UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Programa de Pós-Graduação em Fármaco e Medicamentos
Área de Produção e Controle Farmacêuticos

***ESTUDO COMPARATIVO DE FORMULAÇÕES DE COMPRIMIDOS
PREPARADAS EM
MISTURADOR DE BAIXO CISALHAMENTO (PLANETÁRIO)
E EM MISTURADOR DE ALTO CISALHAMENTO (INTENSIVO)***

MARCIA KIMIE ISHIBASHI

Dissertação para obtenção do grau de
MESTRE

ORIENTADORA:
Prof^a Dr^a IDA CARAMICO SOARES

São Paulo

2004

DEDALUS - Acervo - CQ

30100006197

Ficha Catalográfica

Elaborada pela Divisão de Biblioteca e
Documentação do Conjunto das Químicas da USP.

Ishibashi, Marcia Kimie
179e Estudo comparativo de formulações de comprimidos preparadas
em misturador de baixo cisalhamento (planetário) e em misturador
de alto cisalhamento (intensivo) / Marcia Kimie Ishibashi. --
São Paulo, 2004.
144p.

Dissertação (mestrado) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas
da Universidade de São Paulo. Departamento de Farmácia.
Orientador: Soares, Ida Caramico

1. Tecnologia farmacêutica 2. Comprimido : Farmacotécnica
I. T. II. Soares, Ida Caramico, orientador.

615.4 CDD

MARCIA KIMIE ISHIBASHI

**ESTUDO COMPARATIVO DE FORMULAÇÕES DE COMPRIMIDOS
PREPARADAS EM
MISTURADOR DE BAIXO CISALHAMENTO (PLANETÁRIO)
E EM MISTURADOR DE ALTO CISALHAMENTO (INTENSIVO)**

Comissão Julgadora

da

Dissertação para obtenção do grau de Mestre

Profª Drª IDA CARAMICO SOARES

Presidente e Orientadora

1º Examinador

2º Examinador

São Paulo, de

de 200

**Para meu pai, Tokumatsu Ishibashi, que olha por
mim lá de cima**

**Para minha mãe, Yoko Ishibashi, que olha por mim
aqui na Terra**

AGRADECIMENTOS

À Prof^a. Dr^a Ida Caramico Soares por aceitar ser minha orientadora

Aos professores do exame geral de qualificação e da comissão julgadora da dissertação pelas sugestões ao trabalho

À professora Elisabeth pela preocupação e acompanhamento

Aos secretários de pós-graduação Beth, Elaine, Jorge e Maria José pela valiosa colaboração

Ao laboratório Novartis pela oportunidade de fazer e concluir o mestrado e pela utilização dos dados gerados no estudo

Aos funcionários do setor de Tecnologia Farmacêutica da Novartis pela colaboração e apoio

A Marcos Viana pela inestimável ajuda como colega de pós-graduação, sem o seu incentivo e exemplo seria muito mais difícil ter conseguido chegar a esse momento

Ao laboratório de aplicação da ISP pela atenção e pela ajuda nos testes laboratoriais

Aos funcionários da Biblioteca do Conjunto das Químicas

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	2
2	REVISÃO DA LITERATURA	6
2.1	Granulação – considerações gerais	6
2.2	Misturador Planetário x Misturador Intensivo	11
2.2.1	Características do misturador de baixo cisalhamento	11
2.2.2	Características do misturador de alto cisalhamento	12
2.3	Princípio da granulação e formação dos grânulos	16
2.3.1	Umedecimento e nucleação	19
2.3.1.1	a) Formação do núcleo: Termodinâmica da nucleação	19
	b) Formação do núcleo: Cinética de nucleação	21
2.3.1.2	Dispersão do granulante	23
	a) Adição de granulante	24
	b) Mistura de pós	26
	c) Quantificando a distribuição de líquido	26
2.3.2	Consolidação e crescimento dos grânulos	27
2.3.2.1	Propriedades mecânicas dos aglomerados	28
2.3.2.2	Atrito e quebra	31
2.3.2.3	Quebra de grânulos úmidos	32
2.3.2.4	Quebra de grânulos secos	32
2.4	Determinação do ponto final de granulação	33
2.5	Variáveis que podem afetar a qualidade dos comprimidos produzidos por granulação úmida	41
2.5.1	Variáveis do Grupo 1	43
2.5.2	Variáveis do Grupo 2	44
2.5.3	Variáveis do Grupo 3	46
2.5.4	Variáveis do Grupo 4	48
2.5.5	Variáveis do Grupo 5	49

2.6	Relacionamento Parâmetros de granulação x Compressão	51
2.7	Os Princípios ativos	52
2.7.1	Cloridrato de tioridazina	52
2.7.1.1	Aspectos gerais	52
2.7.1.2	Aspectos biofarmacêuticos	52
2.7.2	Fumarato de clemastina	53
2.7.2.1	Aspectos gerais	53
2.7.2.2	Aspectos biofarmacêuticos	54
3	OBJETIVO	57
4	MATERIAL E MÉTODOS	59
4.1	Material	59
4.1.1	Princípio ativo	59
4.1.2	Excipientes	59
4.2	Equipamentos utilizados	59
4.3	Métodos	60
4.3.1	Modelo experimental	60
4.3.2	Processo de manufatura	61
4.3.2.1	Composição dos produtos estudados	61
4.3.2.2	Descrição do Processo	62
4.3.3	Testes no granulado	65
4.3.3.1	Perfil granulométrico e tamanho médio de grânulo	65
4.3.3.2	Volume aparente, volume compactado e Índice de compressibilidade	66
4.3.3.3	Perda por secagem	67
4.3.4	Testes nos comprimidos	68
4.3.4.1	Variação de peso, dureza, espessura e diâmetro	68

4.3.4.2 Friabilidade	68
4.3.4.3 Desintegração	68
4.3.4.4 Perfil de dissolução comparativo	69
4.3.4.5 Testes estatísticos	72
5 RESULTADOS	75
5.1 Testes físicos nos granulados	75
5.2 Testes físicos nos comprimidos	88
5.3 Resultados dos testes estatísticos	97
5.3.1 Comparação estatística de perfil granulométrico entre misturador planetário (PL) e misturador intensivo (MI)	97
5.3.2 Comparação estatística de Peso individual entre misturador planetário (PL) e intensivo (MI)	99
5.3.3 Comparação estatística de dureza dos comprimidos entre misturador planetário (PL) e misturador intensivo (MI)	101
5.3.4 Comparação estatística de espessura dos comprimidos entre misturador planetário (PL) e misturador intensivo (MI)	103
5.3.5 Estudo de correlação	105
5.3.5.1 Dureza X Friabilidade	105
5.3.5.2 Dureza X Desintegração	105
5.3.5.3 Friabilidade X Desintegração	106
6 DISCUSSÃO	108
6.1 Composição do produto	108
6.2 Fabricação dos lotes laboratoriais	110
6.3 Fabricação dos lotes industriais	112

6.4 Testes físicos no granulado	112
6.4.1 Perfil granulométrico e tamanho médio de grânulo	112
6.4.2 Volume aparente e compactado	114
6.4.3 Perda por secagem	115
6.5 Testes físicos no comprimido	117
6.5.1 Peso médio	117
6.5.2 Espessura e diâmetro	118
6.5.3 Dureza	119
6.5.4 Friabilidade	121
6.5.5 Desintegração	122
6.5.6 Dissolução	123
 7 CONCLUSÕES	 126
 8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	 130
 9 RESUMO	 142
 10 ABSTRACT	 144

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fases envolvidas em um processo de obtenção de comprimidos por granulação úmida.....	10
Figura 2. Misturador planetário Collette.....	12
Figura 3. Misturadores intensivos Vector.....	14
Figuras 4 (a) e (b). Misturador intensivo Vector – (a) pá e triturador, (b) detalhe da pá do misturador.....	16
Figura 5. Esquema do processo de granulação	18
(a) Modelo Tradicional	
<ul style="list-style-type: none"> - Nucleação; - Revestimento/Em camadas/Bola de neve/Camadas de cebola; - Coalescência; - Abrasão e Transferência; - Quebra e Revestimento em camadas. 	
(b) Modelo moderno	
i - Umedecimento e Nucleação	
ii - Consolidação e Coalescência	
iii - Atrito e Quebra	
Figura 6. Aglomeração de sólidos através de ponte líquida (entre duas partículas idealmente esféricas)	21
Figura 7. O mecanismo de formação dos núcleos depende do tamanho relativo da gotícula e da partícula primária.....	22
(a) Mecanismo de distribuição: Sólido + Aglutinante → Distribuição → Coalescência	
(b) Mecanismo de imersão: Sólido + Aglutinante → Imersão	
Figura 8. Nucleação de gotícula única.....	23
(a) Formação inicial do núcleo devido à embebição da gotícula no pó.	
(b) Migração do líquido dentro do leito de pós causando crescimento do núcleo.	

Figura 9. Fases no desenvolvimento de grânulos obtidos por via úmida.....	31
(a) pendular, (b) funicular, (c) capilar e (d) gotícula	
Figura 10. Perfil de consumo de potência numa granulação úmida.....	38
Figura 11. Exemplos de curvas de produto fornecidas pelo sistema do misturador intensivo	
(a) Exemplo de curva com controle por torque.....	39
(b) Exemplo de curva com controle por consumo de potência.....	40
Figura 12.....	55
(a) Estrutura química do cloridrato de tioridazina.	
(b) Estrutura química do fumarato de clemastina	
Figura 13a. Representação gráfica em barras dos dados da Tabela 4 –	
Produto 1.....	80
Figura 13b- Representação gráfica em linhas dos dados daTabela 4 –	
Produto 1.....	80
Figura 14a. Representação gráfica em barras dos dados da Tabela 6 –	
Produto 2.....	81
Figura 14b- Representação gráfica em linhas dos dados daTabela 6 –	
Produto 2.....	81
Figura 15a. Representação gráfica em barras dos dados da Tabela 8 –	
Produto 3.....	82
Figura 15b- Representação gráfica em linhas dos dados daTabela 8 –	
Produto 3.....	82
Figura 16a. Representação gráfica em barras dos dados da Tabela 10 –	
Produto 4.....	83

Figura 16b- Representação gráfica em linhas dos dados da Tabela 10– Produto 4.....	83
Figura 17. Perfil de dissolução comparativo Produto 1	93
Figura 18. Perfil de dissolução comparativo Produto 2.....	94
Figura 19. Perfil de dissolução comparativo Produto 3.....	95
Figura 20. Perfil de dissolução comparativo Produto 4.....	96
Figura 21.Comparação estatística de peso Misturador Planetário x Intensivo – Produto 1.....	99
Figura 22. Comparação estatística de peso Misturador Planetário x Intensivo – Produto 2.....	99
Figura 23. Comparação estatística de peso Misturador Planetário x Intensivo – Produto 3.....	100
Figura 24. Comparação estatística de peso Misturador Planetário x Intensivo – Produto 4.....	100
Figura 25. Comparação estatística de Dureza Misturador Planetário x Intensivo – Produto 1.....	101
Figura 26. Comparação estatística de Dureza Misturador Planetário x Intensivo – Produto 2.....	101
Figura 27. Comparação estatística de Dureza Misturador Planetário x Intensivo – Produto 3.....	102
Figura 28. Comparação estatística de Dureza Misturador Planetário x Intensivo – Produto 4.....	102
Figura 29. Comparação estatística de Espessura Misturador Planetário x Intensivo – Produto 1.....	103

Figura 30. Comparação estatística de Espessura Misturador Planetário x Intensivo – Produto 2.....	103
Figura 31. Comparação estatística de Espessura Misturador Planetário x Intensivo – Produto 3.....	104
Figura 32. Comparação estatística de Espessura Misturador Planetário x Intensivo – Produto 4.....	104
Figura 33. Gráfico de estudo de correlação Dureza x Desintegração.....	105
Figura 34. Gráfico de estudo de correlação Friabilidade x Desintegração.....	106

LISTA DE QUADROS E TABELAS

Quadros I a IV. Lotes das matérias-primas utilizadas.....	64
Tabela 1. Composição dos produtos (%).....	61
Tabela 2. Processos misturador planetário x intensivo.....	63
Tabela 3. Tamises utilizados e faixas consideradas na análise de distribuição granulométrica.....	65
Tabela 4. Perfil granulométrico comparativo do produto 1.....	76
Tabela 5. Porcentagem acumulada e cálculo de tamanho médio de grânulo –..... Produto 1.....	76
Tabela 6. Perfil granulométrico comparativo do produto 2.....	77
Tabela 7. Porcentagem acumulada e cálculo de tamanho médio de grânulo –..... Produto 2.....	77
Tabela 8. Perfil granulométrico comparativo do produto 3.....	78
Tabela 9. Porcentagem acumulada e cálculo de tamanho médio de grânulo -..... Produto 3.....	78
Tabela 10. Perfil granulométrico comparativo do produto 4.....	79

Tabela 11. Porcentagem acumulada e cálculo de tamanho médio de grânulo – Produto 4.....	79
Tabela 12. Testes físicos no granulado – produto 1.....	84
Tabela 13. Testes físicos no granulado – produto 2.....	85
Tabela 14. Testes físicos no granulado – produto 3.....	86
Tabela 15. Testes físicos no granulado – produto 4.....	87
Tabela 16. Testes físicos nos comprimidos – produto 1.....	89
Tabela 17. Testes físicos nos comprimidos – produto 2.....	90
Tabela 18. Testes físicos nos comprimidos – produto 3.....	91
Tabela 19. Testes físicos nos comprimidos – produto 4.....	92
Tabela 20. Perfil de dissolução comparativo - produto 1.....	93
Tabela 21. Perfil de dissolução comparativo - produto 2.....	94
Tabela 22. Perfil de dissolução comparativo - produto 3.....	95
Tabela 23. Perfil de dissolução comparativo - produto 4.....	96

BIBLIOTECA
Faculdade de Ciências Farmacêuticas
Universidade de São Paulo

1. INTRODUÇÃO

Os processos de fabricação de produtos sólidos (comprimidos convencionais, revestidos, drágeas, cápsulas, etc.) são muito importantes para a indústria farmacêutica, pois constituem uma grande parte do seu volume de produção. Devido a essa importância, sempre se buscou uma contínua melhoria nesses processos, que pode ser obtida tanto pelo desenvolvimento e otimização de formulações e processos quanto pelo dos equipamentos de fabricação.

A tendência natural é que haja um contínuo aperfeiçoamento e modernização dos equipamentos com o tempo, sejam eles quais forem. Essa tendência é ainda mais notada nos equipamentos de produção de produtos farmacêuticos que, por fazerem parte de um segmento muito importante, ligado à saúde humana, passam por processos de aperfeiçoamento e modernização com grande rapidez.

Sob essa óptica, tem-se observado no Brasil e na América Latina em geral, a tendência de investimentos em equipamentos mais modernos, que permitem monitoramento/controle dos processos possibilitando a validação destes e buscando, ao lado de garantia da reprodutibilidade e cumprimento de normas de Boas Práticas de Fabricação, obter vantagens como:

- melhor produtividade e rendimento com a diminuição dos riscos de desvios de processo que ocasionam perda financeira (ex.: lotes rejeitados)
- qualidade e segurança ao consumidor
- processos mais seguros para o operador em termos de exposição a condições de trabalho e substâncias que possam afetar sua saúde.

Essa já é uma realidade nos países desenvolvidos. No entanto ainda restam, nos países em desenvolvimento, incluindo o Brasil, muitos equipamentos já ultrapassados, que estão sendo substituídos gradativamente, gerando a necessidade de condução de processos de **transferência** do

equipamento antigo para o mais novo para produtos já existentes, de maneira a garantir a manutenção de suas propriedades físicas, químicas e biológicas.

Exemplos de transferências:

- Passagem de drageadeiras convencionais para turbinas perfuradas.
- Preparação de cremes de misturadores convencionais para os munidos com homogeneizadores.
- Secagem de granulados de estufas de bandejas para leitos fluidizados.
- Granulação úmida de misturadores planetários (ou de baixo cisalhamento) para misturadores intensivos (ou de alto cisalhamento).

Sendo este último citado o foco do presente estudo.

Em todos os exemplos mencionados nota-se a preocupação de garantir, com a transferência, uma melhor produtividade, reprodutibilidade do processo e segurança ao operador, através de maior eficiência do equipamento, diminuição de tempo de processo, monitoramento automático e instantâneo dos parâmetros com possibilidade de controle através de processador ligado ao equipamento, uso de processos de fabricação gravados passo a passo em forma de receitas a serem seguidas com geração de relatórios impressos com valores reais de parâmetros, tudo isso em sistemas fechados e sem contato com o meio externo.

O presente estudo tem o intuito de acompanhar a transferência do processo de granulação de um misturador planetário para um misturador intensivo obtendo indicações sobre quais seriam as diferenças de comportamento esperadas no que se refere às características físicas do granulado e do produto final e como, controlando as variáveis do processo, se poderia obter um produto final com características semelhantes.

O processo de granulação em si, que se constitui de interações que ocorrem entre partículas sob agitação, não é simples e está sendo paulatinamente estudado e desvendado por grupos de pesquisadores. Uma variedade de transformações críticas do sistema ou eventos podem acontecer simultaneamente (ex: umedecimento, nucleação, coalescência, consolidação) conforme Ennis e Litster (1997), fazendo com que a tradução desses sistemas em modelos seja bastante complexo. Outros parâmetros significativos como diferenças observadas em diferentes lotes de um mesmo material (Chowhan, 1988) ou diferenças de comportamento entre diferentes materiais durante o processo, contribuem para essa complexidade (Holm, *et al* 1985).

A estratégia escolhida no presente estudo para avaliar os efeitos de uma transferência do processo de granulação de um misturador planetário para um misturador intensivo é baseada no estudo das transformações físicas passíveis de ocorrer no granulado obtido e nos atributos do produto final. Assim, estudam-se comparativamente as propriedades do produto e correspondentes alterações em função das variáveis de processo. As tendências observadas seriam assim avaliadas no sentido de verificar se poderiam prever quais as alterações que podem ser esperadas quando de uma transferência desse tipo.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Granulação – Considerações gerais

Em uma formulação para um comprimido, o princípio ativo pode apresentar boas características de compressibilidade, ou não, dependendo das propriedades físico-químicas e mecânicas que ditam como o material irá se comportar durante o processo de compressão. Pode-se utilizar matérias-primas auxiliares, ou excipientes, que complementem essas propriedades ou tenham efeitos sinérgicos, para obter uma boa compressibilidade dessa mistura, assim como melhorar outras características, também importantes, como fluidez e lubrificação da mistura a comprimir, tempo de desintegração do comprimido, dentre outras (Jain, 1999; Banker *et al*, 2001).

Geralmente a mistura de pós por si só não é fácil de ser comprimida. Primeiro, porque deve haver uma **distribuição granulométrica adequada** dos pós para que não ocorra segregação das partículas, o que poderia se traduzir, por exemplo, em falta de uniformidade de conteúdo devido à separação dos componentes à medida em que a compressão prossegue. Segundo, porque as substâncias componentes da fórmula **devem aceitar deformação, característica que garante boa compressibilidade** a uma mistura, porém sabe-se que certos tipos de substâncias, devido ao tipo de partícula envolvida (diferentes formas de cristal ou material amorfo), podem não apresentar o grau necessário de deformação e assim serem consideradas difíceis de comprimir (Jain, 1999). Terceiro, porque a mistura de pós deve possuir **uma boa fluidez**, caso contrário podem ocorrer problemas como variação de peso, de uniformidade de conteúdo e demais características físicas como dureza e desintegração, além de outras dificuldades de ordem econômica no processo de compressão, como por exemplo, perda de tempo com ajuste de peso, maior quantidade de amostragens e testes de controle em processo e diminuição de rendimento por descarte de comprimidos fora de limite de peso (Banker *et al*, 2001;).

As técnicas de aglomeração das partículas sólidas foram desenvolvidas justamente para melhorar as propriedades de compressão da mistura de princípio ativo mais excipientes. Elas geram grânulos irregulares que, se devidamente balanceados com o restante da formulação, têm menor propensão à segregação, possuem capacidade para se deformar quando submetidos a uma força (força de compressão), e possuem uma boa fluidez, conseqüentemente resultando em comprimidos com boas características de aspecto, dureza, friabilidade, desintegração, dissolução e uniformidade, propiciando ainda maior rentabilidade sob aspectos de produção e mercadológicos, influenciando finalmente na garantia de um bom perfil de biodisponibilidade (Gordon *et al*, 1990).

Segundo Iveson *et al* (2001), granulação é um exemplo de desenho de partícula. Assim, os atributos desejados dos grânulos do produto citados acima podem ser controlados por uma combinação de desenho de formulação (através da escolha da mistura de pós e propriedades do líquido granulante) e desenho de processo (através da escolha do tipo de granulador e parâmetros de operação).

Em Gordon *et al*, 1990, por definição, **granulação** é o processo de formação de aglomerados maiores a partir de partículas sólidas menores, com o auxílio de um líquido granulante (exemplos: água, solução de povidone, pasta de amido) ou uso de força mecânica (ex: compactador de rolo, pré-compressão).

No primeiro caso temos a granulação **úmida**, que é o processo de aumento de tamanho de partículas sólidas em uma formulação, no qual um líquido, suspensão ou pasta é utilizado para promover a aglomeração das partículas, com ou sem auxílio de aglutinantes, que podem estar dissolvidos no líquido ou incorporados a seco na mistura de pós adicionando-se o líquido

depois. No segundo caso temos a granulação a seco, quando se obtém um granulado com o princípio ativo mais os excipientes secos por meio mecânico, por exemplo um compactador de rolo (Banker *et al*, 2001).

A técnica focada neste estudo é a granulação úmida. Vide Figura 1, que mostra em forma esquemática as etapas básicas de um processo de fabricação de comprimidos por granulação úmida.

Contrariando expectativas generalizadas de uma ou duas décadas atrás, a granulação úmida não foi totalmente substituída pela técnica de compressão direta, sendo ainda muito utilizada na indústria farmacêutica por ser considerada uma técnica vantajosa em alguns casos devido aos custos, e considerando o tempo envolvido em caso de uma alteração de processo de fabricação (Faure *et al*, 2001), o que inclui, como todo desenvolvimento de uma nova formulação, produção de lotes-piloto, estudos de estabilidade e, dependendo do caso, até estudos clínicos ou de bioequivalência.

A utilização de equipamentos e instalações já existentes para produção de granulado seria um outro motivo para optarmos pelo processo de granulação úmida (Faure *et al*, 2001).

Em certos casos há dificuldade em se desenvolver uma formulação de compressão direta, como, por exemplo, para formulações em que o ativo forma grande parte do total do comprimido e possui pouca fluidez e compressibilidade (Amaro-González *et al*, 2002; Jain, 1999; Ansel *et al*, 1999; Banker *et al*, 2001).

Outro elemento decisivo para a não substituição da granulação úmida pela compressão direta é o alto custo que os excipientes ou mesmo ativos específicos para compressão direta existentes hoje no mercado ainda têm, afetando o custo final do produto, e o fato de que mesmo pequenas variações

nas suas características podem alterar fluxo e compressibilidade e dificultar ou mesmo impossibilitar o processo de compressão direta (Farmacopéia Americana 26ªed., 2003 - <1151> *Pharmaceutical Dosage Forms*).

Considerando tudo isso, apesar da maior quantidade de etapas e equipamentos necessários para um processo de granulação úmida, este ainda constitui uma técnica a ser considerada quando do desenvolvimento de uma formulação (Gordon *et al*, 1990, Amaro-González *et al*, 1999; Ansel *et al*, 1999; Banker *et al*, 2001).

A granulação úmida proporciona, comparativamente à compressão direta, um melhor controle da uniformidade de conteúdo do fármaco em concentrações baixas, assim como controle da densidade aparente do produto o que influi na sua fluidez e, em última análise, melhor compressibilidade (com menor ocorrência de rachaduras), mesmo para altas concentrações de fármacos (Faure *et al*, 2001).

Algumas das outras propriedades dos produtos granulados incluem: redução da quantidade de finos com diminuição de perdas, redução de riscos de inalação e explosão de pós, além da redução de cargas eletrostáticas o que pode diminuir problemas de fluidez e uniformidade da mistura (Iveson *et al*, 2001).

Figura 1- Fases envolvidas em um processo de obtenção de comprimidos por granulação úmida (figura baseada na descrição do processo em Ansel *et al* – 1999)

2.2. Misturador Planetário x Misturador Intensivo

2.2.1. Características do misturador de baixo cisalhamento (planetário)

Até cerca de 30 anos atrás existiam somente os misturadores do tipo planetário (Figura 2). Esses misturadores são compostos por um motor que aciona uma única pá misturadora que gira num eixo sobre si mesma e ao mesmo tempo faz um movimento de translação em relação a um centro, como se fosse um planeta num sistema solar (Lantz Jr. *et al*, 1990)

Este tipo de misturador é composto ainda por uma e, em certos casos, duas ou mais caçambas de mesmo ou diferentes volumes, que podem ser trocadas dependendo da necessidade (Lantz Jr. *et al*, 1990).

É possível utilizar diferentes velocidades, que devem ser adequadas a cada passo do processo como mistura a seco dos pós, mistura com adição de líquido granulante, granulação propriamente dita e mistura com lubrificantes. No entanto, em muitos dos misturadores mais antigos, há somente uma velocidade disponível, que pode não ser a ideal para todos os passos do processo (Banker *et al*, 2001).

Tratando-se de sistema aberto (contato do meio externo – ambiente e operador - com o conteúdo do misturador), o líquido granulante é introduzido pela abertura superior, muitas vezes por orifício existente na tampa do misturador, manualmente ou de maneira automatizada por bomba (Gordon *et al*, 1990).

Tanto o misturador planetário quanto o intensivo utilizam o mesmo princípio de funcionamento, ou seja, a granulação ocorre com adição do líquido

granulante sobre o pó movimentado pela pá misturadora na caçamba, assim, na transferência de um equipamento para outro não há uma mudança no procedimento de manufatura propriamente dito, da mesma maneira como haveria se estivéssemos tratando da transferência da granulação de um misturador planetário para uma granulação em secador de leito fluidizado, por exemplo, onde o mecanismo de formação das partículas ocorre de maneira diferente. Há, no entanto, diferenças na maneira de adição do líquido granulante e nos parâmetros de processo (Banker *et al*, 2001), como descrito a seguir na parte referente ao misturador intensivo.

FIGURA 2 – Exemplo de misturador planetário (Misturador planetário Collette - Fonte: www.niroinc.com/html/pharma/phplant.html)

2.2.2. Características do misturador de alto cisalhamento (intensivo)

Um misturador intensivo (Figuras 3, 4a e 4b) é uma versão otimizada do misturador planetário, tanto pela introdução de conceitos mais modernos de construção e funcionamento quanto no atendimento às necessidades de validação de processo. Possui como itens diferenciais:

- Um motor potente que possibilita o uso de velocidades muito maiores para as pás em comparação com o misturador planetário (cerca de 5 a

10 vezes mais). As velocidades são variáveis, podendo ser definidas dentro de uma faixa bem grande, incluindo mistura intermitente (mistura por um tempo definido a determinada velocidade e pausa com a pá do misturador parada) e baixas velocidades como 5 ou 10rpm, para descarregamento.

- Possuem além da pá misturadora um dispositivo chamado talhador ou triturador, cuja função é quebrar grânulos maiores proporcionando uma maior uniformidade na distribuição do líquido granulante e no tamanho dos grânulos, conferindo também uma melhor uniformidade de conteúdo ao produto final (Gordon *et al*, 1990).
- O líquido granulante é adicionado por aspersão pelo topo da caçamba através de um bico dosador, permitindo programação da vazão de líquido aplicado através de balança acoplada, em sistema fechado (automático e sem contato com o operador).
- Podem ainda possuir camisa de aquecimento/resfriamento ou ser projetados para conter/impedir explosão (ex-proof), sendo que alguns modelos chamados de one pot system (sistema em um único recipiente) permite secagem por microondas ou por vácuo no próprio equipamento de granulação (Ansel *et al* -1999).
- A diferença principal, no entanto, reside no fato de possuir sistema computadorizado para controle e medida de parâmetros de processo como velocidade de adição de líquido, velocidade da pá do misturador e do talhador e, principalmente, um dispositivo para medida de ponto final de granulação, por torque ou consumo de potência, os métodos mais largamente utilizados e disponíveis nos equipamentos comercialmente existentes hoje, permitindo a programação dos parâmetros desejados em forma de fluxo, seguindo uma descrição do procedimento de fabricação elaborado para cada produto e permitindo emissão de relatórios em forma de arquivos eletrônicos que podem ser impressos ao final de cada lote (Lantz *et al*, 1990).

- Uma melhoria não menos importante é o uso de sistemas fechados desde o carregamento dos pós a vácuo, passando pela adição do líquido granulante, seguida da granulação, indo até o descarregamento diretamente no secador de leito fluidizado, o que diminui a exposição do ambiente e dos operadores às substâncias contidas nas formulações farmacêuticas (Lantz Jr. *et al*, 1990).

FIGURA 3 – Misturadores intensivos Vector (Vector Corporation – Estados Unidos da América). Fonte: Folheto publicitário da Vector Inc.

Em comparação com granulação em misturador planetário (também chamado de convencional) ou em leito fluidizado, o processo de granulação em misturadores intensivos é mais robusto, os tempos de processo são mais curtos e a necessidade de espaço para instalação é baixa (Kristensen, 1996).

Uma vantagem adicional em relação a misturadores de baixo cisalhamento é a não necessidade de uniformização dos grânulos através da passagem em malhas perfuradas (em granulador oscilante ou cônico tipo Frewitt ou Quadro-

Comil) antes da secagem, pois o granulado obtido já tem tamanho de grânulos com uniformidade adequada(Lantz Jr. *et al*, 1990, Banker *et al*, 2001).

Com o misturador planetário geralmente é necessário passar a mistura úmida através de malhas perfuradas devido à necessidade de uniformizar o tamanho dos grânulos, quebrando os grumos maiores formados. Nesse processo freqüentemente ocorre uma densificação dos grânulos, a partir dos grânulos úmidos originalmente formados no misturador, assim como a liberação de partículas secas que poderiam eventualmente restar no interior dos grumos formados, dificultando ainda mais a validação do processo, pois introduziria mais uma variável que pode interferir na distribuição granulométrica, na densidade dos grânulos assim como na distribuição uniforme do ativo após o processo de granulação no misturador, assim como na uniformidade do princípio ativo (Lantz Jr. *et al*, 1990, Banker *et al*, 2001).

A não necessidade de uniformização do granulado é uma vantagem em termos de tempo e de parametrização do processo, pois, dependendo do tamis utilizado e da velocidade de uniformização, podem-se obter diferentes perfis granulométricos (Lantz Jr. *et al*, 1990, Banker *et al*, 2001).

Já após a secagem, tanto no processo em misturador planetário quanto no misturador intensivo, faz-se uma uniformização dos grânulos, porém apenas com o intuito de uniformizar o granulado seco, não ocorrendo nesse caso uma densificação ou geração de pó adicional (Lantz Jr. *et al*, 1990, Banker *et al*, 2001).

(a)

(b)

FIGURA 4 (a) e (b) – Misturador intensivo da Vector Inc.– (a) pá do misturador e o triturador, (b) detalhe da pá do misturador (Fonte: Folheto publicitário Vector Inc.)

2.3 Princípio da granulação e formação dos grânulos

Em linhas gerais, conforme já comentado, numa granulação úmida em misturador (planetário, intensivo, etc), uma pá misturadora mantém os pós em movimento em um recipiente, enquanto uma solução granulante é adicionada para formação dos grânulos (Faure *et al* - 2001). O granulado pode ser obtido com a adição do líquido puro (ex.: água, álcool etílico, etc) à mistura de princípio ativo mais excipientes podendo ou não conter um aglutinante, em forma de pó ou dissolvido no líquido e adicionado em forma de solução ou gel à mistura de pós (ex: solução de povidone, pasta de amido), conforme relatado

por Marshall (2001). Em todos os passos descritos ocorrem a nível de partícula vários fenômenos isolados ou simultâneos, cujos mecanismos estão sendo desvendados pelos pesquisadores.

Vários autores envolvidos na pesquisa dessa área vêm hoje o processo de granulação como uma combinação de 3 grupos de mecanismos (Iveson *et al*, 2001; Marshall, 2001; Gordon *et al*, 1999):

- i. Umedecimento e nucleação (*wetting and nucleation*), onde o líquido granulante entra em contato com um leito de pós secos e é distribuído através dele, dispersando os núcleos formados no processo
- ii. Consolidação e crescimento (*consolidation and growth*), onde colisões entre dois grânulos, grânulos e pós, ou grânulos e equipamento, levam à compactação e ao crescimento do grânulo
- iii. Atrito e quebra (*attrition and breakage*), onde grânulos úmidos ou secos quebram devido ao impacto, desgaste ou compactação no granulador ou durante manuseio subsequente

A Figura 5 ilustra esses mecanismos.

Figura 5 Esquema do processo de granulação – Fonte: (a) SASTRY, K.V.S., FUERSTENAU, D.W., *Mechanisms of agglomerate growth in green pelletization*, Powder Technol. V.7, p.97 – 105, 1973, (b) ENNIS, B.J., LITSTER, J.D., *Particle size enlargement*. In: PERRY, R., GREEN D., EDS. Perry's Chemical Engineers' Handbook, 7 ed., McGraw-Hill, New York, 1997 *apud* Iveson, S.M. et al, 2001.

(a) Modelo Tradicional

- Nucleação;
- Revestimento/Em camadas/Bola de neve/Camadas de cebola;
- Coalescência;
- Abrasão e Transferência;
- Quebra e Revestimento em camadas.

(b) Modelo moderno

- i - Umedecimento e Nucleação
- ii - Consolidação e Coalescência
- iii - Atrito e Quebra

2.3.1 – Umedecimento e nucleação

Segundo Iveson *et al* (2001), **umedecimento** é o processo de colocar o líquido granulante em contato com os pós secos e distribuir esse líquido de maneira uniforme pela mistura de pós; a **nucleação** é o primeiro passo na granulação, onde o granulante começa a umedecer o pó e formar os aglomerados iniciais ou núcleos.

Dois processos são importantes na zona de nucleação (área onde o líquido granulante e a superfície do pó têm seu primeiro contato formando o núcleo inicial). Primeiramente, há a formação do núcleo, que é função da termodinâmica e cinética de umedecimento. Segundo, há a dispersão do granulante, ou mistura efetiva do pó e aglutinante, que é função de variáveis de processo. Dependendo das condições que prevaleçam pode haver diferenças na distribuição de tamanho de grânulo (Iveson *et al*, 2001)..

2.3.1.1 – a) Formação do núcleo: Termodinâmica da nucleação

Dois aspectos são importantes em termos de termodinâmica de nucleação: o *ângulo de contato* entre o sólido e o líquido granulante (Fig.6), o *coeficiente de espalhamento* da fase líquida sobre a fase sólida e da fase sólida sobre a líquida. Ambos são características da formulação utilizada (Iveson *et al*, 2001).

O ângulo de contato sólido-líquido do sistema afeta diretamente as características do granulado resultante. À medida que o ângulo de contato aumenta (ou seja, a capacidade do pó de ser molhado diminui), o tamanho médio do grânulo diminui (segundo experimentos descritos em Jaieyoba *et al*, 1980).

Gluba *et al* (1990) definiram, através de experimentos, como a capacidade de "sugar" de um pó, o volume de água sugado por uma amostra de pó de determinado tamanho, capacidade que é relacionada ao seu ângulo de contato. Quanto maior a capacidade de "sugar" (ou capacidade do pó de ser molhado), maior o tamanho médio do grânulo formado e menor a variância e assimetria do mesmo.

O coeficiente de espalhamento λ é a medida da tendência de uma combinação de líquido e sólido de se espalhar um sobre o outro e é relacionado às forças de adesão e coesão. A força de coesão de um material é a força requerida para separar uma unidade de área transversal, dele próprio. A força de adesão é a força requerida para separar uma unidade de área de uma interface. Essas forças podem ser calculadas através de medidas de polaridade e energia livre de superfície do sistema (Rowe, 1989).

O coeficiente de espalhamento é a diferença entre as forças de adesão e de coesão. Coeficientes de espalhamento indicam se o mesmo é termodinamicamente favorável. Há 3 possibilidades no espalhamento entre um sólido e um líquido: o líquido pode se espalhar sobre o sólido e criar um filme na sua superfície; ou o sólido pode se espalhar/aderir ao líquido sem formação de filme, ou pode ocorrer que ambos (o líquido e o sólido) tenham altas forças de coesão, e a área de interface sólido-líquido será mínima. O espalhamento ocorrerá espontaneamente quando o coeficiente for positivo. Quando λ_{LS} (líquido-sólido) é positivo, o líquido granulante espalhará formando um filme sobre a superfície do pó e pontes líquidas se formarão entre a maioria das partículas em contato, criando um grânulo forte e denso. Quando λ_{SL} (sólido-líquido) é positivo, ligações serão formadas somente onde o líquido e o pó inicialmente se tocam porque o líquido não se espalhará ou formará filme. Grânulos formados neste caso possuem menos ligações e conseqüentemente serão mais fracos e porosos (Iveson *et al*, 2001).

FIGURA 6 Aglomeração de sólidos através de ponte líquida (entre duas partículas idealmente esféricas), sendo:

r – raio da esfera

α – ângulo de contato

R_1 – raio da esfera externa limitada pelo menisco

R_2 – distância entre o ponto de contato e o menisco formado pelo líquido

Fonte: Iveson *et al*, 2001

2.3.1.1 – b) Formação do núcleo: Cinética de nucleação

A distribuição de tamanho dos núcleos é função da cinética e da termodinâmica de umedecimento. À medida que o processo de umedecimento prossegue, o fluido penetra nos poros da superfície do pó, forma um núcleo, e é expulso para fora com o crescimento do mesmo. Na prática, o líquido pode não ter tempo para alcançar um estado de equilíbrio devido aos processos de mistura que ocorrem simultaneamente no misturador (Iveson *et al*, 2001).

Os tamanhos relativos das gotículas e das partículas da mistura de pós influenciam o mecanismo de nucleação. Schaeffer *et al* (1996) propuseram dois diferentes mecanismos de nucleação, dependendo do tamanho relativo das gotículas comparadas ao tamanho das partículas (Fig. 7). Se a gotícula é

grande comparativamente às partículas, a nucleação ocorrerá por imersão das partículas menores na grande gotícula. Isso produz núcleos com poros saturados. Nucleação com gotículas relativamente pequenas ocorrerá por distribuição das mesmas na superfície das partículas, que então começarão a coalescer. Esse processo produzirá núcleos com ar aprisionado dentro.

FIGURA 7. – O mecanismo de formação dos núcleos depende do tamanho relativo da gotícula e da partícula primária

(a) Mecanismo de distribuição: Sólido + Aglutinante → Distribuição → Coalescência

(b) Mecanismo de imersão: Sólido + Aglutinante → Imersão

(Fonte: SCHAEFFER, T., MATHIESEN, C., *Melt pelletization in a high shear mixer. VIII. Effects of binder viscosity*, Int. J. Pharm., v.139, p.125 – 138, 1996 apud Iveson et al, 2001)

Segundo Iveson et al (2001), a cinética de formação do núcleo depende sempre dos mesmos parâmetros não importando o tamanho relativo das gotículas e partículas. O tempo de penetração depende tanto da termodinâmica de umedecimento (representado pela tensão de adesão que depende da tensão superficial do líquido e do ângulo de contato sólido-líquido) quanto da cinética de umedecimento (fortemente afetada pela viscosidade do líquido e tamanho dos poros da mistura de pós).

Uma vez que o líquido tenha penetrado a superfície do leito de pós, a taxa de migração dentro do leito e o tamanho final do núcleo dependerão de parâmetros similares (Fig 8a). Um fluxo de dentro para fora é induzido pela diferença de pressão capilar entre os poros totalmente saturados dentro do núcleo e os poros não saturados na superfície externa.

FIGURA 8 – Nucleação de gotícula única. (a) Formação inicial do núcleo devido ao espalhamento da gotícula no pó. (b) Migração do líquido dentro do leito de pós causando crescimento do núcleo. Fonte: Iveson *et al*, 2001

Essa visão assume que o estágio de penetração inicial da gotícula é quase instantâneo, com a migração do líquido abaixo da superfície do sólido (Fig 8b). Isso é válido para líquidos não viscosos, como por exemplo água, em formulações com excipientes facilmente molháveis, como a lactose. Entretanto, o tempo de penetração da gotícula inicial varia consideravelmente dependendo dos pós e do líquido granulante usado, sendo particularmente lento para líquidos granulantes viscosos (Iveson *et al*, 2001, Gordon *et al*, 1990).

2.3.1.2 - Dispersão do granulante

O grau de dispersão do granulante indica a qualidade da mistura entre os pós e o líquido granulante e é altamente afetado pelo método de adição do mesmo.

Uma boa dispersão de granulante gera um umedecimento uniforme e nucleação controlada. Mort *et al* (1999) criaram uma hipótese na qual o grau de dispersão do líquido granulante é refletido na distribuição granulométrica. Se todas as partículas contêm uma quantidade semelhante de granulante, suas propriedades físicas devem ser as mesmas e produzir uma distribuição estreita. Se o granulante estiver distribuído de maneira desuniforme, alguns núcleos estarão mais saturados que outros e seu crescimento será preferencial. Alguns estudos [Holm *et al* (Part 1 – 1983; Part 2 – 1984)]; usaram como medida de dispersão de granulante a proporção de grumos, definidos como grânulos maiores que 2mm. Todos os estudos foram feitos em misturadores de pás usando diferentes métodos de adição de líquido granulante. Atomização juntamente com uma alta velocidade da pá do misturador (impelidor) produziram a melhor distribuição de granulante. A concentração de grumos foi maior durante a fase inicial de adição de líquido (ou seja, os grumos foram formados durante nucleação, não durante a fase de crescimento).

Independentemente do método de adição do líquido granulante, uma distribuição de tamanho de núcleos bimodal é inevitável, já que uma distribuição de líquido instantânea e uniforme é fisicamente impossível (Carstensen *et al*, 1976).

2.3.1.2. a) Adição de granulante

Há 3 principais maneiras de adicionar o líquido granulante em granulação úmida: despejar, atomizar e fundir. O método de adição altera as propriedades do grânulo final. Há 3 variáveis de operação em adição de granulante líquido: distribuição de tamanho de gotícula, fluxo de adição e o tamanho da zona de atomização (Iveson *et al*, 2001).

O método de adição de líquido granulante afeta tanto a distribuição de tamanho de núcleo inicial quanto o conseqüente comportamento de crescimento do grânulo. Experiências feitas por Scott *et al* (2000) demonstraram que grânulos formados após adição por despejamento (ex.: pasta de amido) começam com uma distribuição de tamanho bimodal que então se tornam unimodais com o prosseguimento da granulação. Os grânulos formados foram grandes, menos porosos, e com uma cinética de crescimento rápido. A constituição das partículas foi analisada dissolvendo o granulante. Muitos dos grânulos menores consistiam de partículas grandes não granuladas, enquanto os grânulos grandes eram predominantemente aglomerados de partículas iniciais pequenas.

Quando o granulante é despejado no granulador a distribuição inicial de líquido é deficiente e a fração de grânulos grandes aumenta comparados com um líquido granulante atomizado. Adicionar o granulante por alto fluxo cria partes localizadas com alta umidade e crescimento preferencial. Isso é o que acontece normalmente em misturadores planetários que não possuem controle de vazão na adição de líquido granulante. Uma distribuição controlada por atomização leva a uma distribuição de tamanho de grânulo mais controlada já que o tamanho e distribuição das gotículas determina a distribuição de tamanho de núcleo (Iveson *et al*, 2001).

Em misturadores de alto cisalhamento (intensivos), o tamanho do grânulo quase independe do tamanho da gotícula atomizada, já que as intensas forças de cisalhamento destroem os flocos iniciais e aglomerados formados durante o estágio de nucleação (Faure *et al*, 2001).

Isso já não acontece em um misturador planetário, onde a agitação é bem menos intensa, afetando a distribuição de tamanho de grânulo.

2.3.1.2. - b) Mistura de pós

Aumentar a velocidade da pá do misturador (impelidor) ajuda a dispersar o granulante pelo aumento de forças de cisalhamento e do fluxo de pó através da zona de atomização (Iveson *et al* – 2001).

Em misturadores de baixo cisalhamento, como a velocidade da pá do misturador é bem menor em comparação com a utilizada em misturadores de alto cisalhamento é de se esperar uma distribuição de granulante menos eficiente (Iveson *et al*, 2001).

2.3.1.2. – c) Quantificando a distribuição de líquido

Aumentar o fluxo de pó através da zona de atomização reduz o tamanho do grânulo já que há menor probabilidade de coalescência de gotículas e menor volume de granulante disponível para aglomeração por unidade de pó (Iveson *et al*, 2001).

Um alto fluxo de atomização indica que o líquido granulante está sendo adicionado muito rapidamente comparado com o fluxo do pó. Gotículas irão se sobrepor na superfície do pó, causando coalescência e a distribuição de tamanho de núcleo será mais larga. Um baixo fluxo de atomização indica que a taxa de fluxo de pó para o fluxo de líquido é suficientemente alta tal que cada gotícula caia separadamente e os núcleos são retirados da zona de atomização antes de serem re-umedecidos por outra gotícula (Iveson *et al*, 2001).

Litster *et al* (2001) quantificaram condições de atomização como função das variáveis de operação principais. Na zona de atomização, as gotículas formadas pelo atomizador a um dado fluxo V , com um tamanho de gotícula médio d_g , cobre uma certa área projetada de pó por unidade de tempo. Essa

área de gotículas é distribuída sobre uma área de atomização A na superfície do leito de pós. O fluxo de atomização adimensional é definido como:

$$\psi_a = 3V / 2 A d_d$$

onde a superfície do pó está atravessando a zona de atomização com o fluxo A . O fluxo de atomização adimensional é uma medida da cobertura do granulante na superfície do pó.

Baixos valores de ψ_a resultam em um granulante bem distribuído onde cada gotícula forma um grânulo.

2.3.2 – Consolidação e crescimento dos grânulos

O crescimento dos grânulos ocorre quando o material em movimento no misturador sofre colisão e os grânulos aderem um ao outro. Para dois grânulos grandes esse processo é chamado de **coalescência**, enquanto para material fino que gruda na superfície de grânulos grandes pré-existentes o processo é conhecido como **recobrimento em camadas** ou *layering* (Iveson *et al*, 2001).

Esses processos podem começar assim que o líquido é adicionado a uma massa de pós sob agitação, ou seja, simultaneamente com o estágio de umedecimento e nucleação, e podem continuar até bem depois que a adição do líquido tenha sido completada. Se líquido insuficiente é adicionado, o tamanho do grânulo é determinado somente pelas condições de nucleação (Iveson *et al*, 2001).

Se uma colisão entre dois grânulos resulta em coalescência permanente depende de um grande número de fatores incluindo as propriedades mecânicas

dos grânulos e a disponibilidade de líquido granulante no grânulo ou perto dele. Crescimento do grânulo por coalescência é dependente do grau de saturação por líquido das partículas que colidem entre si. Dependendo do grau de saturação a força de ligação pode ser forte o bastante para resistir a forças de separação exercidas pela pá do misturador. Alto grau de saturação é associado com mais líquido livre na superfície do grânulo o que promove coalescência. Durante agitação os grânulos se consolidam gradativamente o que aumenta a saturação dos poros com líquido e altera suas propriedades mecânicas. Assim, a consolidação tem freqüentemente um pronunciado efeito no comportamento de crescimento do grânulo e deve ser considerada em conjunção com este (Iveson *et al*, 2001).

À medida que os grânulos colidem com outros grânulos e com a superfície do equipamento, ele sofre gradual *consolidação*. Isso reduz seu tamanho e porosidade, espreme para fora o ar preso e pode até expulsar líquido granulante para a superfície. Se a consolidação eventualmente leva líquido granulante para a superfície, então pode se seguir um rápido crescimento por coalescência. A porosidade controla a força do grânulo. Os grânulos com alta porosidade são fracos e friáveis. Esses grânulos vão quebrar e gerar pó durante o manuseio o que é indesejável na maioria dos casos. Entretanto, para muitos produtos é desejável que os grânulos sejam porosos de maneira a facilitar uma dispersão e dissolução rápidas. Assim, a porosidade dos grânulos é uma propriedade importante do produto para ser controlada e otimizada (Iveson *et al*, 2001).

2.3.2.1 Propriedades mecânicas dos aglomerados

Os grânulos podem existir em diversos estados diferentes de saturação de líquido, sendo a interação entre a parte líquida e a parte sólida dependente da quantidade de líquido presente (Betz *et al*, 2003). Newitt e Conway-Jones

foram os primeiros a descrever esses estados, mostrados na Figura 5, também em Gordon *et al* (1990) e em Iveson *et al*, (2001), esses estados são descritos de maneira semelhante, sendo os conceitos a seguir descritos pelos autores citados.

No estado *pendular*, as partículas são mantidas juntas por pontes de líquido nos seus pontos de contato (ligações pendulares). O grau de contato estabelecido entre duas partículas é uma função do tamanho, forma e rugosidade na superfície dessas partículas, a quantidade de líquido presente é pequena.

Aumentando gradualmente a quantidade de líquido no sistema, alcançamos o estado *funicular*, que é reconhecido por áreas localizadas de completa saturação de espaços vazios, juntamente com áreas em que os espaços não estão ainda totalmente saturados com líquido, com formação de pontes.

O estado *capilar* ocorre quando um grânulo está saturado – ou seja, todos os espaços vazios estão preenchidos com líquido e o líquido de superfície é atraído para dentro do grânulo por ação capilar formando um menisco côncavo.

O estado de *gotícula* ocorre quando as partículas são mantidas dentro ou na superfície de uma gotícula de líquido. É possível ainda existir um estado de *pseudo-gotícula* onde espaços vazios não totalmente preenchidos permanecem enclausurados dentro da gotícula. Isto é mais provável de ocorrer em sistemas difíceis de molhar.

Durante a granulação é possível que o estado de saturação dos grânulos passe do estado pendular para o de gotícula, ou por adição contínua do líquido granulante e/ou devido à consolidação, reduzindo a porosidade do grânulo.

Qualquer que seja o estado em que se encontra o grânulo, as forças de coesão que se formam são resultantes de forças capilares. No estado pendular, o grânulo deve sua força à tensão superficial do líquido granulante e à diferença de pressão através do menisco do líquido. Quando o estado capilar é alcançado, a pressão capilar é a força responsável pela força do grânulo. Claro, entre esses dois estados, o funicular deve sua força aos dois mecanismos, (Gordon *et al*, 1990).

Na granulação úmida o líquido mantém as partículas juntas por uma combinação de forças de capilaridade e viscosidade até que ligações mais permanentes sejam formadas com a secagem subsequente (Iveson *et al* – 2001)

FIGURA 9. – Fases no desenvolvimento de grânulos obtidos por via úmida, da esquerda para a direita: (a) pendular, (b) funicular, (c) capilar e, na parte de baixo da figura, (d) gotícula (Fonte: NEWITT, D.M, CONWAY-JONES, J.H., *Transactions of the Institution of Chemical Engineers*, v.36, p.422, 1958. apud Marshall – 2001)

2.3.2.2 Atrito e quebra

Há dois fenômenos principais a considerar:

- Quebra dos grânulos úmidos no misturador e
- Atrito ou fratura de grânulos secos no misturador, secador ou em manuseio subsequente

A quebra de grânulos úmidos irá influenciar e pode controlar a distribuição final de tamanho de grânulos, especialmente em misturadores de alto cisalhamento. Em algumas circunstâncias, a quebra pode ser utilizada para limitar o tamanho máximo do grânulo ou ajudar a distribuir um granulante

viscoso. Por outro lado, atrito ou grânulos secos levam à geração de finos. Como o objetivo de muitos processos de granulação é remover finos, essa é uma situação a ser evitada (Iveson *et al*, 2001).

2.3.2.3. Quebra de grânulos úmidos

Alguns estudos mostram que um aumento na intensidade de agitação (aumento na velocidade da pá do misturador) reduz o tamanho médio do grânulo final. O controle da quebra de grânulos úmidos apresenta a oportunidade de se conseguir uma faixa estreita de distribuição de tamanho de grânulo fazendo com que estes cresçam até um limite de quebra (Knight *et al*, 2000). Essa é uma oportunidade para o desenvolvimento de desenho de misturadores para granulação. Isso é importante principalmente em misturadores intensivos onde há dois fatores que promovem a quebra dos grânulos úmidos: o equipamento em si, principalmente a pá do misturador e o talhador, e a velocidade com que a massa em mistura passa por esses elementos do equipamento, o que não é tão importante nos misturadores planetários que utilizam uma velocidade comparativamente muito mais baixa.

2.3.2.4. Quebra de grânulos secos

Alguns processos de granulação envolvem secagem simultânea dentro do próprio equipamento de granulação como por exemplo em caso de granulação em leito fluidizado. Já na granulação úmida, a quebra de grânulos secos ocorreria na secagem subsequente em secador de leito fluidizado (Ansel *et al*, 1999).

A quebra pode ocorrer por fratura, a partir de uma região mais frágil do grânulo como uma rachadura, ou pode ocorrer por atrito ou erosão. Em última

instância, essa quebra depende da própria formulação e das variáveis de operação (Ansel *et al*, 1999).

2.4 Determinação do ponto final de granulação

Com os misturadores planetários existentes no passado, não havia possibilidade de medida de ponto final e a obtenção de granulados com boas características de compressão dependiam da experiência do operador de fabricação que, usualmente, determinava o ponto final intuitivamente, observando uma pequena porção de granulado úmido comprimida e a seguir esmagada entre os dedos das mãos; se os aglomerados se desfaziam quando submetidos a uma pressão moderada, a mistura estava pronta para a fase seguinte (Banker *et al*, 2001; Betz *et al*, 2003).

Por muito tempo a determinação do ponto final do processo de granulação foi feita dessa maneira empírica e difícil de reproduzir lote a lote, porém, com a necessidade de validação dos processos, conforme as normas de Boas Práticas de Fabricação estabelecida, houve necessidade de criação de sistemas para medição de parâmetros de modo que se assegurasse que os processos estivessem sob controle e fossem reprodutíveis e pudessem ser devidamente documentados (Gordon *et al*, 1999).

Quando se fala de misturadores planetários, a determinação do ponto final continua sendo feita dessa maneira, podendo-se incluir como melhoria somente a automatização do fluxo de aspersão do líquido granulante através de uma bomba tendo como parâmetro de orientação o tempo aproximado para se obter massa apta a granulação após a adição total do líquido granulante. Esse procedimento, porém, serve apenas como orientação pois, dependendo das características das matérias-primas que entram na formulação (tamanho de

partícula, umidade, etc), que podem variar de lote a lote, pode-se levar mais ou menos tempo de mistura ou até mais ou menos quantidade de líquido para chegar ao ponto ideal.

A principal dificuldade com granulação úmida em misturadores intensivos é decidir quando o granulado está pronto, daí a importância do controle do ponto final (Faure *et al* - 2001). Dependendo das matérias-primas utilizadas na formulação, granulação em misturadores intensivos pode ser muito sensível até a pequenas alterações na umidade da massa a granular e a condições de operação. Assim, há uma grande necessidade de métodos instrumentais confiáveis para detecção do ponto final da granulação (Holm *et al*, 1985).

Quando a granulação em misturadores intensivos começou a ser utilizada o processo continuava até que o misturador fosse parado através de um temporizador ou medida de corrente do motor até um ponto pré-determinado. Para alguns produtos isso funcionava mas descobriu-se que o controle de muitos produtos deve se basear em instrumentos capazes de detectar alterações significativas das propriedades da massa úmida. Isso é principalmente válido para produtos que se compactam por agitação e ultrapassam o ponto ideal de granulação facilmente, o que pode gerar problemas de dissolução no produto final se o ativo é pouco solúvel (Holm *et al*, 1985).

No final dos anos 70, Leuenberger, Bier e Sucker começaram a estudar o controle do processo de granulação medindo o consumo de potência do motor do misturador (Bier *et al.*, 1979).

Monitorar o consumo de potência do equipamento durante a granulação pela medida do suprimento de energia ao agitador é, desde então, uma das técnicas mais largamente utilizadas no mercado, tornando-se conveniente por

ser facilmente encontrada e de baixo custo. Esta também foi a técnica utilizada no presente experimento (Bier *et al.*, 1979).

A finalidade dos métodos instrumentais para controle dos processos de granulação é detectar alterações na resistência da massa contra a agitação, ou seja, as mudanças nas propriedades reológicas (Holm *et al.*, 1985). Foi determinado que a curva tempo x consumo de potência reflete mudanças nas propriedades reológicas da massa úmida e que as mudanças estão relacionadas ao processo de crescimento do grânulo (Holm *et al.*, 1985 - 16). Isso é atribuído ao efeito da saturação de líquido nas propriedades mecânicas dos aglomerados úmidos. Controle do ponto final de granulação por consumo de potência requer que a correlação entre crescimento dos grânulos e consumo de potência seja estabelecido para cada condição de processo particular, para cada produto (Holm *et al.*, 1985 16).

A energia de agitação é transformada primariamente em calor durante a granulação de diferentes substâncias, havendo uma relação entre desenvolvimento de calor ou consumo de potência e crescimento do grânulo. Nos primeiros estágios do processo de granulação, a nucleação das partículas ocorre devido ao líquido de superfície livre que forma pontes de líquido. Nessa fase a saturação de líquido dos núcleos é baixa e o seu crescimento é insignificante, eles são friáveis e apresentam baixa adesão das partículas, conseqüentemente, não podem absorver energia de agitação devido ao desenvolvimento de calor de fricção por cisalhamento e assim o consumo de potência é relativamente baixo.

Por adição de mais líquido e compactação da massa, os aglomerados são levados a um estágio de alta saturação de líquido e alto grau de plasticidade. Conseqüentemente, os aglomerados são deformáveis por colisão, aumentando a probabilidade de coalescência levando portanto a um aumento

no tamanho do grânulo. A resistência dos aglomerados submetidos a força devido à plasticidade e ao aumento da adesão dos grânulos por compactação gera um aumento na resistência friccional à agitação. Devido a isso o sistema absorve mais energia, que aparece como calor devido à fricção entre partículas. Conseqüentemente o consumo de potência durante a granulação depende em parte do grau de plasticidade, em parte à fricção entre partículas dentro dos aglomerados devido a forças de coesão(Holm *et al*,1985-a)

Conforme citado, a energia absorvida, ou seja, o consumo de potência acumulado, é convertido completamente em calor na massa úmida. Foi dito que o aumento no consumo de potência depende da habilidade dos aglomerados úmidos ao cisalhamento, produzindo calor por fricção entre as partículas. Mais tarde sugeriu-se que crescimento significativo dos grânulos por coalescência também depende da habilidade dos grânulos ao cisalhamento. Então, a relação observada entre a curva de consumo de potência e o crescimento do grânulo pode assim ser explicada (Holm *et al*,1985-b).

O medidor de consumo de potência é conectado ao suprimento de força do motor. A força ou potência necessária para manter a velocidade de rotação do misturador durante a granulação pode ser medida de acordo com a relação (Holm *et al*, 1985 - a):

$$P = 3/ V \cos \theta$$

P é a força expressa em Watts (W), I a corrente em ampères, V a voltagem e θ o ângulo de fase entre corrente e voltagem aplicada.

À medida em que o granulado aumenta em tamanho e densidade, as forças exercidas contra a pá do misturador para continuar a mover o granulado também aumenta, assim aumentando o consumo de potência (Papa, 2001)

Com misturadores intensivos, apesar de todo o conhecimento adquirido até hoje, numa transferência de equipamento a determinação do ponto final ainda é feita de maneira empírica. Tenta-se a princípio obter o mesmo ponto de granulação obtido no misturador planetário. No entanto, uma vez determinado o ponto final que fornece um granulado com a qualidade desejada, o consumo de potência do granulado nesse ponto pode ser definido como parâmetro a ser seguido para todos os lotes subsequentes o que, em termos de qualidade do granulado, garante a reprodutibilidade do processo.

O consumo de potência varia de produto a produto. Isto deve ser causado por diferenças na energia requerida para rearranjar e compactar as partículas que compõem a massa úmida (Holm *et al*, 1985 - a). Assim, para cada produto deve-se definir o consumo de potência referente ao ponto de granulação desejado; isso é característica intrínseca de cada produto.

As variações no consumo da potência durante a granulação podem ser atribuídas à evolução das propriedades reológicas dos aglomerados úmidos e essas variações estão relacionadas ao processo de crescimento do grânulo (Faure *et al*, 2001; Holm *et al*, 1985 - b).

Leuenberger (2001) demonstrou que o consumo de potência plotado contra a quantidade cumulativa de líquido granulante adicionado continuamente dava um típico perfil que podia ser dividido em 5 fases (Fig.10):

- Fase I ($S_1 - S_2$): incorporação da quantidade adicionada de líquido granulante pelos componentes para saturar o conteúdo de umidade (conteúdo de umidade em equilíbrio a 100% de umidade relativa do ar).
- Fase II ($S_2 - S_3$): início da formação de pontes de líquido (estado pendular) entre as partículas primárias.

- Fase III ($S_3 - S_4$): fase de platô, ou seja, preenchimento do espaço vazio interpartículas com líquido granulante (transição de estado pendular para funicular). As pontes de líquido são móveis.
- Fase IV ($S_4 - S_5$): estado funicular com clusters tridimensionais (bolas de neve) tendo já alcançado o estado capilar.
- Fase V ($>S_5$): transição do estado capilar (ou seja, espaço vazio entre as partículas primárias completamente ocupadas pelo líquido granulante) para uma suspensão.

Granulados com boas características para utilização podem ser produzidos de uma maneira convencional somente dentro da região de platô $S_3 - S_4$ de acordo com a nomenclatura da figura. É importante ter consciência de que as pontes de líquido da fase III são móveis e portanto o líquido granulante precisa ter uma baixa viscosidade (Leuenberger, 2001).

FIGURA 10– Perfil de consumo de potência numa granulação úmida (Fonte:Leuenberger, 2001)

Eixo x – Quantidade de líquido granulante (% ou kg) ou tempo (t)

Fases I, II, III, IV e V

Eixo y – Consumo de potência (kW)

Monitoramento da amperagem da pá do misturador, torque ou torque indireto são técnicas assemelhadas e também podem ser usadas dependendo somente da medida disponível para leitura em cada equipamento (Faure *et al* - 2001). Elas trazem resultados semelhantes. Mackaplow *et al* (2000), num estudo onde testaram granulação em misturador intensivo com lactose de diferentes tamanhos de partícula, fizeram a medição de ponto final por consumo de potência e por torque e acharam resultados semelhantes para ambos os métodos de medição.

Figura 11 Exemplos de curvas fornecidas pelo sistema de um misturador intensivo

a) controle por torque

Eixo x – tempo

Eixo y – à esquerda velocidade do misturador (rpm), à direita torque (%), temperatura do produto (°C) e adição de líquido (ml)

Duas operações, sendo que a granulação I apresenta características de sobregranulação (em destaque) e a granulação II com ponto final de granulação ideal

(Fonte: Vector Corporation)

Figura 11b) Exemplo de curva do produto por consumo de potência fornecida pelo sistema do misturador intensivo Collette Gral (Fonte: Novartis)

Há histórico de estudos com medidores de consumo de potência em misturadores planetários em laboratório (Bier *et al*, 1979) nos primórdios dos estudos de granulação. Na época obteve-se certo sucesso, porém, transpor esses estudos para a indústria mostrou-se pouco viável, devido a vários fatores: primeiramente existem misturadores planetários com as mais diferentes geometrias, o que influi na medição do consumo de potência, a baixa velocidade de mistura que apresentam não permite uma medida confiável já que não haveria resposta para pequenas mudanças no consumo de potência, depois porque a construção desses misturadores não previa essa medição e por fim porque o investimento necessário para transformar ou desenvolver um misturador planetário que medisse consumo de potência não valeria a pena, sendo mais produtiva a compra de um misturador intensivo, que além de ter sido desenvolvido com esses conceitos traz algumas outras vantagens como o uso de sistema fechado (segurança).

sido desenvolvido com esses conceitos traz algumas outras vantagens como o uso de sistema fechado (segurança).

2.5 Variáveis que podem afetar a qualidade dos comprimidos produzidos por granulação úmida

As características de granulação que são de interesse mais imediato e prático para o desenvolvimento de processos e portanto mais extensivamente medidas e utilizadas são as medidas de densidade aparente da mistura a comprimir, propriedades de fluxo, distribuição de tamanho de grânulo e alguns parâmetros de compressão. Essas medidas básicas têm sido utilizadas para desenvolver e monitorar a produção de muitos produtos farmacêuticos (Faure *et al*, 2001; Gordon *et al*, 1990).

Nos últimos anos têm sido estudados outros parâmetros de medida de eficiência de granulação na tentativa de ligá-los à compressibilidade do granulado final, como por exemplo densidade da massa úmida, nível de saturação de líquido no grânulo, consistência da massa úmida, porosidade dos grânulos. Porém, os tópicos citados acima têm pouca ou nenhuma aplicação prática no dia-a-dia de uma indústria farmacêutica. Para todos há grande dificuldade na mensuração, não havendo ainda métodos de medida suficientemente acurados e rápidos. No entanto, esses outros parâmetros podem ser úteis quando há necessidade de um aprofundamento maior no processo de granulação para resolução de alguns problemas encontrados no produto (Faure *et al*, 2001; Gordon *et al*, 1990).

Na prática, a melhor maneira para estudar a eficiência de granulação ainda é a monitoração dos testes físicos tanto do granulado quanto dos comprimidos resultantes (Gordon *et al*, 1990).

As características do granulado são largamente afetadas por vários parâmetros de processo, pois estes afetam a velocidade de crescimento das partículas em um processo de granulação. Assim, para obter um granulado com as características desejadas de distribuição de tamanho de partículas e de compressibilidade, esses parâmetros devem ser controlados ou ao menos monitorados.

Faure *et al* (2001) classificaram as principais variáveis que, numa granulação úmida, afetam a qualidade dos grânulos e, eventualmente, a dos comprimidos, em 5 grupos distintos:

O grupo 1, por ser ligado à natureza e características dos componentes da fórmula, que são geralmente fixos e imutáveis, é normalmente desconsiderado num estudo de causa-efeito pois não se pode atuar sobre essas variáveis de maneira a controlar o processo de granulação.

O segundo grupo classifica as variáveis que são dependentes do maquinário.

Os parâmetros do grupo 3 são associados ao passo de secagem dos grânulos úmidos e são consideravelmente menos estudados. Geralmente para fins de estudo de parâmetros de granulação úmida, os parâmetros de secagem são mantidos constantes.

O quarto grupo de variáveis se refere às propriedades dos grânulos.

Variáveis do grupo 5 consideram o tratamento pós-secagem que os grânulos sofrem , o que pode afetar suas características finais. Os grânulos podem ser uniformizados, peneirados e misturados com outros excipientes (por exemplo um lubrificante). Condições de compressão também afetarão a qualidade dos comprimidos.

Em última análise, as características do comprimido serão função da sua formulação, das condições de granulação e da compressão (Faure *et al* - 2001).

As variáveis que mais influem no resultado final são as do grupo 2.

2.5.1. Variáveis do Grupo 1

Existem alguns estudos sobre o efeito das características das matérias-primas nas propriedades dos grânulos.

Já que a granulação é induzida por formação de pontes de líquido entre partículas (Newitt *et al*, 1958), as características do granulado final são influenciadas pelo tamanho da partícula, área de superfície e a molhabilidade ou avidez por líquido dos excipientes (Schaefer *et al*, 1977, Iveson *et al*, 2001; Ennis *et al*, 1991).

Nos processos de granulação, muitos problemas na escolha da formulação ideal e condições de processo assim como dificuldades no seu controle se evidenciam devido a variações nas propriedades físicas das matérias-primas. Um conhecimento compreensivo das propriedades das matérias-primas deveria possibilitar a predição da quantidade requerida de líquido granulante e as condições de processo da granulação sem testes preliminares (Betz *et al*, 2003), para isso seria necessário o estabelecimento de modelos.

O efeito do tamanho das partículas no crescimento dos grânulos e determinação do ponto final durante granulação em misturador intensivo foi investigada por Mackaplow *et al* (2000), com lactose monohidratada de 3 diferentes tamanhos médios de partícula. Os resultados mostraram que o aumento do tamanho de partícula dá origem a grânulos maiores e menos porosos.

Betz *et al* (2003) em seus experimentos demonstraram a influência do tipo de líquido granulante no perfil de consumo de potência, e conseqüentemente na medida do ponto final de granulação, comportamento que pode ser previsto levando-se em conta a razão entre as tensões superficiais dos líquidos granulantes em estudo.

A distribuição de líquido granulante é pior quando a sua viscosidade aumenta, levando a uma distribuição mais larga de tamanho de grânulo e até bimodal (Iveson *et al*, 2001).

2.5.2. Variáveis do Grupo 2

Em granulação intensiva, a rápida dispersão do aglutinante é certa. Assim sendo, as condições de aspersão são consideradas desse modo não críticas. Desconsiderar as condições de aspersão como insignificantes não é totalmente correto, mas na prática o sistema se "recupera" mesmo quando o aglutinante é adicionado de uma só vez (Faure *et al*, 2001).

A coalescência em grânulos é principalmente afetada pelas condições de mistura e a proporção de líquido utilizada (Faure *et al*, 2001).

Badawy *et al*. (2000) estudaram a influência de parâmetros de processo na compressibilidade de granulados de lactose preparados em misturador

intensivo. Foi demonstrado que eles afetam a taxa de crescimento dos grânulos e, portanto, devem ser controlados para assegurar a produção de granulados com o tamanho de partícula desejado. Os parâmetros estudados foram velocidade do misturador, taxa de adição de solução granulante, quantidade total de água adicionada na granulação, tempo de granulação, conteúdo de umidade do granulado após secagem e tamanho de malha utilizada para a uniformização do granulado seco. Os resultados demonstraram que quando se aumenta a quantidade de líquido granulante e a velocidade do misturador e se diminui o tempo da granulação após a adição total do líquido granulante o crescimento do grânulo é maior, o que se traduz em maior densidade do granulado e menor porosidade. Aumento da umidade do granulado e diminuição do tempo de granulação ou da velocidade do misturador aumentaram a compressibilidade do granulado. Aumento na velocidade de mistura e /ou do tempo de granulação diminuíram a porosidade e propensão à fragmentação, o que levou a diminuição da compressibilidade. Conclui-se que a compressibilidade do granulado é extremamente sensível a condições de processo. No entanto a variação de peso e friabilidade não foram afetados.

Schaefer *et al.* (1986) estudaram granulação de fosfato bicálcico em misturadores Fielder, Diosna, Collette Gral e Lodige (todos de alto cisalhamento). O efeito de diferentes tempos de granulação, velocidades do misturador e do triturador na distribuição granulométrica, porosidade e distribuição de líquido foi estudado para cada tipo de misturador. Velocidades maiores resultaram em grânulos maiores. A distribuição de líquido por atomização também se mostrou importante por apresentar resultado mais uniforme.

Bier *et al.*, já sugeriam, em 1979, que o ponto mediano da fase de platô, que pode ser considerado como o perfil de consumo de potência no estado pendular de saturação de líquido, poderia ser aplicado como uma medida da

concentração ótima da solução granulante no leito de pós, e serviria então como um instrumento para definição da quantidade de solução granulante para determinado produto.

Schunemann *et al* (1995) em um estudo com lactose granulada com solução aquosa de Povidone 90 com diferentes tamanhos de lote e em diferentes misturadores de laboratório, planetário e intensivo, concluíram que a quantidade ótima de líquido granulante não dependia do tipo nem da geometria dos misturadores, sendo a taxa de adição de líquido, utilizada de maneira proporcional ao tamanho do lote no estudo, mais importante que esses fatores para obtenção de um bom granulado e uma boa curva de consumo de potência.

A quantidade de líquido granulante é linearmente dependente do tamanho do lote (Leuenberger, 2001).

Há uma estreita margem entre o conteúdo de líquido requerido para haver crescimento e o que provoca rápido e incontrolado aumento, ou sobregranulação (Kristensen, 1996). Por isso deve-se definir o ponto final de granulação com extremo cuidado, sempre considerando essa possibilidade.

A velocidade de crescimento do grânulo é dependente da velocidade da pá do misturador ou intensidade de agitação e da velocidade de adição do líquido granulante, que está interrelacionada com o tempo de processo (Kristensen, 1996).

2.5.3. Variáveis do Grupo 3 - Secagem

Secar, para a granulação úmida, é remover a água ou outro líquido presente em um granulado por meio de evaporação. Isso significa que o

conteúdo de líquido é reduzido do seu valor inicial para um valor aceitável para determinado produto (Scoik *et al*, 1990).

A secagem de sólidos envolve dois processos de transferência: calor do ar circundante é transferido ao granulado para evaporar o líquido, e massa é transferida na forma de vapor de dentro do sólido e da superfície do granulado para a fase gasosa circundante (Scoik *et al*, 1990).

A secagem tradicionalmente ocorre após a transferência do granulado úmido para um outro equipamento, geralmente um secador de leito fluidizado ou estufa de bandejas, podendo também utilizar-se um *single-pot* ou *one-pot system*, ou seja, secagem dentro do próprio equipamento de granulação por introdução de gás (ar ou nitrogênio), microondas, vácuo, radiação infravermelha ou combinação de uma ou mais dessas técnicas (Faure *et al*, 2001;).

Nesse processo ar é forçado através de um leito de sólidos a uma velocidade suficiente para suspender parcialmente os grânulos. As partículas estão em constante movimento sendo levantadas pela força do ar que entra pela base do secador e caindo de volta devido à influência da gravidade (Scoik *et al*, 1990).

Técnicas de secagem por leito fluidizado são eficientes para secagem de sólidos devido à sua eficiência em promover transferência de massa e calor, podendo reduzir os tempos de secagem de várias horas para alguns minutos quando comparadas a estufas de bandejas. Cada grânulo é circundado por uma camada de ar que é constantemente trocado. Isso cria uma alta área de evaporação e ajuda a manter o gradiente de concentração necessário para que a evaporação ocorra (Scoik *et al*, 1990).

O ponto final de secagem é detectado por um súbito aumento na temperatura do leito e do ar de saída, e uma equalização do ponto de bulbo úmido do ar de saída com o do ar de entrada. Durante a secagem, a umidade evaporando dos grânulos resfria o ar que entra. A energia consumida para evaporar a umidade será refletida na diferença de temperatura constante entre o ar quente e seco que entra e o mais frio e úmido ar que sai. À medida que a secagem continua, o abrupto aumento na temperatura do ar de saída pode ser rapidamente detectado, marcando o ponto final de secagem, que pode também ser ajustado considerando a temperatura atingida pelo produto, o que segue o mesmo princípio descrito.

Os parâmetros da secagem que podem afetar as características do comprimido são (Faure *et al*, 2001):

- temperatura e umidade do ar de entrada
- fluxo do ar de entrada
- e
- tempo de processo, que é função das duas variáveis acima

Todos esses parâmetros influem na umidade final do granulado, que facilita a compressão pelas forças presentes entre os grânulos devidas à maior quantidade de água presente, e na distribuição granulométrica do granulado seco, influenciando assim nas características dos comprimidos.

2.5.4. Variáveis do Grupo 4

Compreendem as propriedades dos grânulos secos. Dessas, a distribuição de tamanho de partículas (perfil granulométrico), é uma das características mais estudadas. Já que a aplicação final é compressão, a densidade do granulado e sua porosidade devem ser também consideradas.

Umidade residual tem também sua importância, assim como a dureza do granulado (Faure *et al*, 2001).

2.5.5. Variáveis do Grupo 5

Comprimir significa aplicar pressão a um material. No processo de fabricação de comprimidos, durante a compressão ou aplicação de pressão, a área de superfície dos grânulos aumenta e as distâncias entre os grânulos diminuem.

Wilkberg *et al* mostraram em um estudo que a dureza estava relacionada ao grau de fragmentação do grânulo durante a compressão; quanto maior, maiores as características de redução de volume do granulado o que, por sua vez, resultaria em maior dureza do comprimido resultante. Há um relacionamento linear entre a dureza e o logaritmo da pressão aplicada (Parrot, 1990).

A compressibilidade é afetada positivamente pelo aumento na umidade do granulado e diminuição do tempo e velocidade do misturador na granulação. Aumento da velocidade do misturador e/ou tempo de granulação diminuiu a propensão à fragmentação dos grânulos, o que levou a uma menor compressibilidade, porém sem efeito na variação de peso e friabilidade dos comprimidos resultantes. O efeito do aumento na velocidade e na quantidade de líquido granulante pode ser explicado pelo seu efeito no grau de saturação com líquido dos grânulos durante o processo de granulação (Wilkberg *et al*, 1991).

Riipi *et al* (1998) fizeram um estudo sobre o efeito da força de compressão nas características de aspecto da superfície dos comprimidos, dureza, friabilidade e tempo de desintegração em comprimidos de acistrato de

eritromicina (um profármaco da eritromicina) utilizando processo de granulação seca para obtenção do granulado, demonstraram que a dureza e o tempo de desintegração dos comprimidos aumentaram com o aumento da força de compressão utilizada, conforme esperado, e a dureza chega a um valor máximo a certa força de compressão, não aumentando mais com o aumento desta a partir deste ponto.

Outros pontos a serem considerados são os componentes extragranulares, ou seja, que não fazem parte do granulado, como o desintegrante e o lubrificante (Faure *et al*, 2001). Embora o lubrificante seja adicionado para facilitar a operação de compressão, ele pode afetar algumas propriedades, sendo seu efeito na força mecânica dos comprimidos dependente do mecanismo de ligação. As ligações mais fortes são formadas entre superfícies novas e limpas, e para materiais que sofrem deformação plástica e/ou elástica, a presença de lubrificante age como uma barreira física entre as novas superfícies e a força mecânica dos comprimidos é diminuída. Em materiais que são facilmente fragmentados o lubrificante não exerce muita influência (Parrot, 1990).

2.6 - Relacionamento Parâmetros de granulação x Compressão

Segundo Badawy *et al* (2001) um processo de compressão robusto requer um granulado com alto grau de compressibilidade e boas características de fluxo, o que evidencia a relação entre os parâmetros usados na granulação com o comprimido final.

No entanto, apesar do grande número de trabalhos sobre processo de granulação úmida em misturador intensivo, o efeito dos parâmetros de granulação na compressibilidade não é muito bem definido, pois depende em grande parte da própria formulação e dos mecanismos de consolidação do granulado durante a compressão (Badawy *et al*, 2000). Assim, cada formulação pode apresentar uma relação diferente entre parâmetros de granulação e compressão e deve ser estudada individualmente, não sendo possível generalizar as observações e estendê-las a todas as formulações existentes.

Alguns estudos, como o de Zuurman *et al* e Murakami *et al*, que prepararam granulados de lactose, com hidroxipropilcelulose como aglutinante por dois processos diferentes, no primeiro caso e com polietilenoglicol 6000 como aglutinante por sete processos diferentes no segundo, indicam que obtêm-se comprimidos com maior dureza se os grânulos são mais porosos, ou seja, dependem do mecanismo de consolidação dos grânulos.

Um método de granulação considerado ótimo gera grânulos porosos e com bom fluxo, que permitem a obtenção de comprimidos com alta resistência mecânica (entenda-se bons resultados de friabilidade e de dureza) a uma baixa força de compressão (Murakami *et al*, 2001).

2.7 – Os princípios ativos

2.7.1. Cloridrato de tioridazina

2.7.1.1. Aspectos gerais

A tioridazina é um fármaco utilizado no tratamento sintomático de distúrbios psiquiátricos como esquizofrenia e síndrome maniaco-depressiva (Baldessarini, 2000).

É um composto tricíclico antagonista de dopamina. Protótipos de antagonistas de dopamina incluem as tioxantinas e as fenotiazinas. A tioridazina é uma fenotiazina com ações e usos similares aos da clorpromazina, a fenotiazina mais antiga e conhecida (Baldessarini, 2000).

Quimicamente o cloridrato de tioridazina é denominado cloridrato de 10 – [2 – (1 – Metil – 2 – piperidinil) ethyl] – 2 – (metiltio) – 10H – fenotiazina (Merck Index, 2001).

2.7.1.2. Aspectos Biofarmacêuticos

Sua absorção é errática, com picos no soro de 1 hora e 15 minutos a 4 horas após a ingestão, assim como acontece com a clorpromazina. Sua eliminação do plasma ocorre entre 6 a 40 horas (MARTINDALE, 1989). Ambas são fármacos lipofílicos, altamente ligados a proteínas ou membranas e se acumulam no cérebro, pulmões e outros tecidos com um alto suprimento de sangue. Os efeitos biológicos usualmente persistem no mínimo por 24 horas (Baldessarini, 2000).

Sofre processos oxidativos no fígado largamente mediados por oxidasas hepáticas e processos de conjugação, sujeitos a variação genética. Metabólitos hidrofílicos do fármaco são excretados na urina e, em algum grau, na bile. Dentre eles a mesoridazina e a sulforidazina são ativos (Martindale, 1989), dificultando o estabelecimento de uma correlação de concentração plasmática do fármaco com efeitos clínicos (Baldessarini, 2000).

2.7.2. Fumarato de clemastina

2.7.2.1. Aspectos gerais

A clemastina pertence ao grupo dos antihistamínicos éter-benzidrílicos. Como tal, diminui ou abole as principais ações da histamina no organismo, através de bloqueio reversível e competitivo de sítios receptores de histamina nos tecidos, porém não inativa nem previne sua síntese ou liberação.

Receptores de histamina são classificados em 2 grupos. H1 e H2. A clemastina faz parte dos bloqueadores de receptores H1, responsáveis por vasodilatação, aumento de permeabilidade capilar, reações de inflamação e coceira na pele, e contração de músculo liso nos brônquios e trato gastrointestinal. A clemastina é então utilizada no tratamento paliativo de reações alérgicas como urticária, rinite, asma, etc.

Quimicamente a clemastina é denominada 1 - metil - 2 [2 - (α - metil - p -clorobenzidriloxi) etil] pirrolidina.

2.7.2.2. Aspectos biofarmacêuticos

Os antihistamínicos do grupo da clemastina são prontamente absorvidos no trato gastrointestinal, metabolizados no fígado e os metabólitos excretados na urina.

A clemastina tem um pronto início de ação (cerca de 1 hora após a ingestão), atingindo níveis plasmáticos máximos em 2 – 4 horas. A atividade antihistamínica do medicamento atinge seu máximo após 5 – 7 horas e geralmente persiste por 10 a 12 horas, chegando em alguns casos a 24 horas.

A ligação da clemastina a proteínas plasmáticas chega a 95%. A eliminação do plasma ocorre em 2 fases com meias vidas de em média 4 horas e 37 horas.

(a)

(b)

FIGURA 12

(a) Estrutura química do cloridrato de tioridazina.

Fonte: [Images.google.com.br/imgurl=w.w.w.medicine.cug.net/drug](https://images.google.com.br/imgurl=w.w.w.medicine.cug.net/drug)

(b) Estrutura química do fumarato de clemastina. Fonte: Merck Index

3. OBJETIVO

O presente trabalho tem como objetivos principais:

- Comparar o processo de granulação úmida no misturador de baixo cisalhamento (planetário) e no misturador de alto cisalhamento (misturador intensivo).
- Indicar diferenças nas variáveis de processo utilizadas e como elas podem influir no resultado final, pelo estudo das características físicas dos granulados e dos comprimidos obtidos.
- Indicar quais são os comportamentos previsíveis numa mudança de misturador planetário para misturador intensivo, na tentativa de dar subsídios para que essa mudança seja feita com sucesso.
- Definir quais ações são necessárias para se obter um granulado no misturador intensivo que gerem um granulado com comportamento semelhante, ou melhor, em relação ao granulado preparado no misturador planetário, obtendo dessa maneira um processo controlado e robusto o suficiente para ser validado, e assegurando a qualidade e comportamento biofarmacêutico equivalentes.

4. MATERIAL E MÉTODOS

4.1. Material

4.1.1. Princípio Ativo:

Princípio ativo 1 (Produto 1) Fumarato de clemastina (Novartis Biociências S.A)

Princípio ativo 2 (Produtos 2, 3 e 4) Cloridrato de Tioridazina (Novartis Biociências S.A)

4.1.2. Excipientes:

Lactose (DMV – origem: Holanda)

Amido de milho (Refinações de Milho Brasil, origem: Brasil)

Povidone K29 – 32 (International Specialty Products – origem: E.U.A.)

Estearato de magnésio vegetal (Facci – origem: Itália)

Dióxido de silício (Degussa – origem: Alemanha)

Álcool etílico 96% v/v – (Álcool Ferreira, origem: Brasil)

Água desmineralizada – Novartis Biociências

4.2. Equipamentos utilizados

i) Fase laboratorial (equipamentos utilizados gentilmente cedidos por: laboratório experimental da ISP do Brasil S.A):

Misturador intensivo Pro-C-epT modelo Mi-Mi-Pro

Secador de leite fluidizado DIOSNA modelo Minilab

Granulador QUADRO COMIL modelo 197

Misturador em V - AMARD

Compressora RIVA Piccola

Determinador de umidade METTLER HB43

Desintegrador ERWEKA

Determinador de volume compactado ENGELSMANN – Stav 2003/5

Analisador de granulometria FRITSCH – Analysette 3PRO

Friabilômetro ERWEKA TBH 200

ii) Fase escala industrial (esta fase foi efetuada nas instalações industriais da Novartis Biociências do Brasil S.A):

Misturador intensivo COLLETTE GRAL 300

Secador de leite fluidizado GLATT WSD/G 100V

Granulador QUADRO COMIL equipado com Quadro-Vac

Misturador BOHLE

Compressora FETTE 2100 (Produtos 1 e 2)

Compressora MANESTY MK IV (Produtos 3 e 4)

Determinador de umidade METTLER PM460

Desintegrador Pharmatest PTZ-E VECTOR

Determinador de volume compactado ENGELSMANN – Stav 2003/5

Analizador de granulometria FRITSCH – Analysette 3PRO

Friabilômetro SODECO GENEVE

Analizador Autotest 4 Pharmatron SCHLEUNIGER

Balança METTLER PE-360

Espectrofotômetro HEWLETT PACKARD 8453

Dissolutor SOTAX

4.3. Métodos

4.3.1. Modelo experimental

Foram testados no total 4 produtos.

Cada produto foi estudado em 3 fases:

- 3 lotes produzidos em misturador planetário (PL), em escala industrial
- 1 lote produzido em misturador intensivo piloto (MILAB) – escala laboratorial
- 3 lotes produzidos em misturador intensivo (MI), em escala industrial

Perfazendo um total de 7 lotes por produto, exceto para o produto 1, que teve apenas 2 lotes em misturador intensivo produzidos, portanto contando com 6 lotes.

Os lotes, neste estudo, receberam uma denominação de acordo com o produto, o tipo de misturador utilizado e a sequência de fabricação do lote. Assim, o produto 1PL1 corresponde ao produto 1, feito em misturador planetário, sendo o primeiro lote desse produto em ordem cronológica a ser produzido para o estudo, e assim por diante.

Os produtos 2, 3 e 4 são da mesma família, ou seja, mesma forma farmacêutica (drágeas) e mesmo princípio ativo, porém em dosagens diferentes. No presente estudo consideramos os produtos 2, 3 e 4 até a fase de confecção dos núcleos, que é a fase que interessa ao estudo. O produto 1 é um comprimido com um princípio ativo diferente dos demais, e foi incluído no estudo por possuir uma formulação qualitativa bastante semelhante.

4.3.2. Processo de manufatura

4.3.2.1. Composição dos produtos estudados

TABELA 1 - COMPOSIÇÃO DOS PRODUTOS (%)

	Quantidade por unidade (%)			
	Produto 1	Produto 2	Produto 3	Produto 4
Princípio ativo	0,08	17,86	25,00	41,67
(Lactose, Amido de Milho, Povidone K29-32, Talco, Estearato de Magnésio e Dióxido de silício – este último ausente no Produto 1)	99,92	82,14	75,00	58,33

As composições dos quatro produtos, não são exatamente especificadas no trabalho por se tratarem de produtos com marca registrada da companhia em questão e portanto não é possível a divulgação da formulação completa. No entanto, apresentam-se informações qualitativas (na Tabela 1) e indicações das diferenças quantitativas (na Discussão da Dissertação), que permitem avaliar a contribuição desses parâmetros nos resultados finais.

4.3.2.2. Descrição do Processo

Os processos de manufatura para misturador planetário e misturador intensivo seguiram os fluxos básicos descritos na Tabela 2, que indica também as diferenças existentes a cada passo dos procedimentos.

Primeiramente foram produzidos os lotes industriais em misturador planetário, conforme processo estabelecido, e coletados os dados pertinentes.

Como passo seguinte foi produzido um lote laboratorial de 400 gramas em misturador intensivo para cada um dos produtos, seguindo o fluxo indicado para misturador intensivo.

Os lotes tamanho industrial em misturador intensivo foram produzidos a seguir, mantendo tamanhos de lote semelhantes (iguais ou até 20% maiores para lotes produzidos em misturador intensivo) e quantidade de líquido granulante igual ou proporcional.

TABELA 2. PROCESSOS MISTURADOR PLANETÁRIO X INTENSIVO

Processo misturador planetário	Processo misturador intensivo
1) Lactose, amido de milho e princípio ativo são peneirados e misturados na forma seca no próprio misturador	1) Lactose, amido de milho e princípio ativo são peneirados e misturados na forma seca no próprio misturador
2) Preparação de solução hidroalcoólica (aquosa - produto 1) de Povidone K29-32	2) Preparação de solução hidroalcoólica (aquosa - produto 1) de Povidone K29-32
3) Solução é adicionada aos pós, sob mistura, sem controle de vazão (manualmente)	3) Solução é adicionada aos pós, sob mistura, em forma de spray pelo topo da caçamba e com controle de vazão
4) Velocidade do misturador = 30 rpm	4) Velocidade do misturador = 125 rpm Velocidade talhador = 1500 rpm
5) Ponto final determinado empiricamente	5) O processo é monitorado por consumo de potência e granulação pára automaticamente no ponto final pré-determinado
6) Massa obtida em 5 é passada por granulador oscilante Frewitt, tamis 4mm de abertura, para quebrar grumos maiores e descarregada em caçamba de secador de leito fluidizado	6) Massa obtida em 5 é passada diretamente para caçamba de secador de leito fluidizado
7) Grânulos são secos em leito fluidizado utilizando mesmos parâmetros de volume e temperatura de ar de entrada e temperatura final do produto	7) Grânulos são secos em leito fluidizado utilizando mesmos parâmetros de volume e temperatura de ar de entrada e temperatura final do produto
8) Granulado seco (6) é uniformizado em granulador oscilante Frewitt, tamis 1,25mm de abertura	8) Granulado seco (6) é uniformizado em granulador oscilante Frewitt, tamis 1,25mm de abertura
9) Faz-se pré-mistura com o lubrificante, desintegrante e parte do granulado em misturador de tombamento (<i>tumble mixer</i>)	9) Faz-se pré-mistura com o lubrificante, desintegrante e parte do granulado em misturador de tombamento (<i>tumble mixer</i>)
10) Pré-mistura do item 9 é misturada ao restante do granulado	10) Pré-mistura do item 9 é misturada ao restante do granulado
11) Mistura a comprimir do item 10 é comprimida em compressora rotativa	11) Mistura a comprimir do item 10 é comprimida em compressora rotativa

Os lotes dos materiais utilizados estão descritos nos Quadros a seguir:
Quadros I, II, III e IV – LOTES DAS MATÉRIAS-PRIMAS UTILIZADAS

Matéria-prima	1PL1	1PL2	1PL3	1MLAB	1M1	1M2
Fumarato de clonazina	18002001	18002002	18002001	18002002	18002002	18002003
Lactose	201000040	208000165	207000291	210000345	210000345	305000353
Amido de milho	201000048	203000444	207000434	207000434	301000230	301000266
Povidone K 29 - 32	109000221	109000221	206000315	206000315	210000267	304000415
Talco	202000281	203000284	207000550	302000463	302000463	304000529
Estearato de magnésio	112000289	202000355	207000376	207000376	302000384	302000384

Matéria-prima	2PL1	2PL2	2PL3	2MLAB	2M1	2M2	2M3
Cloridrato de tioridazina	306000280	210000358	311000031	309000361	303000400	303000400	305000144
Lactose	207000291	207000291	210000345	210000345	210000345	210000345	303000310
Amido de milho	207000434	206000620	209000527	301000230	301000230	301000230	303000524
Povidone K 29 - 32	206000315	206000315	210000267	210000267	210000267	210000267	303000257
Dióxido de silício	208000330	208000330	212000331	212000331	212000331	212000331	303000308
Talco	207000550	207000550	209000109	209000109	302000463	302000463	304000528
Estearato de magnésio	207000376	207000376	210000270	210000270	302000384	302000384	302000384

Matéria-prima	3PL1	3PL2	3PL3	3MLAB	3M1	3M2	3M3
Cloridrato de tioridazina	208000459	210000358	311000031	309000361	302000508	303000400	305000144
Lactose	207000291	210000345	210000345	210000345	301000257	301000257	303000266
Amido de milho	207000434	206000620	209000527	301000230	301000230	301000230	301000230
Povidone K 29 - 32	206000382	208000437	210000267	210000267	210000267	210000267	303000257
Dióxido de silício	208000330	208000330	212000331	212000331	212000331	212000331	303000308
Talco	206000494	207000550	209000109	209000109	209000109	302000463	302000463
Estearato de magnésio	206000365	207000376	210000270	210000270	210000270	302000384	302000384

Matéria-prima	4PL1	4PL2	4PL3	4MLAB	4M1	4M2	4M3
Cloridrato de tioridazina	208000460	208000460	210000387	309000361	303000438	303000439	308000405
Lactose	207000291	207000291	210000345	210000345	301000257	303000266	306000280
Amido de milho	206000620	206000620	209000527	301000230	301000230	301000230	305000477
Povidone K 29 - 32	206000315	206000315	210000267	210000267	210000267	303000257	306000358
Dióxido de silício	208000330	208000330	212000331	212000331	212000331	303000308	305000379
Talco	207000550	207000550	209000109	209000109	302000463	302000463	306000554
Estearato de magnésio	207000376	207000376	210000270	210000270	302000384	302000384	306000303

4.3.3. Testes no granulado

4.3.3.1. Perfil granulométrico e tamanho médio de grânulo

A distribuição granulométrica foi determinada por tamisação de uma amostra do granulado, utilizando equipamento FRITSCH (Modelo Analysette 3PRO) equipado com uma série de 10 tamises de aberturas variáveis (vide Tabela 3), com um fundo fechado.

TABELA 3 – Tamises utilizados e faixas consideradas na análise de distribuição granulométrica

TAMISES UTILIZADOS (mm)	FAIXAS CONSIDERADAS (mm)
2,000	
1,410	>1000
1,000	
0,710	1,000 - 0,710
0,500	0,710 - 0,500
0,350	
0,250	
0,180	0,500 - 0,125
0,125	
0,088	<0,125
FUNDO	

Uma amostra de aproximadamente 100g do granulado (50g para lote laboratorial), pesada exatamente em balança Mettler Toledo (Modelo PB303 - S), com precisão de 1mg, foi testada com um ajuste de amplitude de 1,5 – 2,0 mm por um tempo total de 5 minutos.

Amostragem: de cada um de 5 pontos do recipiente contendo o granulado seco e padronizado retira-se uma amostra, essas amostras são misturadas em saco plástico e a quantidade necessária para o teste é retirada dessa mistura.

A quantidade retida em cada tamis é pesada e a porcentagem retida calculada através dos pesos obtidos, divididos pelo peso total da amostra. Podemos também representar a distribuição como porcentagem acumulada, que é a porcentagem de granulado retido no tamis mais a porcentagem de todas as partículas que passaram por ela, esse cálculo é feito para cada tamis (Parrot, 2001).

Para determinar o tamanho médio do grânulo retido em determinado tamis, por convenção, considera-se o tamanho das partículas retidas como a média aritmética dos dois tamises (ex: um pó que passa por um tamis de 200 micra mas fica retido em um tamis de 100 micra tem um diâmetro aritmético médio de 150 micra). Fazendo-se a média aritmética dos dois tamises vezes a porcentagem retida no tamis menor, obtém-se o tamanho por peso. Somando os resultados para todos os intervalos de tamises obtém-se o tamanho médio de grânulo (Parrot, 2001).

4.3.3.2. Volume aparente, volume compactado e índice de compressibilidade

O volume aparente foi avaliado determinando o volume ocupado por cerca de 100g de granulado (exatamente pesado com precisão de décimo de grama em balança Mettler Toledo Modelo PB303 - S) colocado com cuidado dentro de uma proveta graduada calibrada de 250 mL. O resultado é expresso em g/100 mL. A amostragem é a mesma descrita para perfil granulométrico.

O volume compactado é determinado utilizando um medidor de volume compactado J. ENGELSMANN – Stav 2003/5, que fornece uma queda de 0,2 cm a uma velocidade de 180 batidas/min. Tomando-se a mesma amostra usada no teste de volume aparente, faz-se a leitura quando a altura do granulado na proveta graduada chega a um valor constante. É feito ajuste para 1250 batidas, faz-se uma primeira leitura, repetem-se mais 1250 batidas até que a diferença entre duas leituras seja menor que 2mL.

A partir dos dados obtidos são calculadas a densidade aparente, a densidade compactada (expressas em g/mL) e o índice de compressibilidade I, que é calculado através da seguinte fórmula:

$$\frac{100 (V_0 - V_f)}{V_0} \quad \begin{array}{l} (<616> \text{ Bulk Density and Tapped Density – General} \\ \text{Chapters – United States Pharmacopeia XXVI}) \end{array}$$

onde V_0 é o volume aparente e V_f é o volume compactado.

4.3.3.3. Perda por secagem

A perda por secagem foi determinada em uma amostra de aproximadamente 5g (a amostragem é a mesma descrita no item de perfil granulométrico), pesada exatamente com precisão de 0,001g em uma Balança Analisadora de Perda por Secagem METTLER TOLEDO Modelo LP16 equipado com luz infravermelha, a 105°C, até peso constante (diferença entre duas leituras feitas com diferença de 30 segundos não maior do que 0,001g). Exceto para os lotes laboratoriais, quando foi utilizado o modelo METTLER HB43, usando o mesmo método e princípio de medida.

4.3.4. Testes nos comprimidos

4.3.4.1. Variação de peso, dureza, espessura, diâmetro

Foram testados em um analisador Autotest 4 Pharmatron SCHLEUNIGER, que fornece ao mesmo tempo as medidas de peso, dureza e dimensões do comprimido (espessura e diâmetro), assim como cálculo de média e desvio padrão, informando também o maior e o menor valor encontrados nos testes. As determinações foram feitas com 20 unidades amostradas durante o processo de compressão após a sua estabilização (após compressora entrar em regime).

4.3.4.2. Friabilidade

A friabilidade foi determinada com cerca de 10g de núcleos pesados exatamente, em friabilômetro duplo (tipo Roche), ajustado para cerca de 100 voltas a uma velocidade de 25 rpm. Pesa-se os comprimidos antes e após o teste, desprezando o pó gerado na operação e calcula-se a friabilidade usando a fórmula:

$$F \text{ (friabilidade)} = [(P1 - P2) \times 100] / P1$$

onde P1 é o peso antes do teste e P2 o peso depois do teste.

4.3.4.3. Desintegração

A desintegração foi feita em determinação única em desintegrador Pharmatest PTZ-E, com amostra de 6 comprimidos. Um comprimido é colocado em cada um de 6 tubos de vidro com tela na parte inferior, acoplados ao equipamento, e mergulhados um certo número de vezes em béqueres de

1000mL com cerca de 600mL de água a 37°C para o teste (quantidade suficiente para que a tela do fundo fique encoberta em 2,5cm no movimento para cima), em movimentos de subida e descida, até que os comprimidos sejam considerados desintegrados.

4.3.4.4. Perfil de Dissolução Comparativo

Segundo o guia do Food and Drug Administration (FDA) – Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms, de agosto de 1997, e no Guia para Ensaio de Dissolução para Formas Farmacêuticas Sólidas Orais de Liberação Imediata, da Anvisa, existem 3 tipos de categorias de especificações para testes de dissolução:

- especificações de um único ponto – teste de controle de qualidade rotineiro
- especificações de dois pontos – para caracterizar a qualidade do produto e para certos tipos de fármacos como por exemplo os pouco hidrossolúveis
- perfil de dissolução comparativo – para aceitação de similaridade de alteração pós-registro e para requerer isenção de testes de bioequivalência, desde que justificado

Para alterações pós-registro se recomenda traçar o perfil de dissolução comparativo entre o produto antes e o produto depois da alteração, no entanto, testes de dissolução de ponto único também podem ser empregados na avaliação de alterações consideradas menores.

Existem 3 tipos de avaliação possíveis. Neste estudo foi utilizada somente a primeira delas, a mais simples, que é a Avaliação Modelo Independente Usando Um Fator De Similaridade.

Neste tipo de avaliação, proposta por Moore (1996) e citada no referido guia, usa-se um fator de diferença (f_1) e um fator de similaridade (f_2) para a comparação dos perfis de dissolução. O fator de diferença (f_1) calcula a diferença percentual (%) entre as duas curvas em cada tempo medido e é uma medida do erro relativo entre as duas curvas:

$$f_1 = \{ [\sum_{t=1}^n |R_t - T_t|] / [\sum_{t=1}^n R_t] \} \times 100$$

onde n é o número de pontos de tempo, R_t é o valor de dissolução da referência (lote antes da alteração) no tempo t , e T_t é o valor de dissolução do lote teste (após a alteração) no tempo t .

O fator de similaridade (f_2) é o logaritmo da raiz quadrada da soma dos desvios ao quadrado e é uma medida da similaridade percentual da dissolução (%) entre as duas curvas.

$$(f_2) = 50 \cdot \log \{ [1 + (1/n) \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2]^{0.5} \times 100 \}$$

O procedimento para determinar os fatores de diferença e similaridade é o seguinte:

1. Determinar o perfil de dissolução dos dois produtos: teste e referência, empregando doze unidades de cada.
2. Usando os valores de dissolução médios de ambas as curvas para cada intervalo de tempo, calcular os fatores de diferença e de similaridade usando as equações acima
3. Para as curvas serem consideradas similares, valores de f_1 devem ser próximos a 0, e os de f_2 devem ser próximos a 100. Geralmente, valores de (f_1) até 15 (0 – 15) e valores de (f_2) maiores que 50 (50 – 100)

asseguram similaridade ou equivalência entre as duas curvas e, assim, de desempenho dos produtos teste e referência.

Faz-se ainda as seguintes recomendações (Resolução – RE nº901, de 29 de maio de 2003 – D.O.U. 02/06/2003) :

- Empregar, no mínimo, cinco pontos de coleta;
- Incluir apenas um ponto acima de 85% de dissolução para ambos os produtos;
- Para permitir o uso de médias, os coeficientes de variação para os primeiros pontos (15 minutos, por exemplo) não devem exceder 20%. Para os demais pontos considera-se o máximo de 10%;
- Os valores médios de R_t podem ser derivados do último lote usado como referência, sem alteração, ou de dois ou mais lotes consecutivos, sem alteração;
- Nos casos em que a dissolução for muito rápida, apresentando valor igual ou superior a 85% de fármaco dissolvido em 15 minutos, os fatores f_1 e f_2 perdem o seu poder discriminativo e, portanto, não é necessário calculá-los.

O método seguido foi o da FARMACOPÉIA AMERICANA 26 ed., 2003, seguindo o método geral para formas de dosagem de liberação imediata <711> *DISSOLUTION*, e as instruções das monografias individuais, descritas a seguir:

Produtos 2, 3 e 4:

- Meio de dissolução: ácido clorídrico 0,01N, 1000mL
- Aparato 2 (pás): 75 rpm
- Tempos de amostragem: 5, 8, 10, 15 e 30 minutos
- Leitura espectrômetro UV, a 262 nm.
- Tolerância: >75% (Q) da quantidade declarada dissolve em 60 minutos

- Examinar em espectrofotômetro UV a absorbância máxima de uma amostra de 1cm
- Temperatura do meio de dissolução durante o teste: $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$

Produto 1:

- Meio de dissolução: tampão citrato pH 4,0, 500mL
- Aparato 2 (pás): 50 rpm
- Tempos de amostragem: 3, 5, 7, 10, 15 e 30 minutos
- Leitura espectrômetro UV, a 420 nm.
- Tolerância: >75% (Q) da quantidade declarada dissolve em 30 minutos
- Examinar em espectrofotômetro UV a absorbância máxima de uma amostra de 1cm
- Temperatura do meio de dissolução durante o teste: $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$

4.3.4.5. Testes estatísticos

Os testes estatísticos foram separados em 2 etapas:

- testes de hipótese (teste-t para 2 amostras) comparando as amostras do mesmo produto processadas por equipamentos diferentes (Planetário X Intensivo)
- estudos de correlação entre DurezaXFriabilidadeXDesintegração para verificar se existe relação entre as variáveis e qual o tipo de relação

a) Teste-t para diferença entre 2 amostras

Foi realizada análise exploratória dos dados a fim de determinar se alguma observação está fora do padrão (*outlier*). Estas observações foram desconsideradas para a realização dos testes.

O teste de normalidade também foi realizado a fim de comprovar que os resultados encontrados nos testes eram confiáveis.

Os testes foram realizados baseados no nível de confiança de 95%, ou seja, quando o valor de p resultante dos testes é menor que 5% (0,05) é indicativo forte de que existe diferença significativa entre as amostras.

Os testes comparativos entre os perfis granulométricos resultantes para os quatro produtos nos 2 processos (misturador planetário e intensivo) foram realizados calculando-se as médias das porcentagens encontradas nos 3 lotes para todas as faixas (conforme descritas nas tabelas de resultados). Como as amostras foram pequenas, optou-se pelo teste de hipótese para a diferença das médias de porcentagens, onde é calculado um intervalo de confiança para o nível de significância de 5% para a diferença das médias das amostras. Não foi realizada análise exploratória dos dados nem foi avaliada a normalidade, uma vez que as amostras são pequenas (somente 3 lotes com cada tipo de misturador). Estes testes foram realizados baseados no nível de confiança de 95%, ou seja, quando o valor de p resultante dos testes é menor que 5% (0,05), há uma forte evidência de que existe diferença significativa entre as médias das amostras.

b) Testes de Correlação

Para a execução dos testes foram calculadas as médias de dureza para as respectivas observações de friabilidade e desintegração.

O teste utilizado foi o "Teste de Correlação de Pearson", onde novamente o valor de p resultante é comparado com o nível de confiança escolhido (95%), e quando valor de p é menor que 5% (0,05) existe evidência de correlação entre as variáveis.

5. RESULTADOS

5.1. Testes físicos no granulado

Na parte metade superior da página, apresentam-se as tabelas (4, 6, 8 e 10) contendo os resultados de perfil granulométrico obtidos para os granulados dos produtos 1 a 4, expressos em porcentagem de granulado retido na faixa de tamis correspondente.

Na primeira coluna vertical temos as faixas de aberturas dos tamises testadas, conforme Tabela 2 e, na horizontal, a denominação dos lotes:

- O primeiro número designa o produto (1 a 4)
- PL significa misturador planetário, MI misturador intensivo e MILAB misturador intensivo de laboratório
- O segundo número designa o lote acompanhado (1 a 3).

Na metade inferior da página apresentam-se os resultados da porcentagem acumulada em cada tamis e o cálculo de tamanho médio de grânulo.

Em seguida são apresentadas as representações gráficas dos resultados das tabelas de perfil granulométrico para os produtos de 1 a 4, em dois tipos de gráfico: de barras e de linhas, para melhor visualização e avaliação (figuras 13, 14, 15 e 16 - a e b).

A seguir vêm as tabelas contendo os resultados dos demais testes físicos feitos com os granulados dos produtos 1 a 4. Os testes compreendem volume aparente e compactado, densidade aparente e compactada, índice de compressibilidade calculado e perda por secagem do granulado após uniformização.

TABELA 4. Perfil granulométrico comparativo do produto 1

MALHA DO TAMIS (em μm)	QUANTIDADE COMPREENDIDA NA FAIXA (EM %)					
	1PL1	1PL2	1PL3	1MILAB	1MI1	1MI2
>1000 μm	0,00	0,00	0,00	0,80	1,10	0,70
1000 - 710 μm	0,20	0,41	0,70	7,30	6,50	4,80
710 μm - 500 μm	5,77	1,54	9,10	8,20	4,00	4,50
500 μm - 125 μm	45,00	51,50	47,90	37,10	34,10	26,10
< 125 μm	49,05	46,56	42,40	46,60	54,20	64,00

TABELA 5. Porcentagem acumulada e cálculo de tamanho médio de grânulo – Produto 1

PORCENTAGEM ACUMULADA PRODUTO 1							
Abertura (mm)	Tamanho médio do grânulo (μm)	1PL1% acumulada	1PL2% acumulada	1PL3% acumulada	1MILAB% acumulada	1MI1% acumulada	1MI2% acumulada
2,000	>2,000	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
1,410	1,705	100,0	100,0	100,0	100,0	99,8	100,0
1,000	1,205	100,0	100,0	100,0	99,7	99,7	100,0
0,710	0,855	100,0	100,0	100,0	97,9	98,9	99,3
0,500	0,605	99,8	99,6	99,3	90,0	92,4	94,5
0,350	0,425	94,0	98,0	90,2	75,3	88,4	90,0
0,250	0,300	88,7	93,2	84,9	67,8	84,7	86,3
0,180	0,215	78,6	81,3	74,8	58,2	80,4	82,6
0,125	0,153	68,1	66,4	64,3	46,4	73,2	77,6
0,088	0,107	49,0	46,5	42,4	30,1	54,3	63,9
Fundo	0,044	11,0	8,4	10,4	19,6	22,3	30,8
Tamanho médio do grânulo (μm)		186,64	175,72	208,44	314,01	213,99	183,89

PL= granulação em misturador planetário

MI = granulação em misturador intensivo

MILAB = lote piloto laboratorial granulação em misturador intensivo

TABELA 6. Perfil granulométrico comparativo do produto 2

MALHA DO TAMIS (em μm)	QUANTIDADE COMPREENDIDA NA FAIXA (EM %)						
	2PL1	2PL2	2PL3	2MILAB	2MI1	2MI2	2MI3
>1000 μm	3,40	0,20	0,50	1,20	5,70	8,60	1,60
1000 - 710 μm	25,70	11,80	10,90	5,00	12,90	21,60	5,30
710 μm - 500 μm	27,40	16,20	20,30	19,20	18,50	14,50	15,40
500 μm - 125 μm	40,90	65,50	61,10	40,30	46,70	32,40	62,20
< 125 μm	2,60	6,30	7,20	34,30	16,1	22,9	15,6

TABELA 7. Porcentagem acumulada e cálculo de tamanho médio de grânulo – Produto 2

Abertura (mm)	Tamanho médio do grânulo (μm)	2PL1% acumulada	2PL2% acumulada	2PL3% acumulada	2MILAB% acumulada	2MI1% acumulada	2MI2% acumulada	2MI3% acumulada
2,000	>2,000	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
1,410	1,705	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	99,9
1,000	1,205	100,0	100,0	100,0	99,7	99,9	99,8	99,9
0,710	0,855	96,6	99,7	100,0	98,9	94,3	91,5	98,3
0,500	0,605	70,9	97,1	98,3	93,9	81,4	69,8	93,0
0,350	0,425	43,5	94,1	94,9	74,6	62,9	55,3	77,7
0,250	0,300	33,2	77,8	78,6	66,2	47,1	44,0	54,9
0,180	0,215	23,2	62,7	63,0	58,0	35,7	35,1	42,1
0,125	0,153	10,6	46,4	46,8	50,5	24,7	27,8	29,6
0,088	0,107	2,6	31,1	31,5	34,3	16,1	22,9	15,6
Fundo	0,044	1,3	14,9	15,3	19,9	10,0	17,8	7,2
Tamanho médio do grânulo (μm)		541,50	240,89	233,35	299,81	440,59	487,89	355,79

PL= granulação em misturador planetário

MI = granulação em misturador intensivo

MILAB = lote piloto laboratorial granulação em misturador intensivo

TABELA 8. Perfil granulométrico comparativo do produto 3

MALHA DO TAMIS (em μm)	QUANTIDADE COMPREENDIDA NA FAIXA (EM %)						
	3PL1	3PL2	3PL3	3MILAB	3MI1	3MI2	3MI3
>1000 μm	0,00	0,00	0,00	2,10	0,60	8,20	4,20
1000 - 710 μm	2,50	7,40	10,80	4,70	6,30	22,50	4,80
500 μm - 710 μm	6,70	14,60	2,20	8,00	28,50	15,50	5,40
125 μm - 500 μm	52,50	54,20	69,40	78,60	39,70	37,80	49,30
< 125 μm	38,30	23,80	17,60	6,60	24,60	16,00	36,40

TABELA 9. Porcentagem acumulada e cálculo de tamanho médio de grânulo – Produto 3

Abertura (mm)	Tamanho médio do grânulo (μm)	3PL1% acumulada	3PL2% acumulada	3PL3% acumulada	3MILAB% acumulada	3MI1% acumulada	3MI2% acumulada	3MI3% acumulada
2,000	>2,000	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
1,410	1,705	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	99,9	99,8
1,000	1,205	100,0	100,0	100,0	99,8	99,9	99,7	99,8
0,710	0,855	100,0	99,6	99,0	97,9	94,3	91,8	95,8
0,500	0,605	97,8	92,3	89,0	93,2	81,4	69,3	91,0
0,350	0,425	93,9	80,9	77,7	85,2	62,9	53,8	85,6
0,250	0,300	88,4	68,5	66,5	71,5	47,1	46,3	75,5
0,180	0,215	79,7	53,9	52,1	54,3	35,7	36,6	62,5
0,125	0,153	66,6	39,6	36,8	35,9	24,7	25,3	48,6
0,088	0,107	48,0	24,7	18,0	6,6	16,1	16,0	36,4
Fundo	0,044	20,3	16,4	8,2	4,2	10,0	9,3	21,7
Tamanho médio do grânulo (μm)		186,78	302,20	332,51	313,34	440,59	498,43	286,46

PL= granulação em misturador planetário

MI = granulação em misturador intensivo

MILAB = lote piloto laboratorial granulação em misturador intensivo

TABELA 10. Perfil granulométrico comparativo do produto 4

MALHA DO TAMIS (em μm)	QUANTIDADE COMPREENDIDA NA FAIXA (EM %)						
	4PL1	4PL2	4PL3	4MILAB	4MI1	4MI2	4MI3
>1000 μm	0,00	0,34	0,00	1,00	3,00	1,50	0,90
1000 - 710 μm	1,04	2,54	1,71	7,40	4,30	4,90	2,40
500 μm - 710 μm	3,11	3,05	3,42	19,80	7,70	4,00	3,20
125 μm - 500 μm	64,60	62,94	63,36	53,80	57,90	37,40	58,00
< 125 μm	31,26	31,13	31,51	18,00	27,1	52,2	35,5

TABELA 11. Porcentagem acumulada e cálculo de tamanho médio de grânulo – Produto 4

Abertura (mm)	Tamanho médio do grânulo (μm)	4PL1% acumulada	4PL2% acumulada	4PL3% acumulada	4MILAB% acumulada	4MI1% acumulada	4MI2% acumulada	4MI3% acumulada
2,000	>2,000	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
1,410	1,705	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	99,9	100,0
1,000	1,205	100,0	100,0	100,0	99,8	100,0	99,3	99,9
0,710	0,855	100,0	99,7	99,7	99,0	99,0	97,0	98,9
0,500	0,605	99,0	97,1	98,0	91,6	98,1	92,7	96,9
0,350	0,425	95,9	94,1	94,5	71,8	96,3	85,0	93,3
0,250	0,300	85,5	78,0	75,8	63,0	90,7	68,8	81,5
0,180	0,215	65,0	60,9	58,9	52,6	82,0	51,8	63,5
0,125	0,153	49,5	48,2	46,8	38,4	67,6	37,7	43,8
0,088	0,107	31,3	31,1	31,4	18,0	42,5	27,1	28,2
Fundo	0,044	17,2	14,4	18,6	14,1	24,7	17,8	18,5
Tamanho médio do grânulo (μm)		216,81	241,30	241,10	336,59	179,39	308,36	241,40

PL= granulação em misturador planetário

MI = granulação em misturador intensivo

MILAB = lote piloto laboratorial granulação em misturador intensivo

Figura 13a - Representação gráfica em barras dos dados da Tabela 4 – Produto 1

Figura 13b - Representação gráfica em linhas dos dados da Tabela 4 – Produto 1

Figura 14a - Representação gráfica em barras dos dados da Tabela 6 – Produto 2

Figura 14b - Representação gráfica em linhas dos dados da Tabela 6 – Produto 2

Figura 15a - Representação gráfica em barras dos dados da Tabela 8 – Produto 3

Figura 15b - Representação gráfica em linhas dos dados da Tabela 8 – Produto 3

Figura 16a - Representação gráfica em barras dos dados da Tabela 10 – Produto 4

Figura 16b - Representação gráfica em linhas dos dados da Tabela 10 – Produto 4

TABELA 12 – TESTES FÍSICOS NO GRANULADO – PRODUTO 1

	Volume aparente (mL/100G)	Volume socado (mL/100G)	Densidade aparente g/ml	Densidade socada g/ml	Índice de compressibilidade Fluidez ótima<15, boa<25	Perda por secagem 1,4 - 2,2%
1PL1	148	128	0,68	0,78	14	1,4
1PL2	148	130	0,68	0,77	12	1,5
1PL3	146	132	0,68	0,76	10	1,5
1LABMI	142	127	0,70	0,79	11	1,7
1MI1	136	120	0,74	0,83	12	1,7
1MI2	140	125	0,71	0,80	11	1,8

TABELA 13 – TESTES FÍSICOS NO GRANULADO – PRODUTO 2

	Volume aparente (mL/100G)	Volume socado (mL/100G)	Densidade aparente g/ml	Densidade socada g/ml	Índice de compressibilidade	Perda por secagem
					Fluidez ótima<15, boa<25	1,6 - 2,4%
2PL1	160	140	0,63	0,71	13	2,0
2PL2	160	138	0,63	0,72	14	2,0
2PL3	160	137	0,63	0,73	14	2,1
2LABMI	150	126	0,67	0,79	16	1,8
2MI1	138	118	0,72	0,85	14	2,2
2MI2	138	118	0,72	0,85	14	1,8
2MI3	154	130	0,65	0,77	16	2,0

TABELA 14 – TESTES FÍSICOS NO GRANULADO – PRODUTO 3

	Volume aparente (mL/100G)	Volume socado (mL/100G)	Densidade aparente g/ml	Densidade socada g/ml	Índice de compressibilidade Fluidez ótima<15, boa<25	Perda por secagem 1,6 - 2,4%
3PL1	124	112	0,81	0,89	10	2,1
3PL2	152	128	0,66	0,78	16	2,0
3PL3	156	136	0,64	0,74	13	2,4
3LABMI	148	132	0,68	0,76	11	2,1
3MI1	138	118	0,72	0,85	14	2,2
3MI2	140	118	0,71	0,85	16	2,2
3MI3	136	117	0,74	0,85	14	2,1

TABELA 15 – TESTES FÍSICOS NO GRANULADO – PRODUTO 4

	Volume aparente (mL/100G)	Volume socado (mL/100G)	Densidade aparente g/ml	Densidade socada g/ml	Índice de compressibilidade Fluidez ótima<15, boa<25	Perda por secagem 1,6 - 2,4%
4PL1	172	132	0,58	0,76	23	1,7
4PL2	180	152	0,56	0,66	16	1,9
4PL3	188	160	0,53	0,63	15	1,8
4LABMI	152	132	0,66	0,76	13	1,2
4MI1	146	122	0,68	0,82	16	1,8
4MI2	146	122	0,68	0,82	16	1,9
4MI3	150	122	0,67	0,82	19	1,9

5.2. Testes físicos nos comprimidos

A seguir apresentam-se as tabelas (16 a 19) contendo os resultados dos testes físicos feitos com os comprimidos obtidos para os produtos de 1 a 4 nos processos com misturador planetário e intensivo assim como também para o lote em escala de laboratório.

Os testes compreendem peso médio, dureza, diâmetro e espessura, todos com desvio padrão e menor e maior valor obtido nas determinações. A seguir temos os resultados de friabilidade, desintegração e, como informação adicional, a força de compressão utilizada para obtenção dos comprimidos.

Em seguida são apresentadas as tabelas (20 a 23) com os resultados de perfil de dissolução, juntamente com as representações gráficas (figuras de 17 a 20) de perfil de dissolução comparativo de produto obtido com granulado preparado em misturador planetário e intensivo para os produtos de 1 a 4, com os cálculos de f_1 e f_2 .

TABELA 16 – TESTES FÍSICOS NOS COMPRIMIDOS – PRODUTO 1

	Peso médio (min - máx) (S_{rel}) (desvio padrão relativo) $M = 130 \text{ mg} \pm 5\%$	Dureza (min - máx) (S_{rel}) $M = 35 - 70 \text{ N}$	Diâmetro(min-máx) (S_{rel}) $M = 7,0 \pm 0,1 \text{ mm}$	Espessura(min-máx) (S_{rel}) $M = 2,5 \pm 0,1 \text{ mm}$	Friabilidade <1%	Desintegração >tempo/6 núcleos (máx 10min)	Força de compressão kN
1PL1	130,6 (125,8 - 136,6) (2,4%)	50 (42 - 62) (11,95%)	7,18 (7,02 - 7,36) (1,26%)	2,53 (2,45 - 2,58) (1,54%)	0,11	3'55"	28
1PL2	134,9 (129,2 - 140,4) (2,1%)	51 (41 - 62) (8,74%)	7,00 (6,99 - 7,02) (0,12%)	2,57 (2,48 - 2,63) (1,50%)	0,57	3'25"	27
1PL3	129,8 (126,2 - 132,7) (1,0%)	44 (39 - 54) (9,09%)	7,03 (7,01 - 7,04) (0,16%)	2,49 (2,44 - 2,53) (1,06%)	0,20	2'40"	26
1LABMI	130,6 (122,6 - 134,8) (2,3%)	47 (31 - 57) (11,29%)	7,02 (7,00 - 7,05) (0,15%)	2,51 (2,42 - 2,61) (1,56%)	0,00	3'52"	46
1MI1	130,1 (125,7 - 135,1) (2,2%)	52 (44 - 62) (9,30%)	6,97 (6,96 - 6,99) (0,14%)	2,47 (2,39 - 2,55) (2,33%)	0,20	3'30"	28
1MI2	130,9 (127,3 - 134,7) (1,3%)	58 (49 - 62) (6,06%)	6,98 (6,97 - 7,01) (0,11%)	2,53 (2,47 - 2,61) (1,18%)	0,22	3'20"	24
Limites de controle	Nominal = 130mg	Nominal = 53 N	Nominal = 7,00 mm	Nominal = 2,5 mm			
+T2	136,5 / 5,0%	70 / 32,0	7,10 / 1,4	2,60 / 4%			
+T1	133,3 / 2,5%	58 / 10,0	7,07 / 1,0	2,55 / 2%			
-T1	126,8 / 2,5%	48 / 10,0	6,93 / 1,0	2,45 / 2%			
-T2	123,5 / 5,0%	35 / 34,0	6,90 / 1,4	2,40 / 2%			

TABELA 17 – TESTES FÍSICOS NOS COMPRIMIDOS – PRODUTO 2

	Peso médio (mín - máx) (S _{rel}) (desvio padrão relativo) M = 140 mg ± 5%	Dureza (mín - máx) (S _{rel}) M = 30 - 70 N	Diâmetro(mín-máx) (S _{rel}) M = 7,0 ± 0,1mm	Espessura(min-máx) (S _{rel}) M = 4,0 ± 0,1mm	Friabilidade <1%	Desintegração >tempo/6 núcleos (máx 10min)	Força de compressão kN
2PL1	145,3 (140,3 - 147,2) (1,1%)	47 (38 - 53) (11,22%)	6,82 (6,80 - 6,86) (0,27%)	3,95 (3,90 - 3,99) (0,70%)	0,38	2'00"	6,7
2PL2	138,6 (135,0 - 142,3) (1,6%)	44 (32 - 51) (13,38%)	6,97 (6,95 - 7,04) (0,30%)	3,93 (3,78 - 3,95) (1,14%)	0,8	3'00"	6,5
2PL3	139,8 (135,9 - 143,1) (1,6%)	38 (32 - 46) (11,21%)	6,99 (6,98 - 7,00) (0,09%)	3,94 (3,88 - 3,98) (0,74%)	0	4'05"	6,6
2LABMI	141,0 (138,7 - 142,5) (0,5%)	57 (45 - 67) (8,03%)	6,92 (6,90 - 7,07) (0,37%)	3,43 (3,38 - 3,48) (0,55%)	0,12	1'30"	6,6
2MI1	140,3 (137,6 - 141,9) (1,0%)	44 (40 - 52) (7,50%)	7,01 (6,99 - 7,06) (0,26%)	3,89 (3,81 - 3,94) (0,75%)	0,17	3'45"	6,5
2MI2	142,1 (137,5 - 148,6) (1,9%)	56 (44 - 66) (11,5%)	6,93 (6,92 - 6,95) (0,1%)	3,90 (3,83 - 3,96) (0,87%)	0	4'01"	6,8
2MI3	140,1 (136,5 - 143,2) (1,6%)	52 (38 - 63) (12,61%)	6,98 (6,97 - 7,01) (0,14%)	3,94 (3,90 - 3,98) (0,66%)	0,08	4'05"	6,7
Limites de controle	Nominal = 140mg	Nominal = 50 N	Nominal = 7,00 mm	Nominal = 4,0 mm			
+T2	147,0 / 5,0%	70 / 40,0	7,10 / 1,4	4,10 / 2,5%			
+T1	143,5 / 2,5%	60 / 20,0	7,05 / 0,7	4,08 / 2,0%			
-T1	136,5 / 2,5%	40 / 20,0	6,95 / 0,7	3,97 / 0,8%			
-T2	133,0 / 5,0%	30 / 40,0	6,9 / 1,4	3,92 / 2,0%			

TABELA 18 – TESTES FÍSICOS NOS COMPRIMIDOS – PRODUTO 3

	Peso médio (mín - máx) (S_{rel}) (desvio padrão relativo)	Dureza (mín - máx) (S_{rel})	Diâmetro(mín-máx) (S_{rel})	Espessura(mín-máx) (S_{rel})	Friabilidade <1%	Desintegração >tempo/6 núcleos (máx 10min)	Força de compressão kN
	M = 200 mg ± 5%	M= 40 - 80 N	M = 8,0 ± 0,1mm	M = 4,2 ± 0,1mm			
3PL1	198,8 (196,4 - 201,6) (0,6%)	74 (65 - 84) (8,18%)	7,99 (7,96 - 8,06) (0,43%)	4,20 (4,14 - 4,24) (0,58%)	0	4'40"	22
3PL2	199,3 (196,9 - 203,8) (0,95%)	60 (51 - 73) (10,48%)	7,94 (7,91 - 8,04) (0,43%)	4,17 (4,12 - 4,19) (0,50%)	0,08	5'15"	22
3PL3	199,7 (195,6 - 204,4) (1,5%)	69 (60 - 78) (7,96%)	7,94 (7,92 - 7,97) (0,17%)	4,20 (4,16 - 4,36) (0,98%)	0	5'26"	22
3LABMI	202,1 (195,8 - 205,7) (1,2%)	55 (41 - 71) (13,31%)	7,92 (7,91 - 7,94) (0,09%)	3,91 (3,82 - 3,98) (0,82%)	0,14	3'03"	36
3MI1	201,8 (196,4 - 208,5) (1,5%)	52 (42 - 65) (12,49%)	8,02 (7,99 - 8,09) (0,35%)	4,23 (4,17 - 4,30) (0,63%)	0,05	4'35"	25
3MI2	201,6 (196,8 - 204,5) (2,0%)	59 (49 - 79) (12,31%)	8,00 (7,98 - 8,08) (0,31%)	4,19 (4,16 - 4,26) (0,88%)	0,17	5'31"	22
3MI3	199,5 (196,3 - 201,9) (0,8%)	60 (39 - 75) (15,06%)	8,04 (8,00 - 8,09) (0,27%)	4,14 (4,07 - 4,22) (0,99%)	0,12	4'15"	23
Limites de controle	Nominal = 200mg	Nominal = 60 N	Nominal = 8,00 mm	Nominal = 4,2 mm			
+T2	210,0 / 5%	80 / 33,3	8,10 / 1,2	4,3 / 2,4%			
+T1	205,0 / 2,5%	70 / 16,7	8,04 / 0,5	4,24 / 1%			
-T1	195,0 / 2,5%	50 / 16,7	7,96 / 0,5	4,16 / 1%			
-T2	190,0 / 5%	40 / 33,3	7,9 / 1,2	4,10 / 2,4%			

TABELA 19 – TESTES FÍSICOS NOS COMPRIMIDOS – PRODUTO 4

	Peso médio (mín - máx) (S_{rel}) (desvio padrão relativo) M = 240 mg $\pm$ 5%	Dureza (mín - máx) (S_{rel}) M= 40 - 80 N	Diâmetro(mín-máx) (S_{rel}) M = 9,0 $\pm$ 0,1mm	Espessura(mín-máx) (S_{rel}) M = 4,4 $\pm$ 0,1mm	Friabilidade <1%	Desintegração >tempo/6 núcleos (máx 10min)	Força de compressão kN
4PL1	237,6 (234,0 - 241,7) (1,2%)	69 (46 - 83) (13,28%)	9,01 (9,00 - 9,06) (0,19%)	4,42 (4,39 - 4,49) (1,24%)	0,02	6'34"	28
4PL2	239,7 (235,2 - 244,9) (1,2%)	60 (47 - 73) (10,95%)	8,99 (8,97 - 9,03) (0,20%)	4,52 (4,43 - 4,68) (1,48%)	0,02	6'30"	27
4PL3	236,8 (234,2 - 241,9) (3,8%)	80 (54 - 94) (12,5%)	9,00 (8,98 - 9,04) (0,20%)	4,42 (4,36 - 4,56) (1,67%)	0,08	7'54"	26
4LABMI	247,5 (243,3 - 251,7) (1,0%)	68 (53 - 82) (8,63%)	8,94 (8,92 - 9,07) (0,36%)	4,02 (3,96 - 4,05) (0,49%)	0,00	6'00"	46
4MI1	243,6 (239,9 - 256,4) (1,7%)	76 (54 - 97) (17,2%)	9,00 (8,98 - 9,01) (0,09%)	4,37 (4,30 - 4,59) (1,51%)	0,40	4'40"	28
4MI2	235,6 (231,0 - 248,1) (1,5%)	63 (41 - 83) (17,51%)	9,01 (9,00 - 9,04) (0,15%)	4,40 (4,36 - 4,44) (1,21%)	0,02	6'09"	24
4MI3	241,9 (239,0 - 243,8) (0,6%)	53 (40 - 60) (11,19%)	9,00 (8,97 - 9,05) (0,22%)	4,42 (4,38 - 4,45) (0,45%)	0,19	5'53"	28
Limites de controle	Nominal = 240mg	Nominal = 60 N	Nominal = 9,00 mm	Nominal = 4,4 mm			
+T2	252,0 / 5%	80 / 33,3	9,10 / 1,1	4,5 / 2,3%			
+T1	246,0 / 2,5%	70 / 16,7	9,05 / 0,5	4,44 / 1%			
-T1	234,0 / 2,5%	50 / 16,7	8,96 / 0,5	4,36 / 1%			
-T2	228,0 / 5%	40 / 33,3	8,9 / 1,2	4,30 / 2,3%			

Tabela 20 – Perfil de dissolução comparativo produto 1

Tempo(min)	Teor (%)	
	Referência	Lote 1MI2
3	20,20	23,30
5	41,60	48,80
7	56,80	68,70
10	71,40	80,40
15	84,30	92,30
30	95,30	98,00

Referência: lote em misturador planetário
Lote 1MI2: lote em misturador intensivo

Figura 17 – Perfil de dissolução comparativo Produto 1

Comparação entre Perfis:

$$f1 (0-15) = 14,3$$

$$f2 (50-100) = 51,8$$

Tabela 21 – Perfil de dissolução comparativo produto 2

Tempo(min)	Teor (%)	
	Referência	Lote 2MI3
2,5	0,00	1,12
5	0,00	1,31
7,5	0,89	3,78
15	47,89	58,68
30	89,94	96,52

Referência: lote em misturador planetário

Lote 2MI3: lote em misturador intensivo

Figura 18 – Perfil de dissolução comparativo Produto 2

Comparação entre Perfis:

$$f1 (0 - 15) = 10,7$$

$$f2 (50 - 100) = 69,6$$

Tabela 22 – Perfil de dissolução comparativo produto 3

Tempo(min)	Teor (%)	
	Referência	Lote 3MI3
5	0,00	0,50
8	0,00	0,00
10	0,10	1,41
15	10,13	12,60
30	81,90	86,92

Referência: lote em misturador planetário
Lote 3MI3: lote em misturador intensivo

Figura 19 – Perfil de dissolução comparativo Produto 3

Comparação entre Perfis:
 $f1 (0-15) = 10,1$
 $f2 (50-100) = 77,9$

Tabela 23 – Perfil de dissolução comparativo produto 4

Tempo(min)	Teor (%)	
	Referência	Lote 4MI3
2,5	0,88	1,46
5	0,91	1,67
7,5	6,82	7,84
15	84,95	88,37
30	94,74	93,60

Referência: lote em misturador planetário
Lote 3MI3: lote em misturador intensivo

Figura 20 – Perfil de dissolução comparativo Produto 4

Comparação entre Perfis:

$f1 (0-15) = 3,5$

$f2 (50-100) = 85,1$

5.3. Resultados dos testes estatísticos

5.3.1. Comparação estatística de perfil granulométrico entre misturador planetário (PL) e misturador intensivo (MI)

a) Produto 1 (tabela 3)

Foram encontradas diferenças significativas nas faixas:

1000 – 710 um: valor de $p = 0,017$, ou seja, existe forte evidência de que a média da porcentagem do Misturador Intensivo é significativamente maior que do Misturador Planetário

Média (Intensivo) = 6,2%

Média (Planetário) = 0,4%

500um – 125 um: valor de $p = 0,025$, ou seja, existe forte evidência de que a média da porcentagem do Misturador Planetário é significativamente maior que do Misturador Intensivo

Média (Intensivo) = 32,4%

Média (Planetário) = 48,1%

b) Produto 2 (tabela 4)

Foram encontradas diferenças significativas nas faixas:

710um – 500um: valor de $p = 0,009$, ou seja, existe forte evidência de que a média da porcentagem do Misturador Intensivo é significativamente maior que do Misturador Planetário

Média (Intensivo) = 16,1%

Média (Planetário) = 9,6%

< 125 um: valor de $p = 0,031$, ou seja, existe forte evidência de que a média da porcentagem do Misturador Planetário é significativamente maior que do Misturador Intensivo

Média (Intensivo) = 18,2%

Média (Planetário) = 31,3%

c) Produto 3 (tabela 5)

Não foi encontrada diferença significativa em nenhuma faixa de granulação.

Isto se deve ao fato dos lotes do mesmo processo serem muito diferentes, o que gera uma variação muito grande, refletindo em intervalos de confiança muito abertos.

d) Produto 4 (tabela 6)

Foi encontrada diferença significativa na faixa:

> 1000um: valor de $p = 0,041$, ou seja, existe forte evidência de que a média da porcentagem do Misturador Intensivo é significativamente maior que do Misturador Planetário

Média (Intensivo) = 1,9%

Média (Planetário) = 0,1%

5.3.2. Comparação estatística de Peso Individual entre misturador planetário (PL) e intensivo (MI)

Figura 21. Comparação estatística de peso Misturador Planetário x Intensivo – Produto 1:

valor de $p = 0,60 > 0,05$

Portanto não há evidência de diferença significativa entre as amostras.

Figura 22. Produto 2: valor de $p = 0,036 < 0,05$

Portanto há evidência de diferença significativa entre as amostras.

Figura 23 – Produto 3: valor de $p = 0,000 < 0,05$

Portanto há evidência de diferença significativa entre as amostras.

Figura 24 – Produto 4: valor de $p = 0,090 > 0,05$

Portanto não há evidência de diferença significativa entre as amostras.

5.3.3. Comparação estatística de dureza dos comprimidos entre misturador planetário (PL) e misturador intensivo (MI)

Figura 25 – Produto 1: valor de $p = 0,999 > 0,05$

Portanto não há evidência de diferença significativa entre as amostras.

Figura 26 – Produto 2: valor de $p = 0,005 < 0,05$

Portanto há evidência de diferença significativa entre as amostras

Figura 27 – Produto 3: valor de $p = 0,009 < 0,05$

Portanto há evidência de diferença significativa entre as amostras

Figura 28: Produto 4: valor de $p = 0,083 > 0,05$

Portanto não há evidência de diferença significativa entre as amostras

5.3.4. Comparação estatística de espessura dos comprimidos entre misturador planetário (PL) e misturador intensivo (MI)

Figura 29 – Produto 1: valor de $p = 0,46 > 0,05$
Portanto não há evidência de diferença significativa entre as amostras.

Figura 30 – Produto 2: valor de $p = 0,000 < 0,05$
Portanto há evidência de diferença significativa entre as amostras.

Figura 31 – Produto 3: valor de $p = 0,769 > 0,05$
Portanto não há evidência de diferença significativa entre as amostras.

Figura 32: Produto 4: valor de $p = 0,005 < 0,05$
Portanto **há evidência** de diferença significativa entre as amostras.

5.3.5. Estudo de correlação

5.3.5.1. Dureza X Friabilidade

valor de $p = 0,177 > 0,05$

Portanto não há evidência de que a correlação entre as variáveis é significativa.

5.3.5.2. Dureza X Desintegração

valor de $p = 0,000 < 0,05$

Portanto há evidência de que a correlação entre as variáveis é significativa, passamos então para análise gráfica com ajuste de reta de mínimos quadrados, que permite a observação do tipo de relação entre as variáveis.

Através do gráfico abaixo observamos que as variáveis dureza e desintegração apresentam relação diretamente proporcional (> dureza; > tempo de desintegração)

Figura 33. Gráfico de estudo de correlação Dureza x Desintegração

5.3.5.3. Friabilidade X Desintegração (segundos)

valor de $p = 0,013 < 0,05$

Portanto há evidência de que a correlação entre as variáveis é significativa, passamos então para análise gráfica com ajuste de reta de mínimos quadrados, que permite a observação do tipo de relação entre as variáveis.

Figura 34. Gráfico de estudo de correlação Friabilidade x Desintegração

Através do gráfico acima observamos que as variáveis friabilidade e desintegração apresentam relação inversamente proporcional ($<$ friabilidade; $>$ tempo de desintegração)

6. DISCUSSÃO

Neste estudo, um resultado considerado bom, ou seja, uma transferência de misturador planetário para misturador intensivo feita com sucesso, significa a obtenção de um granulado com perfil granulométrico definido, em um processo de fabricação com parâmetros definidos e reprodutíveis, dando origem a comprimidos com características de compressibilidade boas, ou seja, sem problemas de friabilidade, laminação ou dureza, mantendo as mesmas especificações definidas para os comprimidos obtidos por granulação em misturador planetário, e apresentando perfil de dissolução comparativo também dentro dos parâmetros de aceitabilidade.

Considerando a questão sob este prisma, faremos uma discussão a seguir dos resultados encontrados.

6.1. Composição do produto

Os produtos estudados possuem em comum uma base de formulação com lactose e amido de milho como diluentes, Povidone K29 –32 como aglutinante, dióxido de silício como agente auxiliar de lubrificação (ausente no produto 1) e estearato de magnésio como lubrificante, sendo assim considerados adequados para o estudo por possuírem formulação qualitativa semelhante.

Os produtos 2, 3 e 4 apresentam-se na sua forma final como drágeas, porém o estudo abrange somente até a fase de preparação dos núcleos pois é a parte que interessa ao estudo de transferência de equipamento de granulação, sendo a fase de drageamento mantida com os mesmos parâmetros tanto para núcleos preparados com granulado fabricado em misturador planetário quanto para os fabricados em misturador intensivo.

Os produtos 2, 3 e 4, diferem principalmente nas dosagens de princípio ativo, conforme podemos ver na Tabela 1. Quanto aos demais componentes, estes possuem diferenças em porcentagem nos diluentes que completam o peso do núcleo, porém mantendo a proporção de aglutinante, desintegrante e lubrificante.

Existe ainda uma diferença na quantidade e na concentração do líquido granulante aplicado: quanto maior a dosagem de princípio ativo presente, mais concentrada a solução de aglutinante e menor a quantidade de solução utilizada em relação ao peso total do granulado.

A diferença mais marcante e significativa é do Produto 1 quando comparado aos demais. Ele apresenta uma quantidade em porcentagem de Povidone 29 – 32 duas vezes maior que a dos demais produtos. A maior porcentagem de aglutinante pode ser explicada pelo fato do Produto 1 possuir a menor dosagem de princípio ativo, conforme Tabela 1, e o princípio ativo ser diferente.

Quanto aos demais excipientes, a única diferença significativa quanto à influência que poderia exercer no produto final seria a quantidade de estearato de magnésio, três vezes maior para o produto 1, já que esta matéria-prima poderia influir na desintegração/dissolução do produto.

Quanto às demais matérias-primas, não há outras diferenças passíveis de afetar significativamente os resultados finais, tratam-se de diferenças no diluente (duas vezes mais lactose, um terço da quantidade de amido de milho e duas vezes mais talco em comparação com produtos 2, 3 e 4). A concentração e a quantidade em peso do líquido granulante são intermediárias, comparáveis às do produto 3.

Observando-se os dados da Tabela 1, a estrutura do estudo pode ser entendida como em um extremo tendo um produto com uma concentração de ativo muito baixa (produto 1), quase um placebo em termos de produção, passando por dosagens intermediárias e chegando ao outro extremo (produto 4) com cerca de 42% de ativo na sua composição.

6.2. *Fabricação dos lotes laboratoriais*

O intuito da confecção dos lotes laboratoriais foi ter uma primeira visão do comportamento do produto em misturador intensivo e avaliar os resultados em termos de compressibilidade e obediência às especificações, em comparação com os lotes preparados em misturador planetário, para verificar se o novo processo seria capaz de gerar comprimidos com boas características de qualidade. O objetivo não era efetuar um estudo para aumento de escala, já que a quantidade produzida foi muito pequena, apenas um lote de 0,400 kG para cada produto.

Na granulação dos lotes laboratoriais foi necessário utilizar um adicional de líquido granulante de 15% para o **produto 1**, 10% para o **produto 2** e 5% para o **produto 3**, aos poucos e sob mistura, até que se alcançasse um ponto em que o granulado se mostrava mais úmido e aglomerado do que o observado numa granulação normal em misturador planetário, porém cuidando para que não houvesse sobregranulação.

A partir da observação do aspecto do granulado parava-se a granulação, de tempos em tempos, sendo a decisão da necessidade de continuar com a granulação ou não dependente do aspecto do granulado observado, não sendo o objetivo a determinação do ponto final pelo valor de torque, mas a obtenção de granulado com aspecto conforme descrito acima. O produto 4 foi granulado com a quantidade proporcional normal de líquido granulante,

sendo o ponto desejado alcançado sem necessidade do adicional usado para os outros produtos.

Granulou-se o material em misturador intensivo em escala de laboratório propositadamente até um ponto em que o granulado se mostrasse mais úmido e aglomerado do que o observado numa granulação normal em misturador planetário, porém sem que houvesse sobregranulação, para observar o comportamento dos comprimidos em caso de utilizarem granulado obtido em condições mais intensas de granulação, pois essa seria uma possibilidade com grande probabilidade de ocorrência e que poderia causar o maior impacto numa transferência para misturador intensivo devido às características do equipamento.

Assim, se os resultados desse teste mostrassem um impacto muito grande na qualidade dos comprimidos, seria uma indicação de que o processo em escala industrial deveria ser muito bem controlado para que pudesse gerar comprimidos com qualidade semelhante aos obtidos com granulado preparado em misturador planetário, que seria o objetivo principal do estudo.

Os granulados obtidos, apesar de apresentarem perfil granulométrico e densidade aparente diferenciados (maior proporção de grânulos maiores e mais densos) em relação aos lotes industriais tanto em misturador planetário quanto intensivo, deram origem a comprimidos com características de dureza e desintegração, que seriam as de maior impacto na qualidade, todas dentro das especificações, sendo notadas diferenças significativas somente na espessura, o que está de acordo com a observação de que os grânulos obtidos são mais densos, sendo que essa característica não traz impactos à qualidade do comprimido no que concerne à sua utilização e eficácia. Assim, procedemos à produção de lotes industriais com a segurança de que a

probabilidade de obtenção de comprimidos com as mesmas características de qualidade era muito grande.

6.3. *Fabricação dos lotes industriais*

O ponto final da granulação foi determinado empiricamente através de observação do aspecto e outras características físicas do granulado úmido de forma que se obtivesse um resultado o mais próximo possível do granulado obtido em misturador planetário, sendo o acompanhamento da granulação feito por consumo de potência por ser o método disponível no equipamento utilizado. O consumo de potência obtido no primeiro lote em misturador intensivo, sendo o resultado final obtido considerado satisfatório, foi mantido nos lotes subseqüentes para minimizar eventuais efeitos de diferenças no ponto de granulação nos resultados dos estudos.

6.4. *Testes físicos no granulado*

6.4.1. Perfil granulométrico e tamanho médio de grânulo

Os testes indicam de maneira geral que, no processo de granulação úmida em misturador intensivo comparativamente ao misturador planetário, há uma alteração na distribuição, com uma maior dispersão e aumento na porcentagem de grânulos maiores que 500 μm , com uma diminuição na porcentagem de grânulos na faixa de 125 a 500 μm , o que não ficou evidente estatisticamente apenas para o produto 3,.

Para o produto 4, que possui uma maior proporção de princípio ativo em relação ao peso final do núcleo, observou-se uma tendência do

granulado preparado em misturador intensivo para manter o perfil granulométrico do granulado preparado em misturador planetário. Nos produtos 2 e 3, que apresentam proporcionalmente uma menor quantidade de ativo, a dispersão pôde ser observada de maneira mais clara, tanto nos resultados diretos quanto no cálculo do tamanho médio de grânulo.

O produto 1 também apresentou comportamento diferenciado, apesar de apresentar aumento na porcentagem de grânulos maiores que 500 μm , diminuindo a quantidade de grânulos compreendidos entre 500 – 125 μm , há comparativamente um aumento na quantidade de grânulos menores que 125 μm . Isso pode ser explicado pelas diferenças na formulação do produto 1, no fato do princípio ativo ser diferente e da sua quantidade por comprimido ser bem menor que a dos demais produtos estudados. No entanto, o cálculo de tamanho médio de grânulo não evidencia claramente uma diferença entre os dois equipamentos.

Essa maior dispersão na distribuição deveria refletir em um melhor fluxo na máquina de compressão, pois há menor quantidade de finos, que geralmente dificultam a fluidez do pó (Marshall, 2001). Também poderia ocorrer separação dos grânulos maiores ocasionando dificuldade no acerto de peso.

Não se notou, no entanto, na prática, diferenças de fluxo entre os granulados preparados nos dois tipos de misturador, isso pode ser explicado pelos valores obtidos de índice de compressibilidade, que será discutido em itens subseqüentes.

Também não houve problemas com uniformidade de peso de comprimido, conforme resultados obtidos, de onde se conclui que a diferença no perfil granulométrico não foi de vulto tal que pudesse afetar o comportamento do granulado durante compressão.

6.4.2. Volume aparente e volume compactado

Segundo a Farmacopéia Americana 26ed., 2003, no seu capítulo geral que trata do assunto, as interações entre as partículas influenciam as propriedades dos sólidos e interferem no fluxo do pó. Uma comparação dos volumes aparentes e compactados dão uma medida da importância relativa das interações entre as partículas naquele dado pó. Essa comparação é freqüentemente usada como um índice de fluxo do pó.

O volume aparente é o volume do pó quando despejado em uma proveta, sem uso de qualquer tipo de força. O volume compactado é obtido colocando a proveta em um equipamento que se eleva e cai de uma distância fixa, por algumas vezes, até que se obtenha um volume constante, ou seja, quando não há mais espaços vazios que possam ser ocupados pelas partículas em estudo.

O índice de compressibilidade é uma medida da propensão de um pó a ser comprimido. Assim, é uma medida de relativa importância de interações entre partículas de um pó. Em um pó com bom fluxo essas interações têm menor significado e os volumes aparente e compactado são bem próximos. Para materiais com pouco fluxo, há maior interação entre as partículas e uma diferença maior entre o volume aparente e o volume compactado é observada. Essa diferença é refletida no índice de compressibilidade.

No estudo, nota-se que há uma diminuição do volume aparente e do volume compactado quando a granulação é feita no misturador intensivo, isso ocorreu com todos os produtos estudados. Há também um conseqüente aumento na densidade aparente e compactada, os grânulos obtidos no misturador intensivo são mais densos que os obtidos em misturador planetário e portanto menos porosos e quebradiços. Isso ocorre devido à adição do líquido granulante por aspersão, à alta velocidade da pá do

misturador e pelo uso do triturador, que promovem uma uniformização dos grânulos, sobretudo nas fases de crescimento e consolidação, fazendo com que a distribuição do líquido granulante seja mais efetiva e o crescimento dos grânulos mais efetivo. Há assim uma maior quantidade de "finos" na granulação em misturador planetário que corresponderiam a grânulos que não cresceram devidamente ou que não foram umedecidos adequadamente permanecendo pequenos devido à menor velocidade utilizada no processo, à maneira de adição do líquido, e à ausência de mecanismo triturador.

A diferença obtida nos valores de volume compactado e aparente para misturador planetário e misturador intensivo assim como na distribuição granulométrica, não se refletiu no cálculo de índice de compressibilidade ("I"). Os valores obtidos não apresentam diferenças significativas e estão todos muito próximos e dentro da faixa de ótimo a bom de escoamento, tanto para os lotes produzidos em misturador planetário quanto para os produzidos em misturador intensivo.

Na prática observou-se, durante a compressão, que não foi possível detectar diferença de comportamento no fluxo dos lotes observados. O reflexo dessa observação pode também ser comprovado pela pouca variação apresentada no peso dos comprimidos. Quando há uma piora no fluxo da mistura a comprimir espera-se observar também um aumento na variação de peso dos comprimidos, o que não ocorreu nesse caso.

6.4.3. Perda por secagem

Segundo a FARMACOPÉIA AMERICANA 26ed., 2003, este procedimento mede a quantidade de material volátil, qualquer que seja, que possa ser retirado nas condições de estudo especificadas. Assim, se parâmetros de teste forem bem definidos, o teste pode fornecer uma indicação de quantidade de água presente.

Nos testes realizados a 105°C, em balança de perda por secagem com aquecimento com lâmpada emissora de radiação infravermelha, verificamos que a perda por secagem dos granulados dos lotes em questão se manteve dentro das especificações e não houve detecção de tendência de qualquer tipo nos resultados dos granulados provenientes de misturador planetário e de misturador intensivo. Isso se explica pois foram utilizados o mesmo equipamento de secagem e os mesmos parâmetros de secagem. Sendo o secador de leito fluidizado um equipamento de alta confiabilidade e munido de controles eficientes, é de se esperar que se obtenha, para um determinado material, resultados de conteúdo de água após a secagem muito próximos para diferentes lotes, mesmo que estes apresentem quantidades de água e formação de grânulos distintos no material inicial para secagem.

Os resultados de perda por secagem interferem diretamente nos resultados de compressão, pois um maior conteúdo de umidade favorece a obtenção de núcleos com maior dureza, utilizando-se a mesma força de compressão (Marshall, 2001).

No presente estudo os mesmos equipamentos e parâmetros de secagem foram utilizados e manteve-se a umidade final do granulado dentro das especificações, assim assume-se que este passo irá afetar igualmente tanto o granulado obtido por granulação em misturador planetário quanto o que foi obtido por granulação em misturador intensivo, não introduzindo alterações significativas nos resultados obtidos.

6.5. Testes físicos nos comprimidos

Para a realização de testes estatísticos foram selecionadas as características cuja amostragem apresentou número suficiente de dados que garantem a validade do teste estatístico, que são:

- Peso
- Dureza
- Espessura

Quanto aos dados de diâmetro, apesar dos dados disponíveis serem suficientes, não foram considerados para estudo estatístico por terem maior relação com as ferramentas da compressora do que com parâmetros de processo e por apresentarem variação evidente muito pequena não causando impacto na qualidade final do produto.

Para as demais características, pelos dados disponíveis serem considerados poucos para ser estatisticamente tratados sem que houvesse o risco de um falso apontamento de tendência, estas tiveram simplesmente os resultados comparados com suas especificações com cálculo de desvio padrão.

6.5.1. Peso médio

O peso médio foi obtido pela pesagem individual de 20 comprimidos, em balança componente do equipamento de medição utilizado conforme descrição do teste. O desvio padrão calculado manteve-se dentro das especificações para todos os testes efetuados.

O processo de granulação pode contribuir para uma variação de peso fora dos padrões de aceitação. O peso está relacionado à geometria da

matriz e à posição do punção inferior na matriz. Se a parte mecânica está funcionando bem, se houver um problema de uniformidade de peso isso pode ser causado por algum problema relacionado ao processo como baixo fluxo causando enchimento deficiente da matriz, distribuição de tamanho de grânulo (grânulos muito grandes ou faixa de distribuição muito grande) ocasionando também variação no enchimento da matriz, etc. Nesse estudo isso não ocorreu, evidenciando boas condições da mistura a comprimir para o processo de compressão (Gordon *et al*, 1990).

Evidenciou-se no estudo estatístico que para os produtos 1 e 4 não há evidência de diferença significativa entre as amostras e para os produtos 2 e 3, que há uma diferença estatística entre os produtos com granulados preparados em misturador planetário e intensivo. No produto 2 a dispersão para o misturador planetário é maior e no produto 3 a média para misturador planetário foi mantida em nível menor do que para intensivo.

Para todos os produtos, com exceção do 2 que mostra tendência inversa, há uma maior dispersão dos resultados quando o produto é de misturador intensivo, porém a média para todos os produtos é mantida mais próxima do alvo com o uso de misturador intensivo. Todos os resultados estão dentro das especificações e os desvios padrões se mantiveram todos dentro da faixa especificada (<6%).

6.5.2. Espessura e diâmetro

São medidas usualmente feitas durante uma compressão, porém variam muito pouco, principalmente o diâmetro, já que depende do tamanho da matriz, que é fixo.

Quanto à espessura serve como um indicativo de adequação ao ferramental de embalagem, porém não impacta na qualidade do produto na medida em que não é item que possa interferir na eficácia do mesmo, no entanto, variações na espessura podem indicar problemas de processo, pois podem ser devidas a variações no enchimento da matriz e conseqüentemente do peso do comprimido ou, se o enchimento da matriz e a uniformidade do peso estiverem corretos, indicaria variação da força de compressão. A espessura tem ainda relação direta com a distribuição granulométrica e a densidade do granulado (Gordon *et al*, 1990).

No estudo não foram notadas variações fora do normal para as duas medidas, conforme o esperado, não havendo diferença também na comparação de misturador planetário e intensivo, a não ser para os lotes de laboratório que apresentaram uma espessura menor que o esperado, devido à obtenção de grânulos mais densos, fato verificado no testes de distribuição granulométrica.

6.5.3. Dureza

É uma medida da resistência dos comprimidos ao esmagamento, visando avaliar sua resistência ao manuseio na produção, embalagem ou transporte, até chegar ao consumidor final (Marshall, 2001).

Por conceito, é a força necessária, aplicada diametralmente a um comprimido, para fraturá-lo. A fratura pode se propagar através do comprimido de duas maneiras: por quebra das ligações entre os grânulos ou por quebra dos próprios grânulos, onde quer que as ligações sejam mais fracas. Se há fratura dos grânulos, o tamanho destes influencia a resistência do comprimido, ou seja, para grânulos pequenos há um aumento da

resistência do comprimido. Se a fratura ocorre entre os grânulos, o tamanho dos mesmos não importa (Marshall, 2001).

A coesão de partículas muito finas pode aumentar o processo de consolidação e levar à obtenção de comprimidos mais resistentes ao esmagamento. Por outro lado, comprimidos porosos podem reter mais ar levando à laminação (*capping*).

A dureza de um comprimido, assim como a espessura, são ligadas ao enchimento da matriz e à força de compressão empregada (Marshall, 2001).

Verificamos que, utilizando a mesma compressora e a mesma força de compressão ($\pm 2\%$) tanto para lotes preparados com granulado produzido em misturador planetário quanto em misturador intensivo (exceto para lotes preparados em laboratório que utilizaram uma compressora diferente), a dureza obtida nos comprimidos se manteve dentro das especificações, para todos os produtos estudados todas as observações estavam dentro das respectivas especificações (Tabelas 16, 17, 18 e 19 – Testes Físicos nos Comprimidos), com variação aceitável, sem ocorrência de laminação (*capping*).

Para todos os produtos observou-se uma maior dispersão de resultados para os produtos de misturador intensivo, porém as médias também se mostraram mais próximas dos valores alvo como no caso dos pesos médios. Nos produtos 2 e 3 foi observada evidência de diferença significativa entre as amostras, sendo para o produto 2 devido à maior dispersão dos resultados e para o produto 3, devido ao deslocamento dos resultados mais para a média alvo, apresentando aproximadamente a mesma dispersão.

Tanto para peso quanto para dureza há indicação de que há maior dispersão dos resultados para produtos fabricados em misturador intensivo provavelmente devido à ocorrência de grânulos mais densos e menos porosos o que afeta a compressibilidade e a uma maior dispersão de tamanho de grânulo gerando variações maiores de peso. No entanto, essas observações por serem derivadas de poucos lotes, e havendo diferença inclusive entre lotes no mesmo equipamento, evidencia que o processo poderia ser melhorado e o controle mais apurado ou que um maior número de dados é necessário para fazermos essa afirmação.

Um estudo comparativo de granulação úmida em misturador planetário e misturador intensivo utilizando uma formulação de fosfato de cálcio e manitol granulados com amido de milho pregelatinizado (Shiromani *et al*, 2000) destaca que a dissolução parece não ser afetada pelo tipo de misturador, porém a dureza dos comprimidos obtidos, sim. Essa constatação não pôde ser feita no presente estudo, que apresenta resultados bastante semelhantes para misturador planetário e intensivo.

6.5.4. Friabilidade

O teste de dureza auxilia na avaliação da resistência de um comprimido durante o manuseio e embalagem, porém a friabilidade, que é uma medida da resistência da superfície do comprimido à abrasão e a uma queda de uma altura definida pelo desenho do equipamento de teste, pode fornecer um dado mais relevante (Marshall, 2001).

Segundo a FARMACOPÉIA AMERICANA 26 ed., 2003, 1% seria o máximo valor aceitável para a maioria dos produtos para esse teste. Os resultados obtidos foram diversos, todos dentro do limite de 1%, não se notando tendência alguma nos dados observados, sendo que em alguns

lotes de misturador intensivo a friabilidade era maior, em outros menor, e em outras vezes, se mantinha igual em comparação ao misturador planetário.

Não foi possível correlacionar neste estudo os valores de dureza e os de friabilidade. Devemos frisar, no entanto, que este não era um dos objetivos. O que seria de se esperar é que quanto maior fosse a dureza, menor seria a friabilidade, porém, como a dureza obtida não variou muito, não se pôde verificar seu reflexo na friabilidade, que apresentou comportamento errático.

6.5.5. Desintegração

Geralmente se aceita que para que um fármaco esteja disponível para o organismo, ele deve estar primeiro dissolvido. Para a maioria dos comprimidos convencionais ou de liberação imediata, o primeiro passo para isso é a quebra do comprimido em partículas menores, sendo o processo conhecido como desintegração (Gordon *et al*, 1990).

Uma completa desintegração é definida, segundo a FARMACOPÉIA AMERICANA 26 ed., 2003, como o estado no qual qualquer resíduo da unidade que restar na tela do equipamento definido para o teste seja macio e não tenha um núcleo firme palpável.

Também aqui não houve diferença significativa nos resultados para os comprimidos obtidos por granulação em misturador intensivo e em misturador planetário. Como a desintegração está ligada à formulação e à dureza dos comprimidos e estas permaneceram estáveis, os resultados também se mostraram estáveis e todos dentro das especificações.

6.5.6. Dissolução

Segundo o guia do Food and Drug Administration (FDA) – Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms, de agosto de 1997:

“A absorção de um fármaco de uma forma de dosagem sólida após administração oral depende da liberação da substância ativa do produto, a dissolução ou solubilização do fármaco sob condições fisiológicas, e a permeabilidade através do trato gastrointestinal. Devido à natureza crítica das primeiras duas etapas, dissolução in vitro pode ser relevante para prever o comportamento in vivo. Baseados nessas considerações, testes de dissolução in vitro para formas de dosagem orais sólidas de liberação imediata, como comprimidos e cápsulas, são usadas para (1) testar a qualidade do produto lote -a - lote; (2) servir de guia para desenvolvimento de novas formulações e (3) assegurar continuidade da qualidade e comportamento do produto após certas mudanças, como mudanças na formulação, processo de fabricação, local de manufatura, e aumento de escala para processo de fabricação.”

Conforme a resolução nº 901, de 29 de maio de 2003 foram calculados os fatores de diferença (f_1) e semelhança (f_2) e constatado que os lotes são semelhantes entre si.

Os resultados obtidos para os quatro produtos foram considerados satisfatórios, todos dentro dos valores recomendados de f_1 e f_2 , descritos em Materiais e Métodos (item 4.3.4.4).

Para o produto 1, que apresentou valores muito próximos aos limites ($f_1=14,3$ e $f_2=51,8$), os níveis de dissolução obtidos para o tempo de 15 minutos são de 85% para mais. Nesses níveis, segundo o guia do FDA, pode-se afirmar que a absorção do princípio ativo não depende da dissolução do produto e o cálculo de f_1 e f_2 não seria necessário.

Podemos então afirmar que os lotes produzidos com granulado preparado em misturador intensivo são equivalentes aos lotes produzidos com granulado em misturador planetário em relação ao perfil de dissolução, ou seja, a transferência de equipamento foi feita com sucesso, e a manutenção do comportamento biofarmacêutico e qualidade dos produtos estudados está assegurada.

7. CONCLUSÕES

BIBLIOTECA
Faculdade de Ciências Farmacêuticas
Universidade de São Paulo

Com base na comparação das características dos granulados preparados pelo processo de granulação úmida em misturador planetário e em misturador intensivo, e dos comprimidos resultantes, pôde-se concluir que:

1. Há uma distribuição granulométrica diferenciada para os granulados obtidos por granulação em misturador intensivo, em geral com diminuição da proporção de grânulos menores que 500 μm e com aumento na proporção de grânulos maiores que 500 μm .
2. A distribuição granulométrica é dependente do tipo e da concentração de princípio ativo, ou seja, é dependente da formulação do produto.
3. Mesmo com a obtenção de grânulos maiores e mais densos para os granulados preparados em misturador intensivo, notou-se que o fluxo do granulado foi igual ao observado no misturador planetário, tanto na observação prática quanto pelo cálculo do índice de compressibilidade, que nos dá uma idéia sobre a tendência do granulado a fluir, o que é um ponto positivo quando se considera a transferência de equipamento.
4. Obtêm-se grânulos mais densos e menos porosos na granulação em misturador intensivo, o que é evidenciado pela diminuição no volume aparente e compactado e conseqüente aumento na densidade aparente e compactada dos granulados. Dessa maneira, haveria a possibilidade dos grânulos produzidos em misturador intensivo apresentarem uma menor compressibilidade, o que não foi evidenciado nos produtos estudados, já que foram obtidos resultados equivalentes de dureza e friabilidade, utilizando a mesma força de compressão.

5. Os lotes preparados em laboratório foram importantes para conhecimento prévio do comportamento do produto no misturador intensivo e permitindo o prosseguimento do trabalho. Nessa fase do estudo concluímos que, mesmo utilizando um adicional de líquido granulante, com maior tempo proporcional de mistura e, conseqüentemente, um granulado mais próximo da sobregranulação, com grânulos mais densos e maiores, foi possível obter, para os produtos estudados, comprimidos com todas as características físicas dentro das especificações, similares aos obtidos com misturador planetário, não havendo impacto na compressibilidade da mistura a comprimir.
6. Foi possível obter comprimidos e núcleos dentro das mesmas especificações de peso, diâmetro e espessura, dureza, friabilidade e desintegração com granulados preparados nos dois tipos de misturador, utilizando a mesma compressora e forças de compressão semelhantes.
7. Os perfis de dissolução obtidos comprovam que produtos preparados no misturador planetário e no misturador intensivo no estudo são equivalentes e devem possuir as mesmas características biofarmacêuticas.
8. A transferência da fabricação dos granulados para misturador intensivo, para os produtos estudados, com a manutenção das características do produto final, mostrou-se viável utilizando-se a mesma quantidade de líquido granulante e mantendo as mesmas características de aspecto do granulado úmido obtido no misturador planetário. Levando-se em conta as vantagens propiciadas pelo misturador intensivo, como a possibilidade de validação, menor tempo

e maior controle do processo, essa conclusão é bastante relevante para o mercado farmacêutico.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

De acordo com a NBR6023/2000, preconizada pela Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT), e as abreviaturas dos títulos dos periódicos seguem o Chemical Abstracts Service Source Index (CASSI) 2004.

- ANSEL, H.C.; ALLEN, Jr., L.V.; POPOVICH, N.G. **Pharmaceutical dosage forms and drug delivery systems**. 7.ed. Philadelphia: Lippincot - Williams & Wilkins, 1999. v.2, cap.6, p.164-228.
- AMARO-GONZÁLEZ, D.; BISCANS, B. Spherical agglomeration during cristallization of an active pharmaceutical ingredient. **Powder Technol.**, Amsterdam, v.128, p.188-194, 2002.
- BADAWY, S.I.B.; MENNING, M.M.; GORKO, M.A.; GILBERT, D.L. Effect of process parameters on compressibility of granulation manufactured in a high-shear mixer. **Int. J. Pharm.**, Amsterdam, v.198, p.51-61, 2000.
- BALDESSARINI, R.J. Drugs in the treatment of psychiatric disorders: psychosis and anxiety. In: HARDMAN, J.G.; LIMBERD, L.E.; MOLINOFF, P.B.; RUDDON, R.W.; GILMAN, A.G., eds. **Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics**. 9.ed. New York: McGraw-Hill, 1996. p.399-419.
- BANKER, G.S.; ANDERSON, N.R. Comprimidos. In: LACHMAN, L.; LIEBERMAN, H.A.; KANIG, J.L., eds. **Teoria e prática na Indústria farmacêutica**. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2001. v.2, cap.11, p.509-597.
- BETZ, G.; BURGİN, P.J.; LEUENBERGER, H. Power consumption profile analysis and tensile strength measurements during moist granulation. **Int. J. Pharm.**, Amsterdam, v.252, p.11-25, 2003.
- BENROSE, C.R.; BRIDGWATER, J. A review of attrition and attrition test methods. **Powder Technol.**, Amsterdam, v.49, p.97-128, 1987.

BIER, H.P.; LEUENBERGER, H.; SUCKER, H. Endpoint control of granulation by power measurement with different types of laboratory mixers. **Pharm. Ind.**, Aulendorf, v.41, p.375-380, 1979.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. VISALEGIS. Resolução RE n.900, de 29 de maio de 2003. Determina a publicação do "Guia para realização do estudo e elaboração do relatório de equivalência farmacêutica. Disponível em: <http://e-legis.bvs.br/leisref/public/showAct.php?id=1817>. Acesso em: 23 mar. 2004.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. VISALEGIS. Resolução RE n.901, de 29 de maio de 2003. Determina a publicação do "Guia para ensaios de dissolução para formas farmacêuticas sólidas orais de liberação imediata (FFSOLI)" anexo. Disponível em: <http://e-legis.bvs.br/leisref/public/showAct.php?id=1830>. Acesso em: 23 mar. 2004.

CARSTENSEN, J.T.; LAI, T.; FLICKNER, D.W.; HUBER, H.E.; ZOGLIO, M.A. Physical aspects of wet granulation. 1. Distribution kinetics of water. **J. Pharm. Sci.**, Hoboken, v.65, p.993-997, 1976.

CHOWHAN, Z.T. Aspects of granulation scale-up in high shear mixers. **Pharm. Technol.**, Duluth, v.12, p.26-44, 1988.

DEF 2002/03: dicionário de especialidades farmacêuticas. 31.ed. Rio de Janeiro: Publicações Científicas, 2002. p. 140 e 431

ENNIS, B.J.; LITSTER, J.D. Particle size enlargement. In: PERRY, R.H.; GREEN, D.W.; MALONEY, J.O., eds. **Perry's chemical engineers' handbook**. 7.ed. New York: McGraw-Hill, 1997. p.20-56.

ENNIS, B.J.; TARDOS, G.I.; PFEFFER, R. A microlevel-based characterization of granulation phenomena. **Powder Technol.**, Amsterdam, v.65, p.257-272, 1991.

FAURE, A.; GRIMSEY, I.M.; ROWE, R.C.; YORK, P.; CLIFF, M.J. Applicability of a scale-up methodology for wet granulation processes in Collette Gral high-shear mixer-granulators. **Eur. J. Pharm. Sci.**, Amsterdam, v.8, p.85-93, 1999.

FAURE, A.; YORK, P.; ROWE, R.C. Process control and scale-up of pharmaceutical wet granulation processes: a review. **Eur. J. Pharm. Biopharm.**, Amsterdam, v.52, p.269-277, 2001.

UNITED STATES. Food and Drug Administration. **Guidance for Industry. BP1: dissolution testing of immediate release solid oral dosage forms** (1997). Disponível em: <http://www.fda.gov/cder/guidance.htm>. Acesso em: 28 ago. 2003.

FORREST, S.; BRIDGWATER, J.; MORT, P.R.; LITISTER, J.; PARKER, D.J. Flow patterns in granulating systems. **Powder Technol.**, Amsterdam, v.130, p.91-96, 2003.

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

GLUBA, T.; HEIM, A.; KOCHANISKI, B. Application of the theory of moments in estimation of powder granulation of different wettabilities. **Powder Hand.& Process.**, v.4, p.323-326, 1990. *apud*: IVESON, S.M.; LITSTER, J.D.; HAPGOOD, K.; ENNIS, B.J. Nucleation, growth and breakage phenomena in agitated wet granulation processes: a review. **Powder Technol.**, Amsterdam, v.117, p.3-39, 2001.

GORDON, R.G.; ROSANSKE, T.W.; FONNER, D.E.; ANDERSON, N.R.; BANKER, G.S. Granulation technology and tablet characterization. In: LIEBERMAN, H.A.; LACHMAN, L.; SCHWARTZ, J.B., eds. **Pharmaceutical dosage forms: tablets**. 2.ed. New York, Basel: Marcell Dekker, 1990. v.2, cap.5, p.245-339.

GREEN, J.M. A practical guide to analytical method validation. **Anal. Chem.**, Columbus, v.68, p.305A-309A, 1996.

HOLM, P.; JUNGENSEN, O.; SCHAEFER, T.; KRISTENSEN, H.G. Granulation in high speed mixers: Part 1. Effects of process variables during kneading. **Pharm. Ind.**, Aulendorf, v.45, p.806-811, 1983.

HOLM, P.; JUNGENSEN, O.; SCHAEFER, T.; KRISTENSEN, H.G. Granulation in high speed mixers. Part 2. Effects of process variables during kneading. **Pharm. Ind.**, Aulendorf, v.46, p.97-101, 1984.

HOLM, P.; SCHAEFER, T.; KRISTENSEN, H.G. Granulation in high-speed mixers. Part V. Power consumption and temperature changes during granulation. **Powder Technol.**, Amsterdam, v.43, p.213-223, 1985a.

HOLM, P.; SCHAEFER, T.; KRISTENSEN, H.G. Granulation in high-speed mixers. Part VI. Effects of process conditions on power consumption and granule growth. **Powder Technol.**, Amsterdam, v.43, p.225-233, 1985b.

HOORNAERT, F.; WAUTERS, A.L.; MEESTERS, G.M.H.; PRATSINIS, S.E.; SCARLETT, B. Agglomeration behaviour of powders in a lodige mixer granulator. **Powder Technol.**, Amsterdam, v.96, p.116-128, 1998.

HOTTA, K.; TAKEDA, K.; IINOYA, K. The capillary binding force of a liquid bridge. **Powder Technol.**, Amsterdam, v.10, p.231-242, 1974.

<http://www.medicine.cug.net/drug>. Acesso em: 22 nov. 2003.

<http://www.neurosci.pharm.utoledo.edu/MBC3>. Acesso em: 22 nov. 2003.

IVESON, S.M.; LITSTER, J.D.; HAPGOOD, K.; ENNIS, B.J. Nucleation, growth and breakage phenomena in agitated wet granulation processes: a review. **Powder Technol.**, Amsterdam, v.117, p.3-39, 2001.

IVESON, S.M. Limitations of one-dimensional population balance models of wet granulation processes. **Powder Technol.**, Amsterdam, v.124, p.219-229, 2002.

JAIEYوبا, K.T.; SPRING, M.S. The granulation of ternary mixtures: the effect of the wettability of the powders. **J. Pharm. Pharmacol.**, Wallingford, v.32, p.386-388, 1980.

JAIN, S. Mechanical properties of powders for compaction and tableting: an overview. **Pharm. Sci. Technol. Today**, Oxford, v.2, p.20-31, 1999.

JUPPO, A.M. Relationship between breaking force and pore structure of lactose, glucose and mannitol tablets. **Int. J. Pharm.**, Amsterdam, v.127, p.95-102, 1996.

- JUPPO, A.M. Change in porosity parameters of lactose, glucose and mannitol granules caused by low compression force. **Int. J. Pharm.**, Amsterdam, v.130, p.149-157, 1996.
- KELEB, E.I.; VERMEIRE, A.; VERVAET, C.; REMON, J.P. Continuous twin screw extrusion for the wet granulation of lactose. **Int. J. Pharm.**, Amsterdam, v.239, p.69-80, 2002.
- KNIGHT, P.C.; INSTONE, T.; PEARSON, J.M.K.; HOUNSLOW, M.J. An investigation into the kinetics of liquid distribution and growth in high shear mixer granulation. **Powder Technol.**, Amsterdam, v.97, p.246-257, 1998.
- KNIGHT, P.C.; JOHANSEN, A.; KRISTENSEN, H.G.; SCHAEFER, T.; SEVILLE, J.P.K. An investigation of the effects on agglomeration of changing the speed of a mechanical mixer. **Powder Technol.**, Amsterdam, v.110, p.204-209, 2001.
- KRISTENSEN, H.G. Particle agglomeration in high-shear mixers. **Powder Technol.**, Amsterdam, v.88, p.197-202, 1996.
- KRYCER, I.; POPE, D.G.; HERSEY, J. The role of intra-granular porosity in powder compaction. **Powder Technol.**, Amsterdam, v.33, p.101-111, 1982.
- LANTZ Jr., R.J.; SCHWARTZ, J.B. Mixing. In: LIEBERMAN, H.A.; LACHMAN, L.; SCHWARTZ, J.B., eds. **Pharmaceutical dosage forms: tablets**. 2.ed. New York, Basel: Marcel Dekker, 1990. v.2, cap.1, p.1-71.
- LEUENBERGER, H. New trends in the production of pharmaceutical granules: the classical batch concept and the problem of scale-up. **Eur. J. Pharm. Biopharm.**, Amsterdam, v.52, p.279-288, 2001.

LITSTER, J.D.; HAPGOOD, K.P.; MICHAELS, J.N.; SIMS, A.; ROBERTS, M.; KAMENENI, S.K.; HSU, T. Liquid distribution in wet granulation: dimensionless spray flux. **Powder Technol.**, Amsterdam, v.114, p.29-32, 2001.

MACKAPLOW, M.B.; ROSEN, L.A.; MICHAELS, J.N. Effect of primary particle size on granule growth and endpoint determination in high-shear wet granulation. **Powder Technol.**, Amsterdam, v.108, p.32-45, 2000.

MARSHALL, K. Compressão e consolidação de sólidos em pó. In: LACHMAN, L.; LIEBERMAN, H.A.; KANIG, J.L., eds. **Teoria e prática na Indústria farmacêutica**. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2001. v.1, cap.4, p.113-169.

MARTINDALE: the extra pharmacopoeia. 29.ed. London: Pharmaceutical Press, 1989. p.722-725, 770, 771.

MERCK index: an encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals. 13.ed. Whitehouse Station: Merck, 2001. p.409, 1668.

MOORE, J.W.; FLANNER, H.H. Mathematical comparison of dissolution profiles. **Pharm. Technol.**, New York, v.20, p.64-74, 1996.

MORT, P.R.; TARDOS, G. Scale-up of agglomeration processes using transformations. **Kona**, Osaka-fu, v.17, p.64-75, 1999.

MURAKAMI, H.; YONEYAMA, T.; NAKAJIMA, K.; KOBAYASHI, M. Correlation between loose density and compactibility of granules prepared by various granulation methods. **Int. J. Pharm.**, Amsterdam, v.216, p.159-164, 2001.

NEWITT, D.M.; CONWAY-JONES, J.M. A contribution to the theory and practice of granulation. *Trans, I. Chem. Eng.*, v.36, p.422-441, 1958. *apud*: IVESON, S.M.; LITSTER, J.D.; HAPGOOD, K.; ENNIS, B.J. Nucleation, growth and breakage phenomena in agitated wet granulation processes: a review. *Powder Technol.*, Amsterdam, v.117, p.3-39, 2001.

OULAHNA, D.; CORDIER, F.; GALET, L.; DODDS, J.A. Wet granulation: the effect of shear on granule properties. *Powder Technol.*, Amsterdam, v.130, p.238-246, 2003.

PAPA, D.M. **A study of various process factors in the scale up of a high shear granulated product.** Cincinnati: 2001. 157p. Master of Science Degree - Ohio State University.

PARROT, E.L. Compression. In: LIEBERMAN, H.A.; LACHMAN, L.; SCHWARTZ, J.B., eds. **Pharmaceutical dosage forms: tablets.** 2.ed. New York, Basel: Marcel Dekker, 1990. v.2, cap.4, p.201-243.

PIERRAT, P.; CARAM, H.S. Tensile strength of wet granular materials. *Powder Technol.*, Amsterdam, v.91, p.83-93, 1997.

RANKELL, A.S.; LIEBERMAN, H.A.; SCHIFFMAN, R. Secagem. In: LACHMAN, L.; LIEBERMAN, H.A.; KANIG, J.L., eds. **Teoria e prática na indústria farmacêutica.** Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2001. v.1, cap.3, p.83-112.

RIIPI, M.; ANTIKAINEN, O. ; NISKANEN, T.; YLIRUUSI, J. The effect of compression force on surface structure, crushing strength, friability and disintegration time of erythromycin acistrate tablets. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, Amsterdam, v.48, p.339 - 345, 1998.

- ROWE, R.C. Binder-substrate interactions in granulation: a theoretical approach based on surface free energy and polarity. **Int. J. Pharm.**, Amsterdam, v.52, p.149-154, 2001.
- SASTRY, K.V.S.; FUERSTENAU, D.W. Mechanisms of agglomerate growth in green pelletization. **Powder Technol.**, Amsterdam, v.7, p.97-105, 1973.
- SCHAAFSMA, S.H.; VONK, P.; SEGERS, P.; KOSSEN, N.W.F. Description of agglomerate growth. **Powder Technol.**, Amsterdam, v.97, p.183-190, 1998.
- SCHAEFER, T.; WORTS, O. Control of fluidized bed granulation. 1. Effects of spray angle, nozzle height and starting materials on granule size and size distribution. **Arch. Pharm. Chem., Sci. Ed.**, Kobenhavn, London, v.5, n.3, p.51-60, 1977.
- SCHAEFER, T.; MATHIESEN, C. Melt pelletization in a high shear mixer. Part 9. Effects of binder particle size. **Int. J. Pharm.**, Amsterdam, v.139, p.139-148, 1996.
- SCHUBERT, H.; HERRMANN, W.; RUMPF, H. Deformation behaviour of agglomerates under tensile stress. **Powder Technol.**, Amsterdam, v.11, p.121-131, 1975.
- SCOTT, A.C.; HOUNSLOW, M.J.; INSTONE, T. Direct evidence of heterogeneity during high-shear granulation. **Powder Technol.**, Amsterdam, v.113, p.205-213, 2000.
- SERRA, M.L.G.; ROBLES, L.V. Compactibility of agglomerated mixtures of calcium carbonate and microcrystalline cellulose. **Int. J. Pharm.**, Amsterdam, v.258, p.153-163, 2003.

- SHABIR, G.A. Validation of high-performance liquid chromatography methods for pharmaceutical analysis. **J. Chromatogr., A**, Amsterdam, v.987, p.57-66, 2003.
- SHIROMANI, P.K.; CLAIR, J.H., Statistical comparison of high-shear versus low-shear granulation using a common formulation. **Drug. Dev. Ind. Pharm.**, Monticello, v.26, p.357-364, 2000.
- SKANDARANI, B.; SHIROMANI, P.K.; CLAIR, J.H. Scale-up feasibility in high-shear mixers: determination through statistical procedures. **Drug. Dev. Ind. Pharm.**, Monticello, v.27, p.357-364, 2001.
- TARDOS, G.I.; IRFAN-KHAN, M.; MORT, P.R. Critical parameters and limiting conditions in binder granulation of fine powders. **Powder Technol.**, Amsterdam, v.94, p.245-258, 1997.
- UNITED States Pharmacopeia. 26.ed. Rockville: United States Pharmacopeial Convention, 2003.
- VAN SCOIK, K.G.; ZOGLIO, M.A.; CARSTENSEN, J.T. Drying. In: LIEBERMAN, H.A.; LACHMAN, L.; SCHWARTZ, J.B., eds. **Pharmaceutical dosage forms: tablets**. 2.ed. New York, Basel: Marcel Dekker, 1990. v.2, cap.2, p.71-105.
- WATANO, S.; NUMA, T.; KIOZUMI, I.; OSAKO, Y. Feedback control in high shear granulation of pharmaceutical powders. **Eur. J. Pharm. Biopharm.**, Amsterdam, v.52, p.337-345, 2001.

WIKBERG, M.; ALDERBORN, G. Compression characteristics of granulated materials. IV. The effect of granule porosity on fragmentation propensity and the compactibility of some granulations. **Int. J. Pharm.**, Amsterdam, v.69, p.239-253, 1991.

WU, J.S.; HO, H.O.; SHEU, M.T. Influence of wet granulation and lubrication of powder and tableting properties of codried product of microcrystalline cellulose with beta-cyclodextrin. **Eur J. Pharm. Biopharm.**, London , v.51, p.63-69, 2001.

ZUURMAN, K.; BOLHUIS, G.K.; VROMANS, H. Effect of binder on the relationship between bulk density and compatibility of lactose granulations. **Int. J. Pharm.**, Amsterdam, v.119, p.65-69,1995.

9. RESUMO

O objetivo deste estudo foi comparar as características dos granulados e comprimidos resultantes produzidos pelo processo de granulação úmida em um misturador de baixo cisalhamento (planetário) e em um misturador de alto cisalhamento (intensivo), visando avaliar os possíveis impactos quando de uma transferência de equipamento.

Para isso, um grupo de quatro produtos com formulação qualitativa básica incluindo lactose e amido de milho como diluentes, Povidone 29 – 32 como aglutinante, dióxido de silício como agente auxiliar de lubrificação e estearato de magnésio como lubrificante, foram produzidos em escala industrial em misturador planetário e em misturador intensivo e as características de perfil granulométrico, densidade aparente e perda por secagem do granulado obtido, assim como peso médio, dureza, espessura e diâmetro, friabilidade, desintegração e dissolução dos comprimidos resultantes, foram analisados e comparados.

Os resultados indicam que, com a transferência da fabricação do granulado de misturador planetário para intensivo, para os produtos estudados, há uma mudança na distribuição granulométrica dando origem a grânulos maiores e mais densos no misturador intensivo, porém as características dos comprimidos resultantes se mantiveram inalteradas, exceto para a espessura (devido à maior densidade dos grânulos preparados no misturador intensivo), sendo que para o teste de dissolução, importante indicativo da manutenção das propriedades biológicas dos comprimidos, os resultados para misturador intensivo foram considerados equivalentes aos de misturador planetário.

10. ABSTRACT

The aim of this study was to make a comparison of the characteristics of the granulate and resulting tablets produced by wet granulation performed in a low shear mixer (planetary mixer) and a high shear mixer (intensive mixer) in order to evaluate the possible impacts when a transference of equipment is considered.

With this purpose, a group of four products with similar qualitative basic formulation including lactose and maize starch as diluents, Povidone 29 – 32 as binder, silicic acid colloidal as glidant and magnesium stearate as lubricant, were produced in industrial scale in a planetary mixer and in an intensive mixer, and the characteristics of granulometric profile, bulk density and loss on drying of the granulate, as well as the average weight, hardness, thickness and diameter, friability, disintegration and dissolution of the tablets, were analysed and compared.

The results indicated that, with the equipment change in the manufacturing of the granulate, for the studied products, there is a change in the granulometric distribution, originating bigger and denser granules in the intensive mixer, however, the characteristics of the tablets remained unaltered, except for the thickness (due to the higher density of the granules manufactured in the intensive mixer), and, in relation to the dissolution test, an important indicative of maintenance of the biological properties of the tablets, the results for intensive mixer were considered equivalent to the ones observed for the planetary mixer.