados na dispersão sólida (DS) e também nas misturas físicas (MF). Para estudo da granulação em leito fluidizado, foi aplicado um planejamento fatorial variando diferentes condições do processo visando a avaliação da influência destes nos grânulos obtidos. Foram realizados ensaios das propriedades farmacotécnicas e avaliação das propriedades físico-químicas.

Também foram determinados os perfis de dissolução de cápsulas gelatinosas duras, contendo os granulados de lotes escolhidos, comparando-os com o fármaco isolado.

2. REVISÃO DA LITERATURA

As formas farmacêuticas sólidas são revestidas e/ou granuladas por várias razões, como: melhoria da estabilidade, mascarar sabor e odor, facilitar escoamento e compactação das mesmas, aumento da resistência mecânica, modificação do perfil de liberação do fármaco e de local de absorção no organismo.

Uma das aplicações do revestimento/granulação é a produção de dispersões sólidas, visando à melhoria de sua solubilidade. Isto porque a biodisponibilidade oral dos fármacos depende de suas solubilidades e/ou velocidades de dissolução. Portanto, esforços para aumentar a solubilidade e dissolução dos fármacos têm sido aplicados a vários métodos, incluindo a formação de sais, micronização, e a adição do solvente na superfície ativa do agente (Makiko Fujii, et al., 2004).

Sendo que este trabalho tem como objetivo principal a obtenção de granulados pela técnica de “hot melt” em leito fluidizado, mas simultaneamente estudando como agente aglutinante uma dispersão sólida de IND e polietilenoglicol 4000; serão apresentados neste capítulo de “Introdução e Revisão da Literatura”, tópicos sobre a granulação em leitos fluidizados por “hot melt”, sobre dispersões sólidas e, ainda sobre o fármaco modelo escolhido, a IND.

2.1. Indometacina

A indometacina (IND) é um antiinflamatório não esteroidal (AINE), derivado do ácido indol-acético (Ácido [1-(4-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-3-indoil] acético), praticamente insolúvel em água e com capacidade de induzir toxicidade gástrica.

O seu mecanismo de ação abrange a inibição da síntese de todas as prostaglandinas, por bloqueio reversível da via mediada pelas cicloxigenases (VEIGA, et al., 2005).

O sistema de classificação biofarmacêutico, SCB, fundamenta-se na absorção de fármaco através da membrana intestinal, a uma velocidade que é proporcional à sua concentração na superfície da membrana (BARRETO, et al., 2002). Este sistema é uma ferramenta científica para classificação de fármacos, baseada na sua solubilidade em água e permeabilidade intestinal, caracterizando os fármacos em quatro categorias:

- I. Elevada solubilidade e elevada permeabilidade;
- II. Reduzida solubilidade e elevada permeabilidade;
- III. Elevada solubilidade e reduzida permeabilidade;
- IV. Reduzida solubilidade e reduzida permeabilidade.

A IND é classificada como sendo do grupo II, possuindo uma reduzida solubilidade e elevada permeabilidade. Por esta razão, estudos visando a melhoria de sua solubilidade têm sido realizados. Por exemplo, (FUJII, et. al., 2004 e FINI, et. al., 2002) estudaram métodos de preparação de dispersões sólidas utilizando IND e polímeros hidrossolúveis.

As doses de IND diárias são de 50 a 200 mg/dia, conforme resposta e tolerabilidade do paciente. É indicada como antiinflamatório, analgésico e antipirético na artrite reumatóide, osteoartrite, artropatia do quadril, espondilite, gota, bursite, tendinite, sinovite, lombalgia e pós-operatórios. São comercializadas nas formas de cápsulas, supositórios, colírio, spray e injetável (BULÁRIO. www.bulas.med.br).

A IND existe em diversas formas cristalinas modificadas denominadas polimorfos. Os polimorfos são compostos cristalinos com a mesma estrutura

molecular, que têm um arranjo diferente das moléculas, apresentam a mesma composição química, podem ter diferentes temperaturas de fusão, densidade, solubilidade, estabilidade química e física, velocidade de dissolução e biodisponibilidade. O polimorfismo da IND tem sido muito investigado nos últimos anos. Foram descritas três formas polimórficas α (Forma I), β , e γ (Forma II), tendo posteriormente sido identificados outros polimorfos, a Forma III e IV entre outras, não havendo, contudo, consenso quanto à existência de todos os polimorfos descritos. Em relação aos polimorfos Forma I e II, há dados consistentes de PF, difração de raios-X e de infravermelho que confirmam a sua existência (VEIGA, et al., 2005).

Tabela 1: Propriedades térmicas de diferentes formas de IND avaliadas por DSC (adaptado: Bruno C. Hancock e Michael Parks-1999).

Forma	Temperatura (°C)	Entalpia (J/g)
γ -Cristal	162	102
α -Cristal	156	101
Amorfa	----	----

A Tabela 1, mostra as diferentes temperaturas de fusão das formas cristalinas da IND onde a forma α (Forma I) possui um PF de 156°C e a forma γ (Forma II) de 162°C (Hancock, C. e Parks, M., 1999).

Estudos realizados por (SHAN-YANG LIN, 1992) mostraram uma nova forma de cristais polimórficos de IND obtido por um precipitado a partir de uma solução aquosa de IND e β -ciclodextrina por titulação com uma solução aquosa 0,5 N HCl. O novo cristal polimórfico de IND exibiu picos endo e exotérmicos perto de 102,8 e 104,1°C, respectivamente, devido à transições de fase sem perda de peso, seguido

de mais dois picos endotérmicos em 151 e 158,9°C, devido à fusão. O DSC foi utilizado para analisar a correlação entre as mudanças estruturais com estiramento bandas C = O deste novo polimorfo e a sua resposta térmica. A nova forma de cristal continha alguns cristais de forma II (γ). Contudo a forma I (α) foi identificada com picos de fusão em 154°C e da forma II (γ) com pico em 160,7°C

2.1.1. Formas de liberação modificada contendo IND

Para drogas da classe II, de baixa solubilidade e elevada permeabilidade, a velocidade de dissolução da droga se torna determinante para a biodisponibilidade oral da droga. Houve numerosos esforços para melhorar a velocidade de dissolução da IND, incluindo: (a) redução da dimensão das partículas, para aumentar área, aumentando assim a velocidade de dissolução da droga; (b) solubilização em sistemas tensoativos; (c) formação de complexos hidrossolúveis; (d) uso de pró-drogas e derivações, tais como uma forte eletrólise de formas de sais que normalmente têm maior velocidade de dissolução; (e) manipulação do estado sólido da droga para melhorar sua dissolução, ou seja, diminuindo a cristalinidade da droga através da formação de soluções sólidas. (NOKHODCHI, et al., 2005)

CORRIGAN, et al., (1985) realizou estudos sobre as propriedades físico-químicas da IND obtidas a partir da secagem em “Spray-Dryer (SD)” da IND com polivinilpirrolidona. Foi confirmada a natureza amorfa da IND obtida por “Spray-Dryer” com testes de DSC e difração de raio-X. Na Figura 1 encontram-se os difratogramas de raio-X, onde é notada a diferença da IND de forma I (I) para as demais obtidas pelos processos de SD e seus adjuvantes.

Figura 1: Difração raio-X da IND. (I) - droga cristalina (forma I); (II) - droga spray-dried; (III) - droga spray-dried com 10% pvp e (IV) - droga spray-dried com 5% pvp e armazenadas por 2 meses. (CORRIGAN, O. I. et al., 1985)

A Figura 2 mostra o DSC com as alterações sofridas pela IND em seus picos de fusão. Na curva obtida pela amostra obtida por spray-dried (II) apareceram mais 2 picos endotérmicos e na spray-dried com 5% PVP (III) apareceram dois picos da IND.

Figura 2: DSC. (I)- IND forma I; (II) IND spray-dried e (III) IND spray-dried com 5% PVP. (CORRIGAN O. I. et al., 1985)

A difração de raios-X (RX) é uma técnica largamente utilizada na caracterização de estrutura de materiais. Representa um fenômeno de interação entre o feixe de raios-X incidente e os elétrons dos átomos componentes de um material, relacionado ao espalhamento coerente. A técnica consiste na incidência da radiação em uma amostra e na detecção dos fótons difratados, que constituem o feixe difratado. Em um material onde os átomos estejam arranjados periodicamente no espaço, característica das estruturas cristalinas, o fenômeno da difração de raios-X ocorre nas direções de espalhamento que satisfazem a Lei de Bragg (Equação 1). Admitindo que um feixe monocromático de determinado comprimento de onda (λ) incide sobre um cristal a um ângulo θ , chamado de ângulo de Bragg, tem-se:

$$n \lambda = 2 d \sin \theta \quad (1)$$

onde, θ corresponde ao ângulo medido entre o feixe incidente e determinados planos do cristal, “d” é a distância entre os planos de átomos e “n” a ordem de difração. Quando este feixe de elétrons choca-se com o material-alvo, os elétrons geralmente perdem velocidade por interações múltiplas com os elétrons do alvo, e a energia perdida se converte numa radiação X contínua, com um comprimento de onda mínimo. À medida que o potencial cresce, atinge-se um ponto em que a energia é suficiente para remover completamente o elétron planetário para fora do átomo do alvo. Então, outro elétron cai no seu lugar e emite-se um fóton de radiação X com um comprimento de onda dependente dos níveis de energia envolvidos, característico do elemento. (BRANDÃO, A. L. A., Revista Racine 91).

MAKIKO et al., (2004) estudaram a dispersão sólida de IND e crosopidona misturadas mecanicamente e concluíram que estas se interagem para produzir IND

em estado amorfo quando a concentração for menor ou igual a 40%. A solubilidade da IND foi aumentada quatro vezes. A dispersão sólida tem boa fluidez e comprimidos podem ser preparados por compressão direta. A dissolução da IND dos comprimidos foi semelhante à dissolução da dispersão sólida, uma vez que o crospovidona é um agente desintegrante, causando a quebra rápida dos comprimidos.

Outra metodologia de obtenção de dispersões sólidas é “spray-congealing”, (FINI, et al., 2002). O produto foi obtido pela dispersão sólida de sistemas contendo PEG de diferentes pesos moleculares e IND, na proporção 9:1, através do aquecimento, seguida pela atomização convencional e auxiliada por ultra-som. A aplicação de ultra-som durante a compactação atuou sobre a cristalização dos dois compostos, IND e PEG, causando um aumento na dissolução da IND.

Em 2005, o mesmo autor (FINI, et al., 2005) realizou testes de misturas físicas de IND (10%) com β -lactose (Ludpress®) e/ou α -lactose (Cellactose®) (87%), e 3% de lubrificantes, usando uma mistura de talco e estearato de magnésio 50% p/p para uma formulação e outra com PEG 4000. As misturas foram compactadas com a ajuda de ultra-som, obtendo comprimidos, que foram moídos e peneirados. Os grânulos assim obtidos foram analisados por microscopia óptica e DSC. Os autores notaram que a intensa cor amarela dos grânulos e da ausência do pico de IND nos termogramas sugerem importantes modificações do estado físico da IND. A droga, assim modificada parece ser espalhada sobre a superfície das partículas do excipiente como um filme fino, dando uma aparência brilhante. Os perfis de dissolução sugiram um aumento da liberação da IND a partir de sistemas tratados com ultra-som em alta energia, em comparação com uma compactação tradicional, enquanto nenhuma diferença pôde ser evidenciada entre os três excipientes. No

entanto, todos parecem adequadas para este processo de compressão direta auxiliada pelo ultra-som.

ZHU, et al., (2006) estudaram as propriedades físico-químicas e de liberação de drogas pouco solúveis em água, entre elas a IND, em dispersões sólidas por “hot-melt-extrusion”, utilizando os polímeros Eudragit RD100 e Eudragit R-L 100. Os resultados mostraram que a IND comportou-se estável térmica e quimicamente exibindo um efeito reologicamente, plástico, associado ao Eudragit R.

A caracterização físico-química das misturas de IND com polímeros e suas dispersões sólidas foram estudados por CHOKSHI et al., (2006). Foi utilizado a IND como droga modelo associada com Eudragit (EPO) polivinilpirrolidona/vinil acetato copolímero (PVP-PA), PVP-K30 e P188. Os autores demonstraram que o conhecimento das propriedades térmicas e reológicas das várias misturas de drogas/polímeros ajudaram a escolher as condições do processo de “hot-melt-extrusion”.

MARRETO (2006) também estudou a técnica de leito de jorro convencional para secagem de microcápsulas de caseína e pectina com a droga IND. Neste trabalho foi avaliada a influência da técnica sobre as características e o desempenho de liberação de microcápsulas contendo este fármaco. As microcápsulas foram preparadas por coacervação e posteriormente secas por leito de jorro e por “spray drying”. Após a secagem por leito de jorro, verificou-se uma redução na quantidade de IND recuperada a partir das microcápsulas. Não se observou segregação do fármaco durante a operação de secagem por leito de jorro, indicando que a reduzida recuperação do mesmo foi resultado de uma interação fármaco-polímero, a qual ocorre especificamente entre a caseína e a IND. A avaliação físico-química desses materiais indicou que a interação proposta possui natureza covalente e os estudos *in*

vivo da atividade antiinflamatória das microcápsulas contendo IND mostraram a irreversibilidade dessa ligação em ambiente biológico.

2.2. Dispersões Sólidas

O aumento da biodisponibilidade de fármacos pouco solúveis em água, administrados por via oral persiste como um grande desafio no desenvolvimento de medicamentos. A melhoria da solubilidade tem desempenhado um papel de fundamental importância no alcance deste objetivo, tornando esta área de desenvolvimento tecnológico cada vez mais desafiadora. (SERAJUDDIN, 1999).

As dispersões sólidas, formas farmacêuticas nas quais o fármaco está disperso em uma matriz biologicamente inócua com o objetivo de melhorar a sua biodisponibilidade, têm sido muito utilizadas para aumentar a solubilidade de fármacos pouco hidrofílicos. Elas são obtidas através de um processo tecnológico que consiste em dispersar um fármaco em um carreador ou matriz no estado sólido, seguido de uma fusão, a fim de melhorar a solubilidade, a estabilidade, aumentar a taxa de dissolução, modular a ação terapêutica e a permeabilidade do fármaco através das membranas absortivas (HABIB, 2001).

Fusão, dissolução e fusão seguida de dissolução são os métodos utilizados para obtenção do sistema disperso. As dispersões sólidas são preparadas basicamente por três métodos: método do solvente, método da fusão e método do solvente-fusão.

No método do solvente, ambos, fármaco e carreador, são solubilizados em solvente, misturados no mesmo recipiente e processa-se a evaporação do solvente, sempre sob agitação. Pulverização e tamisação são feitas a seguir. Métodos que

facilitem a evaporação do solvente e pulverizem o material podem ser utilizados como etapa subsequente da mistura, como é o caso da técnica de “spray drying”. Este método é ideal para fármacos com PF baixo ou que sejam termosensíveis. A principal desvantagem é o uso de solvente orgânico no processo, pois o torna mais oneroso e com problemas de remoção incompleta do solvente (LEUNER e DRESSMAN, 2000).

No método de fusão o fármaco e carreador são juntamente aquecidos até a fusão do carreador ou de ambos e então, sob agitação, são rapidamente resfriados. O sólido conseguido então é pulverizado e tamisado. Em alguns a mistura dos líquidos é feita à quente em um extrusor a fim de melhorar a eficiência e interação dos líquidos, que apresentam viscosidades diferentes. Este método só pode ser utilizado para carreadores que possuem PF baixo, o mesmo para fármacos. Ainda, a termoestabilidade do fármaco deve ser levada em conta. A principal vantagem deste método é a simplicidade e economia, além do fato de conseguir-se uma saturação de fármaco em relação ao carreador. Estes sistemas de supersaturação também são conseguidos pelo resfriamento rápido de sistemas que formam misturas eutéticas, como os utilizando uréia como carreador (LEUNER e DRESSMAN, 2000).

No método de solvente-fusão o fármaco é solubilizado em quantidade pequena de solvente orgânico que é adicionada ao carreador no estado fundido, e o solvente é então evaporado. A mistura é resfriada rapidamente, dispersando o fármaco no carreador.

As DS são classificadas de formas variadas baseadas em suas características físico-químicas, destacando-se as misturas eutéticas e as soluções sólidas, SS, que são subdivididas em contínua e descontínua, sendo mais comuns a última. (SETHIA e SQUILLANTE, 2003)

Uma mistura eutética simples é constituída por dois compostos que são totalmente miscíveis em estado líquido, mas apenas de forma muito limitada, no estado sólido (Figura 3). Quando esta mistura de A e B com composição E é resfriada, A e B se cristalizam simultaneamente,

As misturas eutéticas sólidas são geralmente preparadas por resfriamento rápido de um dos dois compostos, a fim de obter uma mistura física de cristais muito finos dos dois componentes. Quando a mistura de um fármaco ligeiramente solúvel em um carreador altamente solúvel em água, o carreador será rapidamente dissolvido no meio aquoso, liberando cristais pequenos e finos do fármaco. O aumento da área superficial da suspensão resultará em uma maior velocidade de dissolução e consequentemente em uma maior biodisponibilidade (LEUNER e DRESSMAN, 2000).

Figura 3: Diagrama das fases das misturas eutéticas. Adaptado (LEUNER e DRESSMAN, 2000).

Soluções sólidas são comparáveis às soluções líquidas, que consistem em apenas uma fase, independentemente do número de componentes. No caso de soluções sólidas, o tamanho das partículas da droga é reduzido a dimensões moleculares e a velocidade de dissolução é determinada pela velocidade de

dissolução do carreador. Então, dependendo da escolha do carreador, a velocidade de dissolução do fármaco pode ser aumentada em até várias ordens de grandeza (LEUNER e DRESSMAN, 2000).

Como 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 testes de dissolução, métodos termoanalíticos e espectroscópicos.

Devido à possibilidade de se “modelar” partículas através das técnicas de revestimento por solidificação de material fundido, RSMF, e granulação por solidificação de material fundido, GSMF, estas têm sido muito usadas para obtenção de dispersões sólidas particuladas. Kennedy e Niebergall (1998), Serajuddin (1999), Gupta et al. (2001, 2002) 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.

Estudos foram realizados com o revestimento de dispersões sólidas com uma película de ácido esteárico, obtido por tratamento de “spray-congealing” - técnica que consiste em utilizar equipamentos para produção de micropartículas de DS sob altas temperaturas seguidas por um resfriamento instantâneo na mesma linha de produção - e que pode se tornar um processo fundamental para a aplicação industrial de DS. Com este método são produzidas partículas em forma esférica, com excelentes propriedades tecnológicas de dureza, estabilidade e escoabilidade, adequadas para a fabricação da formulação final. As partículas sólidas da dispersão, protegidas por um revestimento com ácido esteárico, são estabilizadas contra a possível degradação causada pelo ambiente externo. Este processo também pode

ser sugerido como uma maneira de estabilizar fases amorfas que poderiam ser protegidas contra recristalização, mantendo as vantagens da amorfização obtidos com ambos os métodos de fusão e solvente para preparar dispersões sólidas (FINI, et al., 2008).

2.3. Granulação por solidificação de materiais fundidos

2.3.1. Granulados

Grânulos ou granulados são aglomerados de pó ou partículas finas na forma de pequenos grãos ou grânulos, de formas irregulares e com aspecto homogêneo. Os grânulos servem tanto como forma farmacêutica para ingestão oral, comercializados a granel como os antiácidos, quanto para pré-preparação para fazer comprimidos e cápsulas. Devido a pouca habilidade de escoamento e compactação de alguns pós, é utilizado realizar uma granulação antes da compressão do produto; assim escoam com maior facilidade na máquina de compressão e os comprimidos ficam melhor compactados (PRISTA E ALVES, 1968). Dependendo do uso pretendido, os grânulos variam de tamanho entre 0,2 e 4 mm. A granulação é o processo no qual se faz com que partículas pulveréas primárias se aglomerem de modo a formar entidades multiparticuladas maiores, chamadas grânulos (AULTON, 2005).

Para controlar a qualidade, garantir a eficiência desta forma farmacêutica, e do processo pelo qual ela foi realizada, são necessárias várias análises físico-químicas e/ou farmacotécnicas. Uma agravante avaliação do granulado é obrigatória quando este for utilizado na fabricação de comprimidos. Basicamente os

testes são: tamanho, forma, escoabilidade, umidade; porosidade; resistência; tempo de desagregação e dosagem do princípio ativo (PRISTA; ALVES, 1968 e ANSEL, et al., 2000)

2.3.2. Processos de Granulação

O processo de granulação por “hot-melt” é o processo que se utiliza dos agentes aglomerantes na sua forma fundida, dispensando o uso de solventes. Esta técnica só é aplicável a algumas substâncias que apresentam as características requeridas, como a resistência a altas temperaturas pois freqüentemente é necessário fazer o aquecimento a temperaturas maiores que 90°C.

O método de “granulação por hot-melt”, usando materiais fundidos ainda é pouco difundido na indústria farmacêutica e poucos trabalhos utilizando esta técnica foram publicados. As vantagens deste método se destacam no não uso de solventes mas se estende a outras como o processo pode ser realizado em uma só unidade, economizando custos, tempo e perdas de transferência de local de produção, evitando contaminações microbianas, possível hidrólise do fármaco, ao contrário dos métodos convencionais(AULTON, 2005). Segundo (PASSERINI, et al., 2006) esta técnica possui vantagens sobre a granulação úmida, pois, o material pode ser adicionado na forma fundida ao fármaco, ou pelo aquecimento de ambos os componentes ou ainda durante o processo de granulação agindo como aglutinante.

Como desvantagem inclui-se o uso de temperaturas elevadas, o que restringe a gama de materiais que podem ser aplicados neste processo. Dentre os materiais mais utilizados para esta finalidade até agora se encontram ceras como de

abelhas e carnaúba, monoestearato de glicerila, derivados de glicerídeos, e principalmente os polietilenoglicóis de vários pesos moleculares.

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 fluidos (PEGs 200, 300, 400 e 1000). Já os PEGs de alto peso molecular são sólidos (PEGs 4000, 6000), com exceção do PEG 1500, um semi-sólido (CRAIG, 1995).

Os PEGs 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. Os PEGs fluidos são solúveis em acetona, álcoois, benzeno, glicerina, e glicídios. 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).

O processo de granulação em leito fluidizado 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 fluido aglutinante tem comportamento não-newtoniano e/ou dissolve uma importante quantidade do pó a ser granulado (LEUENBERGER; LANZ, 2005). O mecanismo de crescimento de partículas podem ser variados, dependendo da razão entre tamanho das gotículas de atomização e tamanho das partículas. (ABBERGER; SEC e SCHAEFER, 2002).

A Figura 4 ilustra a formação de um grânulo ou um revestimento dependendo da razão de atomização com o tamanho das partículas. Ou seja, quanto menor a gotícula de atomização e maior a partícula do substrato, o leito tende ao revestimento da partícula. Por outro lado, quanto menor for o tamanho da partícula do substrato, e maior a gotícula de atomização, maior será a quantidade de aglomerado, formando um granulado.

Figura 4: Mecanismo de crescimento de partícula em leito fluidizado

Na década de 90 (JOZWIAKOWSKI e FRANZ, 1990), estudaram a caracterização do processo de revestimento por hot-melt em leito fluidizado para grânulos finos, descrevendo o efeito do revestimento pelo leito fluidizado nas propriedades físicas das partículas ($< 150 \mu\text{m}$) e as diferenças causadas pela variação nos parâmetros de revestimento. Utilizando como agente de revestimento um óleo de semente de algodão hidrogenado, concluíram que o sistema de leito fluidizado é eficiente para a produção de grânulos revestidos, abrindo assim um leque de opções para o funcionamento do equipamento.

(BARTHELEMY, et al., 1999), usou o Compritol 888 como agente de revestimento por “hot-melt” para formulações de drogas de liberação prolongada. Seu objetivo foi avaliar o revestimento de drogas com açúcar e grânulos de lactose

com Compritol 888. Utilizou-se a teofilina como uma película de brilho sobre as esferas (grânulos) através da técnica de spray, além disso, as condições de revestimento (temperatura, pressão do ar) foram analisadas para a produção de grânulos com liberação prolongada. Foram usadas concentrações de 2, 6 e 10% de Compritol 888 e em seguida foi feito teste de dissolução o qual comprovou que a concentração de 6% obteve o melhor perfil de liberação prolongada. Os autores concluíram que o revestimento obtido pelo “hot-melt” em leito fluidizado foi satisfatório no processo de grandes esferas ou grânulos. Ambas podem ser revestidas por esta técnica independentemente da diferença de densidade, porosidade e ondulações da camada de superfície de cada partícula.

No final da década de 90, (MARTIN, C. et. al., 1999) estudaram a influência do polietilenoglicol 4000 na forma polimórfica do diflunisal, utilizando o processo de dispersão sólida. Os resultados obtidos demonstraram que a caracterização da dispersão sólida obtida através da difração do pó por raios X, possui a vantagem de identificar métodos que podem detectar a droga e o ligante simultaneamente. A difração de raio x em amostras de diflunisal e PEG sugerem que esta união de polímero/droga desempenham importante papel na cristalização da droga. Via de regra, os cristais de diflunisal cristalizam-se em altas concentrações, de 2:1 droga/polímero, e na solidificação por dispersão sólida, entretanto, a forma polimórfica do diflunisal é, em maioria, obtida em camadas do polímero 1:1 e 2:3.

MURAKAMI, H. *et al.* (2001), estudaram a correlação entre a densidade e a compactabilidade (dureza) de grânulos preparados por vários métodos de granulação; entre eles 3 métodos de granulação por fusão a quente (“hot-melt granulation”) foram utilizados: 1) “Melt High-speed Mixer Granulation (MMG)” (Granulação por fusão em misturador de alta velocidade); 2) “Fluidized Hot Melt

Granulation (FHMG)” (Granulação por fusão em leito fluidizado) e 3) “Tumbling Fluidized Hot Melt Granulation (TFHMG)” (Granulação em leito fluidizado rotativo por fusão à quente). Foi utilizada como matéria-prima a lactose e como agente aglutinante o polietilenoglicol 6000 (PEG 6000), os autores concluíram que quanto maior a densidade do grânulo menor será a dureza (resistência à tração).

A ligação do hidrogênio com absorventes durante a armazenagem induzindo a dissolução da droga em grânulos (dispersão sólida) foi estudada por (GUPTA, et. al., 2002), que concluíram que várias drogas de baixa solubilidade tiveram suas solubilidades melhoradas com o surgimento de ligações de hidrogênio em dispersões sólidas.

A granulação por leito fluidizado foi estudada por (KIDOKORO et al., 2002), que avaliaram a aplicação de materiais por fusão em leito fluidizado (FHMG) visando a pré-preparação de grânulos para compressão. As propriedades dos grânulos e comprimidos preparados pela técnica do FHMG foram investigadas utilizando como agentes aglutinantes PEG 6.000; PEG 20.000 e monoestearato de glicerila (MEG), e comparando com grânulos obtidos pelo método convencional de granulação a úmido. Na preparação do grânulo pelo FHMG a concentração do agente aglutinante foi de 10% p/p, e a taxa de crescimento dos grânulos foi afetada pela temperatura de fusão e a viscosidade do agente aglutinante. Após a compressão foram avaliadas: a dureza e a desintegração dos comprimidos. Não houve diferença significativa na dureza e desintegração em comparação com os obtidos pelo método convencional (via úmida), que desintegram um pouco mais rápido. Os autores concluíram que o FHMG é um método útil para preparar grânulos para compressão sem necessidade de qualquer solvente.

LIN e DANG (2003) utilizaram o “hot-melt” para produzir micropartículas com quitosana e gelatina, comparando as performances das micropartículas e suas propriedades depois da microencapsulação da droga IND, evidenciando que a droga modelo pode ser protegida em ambas as formulações.

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. O polietilenoglicol (PEG) 6000 foi usado como agente aglutinante e partículas de lactose como substrato, sendo a mistura de ambos os pós adicionada ao leito para ser realizada a granulação. Os autores avaliaram a influência do tempo de granulação e da quantidade de agente aglutinante sobre as propriedades dos grânulos obtidos (tamanho, distribuição granulométrica, porosidade e propriedades mecânicas). Os autores concluíram que a quantidade de agente aglutinante influenciou o mecanismo de crescimento das partículas durante a granulação.

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 (FHMG) observando que houve formação de pó fino durante a etapa de solidificação. A rápida cristalização do PEG 6000 durante a granulação gerou rachaduras no núcleo, o que fez com que as partículas do pó a ser granulado fossem liberadas. Os resultados ainda indicaram que o PEG 6000 possui 2 mecanismos de cristalização diferentes: o bi-dimensional e o tri-dimensional, isto indica que o tempo de cristalização isotérmico (ICT) curto pode afetar na distribuição do tamanho e uniformidade do grânulo.

2.4. Leito Fluidizado e de Jorro

A literatura da área farmacêutica há muito relata o uso de um processo de granulação, revestimento ou drageificação por suspensão no ar (PRISTA e FRANZ *et. al.*, 1968) em uma variante de leito fluidizado, onde o pó ou os comprimidos eram suspensos por ar em um cilindro cônico e na queda recebia um jato (atomizado) do líquido de umedecimento e revestimento.

Como operações unitárias, os leitos fluidizados podem realizar secagem, mistura, granulação, revestimento, aquecimento e resfriamento, reações químicas entre fases distintas, filtração e outras (KUNII e LEVESPIEL, 1991). Todos estes processos tiram proveito das excelentes capacidades de mistura do leito fluidizado, por isto, ele é muito utilizado na indústrias farmacêutica, química e alimentícia, principalmente na secagem de materiais.

Existem diversas variantes de leitos fluidizados, porém, em todas as operações de revestimento e granulação estes funcionam com o mesmo princípio de suspensão da fase sólida por ar, injeção da fase líquida sobre o substrato e secagem da mesma, diferindo um processo do outro em detalhes como por exemplo o uso de solventes na fase líquida e/ou por fusão.

Segundo (FREITAS, 1996), a fluidodinâmica é outro fator importante para a caracterização do leito, as características fluidodinâmicas são importantes para o projeto de um equipamento e para um melhor conhecimento de seus mecanismos. Estas características fluidodinâmicas são influenciadas por diversos fatores geométricos e físicos do sistema. Estas características são as seguintes:

Velocidade de mínima fluidização, ou jorro (V_{mf} ; V_{mj}): Menor velocidade superficial do gás na qual a fluidização ou jorro existe. Ela representa a transição entre os estados de repouso e fluidizado, neste ponto a força de arraste do gás é contrabalanceada com o peso das partículas, fazendo com que as mesmas se

afastem, aumentando a porosidade do leito. No caso do jorro é a velocidade do ar suficiente para formar a fonte característica deste tipo de leito.

Perda de carga em função da vazão: É o comportamento do sistema representado pela curva da perda de carga total no leito em função da vazão do fluido.

Perda de carga máxima: É a perda de carga que ocorre instante antes do jorro se estabelecer. No caso da fluidização, não existe um pico de perda de carga, sendo este fenômeno utilizado para diferenciar um leito de jorro de um leito fluidizado através da curva característica.

Altura máxima do jorro estável: É a altura do leito a partir da qual o jorro fica instável. Esta importante informação fluidodinâmica tem sido objeto de vários estudos, provavelmente devido a este parâmetro nos permitir uma estimativa da quantidade de material que pode ser processada no equipamento. Novamente esta é uma diferença entre leito de jorro e fluidizado, pois virtualmente não há uma altura máxima de leito fluidizado. Neste caso, há uma limitação de quantidade de substrato no leito devido a um aumento da perda de carga com a altura.

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 à 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 (BORINI, G. B., 2007). Exemplos de diferentes tipos de regimes de escoamento fluido-partícula são mostrados na Figura 5.

O fenômeno da fluidização pode ser compreendido usando-se a teoria de duas fases de fluidização (BORINI, G. B., 2007; KUNII e LEVENSPIEL, 1991), sendo descrito a seguir:

1 - Se um gás escoa através de um leito de partículas finas a uma baixa vazão de fluxo, o fluido percolará através dos espaços vazios entre as partículas estacionárias. Cada partícula está em contato com seu vizinho mais próximo e o leito está fixo (Figura 5a);

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 (V_{mf}) e o leito encontra-se expandido (Figura 5b);

3 - Conforme a velocidade do gás aumenta acima da V_{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 system") e uma fase leve ("lean-phase system") 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 5c). 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;

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 5: 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 BORINI, G. B., 2007).

O leito de jorro (Figura 5 (e)) é um tanto quanto distinto, estabelecido em leito de partículas com a injeção de ar através de um único ponto, um orifício alocado na parte inferior do aparelho que tem uma forma de “cone”, em direção ao corpo do leito, chocando-se contra as partículas. Após a penetração axial do ar, as partículas são projetadas para uma fase dispersa formando uma fonte na qual as partículas desaceleram e caem contracorrente ao ar, lateralmente à região central até a região anular. A base do leito é cônica, auxiliando na formação do jorro, que possui então 3 regiões distintas (CORDEIRO, D. S., 2000):

- a- Região Central (canal preferencial): onde ocorre o transporte pneumático das partículas devido à grande velocidade do ar;
- b- Região de Jorro (fonte): região acima do leito onde as partículas suspensas da região central movimentam-se em regime desacelerado, como em uma fonte, caindo na região anular;
- c- Região Anular (deslizante): nesta região as partículas caem da região de jorro e deslizam em direção à base cônica do leito até chegar ao turbilhão de ar, operando como um leito deslizante.

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 gás-sólido 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 e FREITAS, 2005).

O leito de jorro é reconhecido como uma alternativa ao leito fluidizado, especialmente para revestimento de partículas maiores que 1 mm.

As partículas são classificadas de quatro maneiras, segundo seu tamanho (KUNII, e LEVENSPIEL, 1991) e serão descritas a seguir de forma a estabelecer suas características do tamanho menor para o maior.

GRUPO C - partículas coesivas ou muito finas. Nestes uma fluidização normal é difícil de obter, pois as forças interpartículas 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 ($< \sim 1400 \text{ kg/m}^3$). 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 serie de tamises) e densidade aparente entre 1400 e 4000 kg/m^3 . Estes sólidos fluidizam bem apresentando um borbulhamento vigoroso e bolhas que crescem largas;

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

Estas classificações dos sólidos são muito utilizadas atualmente, sendo chamados simplesmente de sólidos Geldart A, sólidos Geldart B, sólidos Geldart C e sólidos Geldart D. A Figura 6 ilustra esta classificação.

Figura 6: Classificação das partículas de Geldart. A e B - partículas aeráveis. C – partículas coesivas. D – densas e jorráveis.

A intensa mistura, que ocorre tanto no leito de jorro quanto no fluidizado, produz um alto grau de contato entre o agente aglutinante atomizado e o substrato (partículas suspensas), altas taxas de circulação de sólidos e incorporação do agente aglutinante-substrato são obtidas. Basicamente o leito fluidizado funciona com uma sucessão de um processo de umedecimento seguido por outro de secagem.

Os fenômenos de troca de calor são importantes nas operações de granulação e revestimento em leitos. As transferências térmicas ocorrem entre o ar de atomização/agente aglutinante, agente aglutinante/substrato/ar de jorro, temperatura interna/parede do leito. Para estabelecer um controle destas temperaturas são acoplados aparelhos controladores de temperatura ao leito fluidizado. (FREITAS, L.A.P., 1996).

Como vantagens da granulação por “hot-melt” em leito fluidizado podem ser destacadas:

- Menor quantidade de adjuvantes na formulação gerando uma economia de matéria prima;
- Menor número de passos no processo;

-Manipulação do material simplificada, pois é otimizado o tempo para enchimento, esvaziamento, limpeza e utilização dos equipamentos e ainda todos eles se localizam em uma só unidade, podendo economizar custos (AULTON, 2005);

-A possibilidade de uso de matérias-primas nacionais e de baixo custo;

Como desvantagem, os equipamentos requerem investimentos iniciais maiores, há a dificuldade de operação dos equipamentos em altas temperaturas, além da necessidade de otimização dos parâmetros do processo. Além do desenvolvimento inicial em escala laboratorial, há também a transferência de escala para a produção industrial. O processo de desenvolvimento em granuladores de leito fluidizado é longo e específico para cada produto, o que constitui um problema para a indústria farmacêutica (AULTON, 2005).

Para o processo em leito fluidizado são necessários cuidados específicos em cada parâmetro, do equipamento, do processo e do produto. Os principais são:

Parâmetros do equipamento: distribuição do ar pelo corpo do leito, forma geométrica do corpo do leito, altura do atomizador, operação sob pressão positiva ou negativa e transferência de escala.

Parâmetros do processo: carga do leito, temperatura do ar de fluidização, umidade do ar de fluidização, razão do fluxo de ar de fluidização e a atomização que deve ser levada em conta variáveis como: tipo de bico atomizador, ângulo de aspersão, regime de aspersão, fluxo do líquido de atomização, volume do ar de atomização, pressão do ar de atomização e tamanho das gotículas.

Parâmetros do produto: tipo de agente aglutinante, quantidade de aglutinante, solvente do agente aglutinante, temperatura da solução de granulação e a característica do substrato, sua fluidização e hidrofobicidade.

2.5. Validação de Método Analítico

A validação deve garantir, através de estudos experimentais, que o método atenda às exigências das aplicações analíticas, assegurando a confiabilidade dos resultados. Para tanto, deve apresentar precisão, exatidão, linearidade, sensibilidade, especificidade, reprodutibilidade e estabilidade adequados à análise. Desse modo, é importante ressaltar que todos os equipamentos e materiais devem apresentar-se devidamente calibrados e os analistas devem ser qualificados e adequadamente treinados (Resolução - RE nº 475, de 19 de março de 2002).

2.5.1 - Linearidade

A linearidade corresponde à capacidade do método em promover resultados diretamente proporcionais à concentração da substância em exame, dentro da faixa de aplicação (RIBANI et. al., 2004).

2.5.2 - Recuperação

A recuperação é definida como a proporção da quantidade da substância de interesse, presente ou adicionada na amostra, que é extraída e passível de ser quantificada (RIBANI et al, 2004).

2.5.3 - Precisão

Precisão é a habilidade do método em reproduzir o mesmo resultado, não necessariamente correto, sempre que o procedimento é executado. A avaliação da precisão é dividida em três etapas: Repetibilidade (mede o grau de variação de uma série de replicatas de injeção num curto espaço de tempo, também denominada precisão intradia), precisão intermediária (expressa o grau de variação dentro do laboratório em diferentes dias de análise, também chamado de precisão interensaio) e reprodutibilidade (mede a precisão do método realizado em outros laboratórios) (RIBANI et al. 2004). Para inúmeros propósitos, a repetibilidade é o critério que interessa em um método analítico oficial (USP, 1999).

A precisão é o grau de concordância entre os resultados de cada teste quando aplicado repetidamente a várias amostragens de uma mesma amostra.

2.5.4 - Exatidão

Exatidão representa o grau de concordância do valor encontrado no ensaio e o valor de referência aceito como verdadeiro (RIBANI et al. 2004).

2.5.5 - Sensibilidade

Sensibilidade é a habilidade do método em distinguir, com confiança, duas concentrações próximas. Esta avaliação compreende a determinação dos limites de quantificação e detecção. Limite de quantificação é a menor concentração do composto que pode ser medido com precisão e limite de detecção é a menor concentração do composto que ainda pode ser detectada, mas não necessariamente quantificada (RIBANI et al., 2004).

2.5.6. Seletividade/Especificidade

Nos estudos de especificidade de métodos para determinação do teor do fármaco, procede-se analisando a solução padrão do mesmo, em presença de quantidades conhecidas de possíveis interferentes (impurezas/excipientes/produtos de degradação), demonstrando-se que os resultados não são afetados pela presença de tais componentes. Para tanto, comparam-se os resultados com aqueles obtidos a partir do ensaio de soluções semelhantes isentas do fármaco. Para testes de determinação de impurezas deve-se demonstrar, também, a separação individual dos interferentes relevantes (Resolução - RE nº 475, de 19 de março de 2002).

3. OBJETIVOS

O objetivo principal deste trabalho é o desenvolvimento e estudo da técnica da granulação por solidificação de material fundido em leito fluidizado, usando como agente aglutinante a IND na forma de dispersão com o polímero polietilenoglicol 4000.

Como objetivos específicos temos:

- * caracterização do leito de substrato (lactose “spray-dried”), avaliando suas capacidades e fluidodinâmica;

- * avaliação e investigação das possíveis interações agente aglutinante (PEG) com o fármaco (IND), nas formas de dispersão sólida e mistura física, comparando a funcionalidade do polímero no aumento da solubilidade do fármaco;

- * estudar o processo de granulação por solidificação de material fundido em equipamento tipo leito fluidizado através da investigação sistemática de seus fatores mais importantes como: vazão do ar de atomização, vazão do agente aglutinante para atomização e quantidade total de aglutinante;

- * obter granulado pela técnica de granulação por solidificação de material fundido em equipamento tipo leito fluidizado, utilizando como fármaco modelo a IND, e como polímero hidrossolúvel, o polietilenoglicol 4000;

- * caracterizar granulométrica e morfológicamente os grânulos obtidos;

- * traçar o perfil de dissolução de cápsulas contendo os granulados obtidos.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

O fluxograma abaixo ilustra os passos do desenvolvimento deste trabalho

Figura 7: Fluxograma ilustrativo do desenvolvimento do trabalho

4.1 Materiais e Equipamentos

- balanças analítica e semi-analítica Ohaus Explorer;
- espectrofotômetro (Camspec M330, UK);
- placa aquecedora com agitador magnético (Fisatom);
- estufa com controle de temperatura e agitadores magnéticos (Marte);
- leito fluidizado (LFI/DCF/FCFRP/USP);
- dissolutor (NOVA ÉTICA mod. NE299/6);
- desintegrador (NOVA ÉTICA);
- lactose DCL 11 (Selectchemie-Brasil);
- indometacina (Henrifarma);
- polietilenoglicol 4000 (VTECH).

4.1.1 Equipamento: Leito Fluidizado

O leito fluidizado utilizado é pertencente ao Laboratório de Física Industrial da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo, Campus de Ribeirão Preto e foi desenvolvido no próprio laboratório. Na Figura 8 pode ser visualizado o desenho esquemático do equipamento e seus periféricos. A câmara ou coluna de fluidização possui geometria cilindro-cônica com base de ângulo interno de 60°, diâmetro da entrada de ar de 9,5 cm com malha 400 mesh em aço inoxidável, corpo cilíndrico de 30 cm na base e altura de 100 cm até a parte superior, com diâmetro de 35 cm nesta. No topo do leito há um sistema de filtros manga para reter finos (0,5 micra). O equipamento é todo construído em aço inoxidável com acabamento sanitário, com aberturas para conexão de aparatos de medição de

vazão, temperatura, pressão e uma escotilha para visualização interna, (ver Figura 9).

Para seu funcionamento, o aparato do leito fluidizado requer acessórios e controladores, ao quais fazem parte da montagem existente no Laboratório de Física Industrial (Figuras 8 e 9) e que são detalhados a seguir:

4.1.1.1 Sistemas de Ar de Fluidização

Compressor de ar (soprador) tipo radial, de 2 CV (IBRAM, CV-4), localizado fora do laboratório, com controle de vazão tipo variador de frequência digital (CFW08, Weg, Brasil), previamente calibrado com um anemômetro de turbina (MDA 11, Minipa) responsável pela injeção de ar de fluidização na parte inferior da câmara. A temperatura de entrada do ar no leito foi medida por um sensor tipo PT100 e controlada por um controlador digital tipo PID (HW2000, Coel Ltda), acoplado a uma resistência elétrica em aço inoxidável (3.500W, 220V, Coller Ltda). A temperatura e umidade do ar de fluidização foram medidas na entrada e saída através de um termohigrômetro (MTH1380, Minipa, Brasil).

4.1.1.2 Sistemas de Aquecimento e Atomização

Um banho termostático, responsável por fundir e manter a temperatura da DS, e seu próprio óleo é utilizado para manter a temperatura do sistema de atomização, acoplados a duas bombas peristálticas: uma de sucção de óleo (mineral), que circula pelo sistema do bico atomizador e banho-maria, em circuito fechado, através de mangueiras de silicone. Para bombear a DS foi utilizada uma

bomba peristáltica LM PP 0.5 com vazão ajustável e cabeça aquecida por uma coleira elétrica. Na mangueira foi acoplada uma fita aquecedora (Fisatom, Ltda) e um sensor tipo PT 100, conectados a um controlador digital LIGA/DESLIGA (HW 500, Coel Ltda). Esta montagem tinha sua temperatura toda controlada, desde a saída do banho-maria até chegar ao bico atomizador, com a finalidade de evitar solidificação da DS.

Figura 8: Desenho esquemático do leito fluidizado e seus periféricos

O sistema da atomização (bico atomizador) acoplável ao topo da câmara, verticalmente, possui um diâmetro de 1 mm e é do tipo duplo fluido onde recebe ligações, através de entradas distintas de ar comprimido, DS, entrada e saída do óleo de aquecimento do sistema. A vazão do ar comprimido para o bico atomizador

era controlada por um rotâmetro (0-50 L/min, Dwyer, USA) e a pressão ajustada por uma válvula reguladora (0-6 kgf/cm², Arc-dal Ltda).

Figura 9: Foto do corpo do leito e sistema de filtros.

4.1.1.3 Sistemas do Filtro de Manga e Purgador de Ar

Conforme Figura 9 o leito possui um sistema de filtros para reter pós finos, confeccionado em tecido poliéster (0,5 micra). A tampa superior do leito possui altura de 15 cm e diâmetro de 35 cm e acopla-se ao corpo do leito de forma a acomodar o filtro de manga. O sistema purgador de ar do filtro de manga é responsável pela injeção de ar sob pressão com função de limpeza periódica de pós finos retidos no filtro, assim deslocando-os para a fluidização novamente. O sistema é constituído

por 2 válvulas: uma válvula globo de 1½” com ação por solenóide que se abre quando energizada, para permitir a entrada de ar comprimido. E uma válvula borboleta de 2”, com atuador pneumático que se fecha quando energizada, impedindo assim, a saída de ar de dentro do leito. Este sistema quando energizado causa um contra-fluxo de ar necessário para a limpeza do filtro e devolução do pó ao processo. Os tempos de abertura (energizado) e fechamento (desenergizado) do contra-fluxo são ajustados e controlados por um temporizador cíclico analógico (Teste, Brasil).

4.2 Métodos

4.2.1 Preparação e Caracterização de Dispersões Sólidas e Misturas Físicas de PEG 4000 com Indometacina

4.2.1.1 Preparação de Dispersão Sólida

Para a dispersão sólida foram usadas 4 proporções p/p de IND/PEG (indometacina/polietilenoglicol 4000): 1:1 (50%), 2:1 (66,66%), 1:2 (33,33%) e 1:5 (16,6%). Depois de pesadas as quantidades de cada componente para se obter um peso final de 30 g, a cera foi aquecida em placa aquecedora até 80°C por 5 min. Foi incorporada a IND e mantido à temperatura de 80°C por mais 5 min sob agitação manual com bastão de vidro, até resfriamento parcial.

A placa com a DS pré-resfriada (em torno de 45°C) foi levada ao congelador por 30 min. As DS foram trituradas com ajuda de um multiprocessador de facas

(Arno) e calibradas com auxílio de tamizes entre 355 e 710 μm . O processo descrito acima foi utilizado para preparação de todas as DS nas suas diferentes proporções.

4.2.1.2 Preparação da Mistura Física

Foram preparadas três proporções IND/PEG para peso final de 30 g conforme descrito no item anterior. O PEG 4000 foi triturado em multiprocessador de facas (Arno) e calibrado em tamizes entre 200 e 355 μm . As massas devidas de IND e PEG foram misturadas em tubos plásticos com tampa e capacidade volumétrica de 45 mL, com movimentos manuais que simulam um misturador, movimentando-se sobre o eixo central, horizontal e verticalmente por 2 minutos.

4.2.1.3 Validação de Método Analítico e Curva de calibração da IND

4.2.1.3.1 Seletividade/especificidade

Amostras concentradas dos componentes da granulação, o PEG 4000 e a lactose SD foram obtidas em vários meios, HCl, tampão fosfato pH 7.2, água, água/metanol 50% v/v e metanol P.A. As amostras foram preparadas em triplicatas e lidas em espectrofotômetro Camspec M330 à 318nm.

4.2.1.3.2 Linearidade e curva de calibração

A linearidade foi avaliada em triplicata para cada concentração através da construção de uma curva de calibração, com valores expressos em $\mu\text{g/mL}$, a partir

de uma solução estoque de concentração 2mg/mL do padrão de IND em 10 concentrações de 120 µg/mL a 2,5 µg/mL, em solução de methanol PA/água destilada 50% v/v. As amostras com essas concentrações foram lidas em triplicata no espectrofotômetro (Camspec M330, UK) no comprimento de onda de 318nm.

A faixa linear foi calculada através das respostas relativas, ou seja, dados do sinal do detector divididos pelas respectivas concentrações. Um gráfico foi construído com as respostas relativas no eixo das ordenadas e as concentrações correspondentes em escala logarítmica no eixo da abscissa. Foram desenhadas outras linhas paralelas no gráfico, para 95% e 105% da linha da faixa linear (RIBANI et al., 2004).

A partir dos resultados encontrados foi construída a curva analítica, dentro da faixa linear, relacionando as alturas dos picos (eixo das abscissas) contra suas respectivas concentrações (eixo das ordenadas). A análise estatística dos dados foi obtida pelo método de regressão linear por mínimos quadrados e expressa pela equação de primeira ordem $y = ax + b$, no qual, (a) corresponde ao coeficiente angular, dado pela inclinação da reta, e (b) corresponde ao coeficiente linear, dado pelo ponto de interseção da reta com o eixo das ordenadas. O coeficiente de correlação, r^2 , também foi calculado. Uma nova curva de calibração foi feita a cada dia de análise, utilizando cinco concentrações, em triplicata, dentro da faixa linear e compreendendo 50% a 150% do valor esperado (RIBANI et al., 2004; Resolução-RE nº 475, Anvisa, 2002).

4.2.1.3.3 – Precisão e Exatidão

Para a avaliação da precisão foram realizadas nove determinações para cada concentração estudada, ou seja, 9 determinações (3 triplicatas) de cada para a

concentração menor (4µg/mL) e 9 determinações para a concentração maior (30µg/mL). O cálculo da precisão normalmente é expresso em função do coeficiente de variação ou estimativa do desvio padrão relativo (CV %) (Resolução-RE nº 475, Anvisa, 2002).

A precisão é dada pela equação 2:

$$CV(\%) = \frac{S}{\bar{X}} \times 100 \quad (2)$$

No qual, CV % corresponde ao coeficiente de variação; S é a estimativa do desvio padrão e $\bar{X}$ é a média das medidas em replicata para cada concentração.

O cálculo da exatidão é expresso pela equação 3 (RIBANI et al., 2004; Resolução-RE nº 475, Anvisa, 2002).

$$Exatidão = \frac{[\text{media exp}]}{[\text{teórica}]} \times 100 \quad (3)$$

4.2.1.3.4 – Limite de Quantificação e Limite de Detecção

Para o cálculo de detecção foram preparadas três curvas analíticas com concentrações próximas ao limite de detecção (0,5 µg/mL a 5 µg/mL) e para o cálculo do limite de quantificação foram realizadas três curvas analíticas com concentrações próximas ao limite de quantificação (4µg/mL a 16µg/mL). Calcula-se a equação da reta através da regressão linear dos mínimos quadrados (RIBANI et al., 2004).

O limite de detecção é dado pela equação 4:

$$LD = \frac{DP \times 3,3}{ic} \quad (4)$$

O limite de quantificação é dado pela equação 5:

$$LQ = \frac{DP \times 10}{ic} \quad (5)$$

No qual, DP é a estimativa do desvio padrão do intercepto com o eixo y de várias curvas e ic é a inclinação da curva de analítica (Resolução-RE nº 475, Anvisa, 2002).

A curva de calibração foi obtida solubilizando a IND em metanol PA, obtendo uma solução estoque 2 mg/mL e depois diluídas nas concentrações de 2, 10, 20, 30, 40 e 50 µg/mL com methanol PA/água destilada 50% v/v. As amostras com essas concentrações foram lidas em triplicata no espectrofotômetro (Camspec M330, UK) no comprimento de onda de 318nm. Os dados foram colocados em planilha do MS-Excel, onde foi preparado o gráfico e obtida a equação da reta e o seu coeficiente de correlação R^2 . Para dias alternados eram realizadas novas curvas de calibração para minimizar erros do equipamento.

4.2.1.4 Dissolução

Foi realizada uma análise de dissolução para avaliação inicial nas proporções de 1:1 e 1:5 (IND/PEG) na forma de dispersão sólida. Foi utilizado um dissolutor (Nova Ética modelo 299/6) para o ensaio de dissolução das micropartículas obtidas e também do fármaco sem adjuvantes para comparação. O

meio utilizado foi o HCl 0,1N, adicionado nas cubas com volume de 700mL e a quantidade de cada amostra foi calculada para se obter 300mg de IND em cada cuba. Os ensaios foram realizados em triplicada, utilizando o aparato II - no sistema de pás - da Farmacopéia Brasileira (1996), e submetidos à velocidade de rotação de 75 rpm a 37°C, em solução HCl 0,1N durante 120 min. Foram coletadas amostras nos tempos: 15, 30, 45, 60, 90 e 120 min e lidos em espectrofotômetro no comprimento de onda de 318nm.

4.2.1.5 Determinação da solubilidade da IND

Para a solubilidade da IND foram utilizados 2 meios, água e tampão fosfato pH 7.2. Para realização do teste de solubilidade em água foram utilizadas as amostras de IND pura, dispersões sólidas DS1 (1:1 IND/PEG), DS2 (2:1 IND/PEG, DS3 (1:2 IND/PEG), e das misturas física MF1 (1:1 IND/PEG), MF2 (2:1 IND/PEG, MF3 (1:2 IND/PEG), (conforme item 4.2.1.1 e 4.2.1.2) em duplicata. As amostras foram pesadas conforme suas proporções para se obter uma concentração equivalente de 10mg/mL de IND em cada solução. As amostras foram colocadas em balões de 50 mL com um pouco de água destilada e completados os volumes. Os balões foram colocados em estufa de controle de temperatura e agitação magnética, onde a temperatura foi de 37°C e velocidade de agitação número 3, por um tempo de 48hrs. Após as 48hrs as amostras foram retiradas e filtradas em filtro Milipore® 0,45µm e lidas no espectrofotômetro á 318nm. Caso necessário, as amostras eram diluídas para cair na faixa correspondente à curva de calibração.

Para a solubilidade em meio tampão fosfato potássico monobásico pH 7,2, o meio foi obtido conforme a Farmacopéia Americana (USP 29), “para 200 mL de

tampão fosfato pH 7,2, usar 50 mL de fosfato potássico monobásico 0,2M e adicionar NaOH 0,2M até pH 7,2 e completar volume com água destilada”. As amostras foram pesadas para se obter uma concentração de 10mg/mL de IND e adicionadas em balões de 50 mL completados os volumes até menisco. Os balões foram colocados em estufa de controle de temperatura e agitação magnética, onde a temperatura foi de 37°C e velocidade de agitação número 3, por um tempo de 48hrs. Após as 48hrs as amostras foram retiradas e filtradas em filtro Millipore® 0,45µm e lidas no espectrofotômetro á 318nm. Caso necessário, as amostras eram diluídas para cair na faixa correspondente à curva de calibração.

4.2.1.6 Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC).

Técnica na qual se mede a diferença de energia fornecida à substância e a um material referência, em função da temperatura enquanto a substância e o material são submetidos a uma programação controlada de temperatura. Foi utilizado o aparelho Shimadzu DSC-50, com a razão de aquecimento de 10°C/min na faixa de aquecimento de 0° a 300°, realizado sob a atmosfera de nitrogênio com vazão de 50 mL/min, Foram pesados aproximadamente 4,5 mg de amostra, colocada no cadinho de alumina que foi lacrado e submetido à análise no aparelho.

4.2.1.7 Espectroscopia no Infravermelho (IV)

Os espectros na região do infravermelho foram obtidos em Aparelho FT IR NICOLET PROTEGE 460. As amostras foram misturadas com brometo de potássio (KBr) em um gral e prensados , em seguida submetidas a análise, com comprimento de onda 4000 a 500 cm⁻¹.

4.2.1.8 Difração de Raio-X (XPDR)

Os ensaios de difração das amostras de MF, DS, IND e Lactose SD foram realizados utilizando um difratômetro de raios-x modelo D5005 Bruker-Siemens, equipado com uma fonte selada de cobre de 2,2 kW. As análises foram executadas em varredura de ângulo entre 2 e 50 graus variando 0,02 graus/segundo e potência de 1200W (40kV e 30mA).

4.2.2 Fluidodinâmica

A avaliação da fluidodinâmica do leito foi realizada variando-se, para uma determinada carga de substrato, a vazão de entrada de ar no leito entre 0,15 e 1,5 m³/min, e medindo-se a perda de carga correspondente com a ajuda de um manômetro em “U” contendo água. Foram utilizadas cargas de 250, 500, 750 e 1000g de substrato (lactose “spray-dried”) e determinadas as perdas de carga (queda de pressão) correspondente a cada vazão de ar, produzindo assim a sua curva característica.

4.2.3 Obtenção do Granulado por Solidificação de Material Fundido

4.2.3.1 Planejamento Fatorial

Para a realização dos ensaios no leito fluidizado, foi aplicado um planejamento fatorial Box-Behnken (BOX; HUNTER E HUNTER, 1978), onde cada fator foi estudado em três níveis +1, 0 e -1, e três variáveis X₁, X₂ e X₃, num total de

13 ensaios com mais 2 repetições no ponto central. A matriz de planejamento está mostrada na Tabela 2. Sendo X_1 a vazão do ar de atomização (VAT); X_2 a vazão de DS (VDS) e X_3 a quantidade total de DS aplicada sobre o substrato (QDS).

Os valores reais (não codificados) destes três fatores variáveis nos experimentos são mostrados na Tabela 3.

Tabela 2: Planejamento Box-Behnken.

Experimento	Variáveis		
	X_1	X_2	X_3
1	-1	-1	0
2	1	-1	0
3	-1	1	0
4	1	1	0
5	-1	0	-1
6	1	0	-1
7	-1	0	1
8	1	0	1
9	0	-1	-1
10	0	1	-1
11	0	-1	1
12	0	1	1
13	0	0	0
14	0	0	0
15	0	0	0

Tabela 3: Valores não-codificados dos fatores do planejamento Box-Behnken.

Experimento	VAT (L/min)	VDS (mL/min)	QDS (g)
1	25	3,7	136
2	45	3,7	136
3	25	11,0	136
4	45	11,0	136
5	25	7,3	102
6	45	7,3	102
7	25	7,3	170
8	45	7,3	170
9	35	3,7	102
10	35	11,0	102
11	35	3,7	170
12	35	11,0	170
13	35	7,3	136
14	35	7,3	136
15	35	7,3	136

* Pesagem componentes da DS, com 25% de IND.

170g = 127,5g de PEG e 42,5g de IND

136g = 102g de PEG e 34g de IND

102g = 76,5g de PEG e 25,5g de IND

Valores Fixados

-Pressão ar atomização	4 bar
-Altura bico	Mínima (55cm do bico até a base)
-Temperatura fita aquecedora	80°C
-Temperatura banho	110°C
-Ar fluidização	Variável
-Purgador	30 seg.
-Concentração DS	25% IND
-Carga substrato	340g

4.2.3.2 Granulação por solidificação de Material Fundido em Leito Fluidizado

A granulação por solidificação de material fundido em leito fluidizado é composta por dois itens principais: o substrato e a dispersão fármaco/carreador. O substrato é o material que fica internamente no leito e sofre a pressão da entrada de ar, ocasionando a sua fluidização ou jorro, dependendo da disposição do regime. A DS, resultado da fusão de um polímero onde é incorporado o fármaco, caracterizando assim a DS liquefeita.

O substrato de escolha foi a Lactose SD “Spray-Dried” e a DS foi do fármaco IND com polietilenoglicol 4000 nas proporções de 1:3 (IND:PEG) (25% IND).

Para a execução dos experimentos de granulação foi necessário otimizar o processo, fazendo assim a pesagem de todo material, preparando a dispersão líquida, contento PEG e IND, conforme o planejamento e acionando a bomba peristáltica de circulação de óleo do sistema fechado para que o equipamento atingisse a temperatura desejada. Depois de o equipamento estabilizado na temperatura desejada e a dispersão liquefeita e na temperatura ideal, que neste processo foi fixada em 110°C, adiciona-se o substrato, na quantidade conforme planejamento, através da escotilha de visualização interna. Neste momento foi acionado o soprador, alterando a pressão até que se atingisse a vazão desejada para a fluidização e também a pressão do ar de atomização pré-determinada conforme planejamento. Depois da fluidização estabilizada, era acionada a bomba peristáltica de alimentação da dispersão líquida, de seu reservatório até o bico atomizador, usando a vazão conforme o planejamento.

Durante o experimento de granulação eram monitorados a temperatura, a vazão e a umidade de entrada e saída de ar no equipamento, com o auxílio do termohigrômetro (MTH 1380, Minipa) e do anemômetro de ventoinha (MDA 11, Minipa).

O monitoramento visual era através do visor frontal, a visualização se dava necessária para acompanhamento da fluidização, uma vez que com o aumento de tamanho e peso das partículas, era necessário o aumento da vazão de ar para manter a fluidização estável.

4.2.4 Caracterização dos Granulados

4.2.4.1 Distribuição granulométrica e cálculo do D₅₀

A distribuição granulométrica foi realizada em série de tamizes, 0,095mm, 0,250mm, 0,425mm, 0,600mm, 0,850mm, 1,00mm 1,18mm, 1,4mm. Foi montado o conjunto em uma mesa vibratória (Bertel), com a frequência de agitação nível 5 por um período de 7 minutos. Foi determinada a distribuição granulométrica de toda amostra coletada de cada experimento, essas pesagens variam de acordo com cada experimento, entre 350g à 450g. Cada fração de partículas retidas em cada uma das malhas usadas foi pesada, para o cálculo da porcentagem em relação ao todo. A distribuição cumulativa também foi calculada e a partir da curva obtida foi determinado o valor do diâmetro médio das partículas (D₅₀).

4.2.4.2 Densidade Aparente e Compactada

Em uma proveta graduada de 10 mL, previamente pesada, foi preenchida com as amostras dos granulados na íntegra de cada experimento separadamente até obter-se o volume de inicial (V_i) de 10 mL, e então pesada novamente para determinar a massa (m) e calculada a densidade aparente (ρ_a).

$$\rho_a \text{ (g/mL)} = m/V_i \quad (6)$$

A proveta com a amostra foi submetida a um período de 2 minutos de agitação com o auxílio de uma mesa vibratória (Bertel) com vibração nível 5, até que o pó apresentasse uma redução de volume constante. Então foi anotado o volume final (V_f) ocupado pelo pó após agitação e calculou-se a densidade compactada (ρ_c) das partículas, conforme equação 7. Os testes foram feitos em triplicata.

$$\rho_c \text{ (g/mL)} = m/V_f \quad (7)$$

4.2.4.3 Determinação do Índice de Compressibilidade (índice de Carr) e do Fator de Hausner (FH)

O índice de Carr (IC) e o fator de Hausner são características de fluidez e compactabilidade de pós, essa metodologia foi proposta por (WELLS, 1988).

O índice de Carr (IC) foi determinado através d equação 8.

$$IC \text{ (\%)} = [(\rho_c - \rho_a) / \rho_c] \cdot 100 \quad (8)$$

O fator de Hausner (FH) foi determinado através da equação 9.

$$FH = \rho_a / \rho_c \quad (9)$$

onde:

ρ_a = densidade aparente das partículas (g/mL);

ρ_c = densidade compactada das partículas (g/mL).

4.2.4.4 Ângulo de Repouso

Para a avaliação do ângulo de repouso foi utilizada a metodologia descrita por AULTON (2005), onde o pó é escoado por um funil, sustentado por um suporte universal sobrepondo uma base de diâmetro conhecido até que fosse completada toda essa base. Com isso foi formado um cone, onde a altura deste cone foi medida através de régua com graduação 1mm. A base utilizada possui 2,5 cm de raio e a altura entre a base e bico do funil, de 5 cm. A Figura 10 ilustra o aparato utilizado.

Figura 10: Aparato para medida do ângulo de repouso.

Para o cálculo do ângulo é utilizada a Equação 10.

$$\theta^{\circ} = \text{tg}^{-1} \cdot (h/r) \quad (10)$$

4.2.4.5 Análise de Variância por Superfície de Resposta

Os dados foram analisados estatisticamente usando o software Statística 7, usando o módulo “Visual General Linear Model”. Os níveis das variáveis foram selecionados dos dados experimentais para realização da análise estatística. Os níveis baixo (-1) médio (0) e alto (+1) são mostrados na Tabela 4.

Tabela 4: Fatores, símbolos e níveis estudados no planejamento Box behnken

Fatores	Símbolo	Níveis		
		-1	0	+1
Vazão Ar Atomização VAA (L/min)	X1	25	35	45
Vazão DS VDS(mL/min)	X2	3,7	7,3	11
Quantidade de dispersão sólida (QDS, % p/p)	X3	30	40	50

4.2.4.6 Doseamento da IND no Granulado

Os granulados das amostras escolhidas (Exp. 6 e 7) foram calibrados a partir da maior porcentagem de tamanho, em 0,600mm e 1,18mm respectivamente. Foram pesados 200mg de cada amostra e acrescentado metanol P.A. até completar volume em balão de 25 mL. Cada experimento foi realizado em triplicata. Os balões foram colocados em agitação por uma hora. As amostras foram filtradas em filtro de 0,45 µm e diluídos em metanol PA / água destilada 50% v/v para leitura em

espectrofotômetro a 318nm de comprimento de onda e transformado em concentração através da curva de calibração.

4.2.4.7 Análise Térmica dos Granulados

Amostras dos experimentos 6 e 7 e uma mistura física nas mesmas proporções foram submetidas a análise de calorimetria exploratória diferencial (DSC). Uma massa de 3-5 g foi colocada em cadinho de alumina e levado ao aparelho Shimadzu DSC-50 para análise, com a razão de aquecimento de 10°C/min na faixa de aquecimento entre 22° a 300°C, realizado sob a atmosfera de nitrogênio com fluxo de 50 mL/min, onde foi realizado um aquecimento até 200°C, resfriado a temperatura ambiente inicial ($\pm 22^{\circ}\text{C}$) e aquecido novamente até 300°C.

4.2.4.8 Espectroscopia de Infra-vermelho dos Granulados

Para esta análise foi utilizado o aparelho Perkin Elmer modelo Spectrum RX 1 FT-IR. As amostras dos experimentos 6 e 7 foram misturadas em um gral com brometo de potássio, compactadas e submetidas à análise.

4.2.4.9 “Hot Stage Microscopy” (HSM)

Uma quantidade de amostra suficiente para cobrir uma lamínula, em torno de 3 mg da amostra, foram submetidas a análise por um aparelho de HSM, com uma variação na temperatura a uma taxa de 5°C por minuto até a temperatura de 120°C, ficando a esta temperatura por 5 minutos. As imagens foram capturadas de tempos em tempos conforme a amostra era fundida, por uma câmera (digital Collor

Samsung) acoplada a um microscópio eletrônico e a um programa de computador para analisar as imagens.

4.2.4.10 Difração de Raio-X dos Granulados (XPDR)

Os ensaios de difração das amostras dos experimentos 6 e 7 foram realizados utilizando um difratômetro de raios-x modelo D5005 Bruker-Siemens, equipado com uma fonte selada de cobre de 2,2 kW. As análises foram executadas em varredura de ângulo entre 2 e 50 graus variando 0,02 graus/segundo e potência de 1200W (40kV e 30mA).

4.2.4.11 Análise da Morfologia das Partículas por Microscopia de Varredura Eletrônica (MEV)

A morfologia dos granulados dos experimentos GR6 e GR7 obtidos do resultado do planejamento Box-Behnken foram avaliadas por MEV, onde as amostras dos grânulos receberam um revestimento de ouro no aparelho Bal-tec SCD-050 Sputter Coater e suas imagens foram obtidas através do microscópio eletrônico de varredura Jeol JSM-5200 Scanning Microscope nos aumentos de 100x e 1000x para as amostras dos grânulos do experimento GR6 e 50x e 500x para as amostras do experimento GR7. Os aumentos para a amostra de lactose SD foram de 75 e 350x.

4.2.4.12 Perfil de dissolução das Cápsulas contendo os Granulados

Foi utilizado um dissolutor (Nova Ética modelo 299/6) para o ensaio de dissolução das cápsulas contendo os granulados dos experimentos GR6 e GR7 e também do fármaco sem adjuvantes (isolado) para comparação. Os meios utilizados foram o HCl 0,1N e tampão fosfato pH 7.2, adicionado nas cubas com volume de 500mL e a quantidade de cada amostra foi calculada para se obter 40 mg de IND por cápsula em cada cuba. Os ensaios foram realizados em sextuplicata, utilizando o aparato I - no sistema de cestas e submetidos à velocidade de rotação de 75 rpm a 37°C, em solução HCl 0,1N e tampão fosfato pH 7.2 durante 120 min. Foram coletadas amostras nos tempos: 5, 10, 20, 30, 45, 60, 90 e 120 min, filtrados em filtros 0,45µm e lidos em espectrofotômetro no comprimento de onda de 318nm.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados serão abordados em 3 itens principais, um para a caracterização da fluidodinâmica aplicada ao leito; o segundo para a caracterização das dispersões sólidas e outro para os resultados provenientes dos granulados obtidos pelo equipamento leito fluidizado.

5.1. Fluidodinâmica

A fluidodinâmica do leito com o substrato (lactose “spray-dried”) foi estudada com a aplicação de métodos clássicos (Mathur e Epstein, 1974), de determinação de curvas características, quedas de pressão no leito, e velocidades de mínima fluidização. Estas informações são importantes para definir as condições operacionais do processo de granulação, como vazão de ar de fluidização e quantidade de substrato.

As curvas características, ou seja, quedas de pressão em função da vazão de ar, de leitos com 250, 375, 500, 750 e 1.000 g de lactose, são apresentadas na Figura 11. Nas curvas correspondentes às cargas de 250 e 375 g de lactose mostram claramente o comportamento típico de leito fluidizado. Nestas curvas, com o aumento da vazão de ar há um aumento linear da queda de pressão no leito, que é devida à resistência do meio poroso, formado pela lactose, à passagem do ar (permeabilidade). Com a passagem do ar pelo leito, este exerce uma força de arraste aerodinâmico sobre cada partícula individualmente. A partir de certa velocidade, o arraste é grande suficiente para afastar as partículas, ocorrendo considerável expansão do leito. Quando o leito atinge a porosidade de mínima

fluidização, a queda de pressão não mais aumenta com a vazão de ar. Esta condição é a de “mínima fluidização”. Este comportamento, amplamente descrito na literatura como típico do leito fluidizado, pode ser muito bem observado nas curvas correspondentes às cargas de 250 e 375 g na Figura 11.

No regime de jorro, as curvas são muito diferentes, pois há um pico de queda de pressão antes da fonte de partículas se formar, e na condição de “mínimo jorro” há uma queda abrupta da pressão e então esta permanece praticamente independente da vazão de ar (MATHUR e EPSTEIN, 1974).

Figura 11: Curvas características para leito fluidizado com lactose SD. (ΔP x vazão de ar).

Observando a Figura 11, pode ser notado que a vazão de mínima fluidização para as cargas de 250 e 375 g de lactose são próximas, e correspondem a 0,678 e 0,495 m/s. A velocidade de mínima fluidização é uma propriedade física da partícula, dependendo de sua forma, rugosidade, densidade e tamanho, e do fluido que está sendo utilizado para a fluidização, mas não depende da geometria da câmara ou leito fluidizado e nem da carga de partículas. Sendo assim, a velocidade de mínima fluidização da lactose utilizada é o valor encontrado para as curvas de 250 e 375g. As curvas para 500 e 750g de lactose apresentaram comportamento diferente, com características de jorro e de fluidização, uma vez que existe uma diminuição brusca na queda de pressão antes da estabilização, características estas específicas do leito de jorro. Já com 1.000g apresenta um comportamento diferente, apresentando características de fluidização, estabilizando a queda de pressão em 23 mmH₂O com vazão de 0,4 até 0,78 m/s e depois sofrendo uma queda de pressão novamente por um período até a estabilização, essas características podem ser consideradas mistas de um jorro fluidizado.

Os dados obtidos foram utilizados para montagem do planejamento fatorial de experimentos que foram aplicados no estudo da granulação e também serviu para a escolha da carga de substrato para os experimentos, que foi de 340g.

5.2. Pré-formulação

5.2.1. Validação de Método Analítico e Curva de Calibração

5.2.1.1 Especificidade/seletividade

Nokodchi, et al., 2005 desenvolveram a sua curva de calibração originadas do mesmo meio solvente onde seria realizada a dissolução ou o ensaio de solubilidade.

Nos estudos de especificidade ou seletividade de métodos para determinação do teor do fármaco, procede-se analisando a solução padrão do mesmo, em presença de quantidades conhecidas de possíveis interferentes (impurezas / excipientes / produtos de degradação), demonstrando-se que os resultados não são afetados pela presença de tais componentes. Para tanto, comparam-se os resultados com aqueles obtidos a partir do ensaio de soluções semelhantes isentas do fármaco.

As Tabelas 5 e 6 mostram os dados obtidos para o ensaio de seletividade para as amostras de PEG e PEG/Lactose SD nos diferentes meios: HCl 0,1N, tampão fosfato pH 7.2, metanol P.A., água; água/metanol P.A (50% v/v).

Tabela 5: Dados da Seletividade do PEG

Amostra	Abs 1	Abs 2	Abs3	média
HCl	0,015	0,017	0,015	0,0156
Tampão fosfato	0	0,001	0,003	0,0013
Água	0,002	0,002	0,001	0,0016
água/metanol	0,001	0,003	0	0,0013
metanol	0	0	0,001	0,0003

Tabela 6: Dados da Seletividade do PEG/Lactose

Amostra	Abs 1	Abs 2	Abs3	média
HCl 0,1N	0,005	0,004	0	0,003
Tampão fosfato	0,003	0	0,003	0,002
água	0	0	0,001	0,000
água/metanol	0,001	0,005	0	0,002
metanol	0,006	0,005	0,005	0,005

Os resultados mostram que o PEG e a lactose não são absorvidos pelo espectrofotômetro Campsec M330, no comprimento de onda de 318 nm.

5.2.1.2- Linearidade

A curva de calibração das soluções do padrão de IND em 10 concentrações diferentes (120 µg/mL, 80 µg/mL, 50 µg/mL, 40 µg/mL, 30 µg/mL, 22 µg/mL, 16 µg/mL, 10 µg/mL, 4 µg/mL, 2,5 µg/mL) está ilustrada na Figura 12. Nenhuma concentração foi omitida, pois o objetivo desta curva analítica é verificar quais concentrações estão dentro da faixa linear. A área de cada concentração representa a média de três leituras.

Figura 12: Curva de calibração das 10 concentrações do padrão indometacina.

O cálculo da faixa linear foi dado pelo gráfico das respostas relativas no eixo y e as concentrações correspondentes em escala logarítmica no eixo x. As respostas relativas e o log da concentração são dadas na Tabela 7 e o gráfico está visualizado na Figura 13.

Tabela 7: Respostas relativas e log da concentração.

Concentração $\mu\text{g/mL}$	Log concentração	Respostas relativas (Absorvância / concentração)
2,5	0,39794	0,02
4	0,60206	0,01475
10	1	0,0152
16	1,342423	0,01495
22	1,477121	0,01543
30	1,477121	0,01543
40	1,60206	0,015325
50	1,69897	0,01628
80	1,90309	0,014175
120	2,079181	0,009441

Figura 13: Gráficos das respostas relativas versus log da concentração

Através da análise do gráfico da Figura 13, pode-se concluir que a faixa linear é de 40 $\mu\text{g/mL}$ a 4 $\mu\text{g/mL}$. Depois de calculada a faixa linear, refez-se a curva analítica tirando as concentrações acima e abaixo da faixa linear, a curva de calibração, a equação de primeira ordem e o coeficiente de correlação estão ilustrados na Figura 14.

Figura 14: Curva de calibração com concentrações dentro da faixa linear.

O coeficiente de correlação R^2 permite uma estimativa da qualidade da curva obtida, pois quanto mais próximo de 1, menor a incerteza dos coeficientes de regressão estimados. A ANVISA (2002) recomenda um coeficiente de correlação igual ou maior a 0,99. O coeficiente de correlação de todas as 10 concentrações foi de 0,9009, estando inferior ao preconizado pela ANVISA (2002), porém retirando os pontos fora da faixa linear obtêm-se um R^2 de 0,999, indicando ótima linearidade. A equação da reta obtida foi $y = 0,0154x + 0,0009$ sendo esta usada para quantificação de IND nas análises seguintes. Para experimentos que utilizem a curva de calibração em dias diferentes, uma nova curva era traçada para minimizar erros do equipamento.

5.2.1.3 - Precisão e exatidão

A precisão foi dada pelo coeficiente de variação e a exatidão pelo erro relativo de três triplicatas de duas concentrações preparadas no mesmo dia e os resultados estão expressos na Tabela 8. Pode-se observar que o coeficiente de variação

esteve muito menor que 15%, indicando assim boa precisão da metodologia empregada. Pode-se observar que o desvio não excedeu a 15%, indicando boa exatidão da metodologia. (ANVISA, 2002).

Tabela 8: Precisão inter, intra-ensaio e exatidão (4 e 30 $\mu\text{g/mL}$ nove amostras de cada).

Concentração Intra-ensaio $\mu\text{g/mL}$	CV % Intra-ensaio	CV % Inter-ensaio	Exatidão
4,039	1,714	2,123	99,17
3,974			
4,039			
3,974			
3,845			
3,910			
4,039			
3,974			
4,039			
30,168	1,029	1,101	100,87
30,039			
30,748			
30,039			
29,974			
30,619			
30,168			
29,974			
30,619			

5.2.1.4 - Sensibilidade

Os limites de quantificação e de detecção são muito importantes no caso de quantificação de substâncias com concentrações muito baixas. Os limites de quantificação e de detecção (calculados como descrito no item 4.4.2.3.5, equação 10 e 11) foram respectivamente, 1,23 $\mu\text{g/mL}$ e 0,48 $\mu\text{g/mL}$.

5.2.2. Preparo das Dispersões Sólidas e Misturas Físicas

As dispersões sólidas são obtidas através de um processo tecnológico que consiste em dispersar um fármaco em um carreador ou matriz no estado sólido, seguido de uma fusão, a fim de melhorar a solubilidade, a estabilidade, aumentar a taxa de dissolução, modular a ação terapêutica e a permeabilidade do fármaco através das membranas absortivas (HABIB, 2001). Fusão, dissolução e fusão seguida de dissolução são os métodos utilizados para obtenção do sistema disperso.

Neste trabalho foi utilizado o método de fusão do carreador (polietilenoglicol 4000) e dissolução da IND no PEG liquefeito. O resultado obtido foi uma dispersão sólida de cor amarelada, devido às características da IND e depois de algum tempo essa cor perdeu um pouco da intensidade, fato este, também observado por FINI et al., 2005. As proporções escolhidas para obtenção das dispersões sólidas foram adequadas, pois as partículas resultantes da DS se mostraram homogêneas e consistentes, sendo que no processo de moagem e calibração das DS não houve problemas de umedecimento.

O processo de obtenção da mistura física é um processo simples que consiste na calibração dos componentes da formulação em mesmo tamanho e em seguida misturando, deixando-os homogêneos. As misturas físicas obtidas foram homogêneas, de cor branca. Em comparação com as dispersões sólidas, ficaram ligeiramente menores uma vez que a mistura física teve tamanhos menores que 0,355mm e as dispersões maiores que 0,355mm.

5.2.3 Dissolução

A dissolução foi um importante teste para auxiliar na avaliação da eficiência do PEG 4000, medida em proporção, para facilitar a liberação da IND nos meios utilizados. Os teores de IND foram calculados a partir da curva de calibração. As concentrações de liberação da IND das dispersões sólidas das duas diferentes concentrações, 1:1 e 1:5 (IND/PEG), foram comparadas com liberação da IND sem adjuvantes no mesmo meio de dissolução. Os resultados mostraram que o pico máximo de liberação foi em 30' onde a IND sem adjuvantes liberou 0,85%, a dispersão 1:5, 1,59% e a dispersão 1:1 liberou 6,07% do fármaco (Figura 15 e Tabela 9). A DS preparada na proporção de 1:1 mostrou um aumento de 7,14 vezes a quantidade liberada do fármaco, quando comparada com a IND sem adjuvantes (Tabela 10).

Tabela 9: Tabela de porcentagem de liberação das diferentes proporções de PA/AG

Tempo min	% controle	% PA/AG 1:5	% PA/AG 1:1
0	0	0	0
15	0,87	1,69	5,83
<u>30</u>	<u>0,855</u>	<u>1,59</u>	<u>6,07</u>
45	0,847	1,41	5,56
60	0,808	1,44	5,31
90	0,847	1,49	5,09
120	0,909	1,64	4,77

Figura 15: Gráfico da % de liberação da IND em dissolutor com meio HCl 0,1N.

Tabela 10: Aumento da solubilidade (em fator de multiplicação).

Tempo (min)	IND/PEG 1:1	IND/PEG 1:5
15	6.69	1.94
30	<u>7.14</u>	<u>1.86</u>
45	6.56	1.66
60	6.57	1.78
90	5.31	1.75
120	5.09	1.80

5.2.4. Solubilidade em água e tampão fosfato pH 7.2

Os resultados da solubilidade mostraram que a IND sem adjuvantes, em meio básico, tampão fosfato pH 7.2, obteve solubilidade de 1108,584µg/mL. Os melhores resultados da solubilidade foram com a dispersão sólida 01 e 03, nas proporções de 1:1 e 1:2 IND/PEG respectivamente. É notável o aumento de mais de 130% e de 113% na solubilidade da IND, provavelmente devido a presença do polietilenoglicol nas amostras DS3 e DS1 respectivamente (Tabela 11). Autores como Fini, et al., 2002, conseguiram aumento da solubilidade da IND em

comprimidos preparados a partir de misturas físicas com PEG de pesos moleculares de 4000, 5500 e 6000, avaliados sob forças de compressão diferentes. Estes autores comprovaram em ensaio de dissolução que o PEG causa uma melhoria da solubilidade da droga. Nokhodchi, et al., 2005, também conseguiram provar que a solubilidade da IND é consideravelmente aumentada na presença de PEG de peso molecular 400.

Contudo, conseguimos comprovar que o uso do PEG 4000 é adequado para granulação por “hot melt”, com objetivo de obter grânulos com boas características e aumentar a solubilidade do fármaco modelo.

Os resultados da solubilidade em água da IND são expressos na Tabela 12 e mostram ligeiro aumento na solubilidade da IND isolada em relação ao pH 7.2. Os aumentos de solubilidade com a preparação de misturas e dispersões sólidas foram menores, porém significativos no DS1 e DS3 conforme foi no pH 7.2.

Tabela 11: Resultados da solubilidade da IND em tampão fosfato pH 7.2

IND/PEG	amostra	Conc. µg/mL	% solubilizada	% aumento solub.*
01:00	Ind. isolada	1108,584	11.31	-
01:01	MF 01	1897,846	19.36	71,22
02:01	MF02	1496,638	15.27	35,02
01:02	MF03	1552,544	15.84	40,07
01:01	DS01	2361,537	24.09	113,062
02:01	DS02	2183,953	22.28	97,04
01:02	DS03	2558,852	26.11	130,86

*aumento da solubilidade da IND comparada ao fármaco isolado.

Tabela 12: Resultado da solubilidade IND em água destilada.

IND/PEG	amostra	conc. µg/mL	% solubilizada	% aumento solub.*
01:00	Ind. isolada	23,093	0,23	-
01:01	MF 01	36,315	0,36	57,89
02:01	MF02	12,355	0,12	-46,27
01:02	MF03	23,429	0,23	1,86
01:01	DS01	31,416	0,31	36,59
02:01	DS02	29,067	0,29	26,37
01:02	DS03	31,348	0,31	36,29

*aumento da solubilidade da IND comparada ao fármaco isolado.

Na literatura, a solubilidade da IND em água é de 0,937 µg/mL (www.pharmacycode.com/indomethacin.html), muito abaixo dos encontrados neste trabalho.

5.2.5. Calorimetria Exploratória Diferencial

Os resultados das amostras analisadas por DSC estão expressas nas Figuras 16, 17 e 18. Na Figura 16 estão os termogramas do PEG e da IND isolados, onde a temperatura de fusão do PEG foi de 61,41°C e entalpia de (-)201,65J/g e a IND com ponto de fusão (PF) de 157,98°C e entalpia de (-)90,74°C. (Tabela 13). O termograma indica que forma da IND em nosso estudo é a II (γ), para a qual foi descrito um PF com valores entre 153 e 162°C por alguns autores (SHAN-YANG LIN, 1992; HANCOCK e PARKS-1999; HANDI, et al., 2003).

. Na Figura 17 estão os termogramas das dispersões sólidas e na Figura 18 os das misturas físicas. Em uma das dispersões sólidas (DS2) (Figura 17) é notado o pico de fusão da IND com entalpia de (-)20,46 J/g e temperatura de fusão em 142,76°C, a apresentada na MF2 (Figura 18) com PF sensivelmente mais elevada,

com 148,69°C e (-)9.3 J/g, conforme Tabela 13, resultados diferentes dos apresentados pela IND isolada. Apesar de algumas amostras apresentarem picos de fusão do fármaco e outras não, e os picos apresentados não correspondem ao da forma γ da IND, não é possível afirmar que a ausência destes picos de fusão da IND seja devida á algum tipo de interação, mas possivelmente por sua diluição. Nas concentrações mais elevada de IND nas amostras DS2 e MF2 aparecem os picos de fusão da IND, assim uma explicação poderia ser que com a temperatura de fusão mais baixa do PEG, durante a varredura de temperatura, a IND pode estar sendo dissolvida no PEG antes de chegar a seu PF. O mesmo fenômeno foi relatado por Fini, et al., 2002.

Os dados da Tabela 13, mostram as diferentes temperaturas de fusão das formas cristalinas da IND, PEG, MF e DS.

Tabela 13: Tabela de resultados de temperatura de fusão e entalpia

Amostra	Pico de fusão		Pico de fusão	
	PEG	Entalpia (-)	IND	Entalpia (-)
IND			157.98°C	90.74J/g
PEG	61.41°C	201.65J/g	----	-----
MF1	60.16°C	97.04J/g	-----	-----
MF2	60.17°C	84,59J/g	148.69°C	9.3J/g
MF3	60.26°C	92.81J/g	-----	----
DS1	58.16°C	85.12J/g	-----	----
<u>DS2</u>	<u>56.83°C</u>	<u>61.62J/g</u>	<u>142.76°C</u>	<u>20.46J/g</u>
DS3	57.7°C	112.18J/g	-----	-----

Figura 16: DSC do PEG (temp. 61,41°C) e IND (temp. 157,98°C)

Figura 17: DSC das dispersões sólidas, DS1, DS2, DS3

Figura 18: DSC das misturas físicas, MF1, MF2 e MF3

5.2.6. Análise Espectroscópica de Infra-Vermelho

Figura 19: Fórmula estrutural da Indometacina

O polietilenoglicol tem formula molecular $\text{HO} \cdot \text{CH}_2 \cdot (\text{CH}_2 \cdot \text{O} \cdot \text{CH}_2)_n \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{OH}$, onde n representa o numero de grupos de oxido de etileno.

As principais bandas observadas no espectro de infra-vermelho são mostradas nas Tabelas 14 e 15. O espectro de infra-vermelho apresentou bons resultados, onde nas misturas físicas (MF) e dispersões sólidas (DS), mantiveram-se as principais bandas tanto do PEG quanto da IND. A Figura 20 mostra as principais bandas da IND e do PEG na região entre 4.000 e 2.000. A Figura 21 mostra as principais bandas das MF e DS encontradas no espectro que são: a ± 3370.01 (N-H) da IND, a ± 2886.04 (C-H) do PEG. O estiramento C-H de grupamento aromático (2926.94) da IND fica sobreposta pelo estiramento axial C-H (2.886) do polietilenoglicol, tanto na mistura física quanto na dispersão sólida, deixando as bandas mais estreitas nesta região. As bandas largas presentes na IND isolada, que foram em parte sobrepostas pelas bandas do PEG, tiveram este alargamento possivelmente pelas ligações de hidrogênio que ocorrem.

A Figura 22 mostra o infra-vermelho da IND entre 2000 e 500, com as principais bandas de C=O (± 1700.00), característica marcante da forma II (γ) dos cristais da IND com estiramento duplo (1716.68 e 1691.04), bandas (1469 e

1479.00) correspondentes a C=C e C-O-C (± 1080) . A Figura 23 mostra o infra-vermelho do PEG entre 2000 e 500, com a principal banda de C-O-C (1109.9).

Na Figura 24, amostras das misturas físicas e das dispersões sólidas entre as regiões de 1800 e 1400, podemos confirmar a existência de bandas em torno de 1700 que correspondem a carbonila e também a deformação axial C=C do anel aromático (1479) da IND.

A Figura 25 mostra a análise de infra-vermelho de todas as amostras de misturas físicas e das dispersões sólidas dentre as regiões de 1300 e 700. As bandas características destas regiões são as C-O-C (± 1110) do PEG e C-O-C (± 1080) da IND. São regiões bem próximas, porém, as bandas são evidentes e intensas em todas as amostras

As principais bandas de caracterização tanto do PA (IND) quanto do AG (PEG) ficaram em destaque, variando nas intensidades da banda devido às concentrações das amostras. Sendo assim, podemos considerar que não houve nenhuma interação química entre IND e PEG, uma vez que não ocorreu o aparecimento de bandas referentes a funções orgânicas além daquelas presentes nos espectros das amostras isoladas.

Tabela 14: Principais bandas e deformações do PEG 4000

Bandas PEG 4000	Deformações
2886.16	deformação axial C-H
1360.08	deformação axial C-C
1343.8	deformação axial C-C
1469.34	deformação angular C-H
1109.9	deformação axial C-O-C

Tabela 15: Principais bandas e deformações da Indometacina

Bandas Ind.	Deformações
3369.72	deformação axial N-H
2926.94	deformação axial C-H
1716.60	deformação axial C=O
1691.03	deformação axial C=O
1589.77	deformação axial C=C do anel aromático
1479.92	deformação axial C=C do anel aromático
1086	deformação axial C-O-C
736.8	deformação axial C-Cl

Figura 20: Análise infra-vermelho Indometacina (IND) e Polietilenoglicol (PEG) principais bandas a 3370.01 ($\triangle$) (N-H) e ($\diamond$) 2886.04 (C-H)

Figura 21: Amostra deformação infra vermelho: A-DS1, B-DS2, C-DS3, D-MF1, E-MF2, F-MF3. principais bandas a 3370.01 ($\triangle$) (N-H) e ($\diamond$) 2886.04 (C-H) do PEG.

Figura 22: Infra-vermelho da indometacina entre 2000 e 500. (★) Bandas C=O da indometacina (± 1700.00) (estiramento duplo). (▲) bandas (1469 e 1479.00) correspondentes a C=C; (➡) banda C-O-C (1086) e (⬆) C-Cl (± 736.8).

Figura 23: Infra-vermelho do PEG entre 2000 e 500. (●) Banda de deformação axial C-O-C (1109.9).

Figura 24: Amostras de deformação de infra-vermelho entre 1800 e 1400.

A- DS1, B- DS2, C- DS3, D- MF1, E-MF2, F-MF3. (★) Bandas C=O da indometacina (± 1700.00). (▲) (1469 e 1479.00) correspondentes a C=C (ind) e C-H (PEG).

Figura 25: Análise deformação do Infra-vermelho entre 1300 e 700 com as principais bandas (± 1.100) C-O-C (PEG) (↑) e (± 1080) C-O-C (IND) (○). A-MF1, B- MF2, C-MF3, D- DS1, E- DS2, F- DS3.

5.2.7. Difração de Raio-X (XPDR)

A difração de raio-x é um aparato de suma importância para avaliação de polimorfos. Muitos autores já se utilizaram desta ferramenta para classificação dos vários polimorfos apresentados pela IND. (SHAN-YANG LIN, 1992; PING TONG E GEORGE ZOGRAFI, 2001, BATES, et al., 2006, MARINI, et al., 2003, HANCOCK E MICHAEL PARKS, 1999, GUPTA, et al., 2002, MAKIKO FUJII, et al., 2004).

Segundo (SHAN-YANG LIN, 1992) os picos observados na difração de raio-x para a forma γ da IND em $2\theta(^{\circ})$ até 30 são: 10.2, 11.6, 17.0, 19.6, 20.8, 21.8, 24.0, 26.6, 27.5 e 29.3. Os resultados obtidos para a IND no presente trabalho são: 10.3, 11.78, 17.18, 19.6, 21.9, 24.1, 26.7, 27.58, 29.46, que podem ser confirmadas na Figura 26.

Figura 26: Difratograma da forma γ IND.

Na Figura 27, estão os difratogramas dos componentes utilizados para a formulação dos granulados, onde são visíveis os picos característicos da lactose SD ($2\theta(^{\circ}) = 12.68, 16.58, 20.16, 23.96, 25.76$ e 37.8) e do PEG 4000 ($2\theta(^{\circ}) = 19.04, 23.18, 26.78, 36.02$).

Figura 27: Difratomogramas dos componentes da formulação dos granulados.

Figura 28: Difratomogramas de Raio-X da IND, MF1:3 e DS1:3

Na Figura 28 estão os difratogramas das amostras de DS1:3 e MF1:3, estas amostras contêm os três componentes da formulação (PEG, IND e Lactose SD), uma vez que os testes anteriores não foram realizados com a lactose SD. Os resultados mostraram que os picos característicos da IND sofreram uma pequena

alteração de intensidade, porém, os ângulos não foram alterados e tampouco apareceram picos diferentes dos apresentados pelos componentes da formulação.

A concentração das DS e MF foram alteradas devido a testes com o leite fluidizado nos mostrar que a concentração dos testes anteriores não seriam possíveis de circular pelo sistema atomizador, sendo assim, uma proporção de 1 parte de IND para 3 partes de PEG foram manipuladas para os testes que ainda serão realizados.

5.3 Caracterização dos Granulados obtidos pelo processo de “Granulação por solidificação de Material Fundido” (GSMF)

O processo de granulação foi relativamente rápido, em torno de 25 minutos para cada experimento. Durante o processo de granulação a temperatura de entrada e saída do ar foram monitoradas e não houve grandes variações entre os experimentos, ficando a temperatura de entrada do ar de fluidização em 25°C (± 2) e de saída de 30°C (± 2). O tempo de duração de cada experimento variou entre 30 à 50 minutos, dependendo principalmente da QDS e da VDS, onde com quantidades maiores de DS e com vazões menores, o tempo de granulação era maior. E com vazões maiores e quantidades de DS menores, o tempo de granulação foram menores.

Visualmente, através da escotilha do corpo do leite, era acompanhado o processo, onde conforme havia o crescimento do granulado, se tornando mais volumosos e pesados, a quantidade de entrada de ar de fluidização era aumentada para evitar a “morte do leite”, ponto onde as partículas param de fluidizar. Um dado importante durante o processo pode ser notado, conforme o pó da lactose SD era

aglomerada pela DS, formando o granulado, conseqüentemente aumentando de tamanho e de peso, o leito fluidizado passava por um processo de transformação de regime, passando de leito fluidizado para leito de jorro, ou seja, de um fluxo desordenado e pulsátil, ele passou a formar uma fonte na região central a qual as partículas eram elevadas pela corrente de ar desta região central e desciam pela região anular até a região central do fluxo de ar novamente, comprovando assim a fluidodinâmica estudada anteriormente, onde o leito se portava como sendo de jorro, e/ou jorro fluidizado, com quantidades iguais ou superiores a 500 mg de carga.

5.3.1. Distribuição Granulométrica e D₅₀

O tamanho das partículas têm influência importante sobre a liberação dos fármacos e altera significativamente suas características físico-químicas. A uniformidade de um grânulo ou de uma forma farmacêutica depende em grande parte do tamanho das partículas e da distribuição do fármaco em toda formulação. Para avaliar o tamanho e distribuição das partículas, o método de tamisação é o mais utilizado e sua principal vantagem é a simplicidade da técnica e do equipamento (ANSEL, et al., 2000).

As Figuras 29, 30 e 31 mostram os gráficos da distribuição granulométrica e cumulativa dos grânulos obtidos pelo leito fluidizado utilizando o planejamento Box-behnken.

Tabela 16: Distribuição granulométrica dos experimentos 1-8.

Nº	Tamanho malha (mm)	Exp. 1 (%)	Exp. 2 (%)	Exp. 3 (%)	Exp. 4 (%)	Exp. 5 (%)	Exp. 6 (%)	Exp. 7 (%)	Exp. 8 (%)
1	> 0.096	3,67	6,41	4,74	2,35	4,74	2,88	2,59	1,26
2	> 0.250	2,88	4,78	5,19	3,12	6,37	5,85	10,13	8,68
3	> 0.425	4,55	<u>19,44</u>	12,82	18,02	16,43	15,55	10,37	11,83
4	> 0.600	<u>23,32</u>	9,1	5,57	10,59	9,67	<u>27,66</u>	6,95	17,37
5	> 0.850	18,65	<u>37,5</u>	<u>19,98</u>	<u>33,1</u>	<u>23,47</u>	18,27	13,35	14,72
6	> 1.00	<u>22,16</u>	15,57	15,49	11,75	12,03	12,7	10,5	16,95
7	> 1.18	3,72	6,29	13,87	<u>21,07</u>	<u>23,8</u>	16,44	<u>21,24</u>	<u>23,95</u>
8	> 1.40	<u>21,04</u>	0,91	<u>19,27</u>	0	3,48	0,65	<u>24,86</u>	5,23
9	> 1.70	0	0	3,06	0	0	0	0	0
soma%		99,99	100	99,99	100	99,99	100	99,99	99,99

Tabela 17: Distribuição granulométrica dos experimentos de 9-15.

Nº	Tamanho malha (mm)	Exp. 9 (%)	Exp. 10 (%)	Exp. 11 (%)	Exp. 12 (%)	Exp. 13 (%)	Exp. 14 (%)	Exp. 15 (%)
1	> 0.096	0,92	1,79	1,79	1,57	0,81	2,37	2,43
2	> 0.250	10,53	9,41	11,61	7,72	2,77	12,84	11,43
3	> 0.425	<u>22,71</u>	<u>26,65</u>	<u>22,21</u>	12,33	<u>19,72</u>	<u>23,25</u>	<u>18,93</u>
4	> 0.600	11,83	12,92	15,07	15,34	<u>26,07</u>	<u>21,19</u>	<u>18</u>
5	> 0.850	<u>23,15</u>	<u>24,04</u>	<u>24,95</u>	<u>22,94</u>	<u>23,83</u>	<u>25,26</u>	15,5
6	> 1.00	11,67	16,87	16,66	12,02	11,89	11,32	16,82
7	> 1.18	<u>18,01</u>	5,86	5,78	<u>18,91</u>	12,09	2,9	12,94
8	> 1.40	1,18	2,46	1,92	9,16	2,81	0,87	3,96
9	> 1.70	0	0	0	0	0	0	0
soma%		100	100	99,99	99,99	99,99	100	100,01

A seguir encontram-se os gráficos da distribuição granulométrica e a cumulativa do crescimento do granulado (Figuras, 29, 30, 31). Através dos gráficos é possível notar que a distribuição entre os experimentos foi bastante variada, em

relação ao tamanho, fato que se esperava devido às combinações de variações em pontos importantes do leito em cada experimento. As Tabelas 16 e 17 mostram em destaque as maiores porcentagens do tamanho dos granulados em cada experimento, podendo assim comparar os resultados entre si, e entre cada experimento.

Figura 29: Distribuição granulométrica e cumulativa dos experimentos de 1-6 com variáveis de acordo com planejamento fatorial (VAA, VDS, QDS: exp. 1 (-1, -1, 0); exp. 2 (1, -1, 0); exp. 3 (-1, 1, 0); exp. 4 (1, 1, 0); exp. 5 (-1, 0, -1); exp. 6 (1, 0, -1).

O eixo do “tamanho do granulado” está enumerado conforme números da Tabela 16.

Figura 30: Distribuição granulométrica e cumulativa dos experimentos de 7-12 com variáveis de acordo com planejamento fatorial (VAA, VDS, QDS: exp. 7 (-1, 0, 1); exp. 8 (1, 0, 1); exp. 9 (0, -1, -1); exp. 10 (0, 1, -1); exp. 11 (0, -1, 1); exp. 12 (0, 1, 1) . O eixo do “tamanho do granulado” está enumerado conforme números da Tabela 16.

Figura 31: Distribuição granulométrica e cumulativa dos experimentos de 13-15 com variáveis de acordo com planejamento fatorial (VAA, VDS, QDS: exp. 13 (0, 0, 0); exp. 14 (0, 0, 0); exp. 15 (0, 0, 0). O eixo do “tamanho do granulado”, está enumerado conforme números da Tabela 16.

Comparando os resultados apresentados pela granulometria com as variáveis do planejamento (Tabela 2) é possível notar que a quantidade de DS (QDS) interfere diretamente no tamanho do granulado, uma vez que os experimentos de quantidade maior de DS há uma porcentagem maior de granulados com tamanho acima de 0,850mm. O tamanho da lactose SD varia de 30 a 200 μm e seu D50 foi determinado em 53 μm (KFURI, C.R., 2008). Com isso, os resultados mostram que quase não houve partículas que não granularam, pois, a quantidade de partículas de tamanho mínimo, entre 0,096 e 0,250mm variou em média 3% do total das partículas. Com o aumento substancial das partículas do substrato utilizado no processo, podemos afirmar que ocorreu uma aglomeração ou granulação do substrato com a DS de PEG com IND e não o revestimento, pois, a aglomeração é

resultado da adesão de pequenas partículas maiores com diâmetro de no mínimo duas vezes o tamanho da partícula inicial (IVESON, et al., 2001) e também acontece quando as gotículas atomizadas de agente aglutinante servem como um núcleo onde as partículas do substrato irão se aderir (BORINI, CARVALHO e FREITAS, 2006).

Para um melhor entendimento dos efeitos dos fatores estudados sobre o processo de granulação, utilizamos a cinética de crescimento e uma análise do D₅₀, ou seja, tamanho médio dos grânulos formados, e a estatística obtida através da análise de variância (ANOVA) sobre os efeitos do D₅₀. A Tabela 18 mostra os dados de cada experimento com os valores de D₅₀.

Tabela 18. Dados D₅₀ final de cada experimento

Experimento	VAA L/min	VDS mL/min	QDS %	D ₅₀ mm
1	25	3,7	40	0,778
2	45	3,7	40	0,575
3	25	11	40	0,806
4	45	11	40	0,673
5	25	7,3	30	0,683
6	45	7,3	30	<u>0,602</u>
7	25	7,3	50	<u>0,824</u>
8	45	7,3	50	0,723
9	35	3,7	30	0,598
10	35	11	30	0,542
11	35	3,7	50	0,54
12	35	11	50	0,719
13	35	7,3	40	0,614
14	35	7,3	40	0,479
15	35	7,3	40	0,589

Os valores de D₅₀ variaram entre 0,479 á 0,824 mm, sendo o experimento número 7 correspondente aos maiores granulados. A Tabela 19 mostra a análise de variância do D₅₀. Para a análise, foi estudado o efeito linear de 3 fatores, e de suas

interações cruzadas. Foram considerados significantes os efeitos com níveis até 10%

Tabela 19: Análise de variância do fator de D_{50} dos grânulos

Efeito	Parâmetro	Soma Quadradados	Graus de Liberdade	Quadrado Médio	F	p
Intercept	0.6496	6.331002	1	6.331002	659.56	0.0000
VAA	-0.0647	0.033541	1	0.033541	3.4942	<u>0.0985*</u>
VDS	0.0311	0.007750	1	0.007750	0.8074	0.3951
QDS	0.0476	0.018145	1	0.018145	1.8904	0.2064
VAA *VDS	0.0175	0.001225	1	0.001225	0.1276	0.7301
VAA *QDS	-0.0050	0.000100	1	0.000100	0.0104	0.9212
VDS *QDS	0.0587	0.013806	1	0.013806	1.4383	0.2647
Error		0.076790	8	0.009599		

*valores significativos

Como é visto na Figura 32 e 33, a VAA exerceu influência significativa a 10% sobre o D_{50} , ou seja, a vazão do ar de atomização influencia diretamente sobre o tamanho das partículas. Desta maneira a equação (11) que rege este determinado parâmetro é em função apenas da VAA. O valor de $R = 0,701894$ e $R^2 = 0,4926$.

$$D_{50} = 0,65 - \left\{ 0,06 \cdot \frac{[VAA - 0,5(45 + 35)]}{0,5(45 - 25)} \right\} \quad [11]$$

Figura 32: Gráfico de superfície resposta do D_{50} em função de QDS e VAA.

Figura 33: Gráfico de superfície resposta do D_{50} em função de VDS e VAA.

5.3.2. Densidade Aparente e Densidade Compactada

Os valores das densidades aparente e compactada, estão expressos na Tabela 20. Praticamente não houve diferenças entre as densidades dos experimentos, obtendo uma variação de 0,08 g/mL, porém, essas densidades nos serviram para calcular o fator de Hausner e o índice de Carr.

Tabela 20: Densidades aparente (ρ_a) e compactada (ρ_c) dos granulados

Experimento	VAA L/min	VDS mL/min	QDS %	ρ_a (g/mL)	ρ_c (g/mL)
1	25	3,7	40	0,3995	0,4534
2	45	3,7	40	0,4295	0,4799
3	25	11	40	0,41785	0,4529
4	45	11	40	0,3919	0,4593
5	25	7,3	30	0,3934	0,4427
6	45	7,3	30	0,39305	0,4415
7	25	7,3	50	0,39655	0,4311
8	45	7,3	50	0,3257	0,3774
9	35	3,7	30	0,36105	0,4175
10	35	11	30	0,3628	0,4099
11	35	3,7	50	0,3482	0,4026
12	35	11	50	0,3674	0,4175
13	35	7,3	40	0,3665	0,4094
14	35	7,3	40	0,3714	0,4219
15	35	7,3	40	0,3736	0,4267

5.3.3. Determinação do Índice de Compressibilidade (índice de Carr) e do Fator de Hausner (FH)

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 e a interpretação de seus valores é mostrada na Tabela 21. 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 (WELLS, 1988).

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

O IC e FH foram obtidos a partir das equações 8 e 9, estando apresentados na Tabela 22.

Tabela 21 : 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

Tabela 22: Fator Hausner e Índice Carr dos grânulos

Experimento	FH	IC
1	1,135	11,885
2	1,117	10,497
3	1,084	7,741
4	1,172	14,665
5	1,125	11,136
6	<u>1,123</u>	<u>10,982</u>
7	<u>1,087</u>	<u>8,016</u>
8	1,159	13,705
9	1,156	13,522
10	1,13	11,498
11	1,156	13,514
12	1,136	11,993
13	1,117	10,475
14	1,136	11,976
15	1,142	12,435

Os resultados obtidos do IC e FH indicam que todos os experimentos obtiveram uma excelente fluidez.

Os resultados da análise de variância (ANOVA) para o efeito dos fatores sobre IC e FH são mostrados nas Tabelas 23 e 24.

Tabela 23: Análise de variância do Índice de Carr dos grânulos

Efeito	Parâmetro	Soma Quadradados	Graus de Liberdade	Quadrado Médio	F	p
Intercept	11.6026	2019.328	1	2019.328	1562.136	0.0000
VAA	1.3838	15.321	1	15.321	11.852	<u>0.0088*</u>
VDS	-0.4401	1.550	1	1.550	1.199	0.3052
QDS	0.0112	0.001	1	0.001	0.001	0.9786
VAA *VDS	2.0780	17.272	1	17.272	13.362	<u>0.0064*</u>
VAA *QDS	1.4607	8.535	1	8.535	6.603	<u>0.0331*</u>
VDS *QDS	0.1257	0.063	1	0.063	0.049	0.8306
Error		10.341	8	1.293		

*valores significativos

Observa-se que no IC, os parâmetros que influenciaram significativamente foram a VAA assim como as interações VAA*QDS e VAA*VDS, nota-se que todas as influências ocorreram de forma positiva conforme mostrada na análise estatística, Tabela 23, com uma significância de 1%, 1% e 5%, respectivamente, e o experimento 7 obteve o melhor resultado (IC=8,016 e FH=1,087). O valor do coeficiente de correlação foi $R=0,8973$ e $R^2 = 0,8052$. Desta maneira a equação resultante (12) que rege o parâmetro IC é dada por:

$$\begin{aligned}
 IC = & 11,60 + \left\{ 1,38 \cdot \frac{VAA - 0,5 \cdot (45 + 25)}{0,5 \cdot (45 - 25)} \right\} + 2,08 \cdot \left[\frac{VAA - 0,5(45 + 25)}{0,5 \cdot (45 - 25)} \cdot \frac{VDS - 0,5(11 + 3,7)}{0,5 \cdot (11 - 3,7)} \right] \\
 & + 1,46 \left[\frac{VAA - 0,5(45 + 25)}{0,5(45 - 25)} \cdot \frac{QDS - 0,5(50 + 30)}{0,5(50 - 30)} \right]
 \end{aligned} \quad (12)$$

Figura 34: Gráfico de superfície resposta do índice de compressibilidade (IC) em função de VDS e VAA.

Figura 35: Gráfico de superfície resposta do índice de compressibilidade (IC) em função de QDS e VAA.

Tabela 24: Análise de variância do fator de Hausner dos grânulos

Efeito	Parâmetro	Soma Quadradados	Graus de Liberdade	Quadrado Médio	F	p
Intercept	1.1316	19.21004	1	19.21004	91813.40	0.0000
VAA	0.0175	0.00245	1	0.00245	11.71	<u>0.0091*</u>
VDS	-0.0052	0.00022	1	0.00022	1.05	0.3347
QDS	0.0005	0.00000	1	0.00000	0.01	0.9245
VAA *VDS	0.0265	0.00281	1	0.00281	13.43	<u>0.0064*</u>
VAA *QDS	0.0185	0.00137	1	0.00137	6.54	<u>0.0338*</u>
VDS *QDS	0.0015	0.00001	1	0.00001	0.04	0.8409
Error		0.00167	8	0.00021		

A Tabela 24 apresenta os dados referentes à análise estatística do FH, a mesma mostrou que o FH foi influenciado positivamente pelas variáveis VAA e pelas interações VAA*VDS e VAA*QDS a um grau de significância com valores expressivos, 1%, 1% e 5%, respectivamente, e $R=0,8966$ e $R^2= 0,8038$ semelhantes ao IC, discutido anteriormente; o que era esperado, uma vez que os dois parâmetros relacionam-se a compressibilidade e fluidez do material. Assim a equação 13 representa o FH.

$$\begin{aligned}
 FH = & 1,13 + \left\{ 0,017 \cdot \frac{[VAA - 0,5(45 + 25)]}{0,5 \cdot (45 - 25)} \right\} + 0,026 \left[\frac{VAA - 0,5(45 + 25)}{0,5(45 - 25)} \cdot \frac{VDS - 0,5(11 + 3,7)}{0,5(11 - 3,7)} \right] \\
 & + 0,018 \left[\frac{VAA - 0,5(45 + 25)}{0,5(45 - 25)} \cdot \frac{QDS - 0,5(50 + 30)}{0,5(50 - 30)} \right] \quad (13)
 \end{aligned}$$

As Figuras 36 e 37 corroboram para os dados apresentados, demonstrando a influência da VAA com o QDS e com o VDS, notando o excelente resultado de significância através da inclinação da reta.

Figura 36: Gráfico de superfície resposta do FH em função de QDS e VAA.

Figura 37: Gráfico de superfície resposta do FH em função de VDS e VAA.

5.3.4 Ângulo de Repouso

O ângulo de repouso tem sido utilizado como método indireto para quantificar a escoabilidade dos pós, em função de sua relação com a coesão entre as partículas. Pós com ângulo de repouso maiores que 50° possuem, em geral, propriedades de fluxo deficientes, quanto ângulos de repouso mínimos, 25° , correspondem à propriedades de fluxos muito boas, fluxos abaixo de 40° , possuem propriedades aceitáveis segundo AULTON (2005).

A Tabela 25 mostra os resultados do ângulo de repouso. Os valores da maioria dos experimentos ficaram relativamente dentro do limite de boa fluidez, abaixo de 40° .

A análise de variância para o ângulo de repouso, apresentado na Tabela 26 mostra que não houve influência significativa nos resultados dos experimentos.

Tabela 25: Ângulo de Repouso dos granulados

Experimento	VAA L/min	VDS mL/min	QDS %	Anglo repouso
1	25	3,7	40	35,75°
2	45	3,7	40	37,23°
3	25	11	40	37,23°
4	45	11	40	38,66°
5	25	7,3	30	40,69°
6	45	7,3	30	38,66°
7	25	7,3	50	37,95°
8	45	7,3	50	38,66°
9	35	3,7	30	38,66°
10	35	11	30	37,95°
11	35	3,7	50	42,61°
12	35	11	50	41,35°
13	35	7,3	40	39,35°
14	35	7,3	40	38,66°
15	35	7,3	40	38,66°

Tabela 26: Análise de variância para o Ângulo de Repouso

Efeito	Parâmetro	Soma Quadradados	Graus de Liberdade	Quadrado Médio	F	p
Intercept	38.80467	22587.03	1	22587.03	5068.384	0.0000
VAA	0.19875	0.32	1	0.32	0.071	0.7967
VDS	0.11750	0.11	1	0.11	0.025	0.8788
QDS	0.57625	2.66	1	2.66	0.596	0.4622
VAA *VDS	-0.01250	0.00	1	0.00	0.000	0.9908
VAA *QDS	0.68500	1.88	1	1.88	0.421	0.5345
VDS *QDS	-0.13750	0.08	1	0.08	0.017	0.8995
Error		35.65	8	4.46		

5.3.5 Doseamento de IND nos Granulados

Tabela 27: Doseamento de IND no granulado

Experimento	% IND teórica nos granulados	[] µg/mL nos granulados	% IND encontrada
1	7,143	35,716	11,1613
2	7,143	33,265	10,3952
3	7,143	32,877	10,2742
4	7,143	30,490	9,5282
5	5,769	27,523	8,6008
<u>6</u>	5,769	<u>28,232</u>	<u>8,8226</u>
<u>7</u>	8,333	<u>39,329</u>	<u>12,2903</u>
8	8,333	35,071	10,9597
9	5,769	27,716	8,6613
10	5,769	28,297	8,8427
11	8,333	36,555	11,4234
12	8,333	39,910	12,4718
13	7,143	35,781	11,1815
14	7,143	33,716	10,5363
15	7,143	33,265	10,3952

A concentração ([]) de IND foi uma das variáveis avaliadas durante o processo, uma vez que está na proporção de 25% na DS e a mesma variou entre 30 e 50% da carga de substrato, conforme o planejamento Box-Behnken. As concentrações de IND também podem ser influenciadas pela menor quantidade de lactose disponível para a granulação., como mostra a Tabela 27 as porcentagens de IND em cada experimento variou entre 8,6 a 12,4%, maior do que a porcentagem teórica (5,8 – 9,6%). Isso se deve ao fato de que partículas de lactose SD ficaram retidas no filtro da parte superior do leito não se soltando com a ação do purgador e também parte deles ficavam presas na parede do leito, fazendo com que menores quantidades de substrato ficassem disponíveis para a granulação. Esta perda de lactose disponível a granulação causa o aumento do teor de IND nos grânulos, sendo maior que o teoricamente esperado.

Ao longo dos vários experimentos realizados com os granulados, foram escolhidos 2 experimentos de granulação para realizar os testes seguintes: os experimentos 6 (GR 06) e o 7 (GR 07). De todos os ensaios realizados com os granulados até o momento, eles se apresentaram com ótimos resultados e o principal diferencial para a escolha desses dois foram o D₅₀ e a própria porcentagem de tamanhos definidos dos granulados. Conforme tabela de distribuição granulométrica (Tabela 16), a maior proporção de tamanho do GR 06 é em torno de 0,600mm e 0,850mm (totalizando 45,93% dos grânulos) e o GR 07 de 1,18mm e 1,4mm (totalizando 46,1% dos grânulos). Com isso os testes são feitos com tamanhos de grânulos distintos, praticamente o dobro do tamanho de um, comparado ao outro.

5.3.6. Espectroscopia de Infra-Vermelho dos Granulados

Testes de dispersão sólida de IND com polivinilpirrolidona (PVP) foram realizados por (TAYLOR e ZOGRAFI, 1997) onde foram preparadas as dispersões usando a técnica de evaporação de solventes. Medidas apropriadas dos dois componentes foram dissolvidos em metanol anidro. O solvente foi removido usando um rota-evaporador, obtendo assim uma dispersão sólida de IND-PVP. Os autores usaram três formas de IND, alfa, gama e formas amorfas, obtidas pelo aquecimento até 165°C por 5 minutos e resfriadas com nitrogênio líquido, para a obtenção das dispersões sólidas. Foram realizados testes de IR e FT-Raman para observação dos resultados. A partir dos resultados os autores concluíram que as moléculas de IND sofrem uma alteração na cinética de cristalização causada pela presença do PVP.

Segundo (TAYLOR e ZOGRAFI, 1997) para a forma II (gama) da IND há o pico característico de dois grupos carbonílicos, a ácida e o benzoil. Para a carbonila ácida, o estiramento da banda aparece a 1716 cm^{-1} e para o benzoil, em 1692 cm^{-1} . Para caracterizar a forma I (alfa) da IND a presença de um “ombro” a 1735 cm^{-1} somados a dois picos a 1680 cm^{-1} e 1649 cm^{-1} são característicos desta forma.

A análise dos espectros da IND usada neste trabalho mostra com clareza os pontos de 1691 e 1716 cm^{-1} e sem a presença do ombro (1735 cm^{-1}) e dos picos adicionais 1680 cm^{-1} e 1649 cm^{-1} , confirmando assim a forma II (gama) da IND usada.

As análises dos espectros apresentadas nas Figuras 38, 39 e 40 mostram os espectros da lactose SD das amostras dos granulados escolhidos, GR6 e GR7 respectivamente.

Figura 38: Infravermelho da lactose SD isolada

Figura 39: Espectro Infravermelho do granulado contendo IND do exp. GR06.

Figura 40: Espectro Infravermelho do granulado contendo IND do exp. GR07

A comparação entre as Figuras 39 e 40 mostrou que os picos das principais características da IND continuam presentes (1691 e 1718 cm^{-1}) apesar da intensidade não ser a mesma comparada a IND isolada, provavelmente pela menor quantidade de fármaco na formulação do granulado. A banda de 1653 cm^{-1} poderia ser confundida, segundo (TAYLOR e ZOGRAFI, 1997), com a forma I (α) da IND, porém é uma banda característica da lactose SD.

Entre as faixas de 4000 a 2000 foram os picos característicos aos componentes da formulação, com sobreposição principalmente pelos picos de absorção da lactose SD, como pode ser observado no espectro da lactose SD isolada (Figura 38).

Comparando os resultados dos granulados obtidos com os infravermelhos obtidos através das DS e MF realizados durante a pré-formulação ficou caracterizado que não houve reações e/ou interações entre IND-PEG e IND-PEG-Lactose SD.

5.3.7 Difração de Raio-X (XPDR)

O difratograma de raio-x dos experimentos de granulação 06 e 07, juntamente com a IND estão mostrados na Figura 41. Comparando os difratogramas obtidos dos granulados com as MF e DS, eles ficaram com as intensidades dos picos alteradas, porém, os picos característicos da forma γ da IND ainda permanecem sem grandes alterações, mostrando que a recristalização após o processo de granulação não alterou os cristais de IND, confirmando os resultados obtidos pelo infravermelho. Uma das causas da baixa intensidade dos picos característicos da IND pode ser devido a concentração baixa da mesma, no granulado obtido.

Figura 41: Difratogramas dos exp. IND, GR06 e GR07

5.3.8. Diferencial de Calorimetria Exploratória (DSC)

Os resultados do DSC dos experimentos de granulação escolhidos estão mostrados nas figuras abaixo. A Figura 42 mostra a IND, PEG 4000 e a lactose SD.

Na Figura 43, mostram o DSC dos granulados obtidos GR06, GR07, a MF e a DS na proporção 1:3 já adicionada proporcionalmente com a lactose SD.

Figura 42: DSC Lactose SD, PEG 4000 e IND.

Figura 43: DSC dos granulados GR06, GR07 e amostras da DS1:3 e MF1:3 (com presença de lactose SD).

As amostras de MF e DS apresentadas na Figura 43 são das proporções utilizadas na granulação em leito fluidizado e com porcentagem de lactose SD proporcional aos grânulos obtidos, isso foi necessário para uma análise mais criteriosa dos resultados obtidos pelos grânulos. Os resultados mostram os picos do PEG e da lactose, não apresentando o PF da IND. Conforme discutido anteriormente no DSC da pré-formulação, onde o pico de fusão da IND aparece somente na proporção 2:1 IND:PEG, efeito este causado provavelmente, devido a baixa concentração do fármaco e a presença do polímero PEG. Contudo, a IND está se solubilizando no PEG fundido antes de chegar a temperatura de seu PF..

5.3.9. “Hot Stage Microscopy” (HSM)

A técnica de HSM é um método bem estabelecido para a determinação das propriedades mecânicas em micro-escala e nanoestruturas. Devido à sua elevada resolução de pequena escala, é aplicada para sondagem de materiais com limitada extensão espacial, tais como partículas individuais e fases de multicomponentes ligados. Esta técnica ainda permite a realização de medidas diretas das propriedades mecânicas de precipitados que estão presentes em um material em uma escala sub-mícron (RICHTER, A. et al., 2008).

Devido as dúvidas obtidas sobre o PF da IND em presença de PEG no DSC, as termomicroscopias servirão para avaliar as mudanças nas características morfológicas das DS na proporção 1:3. A seqüência de figuras abaixo (Figuras 44, 45 e 46) mostram as imagens microscópicas para diferentes temperaturas em função do tempo para avaliar a fusão do polímero com a IND.

As imagens mostram as DS 1:3 calibradas em tamanhos entre 0,255 a 0,355 mm, com temperatura que variam entre 50 – 120°C, e com aumentos de tamanho variando entre 100 – 200X. As imagens nos mostram que em torno de 70°C o PEG já começa a fundir e 90°C já está praticamente todo fundido, neste momento o fármaco começa a se solubilizar no PEG, apresentando indícios de que estão sendo solubilizados pelo PEG, formando uma dispersão amarelada.

Os resultados obtidos através das imagens mostram indícios que essa solubilização de grande parte do fármaco no PEG seja a causa do não aparecimento do pico de fusão do mesmo na curva de DSC.

Figura 44: HSM DS1:3 nas temperaturas de 50, 60, e 70°C e aumento 100x.

Figura 45: HSM DS1:3 nas temperaturas de 80, 85 e 90°C e aumento 100x.

Figura 46: HSM DS1:3 nas temperaturas de 100°C e aumento 200x, 120°C e aumento 100x e 120°C e aumento 200x.

5.3.10. Microscopia de Varredura Eletrônica (MEV)

A análise das imagens, realizada por meio de MEV, extrai informações contidas na observação microscópica por meio de processamento digital de imagens análise e apresentação dos parâmetros, a forma e o tamanho das partículas.

Figura 47: Microscopia de Varredura Eletrônica (MEV). A- Lactose SD em aumento de 75x e 350x. B- GR06 em aumento de 100x e 1000x. C- GR07 em aumento de 50x e 500x.

Figura 48: MEV da forma II (γ) dos cristais de IND (BRANDÃO, A. L. A., Revista Racine 91).

As imagens do MEV, Figura 47, nos revelam que apesar de vários autores discutirem sobre as formas amorfas após a recristalização da IND, podemos notar que pelo menos uma parte da IND recristalizou-se da mesma forma que ela isolada. As formações pontiagudas vistas nas imagens de maior aumento nos revelam a forma γ da IND conforme Figura 47 B e C, comparada às imagens da IND isolada, Figura 48. As imagens nos proporcionam uma dimensão dos granulados obtidos comparados à lactose SD, onde uma partícula isolada tem em torno de 150 μm , porém os tamanhos são bem variados conforme visto no MEV da lactose SD, Figura 47 A.

5.3.11 Perfil de Dissolução

O perfil de dissolução determina as características da taxa de dissolução de fármacos presentes em uma forma farmacêutica sólida. A biodisponibilidade de um fármaco depende de sua solubilidade, e a característica da dissolução é uma propriedade de suma importância para o controle e desenvolvimento de uma forma farmacêutica satisfatória. (ANSEL, et al., 2000).

Figura 49: Perfil de Dissolução da IND em tampão fosfato - pH 7,2.

O perfil de dissolução dos granulados de DS contendo IND foram realizados encapsulando, em cápsulas gelatinosas duras de tamanho (0), os granulados de forma a conter 40 mg de IND, e realizados nos meios tampão fosfato pH 7.2 Figura 49 e em ácido (HCl 0,1N), Figura 50. Observando a Figura 49, nota-se a dissolução de praticamente toda a IND tanto do experimento GR06 quanto do GR07, e em trinta minutos praticamente toda a IND foi liberada. Os grânulos contendo DS se mostraram eficientes no objetivo secundário do trabalho, de aumentar a solubilidade da IND, pois o aumento da liberação da droga foi de 3,9 vezes em 30 min, já que a IND isolada liberou 46% enquanto que os granulados chegaram a 99%.

Figura 50: Perfil de Dissolução da IND em HCl 0,1N

Tabela 28: Aumento da solubilidade em fator de multiplicação

Aumento da solubilidade em vezes				
Tempo (min)	Tampão fostato pH 7.2		HCl 0,1N	
	GR06	GR07	GR06	GR07
0	0	0	0,0	0,0
5	15,6	25,5	5,5	6,9
10	10,5	15,6	8,3	14,2
20	4,2	4,5	7,5	14,1
30	<u>3,8</u>	<u>3,9</u>	<u>8,0</u>	<u>14,5</u>
45	2,9	3,0	5,8	10,9
60	2,2	2,2	5,5	9,7
90	2,0	2,0	7,1	12,8
120	1,9	2,1	6,8	12,6

A Figura 50 mostra o perfil de dissolução em meio ácido HCl 0,1N e neste, a quantidade de IND liberada foi menor, alcançando patamares de 30%. Porém o aumento na solubilidade comparada à IND isolada foi significativo., enquanto apenas 2% da IND isolada foi dissolvida, o GR07 chegou a liberar 28%, aumentando 14

vezes a solubilidade neste meio. Contudo, observamos que o PEG, um carreador hidrofílico, contribui para o aumento da solubilidade da IND em ambos os meios e com resultados mais expressivos que os obtidos com o teste de dissolução na pré-formulação, utilizando a DS.

6. CONCLUSÃO

Os dados experimentais obtidos permitiram a elaboração das seguintes conclusões:

- o leito fluidizado desenvolvido no laboratório de Física Industrial e Processos Farmacêuticos da FCFRP – USP possui uma geometria que permite o trabalho com ampla faixa de cargas de substrato, dependendo desta carga, o leito pode funcionar com fluidização (com massas até 500 mg) e em casos de cargas iguais ou superiores a 500 mg como o leito de jorro;
- a associação fármaco polímero (IND/PEG), se mostrou compatível e estável nas proporções estudadas, não apresentando interações que não sejam benéficas à formulação. A DS foi mais efetiva no aumento da solubilidade da IND nos diferentes meios analisados, indicando que a granulação por solidificação de material fundido (GSMF), na proporção 1:3 de IND/PEG é viável;
- o planejamento Box-Behnken realizado para estudo das variáveis do leito foi adequado, pois a vazão de ar de atomização, a quantidade de DS e a vazão da DS afetaram significativamente o tamanho dos granulados e fluxo obtidos;
- o leito se portou de duas formas distintas durante à execução dos experimentos. No primeiro momento, as partículas do substrato fluidizaram e conforme foram aumentando de tamanho e de peso, o sistema passou a jorrar, formando uma fonte com uma região central e uma anular;
- os granulados obtidos ficaram, em geral, com boas características com granulometrias variadas comprovadas pela avaliação do D_{50} . Suas características de fluidez e compactação, analisadas através do FH e IC foram consideradas ótimas.

Esses resultados contribuíram para a escolha dos experimentos GR06 e GR07 para caracterização morfológica, físico-químicas e de dissolução *in vitro*;

- as análises físico-químicas comprovaram a não ocorrência de modificações na estrutura/cristalinidade química da IND usada, sendo as características da forma y (II) dos cristais do fármaco mantidas no granulado;

- as análises de MEV mostraram visivelmente as formas dos cristais de IND presentes no granulado;

- os perfis de dissolução foram obtidos para os granulados dos experimentos GR06 e GR07, contidos em cápsulas gelatinosas, sendo que os mesmos mostraram que no meio tampão fosfato, pH 7.2, foram liberados até 99% da IND. Em meio HCl 0,1N; o granulado do experimento GR07 liberou 28%, com um aumento de 14 vezes a liberação da IND isolada, que foi de 2%.

De forma geral, conseguimos suprir o objetivo principal de obtenção de granulados utilizando DS em leite fluidizado e ainda um aumento substancial na dissolução do fármaco modelo utilizado para obtenção desta forma farmacêutica.

Concretizado no ato de sua funcionalidade, o trabalho foi considerado como satisfatório, com resultados inerentes às expectativas.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABBERGER, T.; SEO, A.; SCHEFER, 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.
- ANSEL, H. C.; POPOVICH, N. G.; ALLEN, JR. *Farmacotécnica: Formas Farmacêuticas e Sistemas de Liberação de Fármacos*. 6ª edição. São Paulo, ed. Premier, 568p., 2000.
- AULTON, M.E. *Delineamento de Formas Farmacêuticas*. Trad. GEORGE G. ORTEGA, et al., 2ª edição. Porto Alegre, ed. Artmed, 677p. 2005.
- ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária): Resolução – RE nº 475, de 19 de março de 2002. *Guia para Validação de Métodos Analíticos*. (D. O. de 20/03/2002).
- BARRETO, M.; BICA, A.; FARINHA, A. *Sistemas de classificação biofarmacêutica*. Bol. LEF., Lisboa, v.32, p.2-10, 2002.
- BARTHELEMY, P.; LAFORÊT, J. P.; FARAH, N.; JOACHIM, J. *Compritol 888 ATO: an innovative hot-melt coating agent for prolonged-release drug formulations*. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics. V. 47 p. 87-90, 1999.
- BATES, S.; ZOGRIFI, G.; ENGERS, D.; MORRIS, K.; CROWLEY, K.; NEWMAN, A. Analysis of Amorphous and Nanocrystalline Solids from Their X-Ray Diffraction Patterns. *Pharmaceutical Research*, Vol. 23, No. 10, October 2006.

- BORINI, G. B.; CARVALHO, T. A.; FREITAS, L. A. P. *Estudo da granulação por Hot melt em leito de jorro*. In: CONGRESSO BRASILEIRO DE SISTEMAS PARTICULADOS, 32., 2006, Maringá. Anais ENEMP 2006. Departamento de Engenharia Química/Universidade Estadual de Maringá, 2007.
- BOX, M.; HUNTER, W. G.; HUNTER, J. S. *Statistics for experiments*. New York: John Wiley & Sons, 1978.
- BRANDÃO, A.L.A., *Influência do Polimorfismo na Farmactécnica de Cápsulas no Setor Magistral*. Revista Racine-91. Disponível em: www.racine.com.br. Acessada em novembro de 2008.
- BULÁRIO. Disponível em: <http://www.bulas.med.br/?act=search&q=indocid>. Acessado em 22/12/2008 (10:30).
- CHOKSHI, R.J., SANDHU, H.K., IVER, R.M., SHAH, N.H. MALICK, A.W., ZIA, H. *Characterization of physico-mechanical properties of indomethacin and polymers to assess their suitability for hot-melt extrusion processes as a means to manufacture solid dispersion/solution*. Journal of Pharmaceutical Sciences, 94 (11): P. 2463-2474, 2005.
- CORDEIRO, D. S. *Produção de Extrato Seco de Maytenus ilicifolia Martius ex Reiss pelo Processo Leito de Jorro*. Dissertação (Mestrado - Fármacos e Medicamentos) – Universidade de São Paulo (Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto). Ribeirão Preto-SP, 2000.
- CORRIGAN, O. I.; HOLOHAN, E. M ; REILLY, M. R. *Physicochemical Properties of Indomethacin and Related Compounds Co-Spray Dried with Polyvinylpyrrolidone*. Drug Development and Industrial Pharmacy, 11(2&3), 677-695, 1985.

- 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, 1995.
- FARMACOPÉIA BRASILEIRA. 4ed. São Paulo: Atheneu, pt. 2, 1996.
- FINI, A., RODRIGUES, L., CAVALLARI, C., ALBERTINI, B., PASSERINI, N.. *Ultrassound-comparcted and Spray-congealed Indomethacin/polyethyleneglycol Systems*. International Journal of Pharmaceutics, n. 247, p. 11-22, 2002.
- FINI, A., CAVALLARI, C., ALBERINI, B., RODRIGUES, L., RABASCO, A. M. *Release of infomethacin from ultrasound dry granules containing lactose-based excipients*. Journal of Controlled Release, n. 102, p. 39-47, 2005.
- FINI, A., CAVALLARI, C., OSPITALI, F.. *Raman and thermal analysis of indomethacin/PVP solid dispersion enteric microparticles*. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics. V. 70, p. 409-420, 2008.
- FREITAS, L. A. P. *Fluidodinâmica de transferência de calor em leito de jorro com alimentação contínua*. Tese (Doutorado) – Pesquisa e desenvolvimento de Processos Químicos – Universidade Federal de São Carlos (Centro de Ciências Exatas e de Tecnologia) São Carlos-SP, 1996.
- FREITAS, L. A. P. *Técnicas de estado suspenso aplicadas a 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.
- 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, 2002.
- HABIB, M.J. *Pharmaceutical solid dispersion technology*. Technomic Publishing. 97p. 2001.
- HAMDI, N., FEUTELAIS, Y., YAGOUBI, N., GIROLAMO, D., LEGENDRE B. *Solvates of Indomethacin*. Journal of Thermal Analysis and Calorimetry, Vol. 76 2004.
- HANCOCK, B.C.; PARKS, M. *What is the True Solubility Advantage for Amorphous Pharmaceuticals?* Pharmaceutical Research, Vol. 17, No. 4, 2000.
- IVESON, S. M.; LITSTER, J. D.; HAPGOOD, K.; ENNIS, B. J.. *Nucleation, growth and breakage phenomena in agitated wet granulation process: a review*. Powder Tech., Lausanne, v. 117, p. 3-39, 2001.
- 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.
- 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. *Desenvolvimento de grânulos de carbamazepina por "hot melt granulation" em leito fluidizado*. Tese (Doutorado). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, 2008.
- 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. SASAKI, K. HARAMIISHI, Y. MATAHIRA, N. *Effect of Crystallization Behavior of Polyethylene Glycol 6000 on the Properties of Granules Prepared by Fluidized Hot-Melt Granulation (FHMg)*. Chem. Pharm. Bull. V. 51(5) p. 487-493, 2003.
- KIDOKORO, M. HARAMIISHI, Y. SAGASAKI, S. SHIMIZU, T. HAMAMOTO, Y. *Application of Fluidized Hot-Melt Granulation (FHMg) for the Oreparation of Granules for Tableting; Properties of Granules and Tablets Prepared by FHMg*. Drug Development and Industrial Pharmacy, V. 28 (1) p. 67-76, 2002.
- KUNII, D.; LEVENSPIEL, O. *Fluidization Engineering*. 2^a ed. Newton, USA: Butterworth-Heinemann, 1991.
- LACHMAN, L., LIBERMAN, H., A. KANIG, J. L.. *Teoria e Prática na Indústria Farmacêutica*. V 1, Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2001. p. 130-133.
- 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*. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics. Amsterdam, v. 50, n. 1, p. 47-60, 2000.
- LIN, W.J., DANG, W.W.. *Comparison of Chitosan and Gelatin Coated Microparticles: Prepared by Hot-melt Method*. Journal of Microencapsulation, 20 (2): p. 169-177, 2003.
- MAKIKO, F., HIDEKO, O., YUSUKE, S., HONAMI, T., MASUO, K., YOSHITERU, W.. *Preparation, Characterization, And Tableting of a Solid Dispersion of Indomethacin With Crospovidone*. International Journal of Pharmaceutics, n. 293, p. 145-153, 2004.

- MARINI, A.; BERBENNI, V.; MOIOLI, S.; BRUNI, G.; COFRACESCO, P.; MARGHERITIS, C.; VILLA, M. *Drug-excipient compatibility studies by physico-chemical techniques. The case of indomethacin*. Journal of Thermal Analysis and Calorimetry, vol. 13; pag. 529-545, 2003.
- MARRETO, R. N. *Estudo da Técnica de Leito de Jorro Convencional para a Secagem de Microcápsulas de Caseína e Pectina*. 2006, 198f. Tese (Doutorado) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, USP, Ribeirão Preto, 2006.
- MARTINEZ-OHARRIZ, M.C., MARTIN, C., GONI, M.M., RODRIGUEZ-ESPINOSA, C., TROS-ILARDUVA, M.C., ZORNOZA, A.. *Influence of Polyethylene Glycol 4000 on the Polymorphic Forms of Diflunisal*. European Journal of Pharmaceutical Sciences, 8 (2): p. 127-132, 1999.
- MATHUR, K. B.; EPSTEIN, N. *Spouted Beds*. Ed. Academic Press, N. Y. 1974.
- MURAKAMI, H., YONEYAMA, T., NAKAJIMA, K., KOBAYASHI, M.. *Correlation between loose density and compactibility of granules prepared by various granulation methods*. International Journal of Pharmaceutics, n. 216, p. 159-164, 2001.
- NOKHODCHI, A., JAVADZADEH, Y., SIAHI-SHADBAD, M. R., BARZEGAR-JALALI, M. *The effect of type and concentration of vehicles on the dissolution rate of a poorly soluble drug (indomethacin) from liquisolid compacts*. J Pharm Pharmaceut Sci. v. 8(1) p. 18-25, 2005.
- PHARMACY CODES—all pharmacy codes and search. Disponível em: (www.pharmacycode.com/indomethacin.html) acessado em 12/11/2007; 14:20.

- PING TONG, GEORGE ZOGRAFI. *A Study of Amorphous Molecular Dispersions of Indomethacin and Its Sodium Salt*. Journal of Pharmaceutical sciences, vol. 90, n. 12, December, 2001.
- PRISTA, L. N. ALVES, A. C. *Técnica Farmacêutica e Farmácia Galênica*. V I, II parte. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 1968. p. 640-908.
- RAMA, A. C. R., VEIGA, F., FIGUEIREDO, I. V., SOUSA, A., CARAMONA, M. *Complexos de inclusão de indometacina com hidroxipropil- β - ciclodextrina. Estudos de dissolução e coeficiente de partição*. Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas (Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences) vol. 42, n. 1, jan./mar.,p. 59-68, 2006.
- RIBANI, M. *Validação em métodos cromatográficos e eletroforéticos*. Quim. Nova, Vol. 27, No. 5, 771-780, 2004.
- RICHTER, A., CHEN, C. L., SMITH, R., MCGREE, E., THOMSON, R.C., KENNY, S.D.. *Hot stage nanoindentation in multi-component al-ni-si alloys: experiment and simulation*. Material Science and Engineering, A 494, p. 367-379, 2008.
- 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.
- SHAN-YANG LIN, *Isolation and Solid-state characteristics of a new crystal form of indomethacin*. Journal of Pharmaceutical sciences, vol. 81, n. 6, june 1992.
- 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 applicatiuons in oral drug delivery*. Crit. Rev. Ther. Drug Carr. Syst., New York, v. 20, p. 215-247, 2003.
- TAYLOR, L. S., ZOGRAFI, G. *Spectroscopic characterization of interactions between PVP and indomethacin in amorphous molecular dispersions*. Pharm. Res. 14:1691-1698, 1997.
- UNITED States Pharmacopeia. 23ed, Rockville: United States Pharmacopeial Convention, 1999.
- VEIGA, F., RAMA, A. C. R., FIGUEIREDO, I.V., SOUSA, A.. CARAMONA, M. *Aspectos biofarmacêuticos da formulação de medicamentos para neonatos. Fundamentos da complexação de indometacina com hidroxipropil- β -ciclodextrina para tratamento oral do fechamento do canal arterial*. Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences vol. 41, n. 3, jul./set., 2005.
- 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.
- WELLS, J. I. *Pharmaceutical preformulation – the physicochemical properties of drug substances*. Ed. Ellis Horwood Limited. New York, p. 209-214, 1988.
- ZHU, Y.C., SHAH, N.H., MALICK, A.W., INELD, M.H., MCGINITY, J.W.. *Controlled Release of a Poorly Water-soluble Drug from hot-melt Extrudates Containing Acrylic Polymers*. Drug Development and Industrial Pharmacy, 32 (5): p. 569-583, 2006.