UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DE
RIBEIRÃO PRETO

CONTRIBUIÇÃO AO ESTUDO DO PROCESSO DE
REVESTIMENTO DE PARTÍCULAS EM LEITO DE
JORRO

WANDERLEY PEREIRA DE OLIVEIRA

RIBEIRÃO PRETO

2002

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

**CONTRIBUIÇÃO AO ESTUDO DO PROCESSO DE
REVESTIMENTO DE PARTÍCULAS EM LEITO DE
JORRO**

Prof. Dr. Wanderley Pereira de Oliveira

Tese apresentada à Faculdade de Ciências
Farmacêuticas de Ribeirão Preto da
Universidade de São Paulo, para obtenção
do Título de Livre Docência junto ao
Departamento de Ciências Farmacêuticas.

**RIBEIRÃO PRETO
2002**

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

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pela Biblioteca Central do Campus Administrativo
de Ribeirão Preto / USP

Oliveira, Wanderley Pereira

Contribuição ao Estudo do Processo de Revestimento
de Partículas em Leito de Jorro. Ribeirão Preto, 2002.

139 p. : il.; 30cm

Tese de Livre Docência, Faculdade de Ciências
Farmacêuticas de Ribeirão Preto/USP – Departamento de
Ciências Farmacêuticas.

1. Revestimento de Partículas 2. Leito de jorro 3.
Revestimento por Película.

Trabalho realizado no Departamento de
Ciências Farmacêuticas da Faculdade de
Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto
da Universidade de São Paulo, Laboratório
de Física Industrial

“As nuvens mudam sempre de posição, mas são sempre nuvens no céu. Assim devemos ser todo dia, mutantes, porém, leais com o que pensamos e sonhamos; lembre-se, tudo se desmancha no ar, menos os pensamentos”

(Paulo Baleki)

Aos meus pais
minha sincera
gratidão e respeito.

AGRADECIMENTOS

“Agora sei que o fruto do trabalho é o mais doce de todos os prazeres e que, embora o gênio possa começar grandes obras, apenas o trabalho irá completá-las. A vitória do sucesso está semi-conquistada quando se obtém o hábito de estabelecer metas e alcançá-las”

(O. G. Mandino)

A realização desta pesquisa contou com o apoio e cooperação dos amigos pós-graduandos, graduandos e estagiários, aos quais manifesto profundo agradecimento.

Pós – Graduandos

Daniel Sivieri Cordeiro

Gustavo Ravagnani

Gilmarcio Zimmermann Martins

Claudia Regina Fernandes de Souza

Alyson Leandro Ribeiro Rattes

Guilherme Rodrigues de Campos (Capacitação Técnica)

Graduandos

Gustavo Dias da Silva (*in memorium*)

Mônica Cristina Paes Publio

Fernanda Pedrosa Runha

Rubiana Ferreira Bott

Rafael Pissinatti

Irineu Aparecido Schiavetto

Estagiários

Luiz Fernando Princi Chain

Eduardo Rodrigues Saraiva

Gisele Silva Sisdelli

Juliana Senne

Harley Ravagnani

A todos os **docentes e funcionários** da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, que com sua presença participativa, embora silenciosa, me auxiliaram a construir mais esta realidade. Em especial, ao amigo **Franklin Carlos Frezarin Thomazini** (Técnico do Laboratório de Física Industrial), por sua inestimável colaboração no desenvolvimento dessa pesquisa.

Ao Mestre e Amigo, **Prof. Dr. José Teixeira Freire** (Departamento de Engenharia Química da Universidade Federal de São Carlos), a quem sou eternamente grato por me ensinar o caminho da pesquisa e pelo estímulo ao crescimento profissional.

Ao **Prof. Dr. Luiz Alexandre Pedro de Freitas**, amigo desde os tempos de pós-graduação e hoje colega de trabalho. Meus sinceros agradecimentos pelo apoio e amizade.

Ao **Prof. João Carlos Nunes de Oliveira**, do Laboratório Industrial Farmacêutico da Universidade de Ribeirão Preto, que gentilmente forneceu os comprimidos “placebos” utilizados nesse trabalho. Meus sinceros agradecimentos pelo apoio e amizade.

Ao **Departamento de Ciências Farmacêuticas** da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo – USP, pela oportunidade de realização dessa pesquisa.

À **Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo - FAPESP**, pela confiança em mim depositada

NOMENCLATURA

A	= área, [L^2];
A _c	= área superficial dos comprimidos, [L^2];
C _s	= teor de sólidos na suspensão, [-];
d	= diâmetro, [L];
D _v	= coeficiente de difusão, [L^2T^{-1}];
f	= função, [-];
F _r	= Força de fratura da película de revestimento; [MLT^{-2}];
g	= aceleração da gravidade, [LT^{-2}];
G	= taxa de deformação, [T^{-1}];
h	= coeficiente de transferência de calor, [$M\theta^{-1}T^{-3}$];
H	= altura do leito de partículas, [L];
k	= coeficiente de transferência de massa; [L^2T^{-1}];
K	= condutividade térmica, [$ML\theta^{-1}T^{-3}$];
K ₁	= taxa de aumento de massa das partículas, [T^{-1}];
m	= massa, [M];
M	= massa do leito, [M];
P	= pressão, [$ML^{-1}T^{-2}$];
Q	= vazão do ar de jorro, [L^3T^{-1}];
r	= posição radial; [L];
R	= parâmetro uniformidade definido na Equação 4.21, [-];
T	= temperatura; [θ];

- U = velocidade, $[LT^{-1}]$;
- W^* = vazão mássica; $[ML^{-1}]$;
- W = vazão volumétrica; $[L^3T^{-1}]$;

Letras Gregas

- α = difusividade térmica, $[L^2T^{-1}]$;
- Δ = diferença, $[-]$;
- δ_c = extensão da compressão (deformação) da camada de revestimento, $[L]$;
- δ_s = tensão superficial, $[MT^{-2}]$;
- ε = porosidade, $[-]$;
- ϕ = fator de forma, $[-]$;
- γ = ângulo incluído na base cônica, $[\text{graus}]$;
- η = eficiência de adesão, $[-]$;
- θ = tempo de processo, $[T]$;
- ρ = densidade, $[ML^{-3}]$;
- μ = viscosidade, $[ML^{-1}T^{-1}]$;
- τ = tensão de cisalhamento; $[ML^{-1}T^{-2}]$;

Subscritos

- a = anular
- at = ar de atomização
- b = correspondente à base do leito

c	= coluna cilíndrica
cc	= região central da coluna
cal	= calculado
exp	= experimental
f	= fonte
g	= gás
ge	= entrada do gás
ga	= gás na região anular
gs	= gás na região de jorro
gt	= gás total alimentado ao sistema
i	= orifício de entrada do gás
ic	= orifício de entrada corrigido
j	= jorro
je	= jorro estável
jm	= jorro mínimo
l	= leito
máx	= máximo
p	= partícula
rev	= revestimento
s	= composição de revestimento
T	= referente ao tubo draft
0	= inicial
2	= final

Superscritos

- = valor médio, [-];

Números Adimensionais

$$\text{Número de Archimedes} = \text{Ar} = \frac{\rho_g (\rho_p - \rho_g) d_p^3 g}{\mu_g^2};$$

$$\text{Número de Biot} = \text{Bi} = \frac{h \cdot d_p}{K_m};$$

$$\text{Número de Nusselt} = \text{Nu} = \frac{h \cdot d_p}{K_g};$$

$$\text{Número de Prandtl} = \text{Pr} = \frac{\mu_g \cdot C_{p_g}}{K_g};$$

$$\text{Número de Reynolds} = \frac{U_g \cdot d_p \cdot \rho_g}{\mu_g};$$

$$\text{Número de Schmidt} = \text{Sc} = \frac{\mu_g}{D_v \cdot \rho_g};$$

$$\text{Número de Sherwood} = \text{Sh} = \frac{k \cdot d_p}{D_v}$$

$$\text{Número de Stokes} = \text{Stk} = \frac{d_{pg}^2 \cdot \rho_s \cdot U_g}{36 \cdot \mu_g \cdot d_p};$$

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.1 - Diagrama esquemático do processo de suspensão em ar (WURSTER, 1953)	03
Figura 2.1 - Diagrama esquemático do leito de jorro (Fonte: RODRIGUES, 1993) ..	13
Figura 2.2 - Curva característica de um leito de jorro	15
Figura 2.3 - Mecanismo básico de crescimento durante o revestimento de partículas (adaptado de SASTRY e FUESTENAU, 1977)	32
Figura 2.4 - Mecanismos de redução de tamanho (adaptada de SASTRY e FUESTENAU, 1977)	33
Figura 2.5 - Tipos de pontes líquidas: A) estado pendular; B) estado funicular; C) estado capilar; d) estado “saturado”, (adaptado de LLOYD, 1980)	35
Figura 3.1 – Reograma das composições de revestimento utilizadas á temperatura ambiente (símbolos sólidos = cisalhamento crescente; símbolos abertos = cisalhamento decrescente)	42
Figura 3.2 - Diagrama esquemático da unidade experimental	45
Figura 3.3 – Dimensões características e fotografia em escala de uma amostra de comprimidos, Figuras (a) e (b), respectivamente	47
Figura 3.4 - Aparelho para desintegração de comprimidos e cápsulas (dimensões em milímetros)	55
Figura 4.1 – Gráficos típicos da queda de pressão em função da vazão de ar introduzida no sistema sem introdução de ar de atomização – (a) $d_T/d_i = 0,0$; (b) $d_T/d_i = 1,2$	59

Figura 4.2 – Gráficos da velocidade de jorro mínimo (U_{jm}), queda de pressão máxima (ΔP_m), e queda de pressão de jorro estável (ΔP_{je}) em função da vazão do ar de atomização, tendo a relação d_T/d_i como parâmetro, figuras (a), (b) e (c), respectivamente ($M_0 = 1,0$ kg – Símbolos sólidos: $\gamma = 60^\circ$; Símbolos abertos: $\gamma = 40^\circ$)	63
Figura 4.3 – Comparação entre valores experimentais da U_{jm} com estimativas obtidas por correlações da literatura para os ângulos de 40° e 60° , figuras (a) e (b), respectivamente	66
Figura 4.4 – Comparação entre valores experimentais da ΔP_m com estimativas obtidas por correlações da literatura para os ângulos de 40° e 60° , figuras (a) e (b), respectivamente	66
Figura 4.5 – Valores relativos da velocidade de jorro mínimo, U_{jm} , em função da razão entre a massa dos comprimidos revestidos pela massa inicial, m_p/m_{p0} , tendo a vazão de alimentação do ar de atomização, W_{at} , como parâmetro	69
Figura 4.6 – Valores relativos da queda de pressão máxima, ΔP_m , em função da razão entre a massa dos comprimidos revestidos pela massa inicial, m_p/m_{p0} , tendo a vazão de alimentação do ar de atomização, W_{at} , como parâmetro	69
Figura 4.7 – Valores relativos da queda de pressão de jorro estável, ΔP_{je} , em função da razão entre a massa dos comprimidos revestidos pela massa inicial, m_p/m_{p0} , tendo a vazão de alimentação do ar de atomização, W_{at} , como parâmetro	70
Figura 4.8 – Comparação dos dados experimentais de $U_{jm}/U_{jm,0}$ com estimativas obtidas pela Equação 4.10, tendo a relação m_p/m_{p0} , e a vazão de ar de atomização como parâmetros	72

Figura 4.9 – Distribuições de velocidade intersticial do gás na parte superior do leito, para uma razão $d_T/d_i = 1,2$	75
Figura 4.10 - Aumento de massa dos comprimidos em função do tempo de revestimento (símbolos sólidos = experimento realizados com tubo draft, $\gamma = 60^\circ$; $d_T/d_i = 1,4$)	77
Figura 4.11 - Superfície de resposta relacionando a taxa de aumento de massa nas partículas, K_1 , e eficiência de adesão, η , em função da vazão de alimentação da suspensão de revestimento, W_s , e da relação Q/Q_{jm} , Figuras (a) e (b), respectivamente (LC; $W_{at} = 15$ L/min; $\gamma = 60^\circ$ e $M_0 = 1,0$ kg)	79
Figura 4.12 - Superfície de resposta relacionando a taxa de aumento de massa nas partículas, K_1 , e eficiência de adesão, η , em função da vazão de alimentação da suspensão de revestimento, W_s , e da relação Q/Q_{jm} , Figuras (a) e (b), respectivamente (LC; $W_{at} = 15$ L/min; $\gamma = 60^\circ$ e $M_0 = 1,0$ kg)	79
Figura 4.13 - Superfície de resposta relacionando a taxa de aumento de massa nas partículas, K_1 , e eficiência de adesão, η , em função da razão entre o diâmetro do tubo central pelo diâmetro do orifício de entrada do gás, d_T/d_i , e da relação Q/Q_{jm} , Figuras (a) e (b), respectivamente ($W_s = 7,0$ mL/min; $W_{at} = 15$ L/min; $\gamma = 60^\circ$ e $M_0 = 1,0$ kg)..	80
Figura 4.14 - Superfície de resposta relacionando a taxa de aumento de massa nas partículas, K_1 , e eficiência de adesão, η , em função da vazão de alimentação da suspensão de revestimento, W_s , e da vazão de alimentação do ar de atomização, W_{at} , Figuras (a) e (b), respectivamente ($Q/Q_{jm}=1,3$; $d_T/d_i = 1,0$; $\gamma = 60^\circ$ e $M_0 = 1,0$ kg)	80
Figura 4.15 - Taxa de aumento de massa nas partículas, K_1 , e eficiência de adesão, η , em função do ângulo incluído da base cônica, γ , tendo a vazão de alimentação da suspensão de revestimento, W_s , como parâmetro, Figuras (a) e (b), respectivamente (LC, $Q/Q_{jm}=1,6$, $W_{at} = 15$ L/min, e $M_0 = 0,5$ kg)	82

Figura 4.16 – Comparação entre os valores experimentais e calculados da eficiência de adesão (Símbolos sólidos = leito convencional; Símbolos abertos = leito com tubo central)	85
Figura 4.17 – Comparação dos valores absolutos e relativos do diâmetro das partículas em função do tempo de revestimento, obtidos através da técnica fotográfica com posterior análise das imagens, por medição por micrômetro e também por pesagem, figuras (a) e (b), respectivamente (LC, $W_s=5,0$ mL/min; $M_0=1,0$ kg; $\gamma=60^\circ$; $W_{at}=20$ L/min; $Q/Q_{jm}=1,5$)	87
Figura 4.18 – Comparação entre os valores relativos dos diâmetros obtidos experimentalmente e estimados pelo modelo de crescimento empregado	89
Figura 4.19 – Comparação dos valores absolutos e relativos do fator de forma dos comprimidos em função do tempo de revestimento, obtidos através da técnica fotográfica com posterior análise das imagens e por medição por micrômetro, figuras (a) e (b), respectivamente (LC, $W_s=5,0$ mL/min; $M_0=1,0$ kg; $\gamma=60^\circ$; $W_{at}=20$ L/min; $Q/Q_{jm}=1,5$)	90
Figura 4.20 - Distribuição de massa durante a operação parametrizado na vazão do ar de atomização (LC; $W_s = 6,0$ mL/min; $Q/Q_{jm} = 1,4$, $\gamma= 60^\circ$)	93
Figura 4.21 - Distribuição de massa durante a operação parametrizado na razão Q/Q_{jm} (LC, $W_s = 6,0$ mL/min; $W_{at} = 17,5$ L/min, $\gamma= 60^\circ$)	94
Figura 4.22 - Distribuição de massa durante a operação para o equipamento convencional e com tubo “draft” ($W_s = 5,0$ mL/min; $W_{at} = 15$ L/min; $\gamma = 60^\circ$; $Q/Q_{jm} = 1,3$)	95
Figura 4.23 - Aumento de massa dos comprimidos em função do tempo de processo.	97
Figura 4.24 - Taxa de aumento de massa, K_1 , em função de W_s parametrizado em γ e d_T/d_0 (símbolos fechados: $d_T/d_0 = 1,0$; símbolos abertos: $d_T/d_0 = 1,2$)	97

Figura 4.25 – Eficiência de adesão, η , em função de W_s parametrizado em γ e d_T/d_0 (símbolos fechados: $d_T/d_0 = 1,0$; símbolos abertos: $d_T/d_0 = 1,2$)	98
Figura 4.26 - Tempo total de desintegração em função da massa de revestimento aderida por área superficial do comprimido revestido, m_r/A_c	100
Figura 4.27 – Força aplicada, F_c , em função da deformação da película de revestimento, δ_c ($\theta = 120$ min; $\gamma = 60^\circ$; $d_T/d_0 = 1,0$; $W_s=11,0$ ml/min)	102
Figura 4.28 – Resultados típico da força de fratura e máxima extensão de compressão em função do aumento relativo de massa, tendo a vazão de alimentação da suspensão de revestimento como parâmetro, Figuras (a) e (b), respectivamente (γ $= 40^\circ$; $d_T/d_0=1,2$)	102
Figura 4.29 - Efeito do revestimento na eliminação dos defeitos dos comprimidos ...	104
Figura 4.30 - Micrografias típicas da camada superficial do revestimento, de comprimidos não fraturados, com ampliações de 100 vezes e vários tempos de revestimento ($W_s = 8$ mL/min; $d_T/d_i = 1,2$; $\gamma = 60$)	104
Figura 4.31 – Micrografias típicas da superfície e da seção transversal da camada do revestimento, com ampliações de 500 e 2000 vezes, figuras (a) e (b), respectivamente	105

LISTA DE TABELAS

Tabela 3.1 - Caracterização física dos comprimidos utilizados	40
Tabela 3.2 – Equações lineares ajustadas aos resultados da caracterização reológica das composições de revestimento utilizadas	42
Tabela 3.3 - Variáveis em estudo e faixas de operação utilizadas	56
Tabela 3.4 - Variáveis e faixas de operação utilizadas no estudo de aplicação tecnológica	57
Tabela 4.1 – Condições experimentais e resultados dos parâmetros fluidodinâmicos globais do leito de jorro	60
Tabela 4.2 - Valores médios da queda de pressão de jorro estável em função da razão d_T/d_i , para os ângulos de 40° e 60°	64
Tabela 4.3 – Lista das correlações utilizadas para cálculo dos parâmetros fluidodinâmicos do recobridor de leito de jorro	65
Tabela 4.4 – Parâmetros Fluidodinâmicos do leito em função da razão de crescimento das partículas	67
Tabela 4.5 – Vazões de gás que percolam as regiões anular e de jorro em função da vazão de gás alimentada ao sistema ($W_{at} = 15$ l/min e $d_T/d_i = 1,2$)	76
Tabela 4.6 - Comparação das similaridades geométricas entre o sistema usado por OLIVEIRA, FREIRE e COURY (1997) e no trabalho atual	85
Tabela 4.7 – Esfericidade dos comprimidos, ϕ , e parâmetro uniformidade, R, em função do tempo de processo para várias condições experimentais ($M_0 = 500$ g; $d_T/d_i = 1,2$)	91

SUMÁRIO

AGRADECIMENTOS	i
NOMENCLATURA	iv
LISTA DE FIGURAS	ix
LISTA DE TABELAS	xiv
SUMÁRIO	xv
RESUMO	xix
SUMMARY	xxiii
CAPÍTULO 1 – INTRODUÇÃO	01
CAPÍTULO 2 - REVISÃO DA LITERATURA	05
2.1 Tipos de revestimento	05
- Revestimento com suspensões à base de açúcar	05
- Revestimento com suspensões poliméricas (film-coating)	08

- Revestimento à base da solidificação de fundidos	10
2.2 Aspectos fundamentais do processo leito de jorro	11
- Curva característica de um leito de jorro	15
2.3 Revestimento de partículas em leito de jorro – aspectos do processo	16
2.4 Revestimento de partículas com composições poliméricas	25
2.5 Principais mecanismos de adesão envolvidos nas operações de Revestimento de Partículas	31
- Forças intermoleculares	33
- Forças eletrostáticas	34
- Pontes líquidas	34
- Pontes sólidas	36
2.6 Propriedades Mecânicas do Revestimento de Partículas	37
 CAPÍTULO 3 - MATERIAIS, EQUIPAMENTOS E METODOLOGIA EXPERIMENTAL	40
3.1 Materiais e Equipamentos	40
- Comprimidos	40
- Suspensões de revestimento	41
3.2 Equipamentos	43
- Leito de jorro	43
3.2 Metodologia experimental	46
3.2.1 Caracterização física das composições de revestimento e das partículas	46
- Composição de revestimento	46
- Partículas	46

3.2.2 Instrumentação do equipamento	48
3.2.3 Caracterização fluidodinâmica do equipamento	49
- Vazão de jorro mínimo, U_{jm} , queda de pressão máxima no leito, ΔP_m e queda de pressão de jorro estável, ΔP_{je}	49
- Escoamento do gás entre as regiões central e anular	50
3.3.4 Operações de revestimento	50
-Determinação da uniformidade do produto	52
-Determinação da resistência mecânica dos comprimidos revestidos	52
- Visualização da estrutura da camada de revestimento	52
- Ensaio de desintegração	54
Variáveis e condições operacionais	55
 CAPÍTULO 4 - RESULTADOS E DISCUSSÕES	 58
4.1 Resultados fluidodinâmicos	58
- Caracterização fluidodinâmica do equipamento	58
- Influência do aumento de massa dos comprimidos nos parâmetros fluidodinâmicos do leito	67
- Escoamento do gás entre as regiões central e anular	74
4.2 Resultados dos ensaios de revestimento – Operações à base de açúcar	77
4.3 Cinética de crescimento	86
4.4 Fator de forma e uniformidade de distribuição de massa nos comprimidos	89
- Distribuição de massa nos comprimidos durante a operação	92
4.5 Aplicação Tecnológica do Processo - Desenvolvimento e Avaliação de Revestimento Entérico em Comprimidos pelo Processo Leito de Jorro	96

- Ensaios de desintegração	99
- Resistência do revestimento	101
- Estrutura do revestimento	101
 CAPÍTULO 5 - CONCLUSÕES	 106
5.1 Resultados fluidodinâmicos	106
5.2 Resultados dos ensaios de revestimento – Operações à base de açúcar	108
5.3 Cinética de crescimento	110
5.4 Fator de forma e uniformidade de distribuição de massa nos comprimidos	111
5.5 Aplicação tecnológica do processo – Desenvolvimento e avaliação de revestimento entérico em comprimidos pelo processo leito de jorro	111
 CAPÍTULO 6 - CONSIDERAÇÕES FINAIS	 114
 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	 118
 ANEXO A	 137

RESUMO

Apresenta-se, nesse trabalho, um estudo sobre aspectos fundamentais e tecnológicos do processo de revestimento de comprimidos pelo processo leito de jorro. O objetivo foi analisar a influência que detalhes construtivos (configuração), e condições de operação provocam no desempenho do equipamento e, também, nas características físicas do produto obtido. Estudos de revestimento com uma composição polimérica também foram desenvolvidos de forma a demonstrar o potencial do processo para a aplicação de revestimento entérico em formas farmacêuticas sólidas.

Como suporte para a aplicação do revestimento utilizou-se comprimidos “placebos” de forma concavo-cilíndrica. Duas diferentes composições de revestimento foram utilizadas. Na primeira etapa, quando os estudos foram direcionados para a avaliação do desempenho do equipamento durante operações de revestimento, utilizou-se uma composição à base de açúcar, contendo 38,7% de açúcar, 20,0% de talco neutro, 4,7% de dióxido de titânio, 4,0% de carbowax 6000, 32,6% de água e corante (em peso). Na etapa final, as pesquisas foram direcionadas para desenvolvimento de aplicações tecnológicas. O objetivo foi investigar a viabilidade do processo para a aplicação de revestimento gastro-resistente em comprimidos. Esses experimentos foram realizados com uma composição contendo 6,2% de Eudragit L30 D-55 (base seca), 1% de dióxido de titânio, 1,1% de PEG-6,000, 0,2% de corante, 1,5% de talco neutro e 90% de água.

A unidade experimental utilizada consiste de uma base cônica com diâmetro do orifício de entrada de 52 mm. Acoplada à base cônica há uma coluna cilíndrica de 200 mm de

diâmetro e 400 mm de altura. A parte superior do equipamento é constituída por outro cone. Duas diferentes bases cônicas foram utilizadas, um com ângulo incluso de 60° e a outra com 40° . Todas as partes foram manufaturadas em aço inox. Um atomizador de duplo fluido a ar comprimido foi instalado na base do leito e, a composição de revestimento foi alimentada em sentido con-corrente com o ar de jorro. Para a alimentação da composição de revestimento ao equipamento, utilizou-se uma bomba peristáltica. O tubo draft foi instalado na parte central do equipamento. A extremidade do tubo central foi localizada 45 mm acima do orifício de entrada do gás. Três diferentes tubos drafts, com uma relação entre o diâmetro do tubo draft pelo diâmetro do orifício de entrada do gás, d_T/d_i , de 1,0; 1,2 e 1,4, respectivamente, e altura de 120 mm, foram utilizados nos experimentos. Os experimentos foram monitorados com o auxílio de um sistema de aquisição de dados, constituído de dois transdutores de pressão (Model XL d_p , Dresser Industries Inc.) e uma placa de leitura de temperaturas (PCL 789-D - ADVANTECH), conectadas a uma placa de aquisição de dados (PCL-711B-ADVANTECH), instalado em um computador pessoal contendo o software LABTECH.

Os detalhes construtivos que foram investigados são a presença ou ausência de tubo “draft”; a relação entre o diâmetro do tubo “draft” pelo diâmetro de entrada do gás, d_T/d_i , e o ângulo da base cônica, γ . As condições operacionais estudadas foram a vazão volumétrica da composição de revestimento alimentada ao sistema, W_s , a vazão volumétrica do ar de atomização, W_{at} , a razão entre a vazão de ar introduzida ao sistema pela vazão correspondente à condição de jorro mínimo, Q/Q_{jm} , e a massa de material inerte, M_0 .

Primeiramente, realizou-se um estudo fluidodinâmico do equipamento através da determinação da velocidade de jorro mínimo, queda de pressão máxima no leito, queda de

pressão de jorro estável, pela análise que o crescimento das partículas causam nos parâmetros fluidodinâmicos do leito e, pela determinação do escoamento do gás nas regiões.

Os parâmetros utilizados para se estudar o desempenho do equipamento foram a eficiência de adesão e a taxa de aumento de massa no leito. A distribuição de massa no produto, a variação do fator de forma durante a operação, a resistência do revestimento e a estrutura da camada de revestimento foram empregados para a avaliação da qualidade do produto. Testes de desintegração foram realizados para se verificar as propriedades gastro-resistentes do revestimento obtido, na etapa de desenvolvimento de aplicação tecnológica.

Para avaliar a cinética de crescimento dos comprimidos durante a operação, inicialmente, realizou-se uma comparação entre três diferentes metodologias experimentais, a técnica fotográfica com posterior análise das imagens; a medição com micrômetro e a pesagem, com o objetivo de validar a técnica da pesagem em geral utilizada. Os resultados experimentais do diâmetro médio dos comprimidos em função do tempo de processo foram comparados com estimativas obtidas por um modelo de crescimento apresentado na literatura.

Os resultados fluidodinâmicos indicaram que o aumento de massa das partículas produz uma significativa e contínua elevação nos valores experimentais da velocidade de mínimo jorro, U_{jm} , durante a operação de revestimento, o que pode ocasionar o colapso do leito após um curto tempo de operação, caso uma quantidade adicional de gás de jorro não seja fornecida ao sistema. Resultados similares foram obtidos para os resultados experimentais da queda de pressão máxima, ΔP_m , e para a queda de pressão de jorro estável, ΔP_{je} .

Os valores experimentais do diâmetro da partícula relativo ao diâmetro inicial, apresentaram ótima concordância com o modelo de crescimento analisado, o que torna evidente sua aplicabilidade para previsão do crescimento do diâmetro dos comprimidos durante a operação de revestimento.

O fator de forma e o parâmetro uniformidade, R , tendem a aumentar durante a operação, o que indica uma deposição não uniforme do revestimento sobre a superfície dos comprimidos, sendo que as extremidades recebem menor quantidade de material. Esta informação deve ser considerada no desenvolvimento de aplicações especiais, como por exemplo revestimento entérico ou de liberação sustentada, que são dependentes da espessura da camada de revestimento.

A distribuição de massa dos comprimidos durante a operação tende manter a distribuição original. Isso é um indicativo da viabilidade desse processo para a realização de operações de revestimento na indústria farmacêutica, onde são rigorosas as exigências de qualidade do produto.

Os testes de desintegração mostraram que o tempo total de desintegração é dependente da massa de revestimento aderida por área superficial do comprimido não revestido, m_r/A_c .

Os resultados dos ensaios de resistência indicaram que a força de fratura, F_r , e a extensão (deformação) máxima de compressão, $\delta_{c,máx}$, são proporcionais ao aumento relativo de massa das partículas e, conseqüentemente, de sua espessura.

SUMMARY

In this work is presented a study on fundamental and technological aspects of the spouted bed tablet coating process. The objective was to analyse the effect of the spouted bed configuration and of the operational conditions on equipment performance and on physical characteristics of the coated product. Coating studies with a polymeric formulations were also developed in order to demonstrate the potential of the process for the application of enteric coating in solid pharmaceutical forms.

Placebo tablets with a concave cylindrical shape were used for the coating application. Two different coating compositions were used. In the first stage, when the objective was the evaluation of the equipment performance during coating operations, a suspension containing (by weight) 38.7% sucrose, 20.0% talc, 32.6% distilled water, 4.7% titanium dioxide, 4.0% of carbowax 6000 and dye was used as coating material. In the final stage, the studies were directed to the development of technological applications of the process. The objective was investigated the viability of the process for the application of gastric-resistant coating on tablets. As coating material a suspension consisting of 1.0% of titanium dioxide, 1.1% of PEG-6 000., 0.2% of dye, 1.5% of talcum, 90% of distilled water and 6.2% of Eudragit® L30 D-55 (Röhm GmbH), an aqueous dispersion of a gastric-resistant polymer was used.

The experiments were carried-out in a spouted bed consisted of a conical base, with an included angle of 60° and an inlet orifice diameter of 52 mm, connected to a cylindrical column with a diameter of 200 mm and a height of 400 mm. The top part of the equipment consisted of another cone with an inside angle of 40°. All parts were made of stainless steel. A two-fluid

atomiser was placed in the inlet of the bed and the coating suspension was fed concurrently with the spouting air. A peristaltic pump was employed to feed the mass flow rate of coating material to the equipment. The draft tube were installed in the central part of equipment. The lower extremity of the draft tube was located 45 mm above the inlet gas orifice. Three different draft tube with a relation between the tube draft diameter and inlet orifice diameter, d_T/d_i , of 1.0; 1.2 and 1.4, respectively, and height of 120 mm, were used in the experiments. The experiments were monitored by means of a data acquisition system consisting of two pressure transducers (Model XL dp, Dresser Industries Inc.) and a temperature reading board (PCLD 789D - ADVANTECH) connected to an acquisition board (PCL-711B - ADVANTECH) installed in a personal computer running the software LABTECH.

The configuration parameters investigated were the presence or absence of the draft tube, the relation between the tube draft diameter and inlet orifice diameter, d_T/d_i , and the included angle of the conical base, γ . The operational variables studied were the feed flow rate of the coating composition fed to the bed, W_s , the feed flow rate of the atomization gas, W_{at} , the relation between the feed flow rate of the spouting gas to the feed flow rate at minimum spouting condition, Q/Q_{jm} , and the initial bed, M_0

First, a fluiddynamic study of the equipment was conducted by the determination of the global parameters of the spouted bed, the maximum pressure drop, ΔP_m , the pressure drop of stable spouting, ΔP_{je} , and the minimum spouting velocity, U_{jm} , of the effect of the particle mass increase on the fluiddynamic parameters of the spouted bed, and, also, by the determination of the gas flow distribution in the spouted bed zones.

The parameters used to analyse the equipment performance were the adhesion coefficient, η , and the increase rate of the tablet mass, K_1 . The mass distribution in the product, the variation of the shape factor during the operation, the coating resistance and the structure of the coating layer were used for the evaluation of the product quality. Disintegration tests were performed in order to verify the gastric-resistant properties of coated product.

Three different procedures for description of kinetics growth, weighing method, image analysis and measurements with a micrometer, were used in order to verify the validity of the commonly used weighing method. Comparison between experimental results of kinetics growth with estimates obtained by a literature model was also performed.

The fluiddynamic results indicated that the increase mass of the tablets during the coating operation causes a high increase in the experimental values of the minimum spouting velocity, U_{jm} . This effect can lead to the bed collapse of the bed due to the increase of the particle mass in a short time of operation.

The experimental values of the particle diameter relative to the initial diameter showed good agreement with the growth model analyzed, indicating your applicability for the prevision of the growth kinetics during the coating operation.

The shape factor and the uniformity parameter, R , showed a tendency to increase during the operation. These results indicates that the coating material does not distribute uniformly over the whole tablet surface, being that the extremities receive less coating material than the upper and lower central part. This information should be taken into account

in the development of special applications like as gastric resistant and retard release coatings which are extremely dependent of the thickness of the coating barrier.

The coating mass distribution of the tablets during the operation tends to maintain the original distribution. This is an indicative of the viability of the spouted bed process to perform the coating operations in the pharmaceutical industry, where the requirements of the product quality are rigorous.

The disintegration tests showed that the total disintegration time is dependent of the relation between the coating mass adhered by the surface area of the un-coated tablet, m_r/A_c .

The fracture force and the maximum extension of compression are proportional to the relative increase of particle mass and, consequently, to its coating thickness.

CAPÍTULO 1

INTRODUÇÃO

O revestimento de formas de dosagem sólidas é um processo farmacêutico antigo, mas ao longo das últimas três décadas têm sofrido avanços significativos referentes tanto ao projeto dos equipamentos quanto ao desenvolvimento de novas técnicas e materiais utilizados para o revestimento (BODMEIER, 1999). Essas operações são hoje largamente utilizadas em diferentes ramos industriais, não limitando-se somente ao setor farmacêutico. Exemplos de aplicação são o revestimento de cápsulas gelatinosas e comprimidos na indústria farmacêutica e o revestimento produtos alimentícios nas indústrias de alimentos (DEWETTINCK e HUYGHEBAERT, 1999). Aplicações destas técnicas na agricultura incluem o revestimento de sementes (DUARTE, 2002; PORTER, 1978; LIU e LITSTER, 1993^{a,b}; CONCEIÇÃO FILHO et al., 1997), de fertilizantes (DONITA, 2000; SHIRLEY e MELINE, 1975; WEISS e MEISEN, 1983; SALMAN, 1989; SALMAN, HOVAKEEMIAN e KHRAISHI, 1989) e de pesticidas (DOANE, SHASKA e RUSSELL, 1977, YEOM, KIM e LEE, 2002). Aplicações na área nuclear inclui o revestimento de micro-esferas de combustível nuclear com carbono ou com carbetto de silício (PICCININI, 1975).

As indústrias brasileiras, utilizam tradicionalmente painéis rotatórios para a aplicação do revestimento em partículas. Nesta técnica as partículas são colocadas dentro de uma panela que gira em torno de um eixo levemente inclinado. A alimentação dos sólidos e do agente de revestimento é feita por uma abertura existente na face da panela. O material de revestimento é atomizado sobre as partículas e a secagem realizada pela passagem de ar aquecido. Uma vez

aplicada a quantidade necessária do agente de revestimento deixa-se passar um tempo suficiente para que ocorra a mistura entre as partículas sólidas e o material de revestimento. Algumas das desvantagens atribuídas a esta técnica incluem o longo tempo de processamento e o difícil controle da operação. Face a estes problemas, estão sendo pesquisados vários processos alternativos, como por exemplo a automação das painéis convencionais (LACHMAN e COOPER, 1963), e processos de leitos fluidizados tais como o processo Wurster, o leito fluidizado rotatório e o leito de jorro (WURSTER, 1953; 1957; WURSTER e LINDLOF, 1966; OLIVEIRA, 1992; TÜRKÖGLÜ e SAKR, 1992; YANG et al., 1992; PARIKH, PORTER e ROHERA, 1993; WESDYK et al., 1993; TÜRKÖGLÜ, RITSCHER e SAKR, 1994; WATANO, YOSHIKAWA e MIYANAMI, 1994; TÜRKÖGLÜ, HE e SAKR, 1995; TARANTO, ROCHA e RAGHAVAN, 1996; TARANTO et al., 1997).

O processo de suspensão em ar, ou processo Wurster, desenvolvido no início dos anos 50, representou um das alternativas mais promissoras no que se refere a aplicação de revestimento em partículas. Esse processo envolve a colocação no interior do equipamento de uma quantidade de partículas, em geral constituídas do material que se deseja revestir. O ar, introduzido através de um distribuidor instalado na base do equipamento, arrasta as partículas do fundo para o topo, onde elas desaceleram-se e caem na superfície livre de uma fase densa anular de sólidos. A suspensão de revestimento é introduzida no interior do leito por um atomizador, em geral instalado na base do equipamento. A figura 1.1 apresenta um diagrama esquemático desse processo.

Figura 1.1 - Diagrama esquemático do processo de suspensão em ar (WURSTER, 1953).

O conceito desse processo é similar à técnica do leito de jorro. Este processo corresponde a geração de um sistema particulado com duas regiões distintas, ocasionado pela ação de uma corrente gasosa de alta velocidade que penetra por um único ponto em um leito de partículas. Após a penetração axial o gás projeta as partículas para uma fase dispersa, originando um jorro ou fonte no qual as partículas desaceleram-se e caem numa fase densa anular de sólidos. Uma fração do gás admitido sobe pelo leito através da região anular em contracorrente com os sólidos que ciclicamente se movem em direção à base do leito.

Várias aplicações industriais já foram desenvolvidas para o revestimento em leito de jorro. Como exemplos podem ser citados o revestimento de uréia por enxofre (WEISS e MEISEN, 1983; CHOI e MEISEN, 1997), o revestimento de comprimidos com suspensões à base de açúcar (KUCHARSKI e KMIEC, 1983; 1986; 1988; 1989; MIELCZARSKI e KUCHARSKI, 1985; SILVA, PUBLIO e OLIVEIRA, 2001), ou à base de derivados de celulose, como o aceto ftalato de celulose ou o etilcelulose, dissolvidos em solventes

orgânicos (SINGISER e LOWENTHAL, 1961; COLLETA e RUBIN, 1964; FRIEDMAN e DONBROW, 1978).

As principais características desta técnica de aplicação de revestimento em partículas são o movimento cíclico do produto, o que produz uma rápida mistura dos sólidos no leito, e um eficiente contato entre o gás e as partículas, proporcionando altas taxas de transferência de calor e de massa.

Os resultados da análise da espessura do revestimento, realizadas por SINGISER e LOWENTHAL (1961), comprovam a uniformidade do revestimento obtido.

O problema do atrito, que é citado como uma das desvantagens desta técnica, pode ser solucionado pela reformulação de materiais moles ou quebradiços ou, por um pré-revestimento do material antes de submetê-lo ao leito de jorro. Uma outra desvantagem é a ausência de polimento sendo que, em alguns casos, é necessário um posterior polimento em painéis convencionais. Entretanto, o curto tempo de operação e o fácil controle do processo fornece uma grande vantagem do ponto de vista econômico.

Face ao exposto nos parágrafos precedentes desenvolveu-se esse trabalho, que teve por objetivo analisar a influência que detalhes construtivos (configuração), e condições de operação provocam no desempenho do equipamento e, também, nas características físicas do produto revestido em leito de jorro. Estudos de revestimento com composições poliméricas também foram desenvolvidos de forma a demonstrar o potencial do processo para a aplicação de revestimento entérico em formas sólidas farmacêuticas.

CAPÍTULO 2

REVISÃO DA LITERATURA

Apresenta-se neste capítulo uma breve revisão da literatura referente aos principais tipos de revestimento de partículas; à aspectos fundamentais do processo leito de jorro; ao processo de revestimento de partículas em leito de jorro; sobre o revestimento com suspensões poliméricas; aos principais mecanismos de adesão envolvidos nas operações de revestimento de partículas e sobre as propriedades mecânicas do produto revestido.

2.1 Tipos de revestimento.

Os principais tipos de revestimento existentes na atualidade pode ser classificados em quatro grupos:

- revestimento com suspensões aquosas à base de açúcar;
- revestimento por suspensões poliméricas ou por película;
- revestimento pela solidificação de materiais fundidos;
- revestimento por reações químicas.

- Revestimento com suspensões à base de açúcar.

Relatos sobre o revestimento de drogas datam do século X. As primeiras técnicas de revestimento eram extemporâneas e, freqüentemente, realizadas em partículas individuais, as quais, eram imergidas na suspensão de revestimento com o auxílio de agulhas ou de um fórceps.

O revestimento de comprimidos com suspensões à base de açúcar foi desenvolvido na França e data de meados do século XIX, tendo sido introduzida nos EUA em 1842 (AVIS, SHUKLA e CHANG, 1999). Esse tipo de revestimento, em geral, é empregado em aplicações que requerem uma liberação imediata do princípio ativo (P.A.). Entretanto, o revestimento por si só já provoca uma redução na velocidade de liberação do P.A., o que deve ser considerado de forma a se manter os critérios de desintegração e de liberação estipulados na Farmacopéia Brasileira.

O revestimento a base de açúcar caracteriza-se pela utilização de duas matérias primas principais, a sacarose e a água. Apesar dos inúmeros problemas apresentados por esse processo, os produtos revestidos por açúcar, ainda hoje, figuram entre os mais apresentáveis que existem.

O processo de revestimento à base de açúcar pode ser dividido nas seguintes etapas:

- selamento;
- sub-revestimento;
- alisamento;
- coloração e acabamento;
- polimento.

A etapa do selamento, em geral é omitida, porém é importante em aplicações especiais, como por exemplo o revestimento de materiais sensíveis à água. Uma outra finalidade do selamento é evitar a presença de água no núcleo do produto final, pois a difusão da água através do revestimento pode causar descoloração do produto. Para essa finalidade, pode-se empregar, por exemplo, a goma laca.

O sub-revestimento é uma operação crítica durante o processo, pois é nessa etapa que acontece o maior ganho de massa do produto. Dependendo da aparência estética desejada, pode ser necessária uma etapa de alisamento antes de se iniciar a coloração.

O alisamento pode ser realizado pela aplicação de uma suspensão de melaço simples, 60 a 70 % de sólidos de açúcar. Em muitos casos adiciona-se a essa suspensão uma pequena quantidade de dióxido de titânio como opacificante. Isso é importante quando se aplica a etapa de coloração, pois faz com que a camada localizada abaixo da camada colorida possua maior poder de reflexão.

A coloração e o acabamento é realizada lentamente, para prevenir que o produto final apresente uma aparência embaçada ou manchada. Essa operação inicia-se pela aplicação de suspensões corantes com pequena intensidade de cor, a qual é gradualmente aumentada até que a tonalidade desejada seja atingida.

A finalidade do processo de polimento é dar brilho ao produto revestido. Aplica-se, em geral, misturas de ceras (de abelha, de carnaúba, de parafina, etc), pulverizadas ou em forma de suspensões ou soluções. Em alguns casos, adiciona-se uma pequena quantidade de talco após a evaporação do solvente visando aumentar o brilho final do revestimento obtido.

Os problemas comumente observados nas operações de revestimento à base de açúcar são a quebra de partículas frágeis, a não homogeneidade da cor no produto final e, a distribuição desproporcional do revestimento nas partículas. Uma discussão mais detalhada sobre o revestimento à base de açúcar pode ser encontrada em diversas referências da literatura (AVIS, SHUKLA e CHANG, 1999; PORTER, 1987; SCHROETER, 1970).

- Revestimento com suspensões poliméricas (film-coating).

A origem do revestimento por película data do início dos anos 50 com o desenvolvimento do processo de suspensão em ar ou processo WURSTER (1953). A operação de revestimento por película consiste na deposição de uma fina e uniforme membrana polimérica sobre a superfície das partículas.

A proporção de revestimento aplicada é, em geral, dependente da finalidade desejada. Se o objetivo for para melhoria da aparência do produto de 2 a 3 % são suficientes. Em produtos de liberação prolongada a taxa de liberação é função da espessura da película. Em produtos gastro-resistentes (ou entéricos), uma película com espessura entre 30 a 50 μm (4-6 mg polímero/ cm^2) em geral é suficiente.

Os principais componentes de uma composição para o revestimento por película são um polímero formador de filme, um material plastificante, pigmentos corantes e um solvente. Os polímeros em geral utilizados devem possuir algumas características tais como:

- capacidade de formar filme continuamente;
- compatibilidade com o substrato;
- baixa viscosidade, de forma a ser atomizado facilmente;
- solúvel no solvente desejado;

Os polímeros em geral empregados são derivados de celulose, como por exemplo hidroxipropilmetilcelulose (HPMC), o metilcelulose (MC), o hidroxipropilcelulose (HPC), o polivinilpirrolidona (PVP), o aceto ftalato de celulose (CAP) e alguns amidos modificados como por exemplo o CAPSUL. Uma alternativa aos derivados de celulose são certos acrílicos

e copolímeros do ácido metacrílico, conhecidos como eudragit (Eudragit RL/RS - Liberação controlada, L/S - Gastro-resistente).

A maioria dos polímeros empregados são dispersos ou dissolvidos em água ou em solventes de base orgânica, quando o polímero não for solúvel ou dispersível em água.

A incorporação de um plastificante na composição de revestimento tem a finalidade de dar flexibilidade à película final. Existem plastificantes solúveis e insolúveis em água. Como exemplos de materiais plastificantes solúveis em água tem-se a glicerina, o polietilenoglicol (Carbowax - 300 a 20000), o dietil citrato, o dietil ftalato, a triacetina e o trietil citrato. Exemplos de plastificantes insolúveis em água tem-se o tributil citrato, o trietil citrato acético, o tributil citrato acético e o óleo de castor. Na escolha do plastificante deve-se garantir que o mesmo seja compatível com o polímero utilizado, para que as propriedades do revestimento se mantenham estáveis durante o armazenamento.

Os principais solventes usados nas operações de revestimento por película pertencem tipicamente a uma das seguintes classes: álcoois, acetonas, éteres, hidrocarbonetos clorados ou água. A função do solvente na operação de revestimento é garantir uma deposição controlada dos materiais formadores da película na superfície do substrato, obtendo-se assim uma membrana uniforme e aderente.

Em geral para a formulação de uma composição de revestimento por película deve ser considerado os seguintes fatores:

- resistência mecânica do filme;
- nível de plastificante;

- teor de pigmentos;
- concentração de sólidos na composição;
- viscosidade da composição;
- estabilidade;
- compatibilidade entre os componentes.

As principais vantagens atribuídas ao revestimento por película frente ao revestimento à base de açúcar são a pequena variação de peso, tamanho e forma do produto final; o curto tempo de processamento; maior flexibilidade e rendimento do processo; a grande flexibilidade nas formulações e uma maior resistência da cobertura. Essas vantagens devem-se principalmente à maior volatilidade dos solventes orgânicos muitas vezes utilizados. Entretanto, a utilização desses sistemas solventes podem acarretar algumas desvantagens, como um maior perigo de combustão; possibilidade de intoxicação do operador e de contaminação do meio ambiente e maior custo operacional.

Com a introdução do revestimento por película, o projeto e a operação dos equipamentos sofreram inúmeras modificações. Face a isso, atualmente não se dá muita importância ao uso de solventes orgânicos com o objetivo de reduzir o tempo de secagem do revestimento, visto que isso pode ser conseguido pelo projeto de equipamento com características especiais, como por exemplo técnicas de estado suspenso.

- Revestimento à base da solidificação de fundidos.

As principais diferenças deste tipo de revestimento frente aos apresentados anteriormente são que o material é atomizado no estado fundido; geralmente não se faz uso de

solventes e, ao contrário de se fornecer calor para a secagem, retira-se o calor de solidificação. Exemplos de aplicação comercial dessa técnica é o revestimento de fertilizantes muito solúveis com enxofre, visando-se principalmente a redução da taxa de dissolução do nutriente (WEISS e MEISEN, 1983), e o revestimento de formas farmacêuticas com cera, visando modificar sua taxa de liberação (BARTHELEMY et al., 1999; GUIRGIS, BROEGMANN e SAKR, 2001) .

2.2 Aspectos fundamentais do processo leito de jorro.

A tecnologia leito de jorro foi desenvolvida inicialmente por GISHLER e MATHUR, em 1954 como um método para secagem de trigo. O regime de jorro é estabelecido em um leito de partículas sólidas através da injeção de um fluido (geralmente ar) na sua parte inferior verticalmente através de um único ponto cujo diâmetro é reduzido em relação ao diâmetro do leito.

Em vazões baixas o fluido apenas escoar entre o leito de partículas sem perturbá-lo, este regime é denominado Leito Fixo e a queda de pressão aumenta praticamente de modo linear em relação à vazão do fluido. A medida que se aumenta a vazão, as partículas situadas próximas à entrada de ar, são empurradas para cima, formando um arco compacto que oferece grande resistência ao escoamento. Este aumento da vazão resulta em um aumento da queda de pressão (perda de carga) no leito. A queda de pressão máxima no leito, ΔP_m , ocorre no momento em que a altura da cavidade torna-se maior que a altura do leito no espaço anular. A partir deste ponto, a queda de pressão no leito diminui com o aumento da vazão do fluido.

A condição em que a altura do canal central se aproxima da altura do leito é denominada de jorro incipiente. Consequentemente a concentração de partículas na região

central (fase dispersa) se reduz abruptamente resultando em uma brusca redução na queda de pressão no leito.

Qualquer aumento da vazão do fluído resulta na formação de um jorro, movimento semelhante à uma fonte no qual as partículas desaceleram e caem numa fase densa anular de sólidos. O regime de jorro é estabelecido num sistema particulado após a penetração axial do gás, que projeta as partículas para uma fase dispersa. A medida que as partículas na periferia da região anular são arrastadas pelo fluido, outras ocupam seu lugar, originando um padrão cíclico de circulação dos sólidos. Uma parte do gás alimentado sobe pelo leito através da região anular em contracorrente com os sólidos que, ciclicamente, se movem em direção à base do leito.

O regime de jorro apresenta a formação de três regiões distintas:

a) Região de jorro (central) - ocorre o transporte pneumático das partículas devido à grande velocidade do fluido, o movimento do ar é concorrente com o movimento das partículas.

b) Fonte - região acima do leito onde as partículas provenientes da região central movimentam-se em regime desacelerado, como em uma fonte, caindo na região anular. Diversos autores consideram a região de fonte incluída na região central.

c) Região anular - nesta região, que se situa entre o canal central e a parede do leito, as partículas provenientes da região de jorro caem na superfície da região anular e deslizam para baixo como em um leito deslizante. O movimento do ar é contracorrente com o movimento das partículas.

Com a finalidade de facilitar a circulação das partículas no equipamento, utiliza-se uma base cônica. O plano inclinado da parede cônica faz com que as partículas provenientes do espaço anular (leito deslizante) retornem para a região de jorro, evitando o aparecimento de zonas mortas (ou de estagnação). A Figura 2.1 apresenta um diagrama esquemático de um leito de jorro cone-cilíndrico típico.

Figura 2.1 - Diagrama esquemático do leito de jorro (Fonte: RODRIGUES, 1993).

O leito de jorro, na forma em que foi originalmente concebido, consiste em uma coluna cilíndrica acoplada a uma base cônica. Essa configuração, segundo MUJUMDAR (1989), apresenta inúmeras limitações, dentre as quais pode-se citar:

- elevada queda de pressão necessária para a formação do jorro;
- limitadas dimensões geométricas do leito para uma operação eficiente;
- vazões de gás limitadas mais por problemas de estabilidade do leito do por necessidades de transferência de calor e de matéria;
- limitadas condições operacionais;

- capacidade limitada;
- difícil ampliação de escala.

Como forma de se minimizar essas limitações foram desenvolvidas inúmeras variações de leitos de jorro, dentre essas o leito de jorro cônico, muito investigado e utilizado em países do leste europeu. Algumas das vantagens atribuídas ao leito de jorro cônico, frente ao leito de jorro convencional, são:

- operação com menor perda de carga e velocidade do gás na região anular;
- sem limitação de altura máxima;
- possibilidades de serem utilizadas grandes dimensões.

Do ponto de vista da fluidodinâmica, os principais parâmetros relacionados ao projeto de leitos de jorro são: a velocidade de jorro mínimo, U_{jm} ; a queda de pressão máxima, ΔP_m ; a queda de pressão de jorro estável, ΔP_{je} ; e a altura máxima de jorro estável, $H_{m\acute{a}x}$. Além desses parâmetros, visando-se uma melhor compreensão dos diversos fenômenos de transferência envolvidos na operação, é conveniente conhecer as distribuições de velocidade do gás e de porosidade no leito; as dimensões das regiões do leito, além da velocidade e taxa de circulação de sólidos.

No caso de operações que envolvem o transporte simultâneo de calor e de massa, como é o caso da secagem de pastas e/ou o revestimento de partículas (OLIVEIRA, 1992), necessita-se ainda conhecer os coeficientes de transferência de calor e de massa no leito.

- Curva característica de um leito de jorro.

A Figura 2.2 mostra a curva característica de um leito de jorro, ou seja o gráfico da queda de pressão do fluido através do leito de partículas em função de sua vazão. A linha sólida é obtida quando se promove o incremento da vazão de gás, enquanto que a linha pontilhada é obtida quando se realiza o caminho inverso.

Figura 2.2 - Curva característica de um leito de jorro.

Os pontos de interesse dessa curva são a velocidade de jorro mínimo, U_{jm} ; a queda de pressão máxima, ΔP_m , e a queda de pressão de jorro estável, ΔP_{je} , pois, a partir deles, determinam-se a menor vazão de gás que proporciona o fenômeno de jorro, a potência máxima a ser fornecida pelo soprador e a potência consumida durante a operação.

Existem na literatura várias correlações para a estimativa de U_{jm} , ΔP_m e ΔP_{je} (TSVIK et al., 1967; CHOI e MEISEN, 1992; SAMPAIO et al., 1984; OLAZAR et al., 1992; GELPERIN et al., 1961; MUKLENOV e GORSHTAIN, 1965; BI et al., 1997). Entretanto vale a pena salientar que existe uma grande discordância entre as estimativas obtidas a partir dessas correlações. Assim sendo, torna-se necessário realizar uma profunda análise das várias correlações existentes na literatura, bem como dos dados experimentais publicados, visando-se obter uma correlação que forneça estimativas confiáveis.

Quando ao efeito dos parâmetros de revestimento (introdução de ar de atomização e/ou das composições de revestimento) sobre a fluidodinâmica do sistema, as informações apresentadas na literatura são contraditórias, dificultando o estabelecimento de condições operacionais, assim como o dimensionamento dos equipamentos periféricos.

2.3 Revestimento de partículas em leito de jorro – aspectos do processo.

O emprego de um processo similar ao leito de jorro foi desenvolvido no início dos anos 50 e foi denominado de processo de suspensão em ar ou processo Wurster (WURSTER, 1953). A primeira aplicação prática desse processo foi o revestimento de produtos farmacêuticos com suspensões à base de açúcar.

A primeira descrição dessa técnica foi apresentada em 1959 por WURSTER. Nessa publicação são apresentados os fundamentos da técnica e uma introdução às aplicações práticas do processo.

SINGISER e LOWENTHAL (1961) utilizaram o processo para a aplicação de revestimento em comprimidos à base de derivados de celulose. Segundo esses pesquisadores comprimidos revestidos por esse processo mantém o padrão farmacêutico.

COLLETA e RUBIN (1964) utilizaram a técnica para o revestimento de cristais de aspirina com uma mistura de etilcelulose e metilcelulose. Analisaram o efeito da variação da razão entre metilcelulose e etilcelulose na película de revestimento. A partir dos cristais revestidos os autores produziram comprimidos de desintegração rápida e realizaram estudos de solubilidade. Concluíram ser possível a obtenção do efeito “retard”, que é função da razão entre os dois polímeros de celulose.

SINGISER, HEISEN e PRILLIG, publicaram em 1966 uma revisão sobre o processo de suspensão a ar, onde são apresentadas noções técnicas sobre o projeto, operação e ampliação de escala do equipamento. Desse trabalho pode-se ver que o princípio de operação desse processo é idêntico ao leito de jorro.

Uma excelente publicação sobre o leito de jorro, com exaustiva revisão sobre os fundamentos da técnica, comportamento frente a variáveis envolvidas e aplicações, incluindo o revestimento de partículas, foi apresentado por MATHUR e EPSTEIN em 1974.

A partir de 1974, vários estudos sobre o revestimento de partículas em leito de jorro tem sido publicados.

Estudos visando o desenvolvimento de modelos matemáticos para o revestimento de partículas foram apresentados por WALDIE (1981) e por BERRUTI et al. (1984).

WEISS e MEISEN (1983) aplicaram a técnica para revestir uréia por enxofre. O objetivo foi a otimização do equipamento e estudar as relações entre a qualidade do produto com parâmetros operacionais. O parâmetro de qualidade adotado foi um teste padrão de dissolução (teste de 7 dias), apresentando melhor qualidade o produto com menor taxa de dissolução. As variáveis investigadas foram a temperatura do leito (48 a 86 °C), a vazão de enxofre (34 a 260 g/minuto), a vazão do ar de atomização (0,402 a 0,785 m³/h) e a altura estática do leito de uréia (0,28 a 0,47 m). O leito de jorro usado tinha 0,154 m de diâmetro, 0,91 m de altura e ângulo incluso na base cônica de 60°. Os resultados indicaram que a qualidade do produto sofre uma grande influência da temperatura do leito, apresentando um máximo a 80 °C. Verificaram ainda que a qualidade aumenta com a vazão de enxofre, diminui com o aumento da vazão do ar de atomização e não foi influenciado pela altura estática do leito. Segundo os autores, o produto obtido apresentou qualidade, no mínimo, idêntica ao produto obtido em tambor rotativo.

Estudos referentes a fluidodinâmica e fenômenos de transferência de calor e de massa fluido-partícula durante o revestimento de comprimidos em um leito de jorro cônico, com 30 cm de diâmetro, foram realizados por KUCHARSKI e KMIEC (1983). Os experimentos fluido-dinâmicos foram realizados com e sem a presença do atomizador instalado. A análise da transferência de calor e de massa foram realizadas na condição de contínua atomização da suspensão de revestimento, açúcar a 43,5 % dissolvido em água, sobre comprimidos “placebo”.

Os resultados fluidodinâmicos apresentaram boa concordância com estimativas obtidas a partir de correlações da literatura (KMIEC, 1980; MUKLENOV e GORSHTAIN, 1964; GELPERIN, AINSHTAIN e TIMOKHOVA, 1961).

Os coeficientes de transferência de calor e de massa obtidos experimentalmente apresentaram valores próximos aos estimados pelas seguintes correlações (KMIEC, 1980):

$$Nu = 0,0451 \cdot Re^{0,664} \cdot Pr^{0,333} \cdot Ar^{0,226} \tan(\gamma/2)^{-0,852} \left(\frac{H_0}{d_p} \right)^{-1,47} \left(\frac{d_i}{d_p} \right)^{0,947} \phi^{2,30} \quad (2.1)$$

$$Sh = 0,01173 \cdot Re^{0,800} \cdot Sc^{0,333} \cdot Ar^{0,229} \tan(\gamma/2)^{-0,961} \left(\frac{H_0}{d_p} \right)^{-1,446} \left(\frac{d_i}{d_p} \right)^{1,036} \phi^{-1,922} \quad (2.2)$$

Dando prosseguimento aos estudos sobre revestimento de partículas, KUCHARSKI e KMIEC (1986), apresentaram a simulação dinâmica do processo de revestimento e simultânea secagem de comprimidos em leito de jorro. Na região central do equipamento, onde ocorre o revestimento e a secagem das partículas, foi assumido a existência de três fases sólidas, o comprimido, a camada de revestimento e a fase sólida atomizada. Na região anular, onde ocorre a secagem da umidade residual e o transporte dos grânulos até a região de atomização, assumiu-se a existência de duas fases sólidas, o comprimido e a camada de revestimento.

O modelo do processo de crescimento se baseia na existência de vários processos independentes e simultâneos. Foram descritos os fenômenos fluidodinâmicos, de transferência de calor e de massa, as distribuições de temperatura e de umidade no equipamento, o crescimento das partículas e sua influência nos demais fenômenos de transferência.

O sistema de equações necessárias a essas descrições foram obtidas por balanços materiais, de energia, de quantidade de movimento e, também, por meio de correlações empíricas.

A análise do modelo foi realizada através da comparação com dados experimentais, obtendo-se uma boa concordância, indicando a viabilidade de se empregar o modelo para prever a fluidodinâmica e distribuições de temperatura e de umidade no equipamento durante a operação.

O modelo permite investigar os efeitos de parâmetros de entrada do processo, da geometria do leito, diâmetro das partículas e vazões de gás e de líquido, no processo. Infelizmente, as correlações apresentadas são limitadas às condições experimentais usadas pelos autores.

A análise da influência de parâmetros do processo na distribuição de massa e na eficiência de adesão, η , definida como a razão entre a massa de revestimento aderida às partículas pela massa total de sólidos alimentada, foi apresentada por KUCHARSKI e KMIEC (1988).

Os resultados obtidos evidenciaram que a distribuição de massa no produto segue um modelo log-normal, dependente das variáveis envolvidas no processo. Verificou-se ainda que o produto obtido é uniforme e resistente mecanicamente. Com o uso de análise dimensional e tratamento estatístico dos dados experimentais os autores propuseram uma correlação, que descreve o efeito de parâmetros de processo sobre o coeficiente de granulação.

Estudos referentes à cinética de crescimento das partículas durante o processo de revestimento de comprimidos foram apresentados por esses pesquisadores (KUCHARSKI e KMIEC, 1989). Analisaram a influência da velocidade média do gás, diâmetro médio de Sauter dos comprimidos e altura do leito estático em parâmetros estáticos e dinâmicos do leito de jorro via resolução numérica do modelo matemático citado anteriormente.

Observaram que, como resultado do tempo de processo, ocorre um aumento de massa no leito, produzindo uma elevação na altura do leito estático, no diâmetro e na densidade das partículas e na expansão do leito. Segundo esses pesquisadores, isso produz uma desfavorável variação no tempo de residência das partículas na região de atomização, o que causa, como consequência, um revestimento irregular. Verificou-se ainda que um longo tempo de residência reduz a uniformidade do processo.

Para descrever a cinética de crescimento os autores propuseram o seguinte modelo:

$$d_{p,2} = d_{p,0} \cdot \{1 + \eta \cdot W_s^* \cdot C_s \cdot \theta \cdot \rho_p / (M_l \cdot \rho_{rev})\}^{1/3} \quad (2.3)$$

A comparação dos dados experimentais do diâmetro médio experimental (mássico) com valores estimados pela equação 2.3 apresentou desvios médios inferiores a 10%. Baseando-se nesta equação, os autores sugerem que um modelo geral para descrever a cinética de crescimento tenha a seguinte dependência funcional:

$$d_{p,2} / d_{p,0} = f(\theta) = f'(A, B, C) \quad (2.4)$$

onde A, é função das características físicas do leito, B, é função das características físicas da solução atomizada e C leva em consideração a fluidodinâmica do gás.

Estudos referentes à cinética de crescimento de partículas de alumina porosa revestidas com uma suspensão de açúcar (39,8 %), talco (29,9 %) e água foram apresentados por OLIVEIRA e FREIRE (1993). Para descrever o aumento de massa das partículas e a espessura da camada de revestimento durante a operação, os autores empregaram um modelo baseado em um balanço de massa no leito, similar ao proposto por KUCHARSKI e KMIEC (1988;1989). As seguintes equações foram obtidas:

- para descrever o aumento de massa no leito:

$$m_{p,i} = m_{p,o} + \eta \cdot W_s^* \cdot C_s \cdot \theta / n \quad (2.5)$$

- para descrever o aumento do diâmetro:

$$\frac{d_{p,i}}{d_{p,0}} = \left[\frac{6 \cdot m_{p,i}}{\pi \cdot \rho_{rev} \cdot d_{p,0}^3} + \left(1 - \frac{\rho_p}{\rho_{rev}} \right) \right]^{1/3} \quad (2.6)$$

Foram investigadas a influência da temperatura de entrada do gás de jorro, T_{ge} (75 a 83 °C), da relação entre a vazão do gás alimentado e a vazão correspondente à condição de jorro mínimo, Q/Q_{jm} (1,5 a 1,7), e da razão entre a vazão mássica de suspensão alimentada pela vazão mássica de gás introduzida ao sistema, W_s^*/W_g^* ($2,63 \cdot 10^{-3}$ a $4,71 \cdot 10^{-3}$). Concluíram que η tende a aumentar com o aumento da relação W_s^*/W_g^* e, para valores de Q/Q_{jm} superiores a 1,6, tendeu a reduzir com esse parâmetro. A temperatura de entrada do gás

não apresentou influência sobre η . Uma comparação dos dados experimentais do diâmetro médio das partículas com os valores estimados a partir da resolução das equações 2.5 e 2.6, apresentou desvios inferiores a 10% para todas as condições investigadas.

ROCHA, TARANTO e AYUB (1995), estudaram o recobrimento de comprimidos em um leito de jorro bidimensional. Foram determinados os valores da queda de pressão máxima, da vazão de jorro mínimo e da transferência de calor gás-partícula.

Em 1996, TARANTO, ROCHA e RAGHAVAN, utilizando um modelo de duas regiões, realizaram uma análise do transporte de calor durante operações de revestimento de partículas em um leito de jorro bi-dimensional. Esses pesquisadores apresentaram uma rotina para a estimativa dos coeficientes de transferência de calor e, ajustaram correlações específicas para os coeficientes de transporte de calor obtidos para as regiões anular e de jorro.

LIU e LISTER (1993^{a,b}), estudaram a distribuição de massa depositada sobre as sementes revestidas em um leito de jorro de 150 mm de diâmetro de coluna. Três tipos de sementes foram revestidas com dois diferentes tipos de fertilizantes à diferentes vazões de alimentação, quantidade de massa total adicionada e velocidade do gás no leito. A distribuição de massa no revestimento das sementes foi altamente dependente da distribuição granulométrica da partícula, sendo a quantidade de recobrimento foi proporcional a sua massa.

Um novo processo de recobrimento em leito de jorro, usando como material de revestimento soluções de fluido supercrítico foi proposto por TSUTSUMI et. al (1994). Os mecanismos da formação da película de recobrimento pela rápida expansão das soluções de fluido supercrítico foram investigados.

OLIVEIRA, FREIRE e COURY (1997), analisaram a taxa de aumento de massa nas partículas e a eficiência de adesão em função da temperatura do gás de jorro, da vazão mássica de suspensão atomizada relativa à vazão de gás de jorro, e da razão entre a vazão de gás introduzida no sistema pela vazão correspondente à condição de jorro mínimo, durante o revestimento de partículas de alumina com suspensões à base de açúcar. Evidenciaram que o intervalo de valores de temperatura estudados não influenciava no processo. O produto final foi uniforme e conservou uma distribuição de massa log-normal. Para descrever a cinética de crescimento esses autores empregaram um modelo baseado em balanço de massa.

ICHIKAWA, FUKUMORI e ADEYEYE (1997), usando um leito de jorro com tubo “draft” estudaram a preparação de microcápsulas de liberação controlada, contendo diclofenaco de sódio, para suspensões orais. Como resultado, obtiveram microcápsulas de liberação prolongada com um diâmetro de massa média de 92 μm e 92 % de droga.

TARANTO et.al (1997), analisaram a taxa de crescimento e a eficiência de adesão para o processo de recobrimento de comprimidos em leito de jorro bi-dimensional. Utilizaram três dimensões diferentes de leito, com larguras de 30, 50 e 90 cm. Examinaram também a influência da presença de placas “draft” no processo de recobrimento comparando os dados experimentais de cinética e eficiência de adesão para leitos com e sem placas “draft”.

CHOI e MEISEN (1997), desenvolveram dois modelos matemáticos para descrever a operação leitos de jorro “rasos” nos quais gotas de material de recobrimento (enxofre) foram injetadas com o gás de jorro em diferentes condições operacionais (estacionária, transiente, operação em batelada ou contínua). O modelo um baseia-se numa zona simples e mistura perfeita, enquanto que o modelo dois baseia-se na existência de três zonas, com detalhamento

da fluidodinâmica e do impacto inercial. Ambos os modelos estimaram a distribuição de material de revestimento nas partículas do leito (uréia), e a qualidade do produto (expressa em termos de testes de dissolução de sete dias). O modelo dois ajustou-se melhor às medidas experimentais, mas o modelo um é ainda o mais utilizado, já que proporciona estimativas aproximadas mais rápidas. A qualidade do produto mostrou-se dependente teor médio de enxofre e demonstrou-se também que esta pode ser aumentada por operações sucessivas de revestimento.

2.4 Revestimento de partículas com composições poliméricas.

ICHIKAWA et al. (1993), estudando o revestimento de pós farmacêuticos com composições poliméricas usando o processo Wurster, observaram que copolímeros láticos apresentavam um grau muito baixo de aglomeração, quando a temperatura de amolecimento dos filmes era maior do que a temperatura do ar de entrada. Esta baixa aglomeração era devido à frágil película formada e, conseqüentemente, à sua baixa resistência. Isto levou a uma pequena eficiência de fixação das partículas sólidas. Entretanto, a eficiência do recobrimento, por si só permaneceu alta (cerca de 90 %).

SILVA, SISDELI e OLIVEIRA (1997), utilizaram o leito de jorro para a aplicação de revestimento gastro-resistente em comprimidos. Diferentes composições de suspensões de revestimento foram analisadas, assim como a influência das condições operacionais no processo de revestimento.

DESHPANDE et al. (1997), desenvolveram um novo sistema gastro-resistente (membrana porosa), usando o Eudragit NE-30D. Foram estudadas as propriedades mecânicas,

o transporte da droga através da membrana e as propriedades termo-mecânicas dos filmes formados sobre um molde de vidro revestidos com teflon. Observaram que a permeabilidade da droga decresceu lentamente com o aumento da concentração do Eudragit NE-30D.

LEHMANN et al. (1997), estudaram o trânsito e a desintegração de comprimidos de naproxeno revestidos com Eudragit L30D-55 em oito voluntários saudáveis além de realizar testes de dissolução *in vitro*. Os resultados encontrados confirmaram que o recobrimento promoveu excelente gastro-resistência e também rápida liberação da droga no intestino delgado.

WESSELING e BODMEIER (1999), investigaram diversos fatores, como por exemplo a constituição da composição de revestimento, o tipo e o pH do meio de liberação e as condições de realização dos testes, que influenciam a liberação de drogas de partículas revestidas com dispersões aquosas de Aquacoat[®], ou com soluções orgânicas de etilcelulose. Observaram que a liberação do maleato de clorfeniramina das partículas revestidas com Aquacoat[®], foi mais rápida em tampão pH 7,4 do que em HCl 0,1 N. O aumento no tempo e na temperatura de tratamento reduziu a liberação no tampão com pH 7,4, porém não alterou a liberação no HCl 0,1 N. Em contraste, a droga liberada das partículas revestidas com uma solução etanólica de etilcelulose não foi influenciada pela condição do tratamento, meio de liberação ou pela adição de lauril sulfato de sódio. A diferença no comportamento de liberação de drogas das partículas revestidas com as composições aquosas e orgânicas, pode ser atribuída à diferenças no processo de formação do filme.

THOMA e BECHTOLD (1999), revestiram várias formas farmacêuticas contendo vitamina B₂, com diferentes polímeros entéricos (aquosos e orgânicos), com o objetivo de

avaliar a estabilidade durante o armazenamento. Concluíram que, com exceção do Eudragit[®] L 100-55 e Eudragit[®] L30D-55, maiores quantidades de material de revestimento são necessárias para proporcionar resistência gástrica com revestimento aquoso, do que com revestimento orgânico.

OBARA et al. (1999), desenvolveram um novo método para a aplicação de revestimento entérico, o qual envolve a alimentação direta do polímero na forma de pó e a simultânea atomização do agente plastificante sem adição de solvente orgânico ou água (“dry-coating”). Vários equipamentos foram utilizados, uma centrífuga de granulação, leito fluidizado e uma drageadeira de revestimento de comprimidos. Para que houvesse a formação do filme uma etapa de tratamento foi necessária, o que envolvia a atomização de uma pequena quantidade de água ou solução de hidroxipropilmetilcelulose, seguida de aquecimento. Os autores também comparam as partículas revestidas por esse método com as partículas revestidas pelo método convencional, quanto a resistência gástrica, tempo de desintegração intestinal e estabilidade. Apesar do processo proposto mostrar-se aplicável ao revestimento entérico de partículas usando aparelhos de escala laboratorial, é necessária maior quantidade de revestimento para proporcionar a resistência gástrica, comparado com o método convencional. Essa operação é particularmente útil em situações onde o princípio ativo é sensível à água, possuindo ainda um menor tempo de processamento.

PETEREIT e WEISBROD (1999), desenvolveram estudos referentes a estabilidade de formas sólidas revestidas, com o intuito de evitar possíveis interações que possam acarretar problemas ao longo do tempo. Descobriram que o fenômeno da instabilidade ocorre provavelmente devido à interação de substâncias de baixo peso molecular ou é causado por mudanças físicas. As impurezas remanescentes do processo de manufatura do material

polimérico podem causar e/ou acelerar a hidrólise de drogas sensíveis. As instabilidades das formas sólidas revestidas são baseadas nas interações físicas que provêm de composições de revestimento não adequadas, ou causadas pelo processo de recobrimento. Formações de filme incompletas (devido à umidade residual, solventes ou extremos de temperatura), podem resultar em revestimentos com alta permeabilidade, o que pode levar à alteração do perfil de liberação da droga durante a etapa de armazenamento do produto.

Também existem na literatura várias referências sobre a aplicação de revestimento em cápsulas gelatinosas duras e moles. Entretanto, a maioria destes trabalhos foram desenvolvidos em equipamentos distintos do leito de jorro, como por exemplo no “Hi Coater”. A seguir apresenta-se uma breve revisão de alguns desses trabalhos.

FELTON et al. (1995), investigaram o revestimento de cápsulas moles de gelatina contendo ibuprofeno dissolvido ou em PEG 400 ou Miglyol[®] 812, com composições à base de Eudragit L30D-55. O equipamento usado para o revestimento foi um Mini Hi-Coater Modelo HCT-20. Os autores analisaram a influência de dois diferentes plastificantes (o trietilcitrato e o tributilcitrato), nas propriedades físicas e gastro-resistentes do produto. Observaram que o trietilcitrato foi um bom agente plastificante independente do líquido de enchimento das cápsulas enquanto que o tributil-citrato proporcionou uma boa plastificação apenas para cápsulas preenchidas com líquidos hidrofóbicos (Migliol[®]). Concluíram também que a mistura trietilcitrato e tributilcitrato proporcionou efetiva plastificação para o revestimento acrílico, independente do líquido de enchimento. As cápsulas, após preparadas, foram armazenadas em ambientes com umidade relativa controlada à 0 % e 96 %, e a variação de umidade das mesmas foram monitoradas ao longo do tempo. Após três meses, a resistência das cápsulas foram determinadas com o auxílio de uma máquina universal (INSTRON) e os

resultados foram correlacionados com o teor de umidade das cápsulas. Observaram que a resistência à compressão aumenta quando o teor de umidade das cápsulas decresce para todas as composições investigadas.

Em outro trabalho, FELTON et al. (1996), investigaram as propriedades físicas e mecânicas de cápsulas moles de gelatina revestidas com composições à base de Eudragit L30D-55. A resistência à compressão, o módulo de Young e a dureza foram determinadas através de ensaios de compressão diametral, à uma velocidade deslocamento das placas de 12,7 mm/min. Os autores verificaram que as propriedades físicas e mecânicas das cápsulas moles revestidas e não revestidas são funções dos líquidos de enchimento. Observaram ainda que a temperatura e umidade causaram influência nas propriedades físicas e mecânicas das cápsulas revestidas. Segundo os autores, a adesão entre a cápsula de gelatina e o polímero gastro-resistente foram dependentes do líquido de enchimento e do tipo de plastificante usado na composição de revestimento. As dispersões plastificadas com trietilcitrato exibiram boa adesão tanto com o PEG 400 quanto com o Miglyol 812 como líquido de preenchimento enquanto que as composições que continham tributilcitrato apresentaram boa adesão apenas com o Miglyol 812. Os autores observaram ainda que o revestimento nas cápsulas contendo PEG 400 como líquido de enchimento exibiram uma tendência de aumento da adesão do polímero ao substrato com o tempo, quando armazenados em ambiente com alta temperatura e umidade.

KALALA et al. (1996), sintetizaram um polímero e o utilizaram para o revestimento de cápsulas duras de gelatina contendo ibuprofeno. Investigaram a influência da espessura do revestimento e o efeito da adição de polietilenoglicol na composição de revestimento nas propriedades de dissolução das cápsulas em tampão fosfato com pH 6,8. O revestimento foi

obtido por imersão. Os autores observaram que a adição de polietilenoglicol na composição resultaram em cápsulas com alta taxa de liberação. Observaram também que a liberação da droga era diretamente proporcional à espessura do revestimento, sendo que a cápsula revestida com quatro camadas de revestimento impediu a liberação da droga por 24 horas.

PINA, SOUSA e BROJO (1996), analisaram o emprego de soluções hidroalcoólicas de formaldeído para a preparação de cápsulas de gelatina com resistência gástrica. Diversas concentrações de formaldeído e de álcool foram estudadas. As cápsulas foram preparadas por imersão em um frasco pequeno contendo 100 g da solução a ser testada durante aproximadamente 15 minutos e temperatura ambiente. Após revestidas as cápsulas foram secas por 30 minutos em uma estufa a 37 °C e colocadas à temperatura ambiente por 24 horas antes dos testes. Os autores concluíram que o método desenvolvido pode-se constituir uma alternativa viável aos processos então empregados. Esses mesmos autores, em um próximo trabalho (1997), apresentam os perfis de dissolução de cápsulas tratadas com soluções hidroalcoólicas de formaldeído. Diferentes modelos de liberação, dependentes das características químicas e condições de revestimento foram observados.

ISHIBASHI et al. (1998), desenvolveram uma cápsula revestida para liberação no intestino grosso. Essa cápsula era composta por três camadas de revestimento, um entérico (o exterior), um polímero solúvel em água (a camada central), e um polímero ácido-solúvel (a interna). O desenvolvimento da composição de revestimento adequada foi realizada através de ensaios de dissolução. O equipamento empregado foi um “Hi-Coater”. Constataram que um mecanismo previsível de liberação da droga em função do tempo pode ser obtido pelo ajuste da espessura da camada de Eudragit® E.

COLE et al. (2002), investigaram o recobrimento de cápsulas gelatinosas duras contendo paracetamol, pré-revestidas com hidroxipropilmetilcelulose (HPMC), utilizando dois polímeros gastro-resistentes, o Eudragit® L30D-55 e o Eudragit® FS-30D. Os ensaios de revestimento foram realizados em uma panela rotatória, modelo Accela Cota 10. A homogeneidade da camada de revestimento foi analisada através de testes de microscopia óptica e eletrônica de varredura. Ensaios de dissolução das cápsulas revestidas mostraram que com um ganho de massa de 8 mg/cm^2 de Eudragit® L30D-55, as mesmas permaneceram intactas por 2 horas em pH 1,2 e 1 hora em pH 6,8. Com ganho de massa de 6 mg/cm^2 de Eudragit® FS 30 D, as cápsulas permaneceram intactas por 3 horas, sendo por 2 horas em pH 1,2 e 1 hora em pH 6,8, iniciando a dissolução quando colocadas em pH 7,4.

2.5 Principais mecanismos de adesão envolvidos nas operações de Revestimento de Partículas.

As operações de aglomeração são caracterizadas pelo crescimento das partículas. Uma revisão referente aos aspectos fundamentais da adesão durante os processos de aglomeração é apresentada por CAPES (1980), COURY e AGUIAR (1995), KENDAL (1988), RUMPF (1977), e SCHUBERT (1981).

Quando o crescimento ocorre em torno de um núcleo central, no qual partículas menores colidem e aderem, formando camadas concêntricas, o mecanismo é denominado de formação de camadas. Esse mecanismo está, esquematicamente, mostrado na Figura 2.3.

Figura 2.3 - Mecanismo básico de crescimento durante o revestimento de partículas

(adaptado de SASTRY e FUESTENAU, 1977).

Simultaneamente ao processo de crescimento, também atuam no revestimento mecanismos de redução de tamanho. Essa redução pode ocorrer por quebra das partículas, por demolição e conseqüente formação de pó ou, ainda, pela abrasão que causa o desgaste das partículas. Os principais mecanismos de redução de tamanho estão mostrados na figura 2.4.

O processo de revestimento requer que partículas discretas liguem umas às outras, permanecendo-se unidas. Isso é conseguido pela existência de forças de adesão que atuam em pontos de contato ou de ligação. Define-se força de adesão como a interação que ocorre entre uma partícula e um substrato. Essas interações são funções das propriedades físicas dos materiais e dos processos físicos ou físicos químicos envolvidos. As forças de adesão podem ser classificadas, com base na natureza dessas interações, em forças intermoleculares, forças eletrostáticas, pontes líquidas e pontes sólidas (RUMPF, 1977).

Figura 2.4 - Mecanismos de redução de tamanho (adaptada de SASTRY e FUESTENAU, 1977).

- Forças intermoleculares.

Possuem pouca importância nas operações de revestimento de partículas. Essas forças atuam em uma faixa de aproximação entre as partículas menor que $1000 \text{ \AA}$ e, qualquer desvio destas superfícies em relação a uma superfície ideal molecular lisa tende a reduzir rapidamente essas forças. Dentre os vários tipos de forças intermoleculares, as que produzem contribuições mais significativas são as de Van der Waals (SHERRINGTON e OLIVER, 1981).

Para se estimar a grandeza das forças de atração entre as moléculas existem vários modelos teóricos. Estes modelos mostram ser possível obter valores significativos de forças de atração, suficientes para a formação de ligações entre as partículas, quando são tratados materiais muito finos ou, quando a distância de separação intermolecular é muito pequena (BARLOW, 1968).

- Forças eletrostáticas.

As forças de atração eletrostáticas estão sempre presentes nos sistemas particulados. Assume-se em geral que essas forças são produzidas pelo atrito entre as partículas e, também, entre as partículas e as paredes dos equipamentos. Entretanto, tem-se demonstrado que o simples contato entre as partículas já é suficiente para produzir esse efeito (SHERRINGTON e OLIVER, 1981).

Em valores absolutos os valores das forças eletrostáticas são muito menores em relação aos valores das forças produzidas pelos demais mecanismos de ligação. A principal função das forças eletrostáticas é manter ou orientar as partículas em uma ampla região de contato, para que outros tipos de ligação se concretizem.

- Pontes líquidas.

Quando um líquido está em contato com um sólido, as forças de adesão predominantes devem-se, principalmente, à tensão superficial (LLOYD, 1980). Na situação em que uma pequena quantidade de líquido é adicionada, suficiente apenas para a formação de um filme adsorvido em torno das partículas, não há a formação de pontes líquidas, porém ocorre um aumento das forças de adesão. Esse aumento é provocado por dois fatores principais: as imperfeições das superfícies são minimizadas, o que produz um aumento da área útil de contato partícula-partícula e, diminui a distância entre as partículas, o que permite uma ação mais efetiva das forças de Van der Waals ou eletrostáticas (SHERRINGTON e OLIVER, 1981). Com um pequeno acréscimo de líquido ocorre a formação de pontes líquidas entre as partículas, aumentando ainda mais as forças de adesão. NEWIT e CONWAY JONES (1958),

identificaram quatro tipos de pontes líquidas, dependendo da quantidade presente. As quatro situações possíveis são mostradas na Figura 2.5.

Figura 2.5 - Tipos de pontes líquidas: A) estado pendular; B) estado funicular; C) estado capilar; d) estado “saturado”, (adaptado de LLOYD, 1980).

No estado pendular ocorre a formação de pontes líquidas discretas em cada ponto de contato. Nesse caso, a força de adesão é resultante das contribuições da tensão superficial na interface líquido-ar das pontes formadas e, também, da pressão hidrostática. Com o aumento do teor de líquido, o líquido presente pode se mover livremente, o que causa uma redução das forças de adesão. Quando os espaços entre as partículas estão completamente preenchidos por líquido tem-se o estado capilar (Figura 2.5 c). Nessa situação, as partículas se mantêm juntas por sucção capilar na interface líquido-ar na superfície das partículas (BARLOW, 1968). O estado funicular corresponde a uma situação intermediária entre os estados pendular e capilar. A última situação possível é o estado “saturado” no qual está presente uma quantidade de líquido maior que o espaço existente entre as partículas (Figura 2.5.d).

- Pontes sólidas.

Tão importante quanto a presença de líquido nos estágios iniciais da operação de revestimento é a conversão das pontes líquidas formadas em uma estrutura permanente. Existem várias possibilidades: a cristalização de materiais dissolvidos; o endurecimento de agentes ligantes; a fusão das partículas ou pontos de fusão localizados; a solidificação de materiais fundidos e, reações químicas.

As pontes formadas pela cristalização de materiais dissolvidos ocorre quando o material de revestimento é pouco solúvel no solvente usado. Durante a evaporação do solvente ocorre a cristalização do material de revestimento sobre a superfície do substrato, formando-se assim pontes sólidas cristalinas.

Caso o material de revestimento não seja suficientemente solúvel no líquido para que sejam formadas as pontes cristalinas, um método adotado é a adição de um ligante na composição de revestimento de forma que, quando ocorrer a evaporação do líquido durante a secagem, o ligante “grude” as partículas juntas (LLOYD, 1980).

Normalmente os ligantes são classificados pelo seu estado físico (líquido, semi-sólido ou sólido), espécie química (orgânico ou inorgânico), e pela função (matriz, filme ou química). Os ligantes tipo matriz são aqueles nos quais as partículas se agregam no interior de uma matriz do próprio ligante. Os ligantes do tipo filme geralmente são usados na forma de soluções ou dispersões. Ligantes do tipo químico atuam na adesão através de reações químicas entre os componentes do próprio ligante ou entre o ligante e o substrato (LLOYD, 1980).

Os mecanismos que predominam nos processos de revestimento de produtos farmacêuticos e alimentícios com suspensões aquosas à base de açúcar são os mecanismos de pontes líquidas e de pontes sólidas. Substâncias contendo açúcar são dissolvidas em água e atomizadas, ligando-se ao substrato através de pontes líquidas. A formação de ligações mais efetivas ocorre durante a etapa de secagem, com a formação de pontes sólidas, devido a presença de um agente ligante, o açúcar nesse caso.

2.6 Propriedades Mecânicas do Revestimento de Partículas.

As propriedades mecânicas assim como a adesividade do revestimento de partículas é uma característica bastante estudada, existindo na literatura inúmeras referências. A seguir são descritas algumas, consideradas importantes para a compreensão desse estudo.

Propriedades da película de revestimento tais como módulo de elasticidade e dureza podem ser determinadas através de técnicas de microindentação (ROWE, 1976^a, PORTER e RIDGWAY, 1977). Entretanto, outras propriedades somente podem ser determinadas através de ensaios de compressão.

Existem controvérsias sobre a influência de algumas características do revestimento sobre a força de ruptura de comprimidos revestidos. STERN (1976) mostrou que o aumento na força de ruptura de comprimidos revestidos é diretamente proporcional à espessura da película, achado também disputado por PORTER e RIDGWAY 1977. Entretanto, ROWE (1976^b) realizando experimentos de revestimento com composições à base de hidroxipropilmetilcelulose de variados pesos moleculares observou que comprimidos revestidos com polímeros de peso molecular muito baixo apresentavam resistência de ruptura

menor que comprimidos não revestidos. Segundo o autor, isso poderia estar ocorrendo devido à penetração da solução de revestimento nas camadas externas dos comprimidos quebrando as ligações entre as partículas nessas camadas.

FELL, ROWE e NEWTON (1978), determinaram, através de ensaios de compressão diametral, a resistência de ruptura de comprimidos revestidos. Segundo esses autores a influência da película de revestimento é mais complexa do que a sugerida por STERN (1976). Atribuíram o aumento da resistência de ruptura dos comprimidos revestidos ao fato da película de revestimento poder estar atuando como um material de “enchimento” durante o ensaio e também devido à eliminação de irregularidades superficiais. Afirmaram que o filme também pode possuir uma resistência e elasticidade intrínseca, podendo manter o comprimido unido, mesmo após ele já ter sido fraturado. Segundo esses autores a relação entre a resistência de fratura de comprimidos revestidos com as propriedades da película é complexa.

REMUÑÁN-LÓPEZ e BODMEIER (1996) investigaram as propriedades mecânicas (força de aplicada x % alongação), e de transmissão de vapor de filmes de polissacarídeos. Essas propriedades foram investigadas em função do tipo e viscosidade do polímero (chitosana, glutamato de chitosana, alginato de sódio e hidroxipropilmetilcelulose), tipo e concentração do plastificante (glicerina, propilenoglicol, polietilenoglicol e trietilcitrate), e tipo e concentração do ácido utilizado para dissolução da chitosana. As propriedades do filme de chitosana foram dependentes do tipo e concentração do ácido usado para sua dissolução. Concluíram que as propriedades mecânicas e de transmissão de vapor dos filmes de alginato e de hidroxipropilmetilcelulose foram pouco influenciadas pelas variáveis analisadas.

KARLSSON e SINGH (1998) realizaram análises termo-mecânicas, incluindo análise termo-mecânica dinâmica (DTMA) e ensaios de tensão em filmes de polímeros de acetato de celulose. Ênfase foi dada no monitoramento e controle da umidade relativa no local de medida. Os filmes foram plastificados com trietilcitrate ou com dietilftalato. Os resultados demonstraram que os filmes poliméricos respondem rapidamente à variações de umidade no ambiente, o que interfere sobre medidas obtidas em análises termomecânicas e em ensaios de tensão. Isotermas de adsorção foram obtidas para dois tipos de filmes e os resultados foram interpretados em termos de teor de umidade de equilíbrio o qual é determinado pela natureza polar do plastificante. Esse fator deve ser considerado quando da formulação de uma composição de revestimento, não somente pela influência nas propriedades mecânicas mas também por poder acelerar os processos de degradação do filme.

Outra importante propriedade mecânica do revestimento é a adesividade do filme à superfície dos comprimidos. Em geral essa propriedade é determinada através de ensaios de remoção da camada de revestimento (“peel test”). Existem inúmeros estudos na literatura referentes à adesividade e formas de determiná-la. Uma excelente revisão sobre a adesividade de filmes sobre a superfície de sólidos farmacêuticos pode ser encontrada em FELTON e MCGINITY (1999).

CAPÍTULO 3

MATERIAIS, EQUIPAMENTOS E METODOLOGIA EXPERIMENTAL

Nesse capítulo apresenta-se os materiais e métodos utilizados no desenvolvimento desse trabalho.

3.1 Materiais e Equipamentos.

- Comprimidos.

Como suporte para a aplicação do revestimento utilizou-se comprimidos “placebos” de forma côncavo-cilíndrica, com diâmetro médio de 8,0 mm e 3,0 mm de espessura, contendo 54,8 % de amido, 28,3 % de lactose, 0,8 % de estearato de magnésio e 16,7 % de PVP K-30. Esses placebos foram manufaturados pelo Laboratório Industrial Farmacêutico da UNAERP (Universidade de Ribeirão Preto). As fichas de produção desses comprimidos são apresentadas no anexo A. As principais propriedades físicas desses comprimidos estão apresentadas na Tabela 3.1, onde d_{p0} é o diâmetro médio, m_{p0} é a massa média, ρ_p é a densidade e ϕ é o fator de forma.

Tabela 3.1. Caracterização física dos comprimidos utilizados.

d_{p0} (mm)	m_{p0} (mg)	ρ_p (g/cm ³)	ϕ (-)
7,11±0,10	250,0±11,0	1,23±0,03	0,90±0,0005

- Suspensões de revestimento.

Duas diferentes composições de revestimento foram utilizadas no desenvolvimento desse trabalho. Em uma primeira etapa do estudo, quando os objetivos foram direcionados para a avaliação do desempenho do equipamento durante operações de revestimento, utilizou-se uma suspensão à base de açúcar, contendo 38,7 % de açúcar, 20,0 % de talco, 4,7 % de dióxido de titânio, 4,0 % de carbowax 6000, 32,6 % de água e corante. Na etapa final, as pesquisas foram direcionadas para desenvolvimento de aplicações tecnológicas do processo. Nessa etapa, investigou-se a viabilidade do processo para a aplicação de revestimento gastro-resistente em comprimidos. Esses experimentos foram realizados com uma composição contendo 6,2 % de Eudragit L30 D-55 (base seca), 1% de dióxido de titânio, 1,1 % de PEG-6000, 0,2 % de corante, 1,5 % de talco neutro e 90 % de água.

A densidade das suspensões à base de açúcar e de Eudragit, determinadas por picnometria, possuem o valor de 1,48 e 1,03 g/cm³ respectivamente.

Efetuuou-se uma caracterização reológica dessas suspensões, utilizando-se um reômetro Brookfield, modelo LV DV3. Essas análises foram realizadas à temperatura ambiente (± 30 °C), utilizando-se um adaptador de pequenas amostras e o spindle SC4-18. A Figura 3.1 apresenta os resultados obtidos. As linhas sólidas apresentadas nessa figura representam o ajuste linear dos dados experimentais. A Tabela 3.2 apresenta as equações obtidas.

Figura 3.1 – Reograma das composições de revestimento utilizadas à temperatura ambiente (símbolos sólidos = cisalhamento crescente; símbolos abertos = cisalhamento decrescente).

A partir da Figura 3.1 e das equações ajustadas nota-se que a composição à base de Eudragit L30D-55 apresenta um comportamento praticamente Newtoniano, apresentando viscosidade em torno de 1,4 cP. Já a suspensão a base de açúcar, apesar da elevada concentração de sólidos, possui uma característica levemente plástica à temperatura de realização dos ensaios (em torno de 30^o C), sendo o valor médio da tensão inicial de 6,4±0,2 dynas/cm² e viscosidade plástica igual a 68,5±0,14 cP.

Tabela 3.2 – Equações lineares ajustadas aos resultados da caracterização reológica das composições de revestimento utilizadas.

Suspensão	Equação	R
Eudragit L30 D-55	$\tau = 2,405 + 0,014 \cdot G$	0,994
Açúcar	$\tau = 6,4 + 0,685 \cdot G$	0,999

A tensão superficial dessas suspensões, δ_s , foi determinada com o auxílio de um tensiômetro superficial Fisher Scientific Surface Tensiomatic 21. Essas determinações foram realizadas em triplicatas à temperatura de 24 °C. Os seguintes resultados foram obtidos:

$\delta_s = 61,2 \pm 0,1$ dynas/cm para a suspensão à base de açúcar;

$\delta_s = 44,2 \pm 0,5$ dynas/cm para a suspensão à base de Eudragit L30D-55.

As diferenças entre as características reológicas e tensões superficiais das composições utilizadas produzem diferentes padrões de atomização no sistema de alimentação, o que pode provavelmente causar diferenças significativas na qualidade do revestimento obtido.

3.2 Equipamentos.

- Leito de jorro.

O leito de jorro consiste de uma base cônica com diâmetro do orifício de entrada de 52 mm. Acoplada à base cônica há uma coluna cilíndrica de 200 mm de diâmetro e 400 mm de altura. A parte superior do equipamento é constituída por outro cone. Duas diferentes bases cônicas foram utilizadas, uma com ângulo incluído de 60° e a outra com 40°. Na parte central do equipamento existe uma adaptação que permite a instalação de tubos “draft”. Três diferentes tubos “draft” foram utilizados nos experimentos. Como característica principal, os tubos possuíam uma relação entre o seu diâmetro e o diâmetro do orifício de entrada de ar, respectivamente de 1,0; 1,2 e 1,4; e altura de 120 mm. Na base da coluna cilíndrica existe um

orifício por onde podem ser introduzidas sondas (tubo de Pitot), que conectadas a um micromanômetro, ao transdutor de pressão e ao sistema de aquisição de dados permite a determinação do escoamento do gás nas regiões do leito. Todas as peças são construídas em inox. A Figura 3.2 mostra um diagrama esquemático da unidade experimental.

Os principais periféricos são os seguintes:

- Sistema de aquisição de dados fluidodinâmicos e térmicos, constituído de:
 - microcomputador;
 - programa de aquisição de dados: LABTECH versão 9.02;
 - placa de aquisição de dados ADVANTECH, mod: 711B;
 - micromanômetro e manômetro digital (Furness Control);
 - transdutores de pressão, faixa 0 a 25" de H₂O, marca Cole-Parmer;
 - termopares;
 - multímetro para calibração da placa de aquisição de dados e dos transdutores de pressão;
 - placa multiplexadora para aquisição de dados de temperatura marca ADVANTECH, modelo PCLD789D, que permite a leitura de 16 sinais simultaneamente;
- Sistema de alimentação da composição de revestimento, constituído de um bico ejedor de duplo fluido, acoplado a uma bomba peristáltica (Cole Parmer, modelo 7553-75), que bombeia o material de revestimento, e a um compressor, que fornece o ar comprimido;
- Sistema de retirada de amostras, que consiste de uma concha de haste longa, que pode ser introduzida no leito através da tampa superior, que possui um dispositivo que possibilita sua rápida abertura e fechamento;
- Sistema de descarga do material não aderido.

Figura 3.2 - Diagrama esquemático da unidade experimental.

Além destes equipamentos, utilizou-se ainda uma máquina universal (INSTRON, mod. 5500 R), microscópio eletrônico de varredura (DSM 960 – ZEISS), Reômetro Brookfield (Mod. LV-DV3), picnômetros, balança analítica, estufa de secagem e esterilização (FANEM modelo 315-SE), tensiômetro superficial (Fisher Scientific Surface Tensiomatic 21), um sistema de análise de imagens (Image Pro-Plus – MEDIA CYBERNETICS) e um equipamento de desintegração de comprimidos.

3.2 Metodologia experimental.

3.2.1 Caracterização física das composições de revestimento e das partículas.

- Composição de revestimento.

Caracterizou-se as composições de revestimento através da determinação de características reológicas, da densidade, ρ_s , da tensão superficial, δ_s e do teor de sólidos, Cs. Para se determinar a viscosidade, a densidade e a tensão superficial utilizou-se um reômetro, um picnômetro e um tensiômetro superficial, respectivamente.

- Partículas.

A determinação das propriedades físicas das partículas a serem revestidas foram realizadas pelos seguintes procedimentos:

- 1) Determinação da massa média das partículas, m_{p0} .

Por pesagem de amostras contendo 20 comprimidos cada uma (esta alíquota mostrou-se reprodutível).

- 2) Densidade, fator de forma e diâmetro médio dos comprimidos.

Foram determinados por dois procedimentos distintos: medição direta com micrômetro e análise fotográfica. Pela medição direta com micrômetro obteve-se 3 dimensões características de amostras de comprimidos. A Figura 3.3.a mostra um esquema das dimensões características dos comprimidos.

No caso da análise fotográfica, inicialmente, foram obtidas fotografias em escala de amostras de 20 comprimidos, como apresentado na Figura 3.3.b. A seguir, usando-se o Programa Image Pro-Plus, determinou-se os valores médios das três dimensões características das partículas. Posteriormente essas duas metodologia foram utilizadas para a estimativa da variação do fator de forma dos comprimidos durante a operação de revestimento.

Figura 3.3 – Dimensões características e fotografia em escala de uma amostra de comprimidos, Figuras (a) e (b), respectivamente.

A seguir, utilizando-se as medidas obtidas pelos 2 procedimentos descritos acima, determinou-se o volume e a área superficial média dos comprimidos, V_p e A_p respectivamente.

Com estes valores pôde-se obter:

- A densidade dos comprimidos (ρ_p);

$$\rho_p = \frac{m_p}{V_p} = \frac{\text{massa média dos comprimidos}}{\text{volume médio dos comprimidos}} \quad (3.1)$$

- O diâmetro médio dos comprimidos (d_{p0});

$$d_p = \left(\frac{6 \times V_p}{\pi} \right)^{1/3} \quad (3.2)$$

- O fator de forma, ϕ , segundo CLIFT, GRACE e WEBER (1978).

$$\phi = \left(\frac{\pi \times d_p^2}{A_p} \right) = \left(\frac{\text{Área superficial da esfera equivalente}}{\text{Área superficial dos comprimidos}} \right) \quad (3.3)$$

- A densidade da película de revestimento, ρ_{rev} ;

$$\rho_{rev} = \left(\frac{m_{p,i} - m_{p,o}}{V_{p,i} - V_{p,o}} \right) \quad (3.4)$$

3.2.2 Instrumentação do equipamento.

A instrumentação do equipamento foi realizada pela montagem, configuração e calibração das placas de aquisição de dados, pela instalação do software “LABTECH”, pela

conexão, configuração e testes operacionais dos termopares e transdutores de pressão. Os transdutores de pressão que foram utilizados para a aquisição de dados são da marca Cole-Parmer, e operam na faixa de 0 a 635 mm de H₂O.

3.2.3 Caracterização fluidodinâmica do equipamento.

A fluidodinâmica do equipamento foi caracterizada através da determinação da velocidade de jorro mínimo, queda de pressão máxima no leito, queda de pressão de jorro estável, pela análise que o crescimento das partículas causam nos parâmetros fluidodinâmicos do leito e, pela determinação do escoamento do gás nas regiões.

- Vazão de jorro mínimo, U_{jm} , queda de pressão máxima no leito, ΔP_m e queda de pressão de jorro estável, ΔP_{je} .

Para a determinação desses parâmetros foram construídos gráficos de queda de pressão em função da vazão de gás alimentada ao leito. Inicialmente, coloca-se no leito uma determinada carga de comprimidos. A seguir, injeta-se ar pelo orifício de entrada, variando-se de forma crescente a sua vazão, medida com o auxílio de uma placa de orifício, determinando-se o valor correspondente da queda de pressão entre a entrada e a saída do leito. Atingido o jorro, inicia-se o procedimento inverso, ou seja, diminuí-se gradualmente a vazão de ar e mede-se a queda de pressão. Aos valores de queda de pressão assim determinados foram subtraídos os valores correspondente à queda de pressão no leito vazio (sem a presença de comprimidos). Essas medidas foram realizadas com o auxílio dos transdutores de pressão conectados ao sistema de aquisição de dados, que foi configurado na frequência de 4 Hertz (4

pontos por segundo). A temperatura de entrada do gás foi mantida constante em 50 °C. Também foram realizados experimentos visando verificar a influência do aumento de massa dos comprimidos revestidos nas características fluidodinâmicas do equipamento.

- Escoamento do gás entre as regiões central e anular.

O escoamento do gás entre as regiões do equipamento foi determinado com o auxílio de um tubo de Pitot conectado a um micromanômetro, aos transdutores de pressão e ao sistema de aquisição de dados. Foram obtidas medidas no topo do leito e em diversas posições radiais, distantes 0,45 mm entre si (33 posições). O sistema foi ajustado para coletar 4 pontos por segundo durante um período de 30 segundos por posição (120 medidas), possibilitando-se assim a obtenção de um valor médio da velocidade do gás, minimizando-se os desvios causados pelas flutuações de pressão. Então, realizando-se uma integração numérica pode-se estimar o vazão média de gás que percola a região anular e de jorro. Esses valores foram adicionados e comparados com a vazão total de gás.

3.3.4 Operações de revestimento.

Primeiramente coloca-se uma carga de comprimidos no leito. Em seguida liga-se o soprador e ajusta-se a vazão do ar de jorro. É também acionado o sistema de aquecimento do ar e de controle de temperatura, fixando-se a temperatura do ar de jorro. Após esses procedimentos é calibrada a vazão de alimentação da composição de revestimento, fornecida através da bomba peristáltica, e do ar de atomização e logo depois insere-se os comprimidos no interior do leito. Feito os ajustes necessários inicia-se a operação retirando uma amostra de

20 comprimidos sendo a primeira no início do processo e posteriormente a cada 15 minutos até o fim do experimento. Essas amostras de comprimidos são pesadas e colocadas logo após, em estufa a 85 °C e deixadas até massa constante. Os dados experimentais de massa das partículas em função do tempo de operação, $m_{p(i)}$, assim obtidos devem ser corrigidos visando compensar o desvio causado pela retirada das amostras do interior do leito. Para isso utilizou-se a seguinte equação apresentada em OLIVEIRA, (1992).

$$m_p = m_{p0} + 1/n \cdot \sum_{i=1}^N (m_{p(i)} - m_{p(i-1)}) \cdot n_{(i)} \quad (3.5)$$

Com os dados experimentais, já corrigidos pela equação 3.5, estima-se o valor experimental da taxa de aumento de massa K_1 , da eficiência de adesão η , e do aumento de diâmetro dos comprimidos em função do tempo de operação, pelas equações 3.6, 3.7 e 2.6 respectivamente (KUCHARSKI e KMIEC, 1988; 1989; OLIVEIRA, 1992; SILVA, PUBLIO e OLIVEIRA, 2001).

$$K_1 = \frac{m_p - m_{p0}}{\theta \cdot m_{p0}} \quad (3.6)$$

$$\eta = \frac{n \cdot (m_p - m_{p0})}{W_s^* \cdot Cs \cdot \theta} \quad (3.7)$$

$$\frac{d_p}{d_{p,0}} = \left[\frac{6 \cdot m_{p,i}}{\pi \cdot \rho_{rev} \cdot d_{p,0}^3} + \left(1 - \frac{\rho_p}{\rho_{rev}} \right) \right]^{1/3} \quad (2.6)$$

-Determinação da uniformidade do produto.

Para o estudo da uniformidade do produto analisou-se a distribuição de massa nos comprimidos e variação da forma durante a operação de revestimento.

No primeiro procedimento determinou-se a distribuição de massa nos comprimidos durante diferentes tempos de processamento. No segundo caso, é analisado se a massa se distribui uniformemente sobre toda a superfície dos comprimidos. Para que isso ocorra, o fator de forma, ϕ , deve permanecer constante durante a operação.

-Determinação da resistência mecânica dos comprimidos revestidos.

Os ensaios de resistência mecânica dos comprimidos foram realizados através de ensaios de compressão x deformação até o ponto onde ocorre a fratura dos comprimidos. Para isso utilizou-se uma máquina universal (INSTRON 5500 R), do Departamento de Engenharia de Materiais da UFSCar. A velocidade de deslocamento da placa de compressão foi de 0,5 mm por minuto e as análises foram realizadas em quatruplicata. Considerou-se como sendo o ponto de fratura da película de revestimento o ponto onde ocorrer o 1º pico no gráfico força aplicada em função da deformação

- Visualização da estrutura da camada de revestimento.

Para se analisar a estrutura da camada de revestimento foram empregado fotomicrografias obtidas em microscópio eletrônico de varredura. Na obtenção dessas fotomicrografias três procedimentos distintos foram utilizados.

Pelo primeiro procedimento, inicialmente, os comprimidos são fraturados ao meio. As metades, assim obtidas, foram embutidas em moldes cilíndricos de PVC, usando-se uma resina acrílica. A impregnação das partículas com essa resina visa dar resistência mecânica à amostra de modo a se atenuar a destruição da estrutura nas etapas de esmerilhamento e de polimento. O esmerilhamento é realizado de forma a se retirar arranhões produzidos durante o seccionamento das partículas. Após o esmerilhamento, as amostras foram polidas, usando-se uma politriz com um tecido (veludo) macio. O polimento foi realizado até a retirada de todos os riscos existentes na amostras, o que pode ser verificado com o auxílio de um microscópio óptico. Ao se observar a ausência de riscos na amostra, esta foi submetida ao revestimento com ouro metálico utilizando-se para isso um “sputtering” e, então, levada ao microscópio eletrônico de varredura (M.E.V.), onde fotomicrografias da seção transversal do revestimento foram obtidas.

O segundo procedimento adotado consiste em uma pré-preparação das partículas antes de submetê-las ao M.E.V. Inicialmente, as partículas são seccionadas ao meio e embutidas com uma resina que preencherá todos os espaços vazios (poros). A resina empregada foi a PMS-10 (de baixa viscosidade), produzida pela LOCTITE do Brasil. A seguir, as partículas encharcadas são colocados em estufa a 60 °C por 24 horas (etapa de cura da resina). Após a cura da resina, segue-se o procedimento já descrito anteriormente.

O terceiro procedimento consiste na obtenção de fotomicrografias da superfície intacta dos comprimidos, após o revestimento com ouro metálico.

As imagens assim obtidas são gravadas em disquetes e levadas a um microcomputador contendo um sistema de análises de imagens (Image Pro-Plus da Media Cybernetics).

- Ensaios de desintegração.

Ensaios de desintegração foram realizados no estudo de aplicação tecnológica, com a finalidade de comprovar a viabilidade do processo para a aplicação de revestimento com ação gastro-resistente e, também, para analisar a influência dos parâmetros utilizados no tempo de desintegração dos comprimidos e na qualidade do revestimento obtido.

O teste de desintegração determina se o comprimido se desintegra dentro do tempo previsto na literatura para uma forma farmacêutica específica (USP 23).

Neste teste, a desintegração é considerada completa quando não há mais nenhum resíduo da unidade, à exceção dos fragmentos de revestimento insolúveis ou da matriz.

O aparelho utilizado para o teste consiste de um conjunto cestas e tubos, um recipiente para se realizar a imersão (neste caso utilizou-se um béquer), um termostato para manter a temperatura do banho constante a $37\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 1\text{ }^{\circ}\text{C}$ e um mecanismo para movimentar verticalmente a cesta e os tubos no líquido de imersão a uma frequência constante. A Figura 3.4 apresenta um diagrama esquemático do aparelho de desintegração.

Figura 3.4 - Aparelho para desintegração de comprimidos e cápsulas (dimensões em milímetros).

Quando necessário, utiliza-se “discos abrasivos” em cada um dos tubos para proporcionar um movimento semelhante ao peristáltico durante a movimentação dos comprimidos no interior dos tubos. O disco abrasivo é um disco cilíndrico de material transparente, que possui 5 orifícios. A lateral dos discos possuem quatro mossas em V. Essas características dos discos favorecem a passagem do líquido de imersão durante a realização do ensaio.

Variáveis e condições operacionais.

Primeiramente, investigou-se a influência que detalhes de construção (configuração), e condições de operação provocam no desempenho do equipamento assim como, nas características físicas do produto obtido. Os detalhes construtivos que foram investigados são a presença ou ausência de tubo “draft”; a relação entre o diâmetro do tubo “draft” pelo

diâmetro de entrada do gás, d_T/d_i , e o ângulo da base cônica, γ . As condições operacionais estudadas foram a vazão volumétrica da composição de revestimento alimentada ao sistema, W_s , a vazão volumétrica do ar de atomização, W_{at} , a razão entre a vazão de ar introduzida ao sistema pela vazão correspondente à condição de jorro mínimo, Q/Q_{jm} , e a massa de material inerte, M_0 . A Tabela 3.3 apresenta as variáveis e as faixas operacionais utilizadas.

Finalizada essa etapa, foi desenvolvido um estudo de aplicação tecnológica, onde analisou-se a viabilidade do leito de jorro com tubo central para a aplicação de revestimento com ação gastro-resistente em comprimidos, empregando-se uma composição à base de Eudragit L30D-55, um polímero gastro-resistente. A Tabela 3.4 apresenta as variáveis e as faixas de operação utilizadas nessa etapa do trabalho.

Os dados experimentais obtidos foram analisados por métodos estatísticos, tais como planejamento fatorial, análise de variância e regressão não linear (BOX e DRAPER, 1987; MONTGOMERY, 1976).

Tabela 3.3 - Variáveis em estudo e faixas de operação utilizadas.

VARIÁVEL	FAIXA	UNIDADE
W_s	2,0 a $W_{máx}$	mL/min
W_{at}	9,1 a 26,0	L/min
Q/Q_{jm}	1,1 - 1,74	(-)
M_0	0,5-1,0	Kg
d_T/d_i	0,0-1,4	(-)
γ	40 e 60	Graus
T_{ge}	65	°C
P_{at}	1,5	kgf/cm ²

Tabela 3.4 - Variáveis e faixas de operação utilizadas no estudo de aplicação tecnológica.

VARIÁVEL	FAIXA	UNIDADE
W_s	7,0 a $W_{máx}$	mL/min
W_{at}	15,0	L/min
Q	2,16	m ³ /min
P_{at}	1,5	kgf/cm ²
T_{ge}	65	°C
M_0	1,0	Kg
d_T/d_i	1,0 e 1,2	(-)
γ	40 e 60	Graus

CAPÍTULO 4

RESULTADOS E DISCUSSÕES

4.1 Resultados fluidodinâmicos.

- Caracterização fluidodinâmica do equipamento.

As Figuras 4.1(a) e 4.1(b) mostram gráficos típicos de queda de pressão no leito em função da vazão de gás introduzida no sistema para experimentos realizados com e sem o tubo draft instalado realizados e sem alimentação de ar de atomização (ângulo de 40°). Esses resultados foram semelhantes aos apresentados na literatura.

A partir dos gráficos obtidos em todos os ensaios realizados foram determinados os valores de queda de pressão máxima, ΔP_m ; queda de pressão de jorro estável, ΔP_{je} , e velocidade de jorro mínimo, U_{jm} . A Tabela 4.1 apresenta os resultados obtidos. Observando-se a Figura 4.1(a) nota-se que os valores de queda de pressão para vazões elevadas apresentam uma grande dispersão no caso da configuração sem tubo “draft”, sendo um indício da ocorrência de instabilidade no leito. Após uma busca na literatura para se encontrar uma possível causa para tal comportamento encontrou-se o trabalho de JOSE et. al. (1996). Esses autores construíram mapas relacionando condições de operação estável de leitos de jorro com base cônica. Afirmam que para equipamentos com ângulo incluso inferior a 60° , mais estável seria o sistema quando mais distante d_i/d_c for do limite máximo de $2/5$; $2 \leq d_i/d_p \leq 80$ e $1/1 \leq d_i/d_0 \leq 5/6$.

Afirmam também que quando menor for o ângulo da base, menores valores da relação d_i/d_0 devem ser utilizados, sem extrapolar a faixa especificada. Por outro lado, os autores também afirmam que quando maior o diâmetro do material inerte, maior a probabilidade da ocorrência de problemas de instabilidade no leito.

Nesse projeto utilizou-se $d_i/d_0 = 0,8$; $d_i/d_c = 0,26$ e $d_i/d_p = 7,32$, estando portanto dentro das faixas sugeridas por JOSE et al. (1996). Entretanto, vale a pena ressaltar que, segundo esses autores, para partículas maiores que 4,0 mm, a razão d_i/d_0 deve tender a 0,5, o que daria um diâmetro do orifício de entrada do gás de 32,5 mm, muito inferior ao utilizado nesse estudo. Entretanto, esses autores utilizaram um equipamento com 150 mm de diâmetro de coluna e com partículas esféricas impedindo assim a generalização, com segurança, dos resultados obtidos. Não foi possível a detecção de instabilidades para o ângulo de 60° por terem sido feitas as medidas manualmente.

Figura 4.1 – Gráficos típicos da queda de pressão em função da vazão de ar introduzida no sistema sem introdução de ar de atomização – (a) $d_T/d_i = 0,0$; (b) $d_T/d_i = 1,2$.

Tabela 4.1 – Condições experimentais e resultados dos parâmetros fluidodinâmicos globais do leito de jorro.

Exp. Nº	M ₀ (kg)	γ (graus)	d _T /d _i (-)	W _{at} (L/min)	U _{mj} (m/s)	ΔP _m (N/m ²)	ΔP _{je} (N/m ²)	ΔP _m /ρ _p ·ε _l · g·H ₀ (-)
1	0,5	60	0,0	0,0	7,21	628,1	249,3	1,06
2	0,5	60	0,0	5,0	6,51	635,3	239,1	1,08
3	1,0	60	0,0	0,0	10,54	850,0	325,0	1,01
4	1,0	60	0,0	9,0	9,98	860,0	330,0	1,02
5	1,0	60	0,0	15,0	9,87	890,0	340,0	1,05
6	1,0	60	0,0	17,5	9,43	825,0	310,0	0,98
7	1,0	60	0,0	20,0	9,64	900,0	300,0	1,07
8	1,0	60	0,0	26,0	8,32	825,0	300,0	0,98
9	2,0	60	0,0	20,0	13,96	1380,0	490,0	1,17
10	1,0	60	1,0	0,0	8,73	1050,0	280,0	1,24
11	1,0	60	1,0	15,0	8,49	1030,0	275,0	1,22
12	1,0	60	1,0	20,0	8,15	925,0	320,0	1,10
13	0,5	60	1,2	0,0	7,21	600,0	375,0	1,01
14	0,5	60	1,2	15,0	6,97	590,0	380,0	1,00
15	1,0	60	1,2	0,0	9,31	845,0	435,0	1,00
16	1,0	60	1,2	15,0	8,73	905,0	400,0	1,07
17	1,0	60	1,2	20,0	8,37	865,0	395,0	1,03
18	1,0	60	1,4	0,0	9,07	900,0	400,0	1,07
19	1,0	60	1,4	15,0	9,77	1050,0	330,0	1,24
20	1,0	60	1,4	20,0	8,71	970,0	390,0	1,15
21	1,0	40	0,0	0,0	11,54	1206,0	660,0	1,06
22	1,0	40	0,0	10,0	12,06	1201,0	650,9	1,05
23	1,0	40	0,0	15,0	11,02	1172,0	650,0	1,03

continua

continuação

24	1,0	40	0,0	20,0	11,02	1126,0	650,0	0,99
25	1,0	40	0,0	25,0	11,85	1052,0	600,0	0,92
26	1,0	40	1,0	0,0	10,70	957,0	430,0	0,84
27	1,0	40	1,0	10,0	10,59	1264,0	440,0	1,11
28	1,0	40	1,0	15,0	10,70	1402,0	440,0	1,23
29	1,0	40	1,0	20,0	10,49	1244,0	430,0	1,09
30	1,0	40	1,0	25,0	7,97	870,0	430,0	0,77
31	1,0	40	1,2	0,0	12,16	1230,0	325,0	1,09
32	1,0	40	1,2	10,0	12,06	1137,0	300,0	1,00
33	1,0	40	1,2	15,0	12,06	1099,0	300,0	0,96
34	1,0	40	1,2	20,0	11,02	1188,0	300,0	1,04
35	1,0	40	1,2	25,0	9,13	1234,0	300,0	1,08
36	1,0	40	1,4	0,0	12,06	1138,0	300,0	1,00
37	1,0	40	1,4	10,0	12,16	1248,0	300,0	1,10
38	1,0	40	1,4	15,0	12,79	1120,0	300,0	0,98
39	1,0	40	1,4	20,0	12,38	1264,0	310,0	1,11
40	1,0	40	1,4	25,0	12,06	1164,0	275,0	1,02

Os resultados de instabilidade presenciados durante o desenvolvimento desse trabalho certamente merecem um estudo mais aprofundado, visando a obtenção de um diagrama relacionando as condições de operação estável do recobridor de leito de jorro com os principais parâmetros de configuração (d_c , d_i , d_o , d_p , γ , ϕ , d_t , H_0 , etc). Esse diagrama será de extrema utilidade para o projeto desses equipamentos. Para a determinações das condições de

instabilidade pode ser utilizada por exemplo a técnica da análise de flutuações de pressões proposta por SILVA et al. (1999).

De forma a se verificar a influência da configuração do sistema e da introdução de ar de atomização sobre os parâmetros fluidodinâmicos do leito, construiu-se as Figuras 4.2 (a), (b) e (c), que relacionam a velocidade de jorro mínimo, U_{jm} , a queda de pressão máxima, ΔP_m , e a queda de pressão de jorro estável, ΔP_{je} em função da vazão do ar de atomização, tendo como parâmetro a relação d_T/d_i , respectivamente (na ausência do tubo considerou-se essa relação igual a 0).

A partir da figura 4.2 (a) pode-se notar que U_{jm} apresenta uma tendência de decrescer com a alimentação do ar de atomização no leito, efeito mais pronunciado para elevados valores de W_{at} . Esses resultados estão de acordo com o trabalho de CHOI e MEISEN (1992) e de FREITAS E FREIRE, (1997). Também pode-se observar da figura 4.2 que os valores U_{jm} para os experimentos realizados sem o tubo draft instalado foram significativamente maiores que os obtidos com o tubo draft, para o contactor com ângulo de 60° . O mesmo comportamento foi observado para o ângulo de 40° , exceto para o raio d_T/d_i de 1,4, que apresentou valores ligeiramente superiores. Os valores experimentais de U_{jm} , obtidos para todos os valores de W_{at} foram superiores no equipamento com o ângulo da base cônica de 40° , o que era esperado já que a altura do leito estático é maior.

A queda de pressão máxima, ΔP_m , não apresentou alterações significativas com a introdução do ar de atomização, W_{at} , nem com a instalação dos tubos centrais. Um resultado similar foi obtido por BARTOSZEWICZ, KMIĘC e LUDWIG (1996), enquanto que

FREITAS e FREIRE (1997), observaram um decréscimo nos valores de ΔP_m com a introdução de W_{at} .

Figura 4.2 – Gráficos da velocidade de jorro mínimo (U_{jm}), queda de pressão máxima (ΔP_m), e queda de pressão de jorro estável (ΔP_{je}) em função da vazão do ar de atomização, tendo a relação d_T/d_i como parâmetro, figuras (a), (b) e (c), respectivamente ($M_0 = 1,0$ kg – Símbolos sólidos: $\gamma = 60^\circ$; Símbolos abertos: $\gamma = 40^\circ$).

Como mostrado na Figura 4.2 (c), a introdução de ar de atomização (W_{at}) no leito, não produziu influência sobre a perda de pressão de jorro estável (ΔP_{je}), para ambos os ângulos de base cônica empregados. Entretanto, observou-se para o ângulo de 40° uma tendência de redução na queda de pressão de jorro estável em função da razão d_T/d_i , fato não observado no ângulo de 60° . Determinando-se os valores médios de ΔP_{je} para cada razão d_T/d_i pode-se construir a Tabela 4.2 que apresenta valores médios da queda de pressão de jorro estável em função da razão d_T/d_i , para os ângulos de 40° e 60° , confirmando a tendência observada na figura 4.2 (c).

Tabela 4.2 - Valores médios da queda de pressão de jorro estável em função da razão d_T/d_i , para os ângulos de 40° e 60° .

	$\gamma = 40^\circ$	$\gamma = 60^\circ$
d_T/d_i	ΔP_{je}	ΔP_{je}
(-)	[N/m ²]	[N/m ²]
0	642	317,5
1,0	434	291,7
1,2	305	410,0
1,4	297	373,3

Em uma próxima etapa, os valores experimentais de U_{jm} e ΔP_m foram comparados com estimativas obtidas por correlações da literatura visando identificar aquela que melhor descrevesse os dados obtidos. A Tabela 4.3 apresenta as correlações utilizadas e as Figuras 4.3 e 4.4 os resultados obtidos para os ângulos de 40° e 60° , figuras (a) e (b), respectivamente.

A partir da análise dos gráficos apresentados constata-se que a correlação que forneceu melhores estimativa dos valores experimentais de U_{jm} para ambos os ângulos de base cônica foi a correlação proposta por OLAZAR et al. (1992), com um desvio médio de

18,0±12,8 % para γ igual a 60° e de 8,6±12,0 % para γ igual a 40°. Também no caso da queda de pressão máxima, as melhores estimativas, para ambos os ângulos de base cônica, foram obtidas pela correlação de OLAZAR et al. (1992), sendo o desvio médio de 7,4±5,8 % para γ igual a 60° e de 23,1±13,9 % para γ igual a 40°. No entanto vale a pena frisar que nenhuma das correlações analisadas levam em consideração a presença do tubo draft e a introdução do ar de atomização no equipamento, que mostraram exercer certa influência sobre os parâmetros fluidodinâmicos do leito.

Tabela 4.3 – Lista das correlações utilizadas para cálculo dos parâmetros fluidodinâmicos do recobridor de leito de jorro.

Ref.	Equação	Geometria	Eq. N°
(1)	$Re_{i,jm} = 0,028 \cdot Ar^{0,57} \cdot \left(\frac{H_0}{d_i}\right)^{0,48} \cdot \left(\frac{d_c}{d_i}\right)^{1,27}$	cônico	(4.1)
(2)	$Re_{i,jm} = 0,174 \cdot Ar^{0,5} \cdot \left(\frac{d_b}{d_i}\right)^{0,85} \cdot [\tan(\gamma/2)]^{-1,25}$	cônico	(4.2)
(3)	$U_{i,jm} = 13,5 \cdot (2 \cdot g \cdot H_0)^{0,5} \cdot \left(\frac{d_p}{d_m}\right)^{1,17} \cdot \left(\frac{d_i}{d_m}\right)^{0,372} \cdot \left(\frac{H_0}{d_m}\right)^{-0,48} [(\rho_p - \rho_f) / \rho_f]^{0,289}$	cônico	(4.3)
(4)	$Re_{i,jm} = 0,126 \cdot Ar^{0,5} \cdot \left(\frac{d_b}{d_i}\right)^{1,68} \cdot [\tan(\gamma/2)]^{-0,57}$	cônico	(4.4)
(5)	$Re_{i,ms} = \left(0,30 - \frac{0,27}{(d_b/d_i)^2}\right) \cdot \sqrt{Ar \cdot \left(\frac{d_b}{d_i}\right) \cdot \left[\left(\frac{d_b}{d_i}\right)^2 + \frac{d_b}{d_i} + 1\right] / 3}$ para: $d_b/d_i \geq 1,66$	cônico	(4.5)
(6)	$U_{jm} = \frac{d_p}{d_c} \left(\frac{d_i}{d_c}\right)^{0,33} \sqrt{\frac{2 \cdot g \cdot H_0 (\rho_p - \rho_g)}{\rho_g}}$	convencional	(4.6)
(7)	$\frac{\Delta P_m}{\Delta P_s} = 1 + 0,116 \cdot Ar^{0,0125} \cdot \left(\frac{H_0}{d_i}\right)^{0,50} \cdot [\tan(\gamma/2)]^{-0,80}$	cônico	(4.7)
(8)	$\frac{\Delta P_m}{H_0 \cdot \rho_b \cdot g} = 1 + 0,206 \cdot \exp\left(0,62 \cdot \frac{H_0}{r_c}\right)$	cônico	(4.8)

(1) Markowski e Kaminski (1983)

(2) Gorshtein e Mukhlenov (1964)

(3) Choi e Meisen (1992)

(4) Olazar et al. (1992)

(5) Bi et al. (1997)

(6) Mathur e Gishler (1955)

(7) Kmiec (1980)

(8) Olazar et. al (1993)

Figura 4.3 – Comparação entre valores experimentais da U_{jm} com estimativas obtidas por correlações da literatura para os ângulos de 40° e 60° , figuras (a) e (b), respectivamente.

Figura 4.4 – Comparação entre valores experimentais da ΔP_m com estimativas obtidas por correlações da literatura para os ângulos de 40° e 60° , figuras (a) e (b), respectivamente.

- Influência do aumento de massa dos comprimidos nos parâmetros fluidodinâmicos do leito.

A fim de se verificar a influência que o crescimento das partículas durante a operação provoca nos parâmetros fluidodinâmicos do equipamento foram obtidas curvas de queda de pressão no leito em função da vazão de ar introduzida no sistema, utilizando comprimidos revestidos com diferentes razões de aumento de massa. A Tabela 4.4 apresenta os resultados obtidos para o equipamento convencional com carga inicial de 1,0 kg.

Tabela 4.4 – Parâmetros Fluidodinâmicos do leito em função da razão de crescimento das partículas.

Exp. N ^o	γ (graus)	m_p/m_{p0} (-)	W_{at} (L/min)	U_{jm} (m/s)	ΔP_m (N/m ²)	ΔP_{je} (N/m ²)
1	60	1,00	0,0	10,5	850	325
2	60	1,00	9,0	10,0	860	330
3	60	1,00	15,0	9,9	890	340
4	60	1,00	17,5	9,4	825	310
5	60	1,00	20,0	9,6	900	300
6	60	1,00	23,0	9,5	865	317
7	60	1,00	26,0	8,3	825	300
8	60	1,20	0,0	17,3	1008	349
9	60	1,20	15,0	16,0	1155	385

continua

continuação						
10	60	1,20	23,0	15,9	903	311
11	60	1,37	0,0	18,5	949	453
12	60	1,37	15,0	17,4	1023	403
13	60	1,37	23,0	15,9	879	347
14	40	1,00	0,0	12,7	1206	660
15	40	1,00	10,0	13,3	1201	650,9
16	40	1,00	15,0	12,1	1172	650
17	40	1,00	20,0	12,1	1126	650
18	40	1,00	25,0	13,0	1052	600
19	40	1,18	0,0	16,2	1480	575
20	40	1,18	0,0	16,4	1524	600
21	40	1,18	15,0	15,9	1585	575
22	40	1,18	25,0	15,6	1553	525
23	40	1,39	0,0	20,2	1601	775
24	40	1,39	0,0	20,3	1637	750
25	40	1,39	15,0	20,2	1610	700
26	40	1,39	25,0	20,2	1636	750

As Figuras 4.5 a 4.7 apresentam, respectivamente, gráficos dos valores relativos da velocidade de jorro mínimo, U_{jm} , da queda de pressão máxima, ΔP_m , e da queda de pressão de jorro estável, ΔP_{je} , em função da razão entre a massa dos comprimidos revestidos pela massa inicial, m_p / m_{p0} , tendo a vazão de alimentação do ar de atomização, W_{at} , como parâmetro ($\gamma = 60^\circ$).

Figura 4.5 – Valores relativos da velocidade de jorro mínimo, U_{jm} , em função da razão entre a massa dos comprimidos revestidos pela massa inicial, m_p/m_{p0} , tendo a vazão de alimentação do ar de atomização, W_{at} , como parâmetro.

Figura 4.6 – Valores relativos da queda de pressão máxima, ΔP_m , em função da razão entre a massa dos comprimidos revestidos pela massa inicial, m_p/m_{p0} , tendo a vazão de alimentação do ar de atomização, W_{at} , como parâmetro.

Figura 4.7 – Valores relativos da queda de pressão de jorro estável, ΔP_{je} , em função da razão entre a massa dos comprimidos revestidos pela massa inicial, m_p/m_{p0} , tendo a vazão de alimentação do ar de atomização, W_{at} , como parâmetro.

Nestas Figuras, os parâmetros fluidodinâmicas estão relacionados com resultados experimentais obtidos em medidas realizadas em comprimidos não revestidos, sem alimentação de ar de atomização. A partir da Figura 4.5, pode-se observar que o aumento de massa dos comprimidos durante o processo de revestimento causa uma significativa elevação nos valores da velocidade de mínimo jorro. Isto pode ocasionar o colapso após um curto tempo de operação, caso uma quantidade adicional de gás de jorro não seja fornecida ao sistema. Por outro lado, a introdução de ar de atomização ocasiona um comportamento oposto.

Um comportamento similar pode ser observado para os valores relativos da queda de pressão máxima, $\Delta P_m/\Delta P_{m,0}$, em função da razão m_p/m_{p0} , como apresentado na Figura 4.6. A

alimentação de ar de atomização não causou influencia significativa na relação $\Delta P_m / \Delta P_{m,0}$. Resultados similares foram obtidos para os valores relativos da queda de pressão de jorro estável, $\Delta P_{je} / \Delta P_{je,0}$ (ver Figura 4.7).

Com um contínuo incremento na vazão de gás introduzida no sistema, é possível se evitar o colapso do processo causado pelo crescimento das partículas. Para se estimar a quantidade de gás a ser fornecida, a dependência funcional da velocidade de mínimo jorro com os parâmetros de revestimento deve ser conhecida:

$$U_{jm} = f(W_{at}; m_p / m_{p,0}; W_s; \dots) \quad (4.9)$$

De forma a se desenvolver uma equação para estimar a variação da velocidade de jorro mínimo durante o processo de revestimento, os dados experimentais apresentados na Tabela 4.4 foram correlacionados com as variáveis investigadas por regressão não-linear (BOX E DRAPER, 1987). A seguinte correlação foi obtida:

$$\frac{U_{jm}}{U_{jm,0}} = \frac{1,019}{(1 + 0,0044 \cdot W_{at})^{0,635}} \cdot \left(\frac{m_p}{m_{p,0}} \right)^{1,588} \quad (4.10)$$

Os valores da vazão de alimentação de ar de atomização, W_{at} , incluso na Equação 4.10, devem ser fornecidos em L/min. A Figura 4.8 mostra a superfície de resposta gerada pela Equação obtida, juntamente com os resultados experimentais da relação $U_{jm}/U_{jm,0}$. Analisando-se a Figura 4.8, pode se observar a ótima concordância entre os dados experimentais e a Equação ajustada, sendo o coeficiente de correlação superior a 0,93, e o desvio médio inferior que 7,0 % para todos os experimentos realizados.

Figura 4.8 – Comparação dos dados experimentais de $U_{jm}/U_{jm,0}$ com estimativas obtidas pela Equação 4.10, tendo a relação m_p / m_{p0} , e a vazão de ar de atomização como parâmetros.

A variação da velocidade de jorro mínimo com o tempo de processamento pode ser determinada pela Equação 4.10. Para tanto, necessita-se de correlações para se estimar a velocidade de jorro mínimo dos comprimidos não revestidos e o aumento de massa durante a operação de revestimento. O aumento de massa das partículas durante a operação pode ser calculada pelo seguinte modelo, obtido por balanço material no leito:

$$\frac{m_p}{m_{p,0}} = 1 + \frac{\eta \cdot W_s^* \cdot C_s}{n \cdot m_{p0}} \cdot \theta = 1 + K_1 \cdot \theta \quad (4.11)$$

Na Equação 4.11, η é o eficiência de adesão, W_s^* é vazão mássica de alimentação da composição de revestimento, C_s é a fração de sólidos na composição de revestimento, n é o número de partículas no leito, θ é o tempo de revestimento e K_1 é a taxa de aumento de massa das partículas.

Para a estimativa da velocidade de jorro mínimo, pode ser empregada a Equação proposta por OLAZAR et al (1992), a qual apresentou boa concordância com os resultados fluidodinâmicos apresentados na Tabela 4.1.

Substituindo na Equação 4.10 o termo m_p/m_{p0} pela Equação 4.11, e $U_{jm,0}$ pela correlação de OLAZAR et al (1992), pode-se obter a seguinte Equação, que descreve a variação da velocidade de jorro mínimo com o tempo de revestimento:

$$U_{jm}(t) = 0,126 \cdot \frac{\mu_g}{d_{p0} \cdot \rho_g} \cdot Ar^{0,5} \cdot \left(\frac{d_b}{d_i}\right)^{1,68} \cdot [\tan(\gamma/2)]^{-0,57} \cdot \frac{1,019}{(1 + 0,0044 \cdot W_{at})^{0,635}} \cdot \left(1 + \frac{\eta \cdot W_s^* \cdot C_s \cdot \theta}{M_0}\right)^{1,588} \quad (4.12)$$

Os valores de eficiência de adesão, η , devem ser determinadas experimentalmente, ou estimados por correlações da literatura (KUCHARSKI e KMIEC, 1988; OLIVEIRA, FREIRE e COURY, 1997).

O conhecimento da variação de U_{jm} com o tempo de revestimento pode ser utilizado para se aumentar continuamente a vazão de gás de jorro introduzida no sistema de forma se manter constante a razão U/U_{jm} durante toda a operação. Este procedimento é extremamente importante em todas as operações de aglomeração, por evitar o colapso do processo em consequência do aumento de massa das partículas. Em operações à base de açúcar, esse ganho de massa pode superar 50 %, dependendo da finalidade almejada.

No caso de operações realizadas com vazão de ar constante, a Equação 4.12 pode ser usada para se estimar o tempo máximo de revestimento, antes do colapso do leito, $\theta_{\text{máx}}$, que é o tempo no qual o valor de $U_{jm}(\theta)$ iguala-se ao valor da velocidade do gás alimentada ao sistema. Certamente, o colapso do equipamento ocorrerá em um intervalo de tempo inferior ao predito pela Equação 4.12 devido à ocorrência de forças de adesão entre as partículas que tendem a se aglomerar devido a introdução de suspensão de revestimento ao leito, fenômeno não previsível pela Equação 4.12.

Futuros trabalhos serão desenvolvidos com o objetivo de se incluir um termo na Equação 4.12 com o objetivo de descrever a influência das forças de adesão durante a operação de revestimento de partículas.

- Escoamento do gás entre as regiões central e anular.

Com o uso de um Tubo de Pitot, conectado ao micromanômetro, aos transdutores de pressão e ao sistema de aquisição de dados, foi possível se obter os perfis de distribuição radial de velocidade intersticial no leito, para várias vazões de alimentação do gás de jorro. Vale a pena ressaltar que essas medidas foram obtidas no topo do leito. A Figura 4.9 mostra os resultados obtidos. Os resultados obtidos foram similares aos encontrados na literatura. Um importante dado que pode ser determinado a partir das distribuições de velocidade apresentados na Figura 4.9 é o diâmetro efetivo do jorro, d_j , e as vazões de gás que percolam as regiões anular e de jorro, na parte superior do leito. Entretanto, para a determinação dessas vazões se necessita conhecer os valores de porosidade do leito na parte superior das regiões anular e de jorro, já que os valores de velocidade determinados são velocidades intersticiais.

Figura 4.9 – Distribuições de velocidade intersticial do gás na parte superior do leito, para uma razão $d_T/d_i = 1,2$.

De posse desses valores pode-se determinar as vazões médias de gás que percola as regiões anular e de jorro em função da vazão de ar alimentada, desconsiderando-se a influência da porosidade. A Tabela 4.5 mostra os resultados obtidos, juntamente com os valores da vazão total de gás alimentado ao sistema. Observando-se a Tabela 4.5, pode-se constatar que os valores da vazão de gás que percola a região anular, não dependem da vazão de gás introduzida no sistema. Vê-se também que os desvios apresentados entre os valores de vazão total de gás determinados a partir da distribuição de velocidades foram elevados. Esses desvios realmente devem ter relação com a presença de partículas na região de medidas, reduzindo a área real de escoamento. Para a comprovação desse efeito realizou-se a determinação das distribuições de velocidade do gás no leito vazio, e determinou-se as vazões de gás. Com esse procedimento comprovou-se que a metodologia experimental estava correta já que a diferença entre a vazão de gás introduzida ao sistema e calculada através das

distribuições de velocidade foram inferiores a 5 %. Também pode-se observar da Tabela 4.5 que os valores de vazão de gás que percolam a região de jorro é menor para a configuração convencional, o que ocorre devido ao fato do gás estar se distribuindo continuamente ao longo de toda a altura do leito e não somente na base como na configuração com tubo “draft”.

Tabela 4.5 – Vazões de gás que percolam as regiões anular e de jorro em função da vazão de gás alimentada ao sistema ($W_{at} = 15$ l/min e $d_T/d_i = 1,2$).

Q_{gt} (m ³ /min)	U_j (m/s)	U_a (m/s)	Q_{ga} (m ³ /min)	Q_{gs} (m ³ /min)	$Q_{gt,cal}$ (m ³ /min)	Desvio (%)
1,46	7,25	0,42	0,33	1,31	1,65	12,74
1,58	9,70	0,29	0,23	1,76	1,99	25,75
1,77	10,34	0,46	0,36	1,87	2,24	26,41
2,01	11,01	0,41	0,32	1,99	2,32	15,39
2,16	12,63	0,46	0,36	2,29	2,65	22,79
2,16 ⁺	8,28	0,73	0,58	1,50	2,08	3,78

* Desvio = $(Q_{g,cal} - Q_g) / Q_g * 100$

+ Leito convencional.

4.2 Resultados dos ensaios de revestimento – Operações à base de açúcar.

Em todos os experimentos realizados, com e sem a presença do tubo “draft” observou-se um aumento linear da massa dos comprimidos em função do tempo de revestimento. A Figura 4.10 apresenta resultados típicos obtidos. Desta figura pode-se ver que a presença do tubo “draft” não provocou influência sobre a taxa de aumento de massa dos comprimidos em função de tempo de processo. Entretanto, observou-se que a presença do tubo “draft” possibilita um maior ganho de massa dos comprimidos antes de ocorrer o colapso do leito. O colapso ocorre devido à consequente variação da velocidade de jorro mínimo durante a operação de revestimento causado pelo crescimento dos comprimidos, como prevê a Equação 4.12, associado à presença de forças de adesão entre as partículas durante a operação.

Utilizando-se os dados experimentais de aumento de massa dos comprimidos em função do tempo de processo determinou-se a taxa de aumento de massa nas partículas, K_1 , e a eficiência de adesão, η , para diversas condições experimentais e configurações de leito.

Figura 4.10 - Aumento de massa dos comprimidos em função do tempo de revestimento

(símbolos sólidos = experimento realizados com tubo draft, $\gamma = 60^\circ$; $d_T/d_i = 1,4$).

As superfícies 4.11 (a) e (b) apresentam, respectivamente, a taxa de aumento de massa nas partículas, K_1 , e a eficiência de adesão, η , em função da vazão de alimentação da suspensão de revestimento e da relação Q/Q_{jm} (Figura 4.11) e, em função da relação entre a vazão de alimentação da suspensão de revestimento pela vazão do gás de jorro, W_s/W_g , e da relação Q/Q_{jm} (Figura 4.12), dados obtidos para a configuração convencional (LC). Confirmando resultados anteriores (OLIVEIRA, FREIRE e COURRY, 1997), observa-se que K_1 e η apresentam tendência de crescimento com a vazão de alimentação da composição de revestimento e com a relação W_s/W_g . No caso da alimentação de suspensões, o material atinge a superfície dos comprimidos dispersas no líquido atomizado, ligando-se à superfície, portanto, através de pontes líquidas. A formação de ligações mais efetivas acontecem durante a secagem do líquido dentro do equipamento de revestimento, formando assim as pontes sólidas (PAVARINI, 1987). Maiores vazões de alimentação da composição de revestimento causam um incremento na umidade no interior do equipamento, assim como na umidade com que o material atomizado atinge a superfície dos comprimidos, aumentando as forças de adesão partícula-revestimento. Existe porém, uma faixa ideal de valores da relação W_s/W_g , acima da qual o processo se torna instável pela excessiva umidade no interior do leito, aumentando a tendência de aglomeração das partículas no leito.

Nas Figuras 4.11 (b) e 4.12 (b), também pode ser observado que, para a configuração convencional, altos valores da relação Q/Q_{jm} provocam efeito desfavorável sobre a eficiência de adesão, existindo, porém, uma região de ótimo para esse parâmetro (entre 1,5 e 1,6). Este comportamento provavelmente deve-se ao maior atrito entre as partículas e, também, à menor umidade do material atomizado ao chocar-se com a superfície dos comprimidos, acarretando, portanto, uma redução da eficiência de adesão. Entretanto, para as configurações com tubo central, o parâmetro Q/Q_{jm} não causou influência significativa sobre os resultados

experimentais de K_1 e η para todas as razões d_T/d_i investigadas, como pode ser observado nas Figuras 4.13 (a) e 4.13 (b).

Figura 4.11 - Superfície de resposta relacionando a taxa de aumento de massa nas partículas, K_1 , e eficiência de adesão, η , em função da vazão de alimentação da suspensão de revestimento, W_s , e da relação Q/Q_{jm} , Figuras (a) e (b), respectivamente (LC; $W_{at} = 15$ L/min; $\gamma = 60^\circ$ e $M_0 = 1,0$ kg).

Figura 4.12 - Superfície de resposta relacionando a taxa de aumento de massa nas partículas, K_1 , e eficiência de adesão, η , em função da vazão de alimentação da suspensão de revestimento, W_s , e da relação Q/Q_{jm} , Figuras (a) e (b), respectivamente (LC; $W_{at} = 15$ L/min; $\gamma = 60^\circ$ e $M_0 = 1,0$ kg).

Figura 4.13 - Superfície de resposta relacionando a taxa de aumento de massa nas partículas, K_1 , e eficiência de adesão, η , em função da razão entre o diâmetro do tubo central pelo diâmetro do orifício de entrada do gás, d_T/d_i , e da relação Q/Q_{jm} , Figuras (a) e (b), respectivamente ($W_s = 7,0$ mL/min; $W_{at} = 15$ L/min; $\gamma = 60^\circ$ e $M_0 = 1,0$ kg).

Figura 4.14 - Superfície de resposta relacionando a taxa de aumento de massa nas partículas, K_1 , e eficiência de adesão, η , em função da vazão de alimentação da suspensão de revestimento, W_s , e da vazão de alimentação do ar de atomização, W_{at} , Figuras (a) e (b), respectivamente ($Q/Q_{jm} = 1,3$; $d_T/d_i = 1,0$; $\gamma = 60^\circ$ e $M_0 = 1,0$ kg).

Uma possível explicação para a influência que a variável d_T/d_i exerce no revestimento reside no fato de que um menor diâmetro do tubo “draft” faz com que os comprimidos jorrem com uma maior velocidade, passando então pela região de atomização mais vezes. Como outra alternativa, pode-se mencionar que uma redução no diâmetro do tubo, provavelmente, faz com que a concentração de comprimidos nas proximidades da entrada do tubo “draft” (zona de atomização) aumente, fazendo com que uma maior quantidade da suspensão de revestimento atinja a superfície dos comprimidos, proporcionando um aumento em K_1 e em η . O efeito desfavorável da redução na relação d_T/d_i é a maior ocorrência de defeitos no revestimento (quebras e/ou desgaste de comprimidos), causado excessiva velocidade dos comprimidos na região central, principalmente na configuração com d_T/d_i igual a 1,0.

Seguindo esse raciocínio, poder-se-ia imaginar que, na configuração com tubo central, um aumento em W_{at} , causaria como consequência um maior atrito entre as partículas presentes na região de atomização (entrada do tubo central), podendo proporcionar maior desgaste na película de recobrimento, além de produzir gotas atomizadas com dimensões menores e com maior velocidade. Só esses dois fatores já poderiam facilitar o arraste das partículas com o gás de jorro. Isso poderia explicar a redução de η com o aumento desse parâmetro, como pode ser visualizado na Figura 4.14 (b). Entretanto, para a configuração convencional, K_1 e η apresentaram uma pequena tendência de crescimento com o incremento de W_{at} , na faixa de valores estudadas.

De forma a se investigar a influência do ângulo incluso na base cônica na taxa de aumento de massa nas partículas, K_1 , e na eficiência de adesão, η , realizou-se operações de revestimento no leito convencional, utilizando-se uma carga de 0,5 kg. As Figuras 4.15 (a) e (b) apresentam os resultados obtidos. Esses resultados mostram que a redução no ângulo

incluso da base cônica produziu um incremento nos valores experimentais de K_1 e η , o que pode estar relacionado com a concentração das partículas na região de atomização, facilitando assim a interceptação direta das gotas atomizadas da composição de revestimento.

Figura 4.15 - Taxa de aumento de massa nas partículas, K_1 , e eficiência de adesão, η , em função do ângulo incluído da base cônica, γ , tendo a vazão de alimentação da suspensão de revestimento, W_s , como parâmetro, Figuras (a) e (b), respectivamente

(LC, $Q/Q_{jm}=1,6$, $W_{at} = 15$ L/min, e $M_0 = 0,5$ kg).

As diferenças observadas entre os resultados obtidos para as configurações de leitos de jorro investigadas devem-se, principalmente, à diferentes padrões de circulação de sólidos no leito, distribuições de velocidade das partículas e de porosidade, distribuições de velocidade e de temperatura do gás no interior do equipamento. Associado a isso, tem-se o complicador do crescimento das partículas, o que faz com que esse processo tenha uma natureza dinâmica. Também deve ser considerado, as propriedades físicas das diferentes composições de revestimento que podem ser empregadas em uma aplicação tecnológica do processo (propriedades reológicas, resistência térmica, compatibilidade com o núcleo ou com os

princípios ativos que se deseja revestir, entre outros). Essas dificuldades, fazem com que, o domínio teórico desse processo ainda se encontre muito incipiente, o que torna deveras importante o desenvolvimento de estudos e metodologias experimentais para a análise dessa importante operação industrial.

Os resultados experimentais de eficiência de adesão obtidos neste trabalho foram comparados com estimativas advindas das correlações propostas por KUCHARSKI e KMIEC (1989), e por OLIVEIRA, FREIRE e COURY (1997), Equações 4.13 e 4.14, respectivamente.

$$\frac{\eta}{\eta_{in}} = 0,3253 \cdot \text{Rep}^{1,0887} \cdot \left(\frac{H_0}{d_p}\right)^{-0,0646} \cdot \left(\frac{W_s^*}{W_g}\right)^{0,0393} \cdot (1 - C_s)^{1,0074} \cdot \phi^{-5,5280} \quad (4.13)$$

$$\eta = 6,050 \cdot \left(\frac{Q}{Q_{jm}}\right) - 1,944 \cdot \left(\frac{Q}{Q_{jm}}\right)^2 + 174156 \cdot \left(\frac{W_s^*}{W_g}\right) - 17977,0 \cdot \left(\frac{W_s^*}{W_g}\right)^2 - 4,204 \quad (4.14)$$

A eficiência de fixação inercial das gotas atomizadas da composição de revestimento, η_{in} , incluída na Equação 4.13, pode ser estimada pela equação:

$$\eta_{in} = \frac{\text{Stk}^2}{(\text{Stk} + 0,25)^{1,012}} \quad (4.15)$$

$$\text{Stk} = \frac{d_{pg}^2 \cdot \rho_s \cdot U_{g,c(h=0,002m)}}{36 \cdot \mu_g \cdot d_p} \quad (4.16)$$

O diâmetro médio de Sauter das gotas atomizadas, d_{pg} , foi estimado pela correlação de NUKIYAMA e TANASAWA (1939), e a velocidade do gás na região central do leito de

torção, $U_{g,c(h=0,002\text{ m})}$, foi determinada pela equação proposta por KMIEC (1980), apresentada a seguir:

$$\frac{U_{g,c(h=0,002\text{ m})}}{U_t} = M_{\text{exp}}[N \cdot 0,002 / H_0] \quad (4.17)$$

onde:

$$M = -9,032 \cdot (d_o / d_{cc}) + 4,258 \quad (4.18)$$

$$N = -3,578 \cdot (d_o / d_{cc}) - 1,475 \quad (4.19)$$

A Figura 4.16 apresenta os resultados dessa comparação. Estimativas irrealísticas da eficiência de adesão foram obtidas pela correlação apresentada por KUCHARSKI e KMIEC (1989), indicando ser esta equação limitada às condições operacionais utilizadas pelo autor. Por outro lado, as estimativas obtidas pela correlação 4.14 apresentaram boa concordância com os resultados experimentais, sendo o desvio médio inferior a 12,8 % e desvio padrão menor que 9,7%. Isto evidencia sua viabilidade para a estimativa dos dados experimentais de η , obtidos nesse trabalho, apesar da mesma ter sido obtida em um sistema com características geométricas “*aparentemente* diferentes”. O termo “aparentemente” foi grifado devido ao fato das características geométricas do sistema utilizado por OLIVEIRA, FREIRE e COURRY, (1997) e nesse estudo possuírem similaridades, como pode ser observada na Tabela 4.6.

Observando-se essa tabela podemos notar que ambos os sistemas possuem uma grande similaridade entre si.

Figura 4.16 – Comparação entre os valores experimentais e calculados da eficiência de adesão (Símbolos sólidos = leito convencional; Símbolos abertos = leito com tubo central).

Tabela 4.6 - Comparação das similaridades geométricas entre o sistema usado por OLIVEIRA, FREIRE e COURY (1997) e no trabalho atual.

Sistema 1 - OLIVEIRA et al. (1997)	Sistema 2 – Trabalho atual
$d_c = 150 \text{ mm}$	$d_c = 200 \text{ mm}$
$\gamma = 60^\circ$	$\gamma = 40 \text{ e } 60^\circ$
$H_0 = 11 \text{ cm}$	$H_0 = 10 \text{ cm}$
$d_i/d_c = 0,26$	$d_i/d_c = 0,26$
$d_i/d_p \cong 10$	$d_i/d_p = 7,32$
$d_c/d_p \cong 38,5$	$d_c/d_p \cong 28,1$
$d_p = 3,9 \text{ mm}$	$d_p = 7,11 \text{ mm}$
$\rho_p = 1,39 \text{ g/cm}^3$	$\rho_p = 1,23 \text{ g/cm}^3$
$\phi = 0,92$	$\phi = 0,90$

O segundo ponto a ser considerado refere-se ao domínio das variáveis envolvidas. O domínio das variáveis investigadas, nesse trabalho foram os seguintes: $C_s = 0,697$ g.sólidos/g.suspensão; $1,1 \leq Q/Q_{jm} \leq 1,74$; $T_{ge} = 65$ °C; $2,32 \cdot 10^{-3} \leq W_s^* / W_g^* \leq 5,36 \cdot 10^{-3}$. Analisando-se o domínio das variáveis observa-se que estão relativamente próximas ou compreendidas nas condições usadas por OLIVEIRA, FREIRE e COURY (1997): $C_s = 0,697$ g.sólidos/g.suspensão; $1,5 \leq Q/Q_{jm} \leq 1,7$; 67 °C $\leq T_{ge} \leq 83$ °C; $2,63 \cdot 10^{-3} \leq W_s^* / W_g^* \leq 4,71 \cdot 10^{-3}$.

Dessa forma, não é de se estranhar a boa concordância entre os dados experimentais e estimados pela correlação 4.14. Deve-se salientar no entanto que a correlação 4.14 não leva em consideração parâmetros como por exemplo W_{at} e a razão d_T/d_i , que também mostraram exercer influência sobre a eficiência de adesão.

4.3 Cinética de crescimento.

Para se avaliar a cinética de crescimento dos comprimidos durante a operação, primeiramente se fez uma comparação entre três metodologias disponíveis, a técnica fotográfica com posterior análise das imagens, a medição com micrômetro e a pesagem. O diâmetro médio das partículas em vários estágios de revestimento foi determinado por estas técnicas. Com os dados obtidos construiu-se as Figuras 4.17 (a) e (b), que apresentam uma comparação dos valores absolutos e relativos do diâmetro das partículas em função do tempo de revestimento, determinados através da técnica fotográfica com posterior análise das imagens, por medição por micrômetro e também por pesagem.

Figura 4.17 – Comparação dos valores absolutos e relativos do diâmetro das partículas em função do tempo de revestimento, obtidos através da técnica fotográfica com posterior análise das imagens, por medição por micrômetro e também por pesagem, figuras (a) e (b), respectivamente (LC , $W_s=5,0$ mL/min; $M_0=1,0$ kg; $\gamma=60^\circ$; $W_{at}=20$ L/min; $Q/Q_{jm}=1,5$).

Comparando-se os valores do diâmetro das partículas em função do tempo, observa-se os três métodos produzem resultados praticamente coincidentes, sendo que os menores valores foram obtidos pela técnica de medição direta com micrômetro. A diferença entre os valores obtidos por medição com micrômetro e pela técnica da pesagem, foram, respectivamente, inferiores a 3 % e 0,5 % em relação à técnica de análise de imagens (veja Figura 4.17 a). Entretanto, ao se comparar os valores do diâmetro das partículas relativo ao diâmetro inicial, vê-se que os resultados obtidos pela técnica de análise de imagens e pela técnica de pesagem são coincidentes, enquanto que os dados determinados pela medida com micrômetro foram em média 0,5 % inferiores. Vale a pena salientar, no entanto, que os valores de densidade da película de revestimento, utilizados na estimativa da variação do diâmetro médio dos comprimidos pela técnica da pesagem, foram obtidos por análise de

imagens. Esses resultados evidenciam que os métodos de análise utilizados produzem resultados praticamente coincidentes. Embora a técnica da pesagem seja uma técnica mais simples e direta, ela possui o inconveniente de necessitar do conhecimento prévio da densidade dos comprimidos e da película de revestimento (a princípio, um parâmetro desconhecido), além de não possibilitar a determinação da variação da forma das partículas durante a operação. A técnica de análise de imagens, provavelmente, deve produzir menor erro experimental, desde que se utilize um ótimo programa para a análise das imagens obtidas. A técnica da medida com micrômetro está mais sujeita a erros pois fica totalmente dependente da forma com que o experimentador imobiliza as partículas para a realização da medida. Assim, decidiu-se por utilizar o método da pesagem para a avaliação da cinética de crescimento.

A próxima etapa realizada, foi a comparação dos valores experimentais do diâmetro das partículas relativo ao diâmetro inicial, obtidos pela técnica da pesagem (Equação 2.6), com os valores estimados pelo modelo de crescimento apresentado em OLIVEIRA, FREIRE e COURY (1997), apresentado a seguir:

$$\frac{\bar{d}_p}{\bar{d}_{p,0}} = (1 + K_2 \cdot \theta)^{1/3} \quad (4.20)$$

onde, $K_2 = \rho_p / \rho_{rev} \cdot \frac{\eta \cdot W_s \cdot C_s \cdot \theta}{n_0 \cdot m_{p0}}$. Para a estimativa de η , usou-se a Equação 4.14, sendo os

valores de densidade da película de revestimento e das partículas determinadas em alguns ensaios experimentais pela técnica da análise de imagens, sendo obtidos os valores de 1,28 g/cm³ e 1,23 g/cm³, respectivamente. A Figura 4.18, apresenta os resultados dessa comparação. Dessa figura pode-se ver a ótima concordância entre os valores experimentais e

calculados do diâmetro da partícula relativo ao diâmetro inicial, sendo o desvio médio inferior a 0,8 %, e o máximo não excedendo 3 % para todos os experimentos realizados, o que torna evidente a aplicabilidade da Equação 4.20 na previsão do crescimento do diâmetro dos comprimidos durante a operação de revestimento, desde que se tenha uma estimativa do valor da densidade da película de revestimento.

Figura 4.18 – Comparação entre os valores relativos dos diâmetros obtidos experimentalmente e estimados pelo modelo de crescimento empregado.

4.4 Fator de forma e uniformidade de distribuição de massa nos comprimidos.

A uniformidade de deposição de massa sobre a superfície dos comprimidos foi avaliada através da variação do fator de forma dos comprimidos durante a operação (Equação 3.3) e, pela determinação do parâmetro R, definido pela seguinte equação:

$$R = \frac{d_{1,f} - d_{1,0}}{d_{2,f} - d_{2,0}} = \frac{\text{altura final} - \text{altura inicial}}{\text{diâmetro final} - \text{diâmetro inicial}} \quad (4.21)$$

Inicialmente o fator de forma foi determinado pela técnica de análise de imagens e pela medida com micrômetro, para diversas condições experimentais. Os resultados foram comparados, visando validação da metodologia experimental. As Figuras 4.19 (a) e (b), mostram resultados típicos obtidos. Resultados do fator de forma e do parâmetro de uniformidade, R , determinados por análise de imagens para outras condições operacionais estão apresentadas na Tabela 4.7. Nessa tabela pode-se ver que a esfericidade dos comprimidos e o parâmetro R , tendem a aumentar durante a operação, o que indica que a deposição sobre a superfície dos comprimidos não é uniforme, sendo que as extremidades dos comprimidos recebem menor quantidade de material de revestimento. Esta informação deve ser considerada no desenvolvimento de aplicações especiais, como por exemplo, revestimento entérico ou de liberação sustentada, que são extremamente dependentes da espessura da camada de revestimento.

Figura 4.19 – Comparação dos valores absolutos e relativos do fator de forma dos comprimidos em função do tempo de revestimento, obtidos através da técnica fotográfica com posterior análise das imagens e por medição por micrômetro, figuras (a) e (b), respectivamente (LC, $W_s=5,0$ mL/min; $M_0=1,0$ kg; $\gamma=60^\circ$; $W_{at}=20$ L/min; $Q/Q_{jm}=1,5$).

Tabela 4.7 – Esfericidade dos comprimidos, ϕ , e parâmetro uniformidade, R, em função do tempo de processo para várias condições experimentais ($M_0 = 500$ g; $d_T/d_i = 1,2$).

Condição N ^o	W _s (mL/min)	W _{at} (L/min)	γ (graus)	Q/Q _{im} (-)	θ (min)	ϕ (-)	R (-)
1 [*]	5	20	60	1,5	0	0,903	1,00
					50	0,910	1,28
2 [*]	5	20	60	1,3	0	0,902	1,00
					60	0,914	1,62
3	2	15	60	1,4	0	0,907	1,00
					45	0,917	2,13
4	2	15	60	1,6	0	0,897	1,00
					60	0,904	1,46
5	6	15	60	1,4	0	0,897	1,00
					45	0,911	1,50
6	6	15	60	1,6	0	0,896	1,00
					45	0,912	1,31
7 ⁺	2	15	60	1,6	0	0,892	1,00
					45	0,904	2,02
8	2	15	40	1,4	0	0,899	1,00
					60	0,908	1,44
9	2	15	40	1,6	0	0,896	1,00
					60	0,904	1,41
10	6	15	40	1,4	0	0,898	1,00
					30	0,907	1,40
11	6	15	40	1,6	0	0,906	1,00
					30	0,908	-
12 ⁺	2	15	40	1,4	0	0,906	1,00
					30	0,910	0,94

* $M_0 = 1000$ g

+ $T_{ge} = 80$ °C

- Distribuição de massa nos comprimidos durante a operação.

Para diversos experimentos monitorou-se a distribuição de massa nos comprimidos ao longo da operação. As Figuras 4.20 a 4.22 apresentam curvas de crescimento das partículas, juntamente com histogramas típicos de distribuição de massa nos comprimidos em função da massa inicial dos comprimidos, para diversos intervalos de revestimento. Esses gráficos mostram que a massa dos comprimidos se distribuem em um pequeno intervalo. Também pode-se observar que a forma da curva de distribuição de massa nos comprimidos tende a se manter durante a operação. Esse resultado, de certa forma era esperado, visto que comprimidos farmacêuticos, por exigências legais, devem possuir pequeno intervalo de variação de massa, o que certamente faz com que o padrão de circulação de sólidos no interior do equipamento seja aproximadamente uniforme, possibilitando a cada partícula receber uma quantidade similar de revestimento, o que provavelmente levará à manutenção de sua distribuição original. Isso é um indicativo da viabilidade desse processo para a realização de operações de revestimento na indústria farmacêutica, onde são rigorosas as exigências de qualidade do produto.

Figura 4.20 - Distribuição de massa durante a operação parametrizado na vazão do ar de atomização (LC; $W_s = 6,0 \text{ mL/min}$; $Q/Q_{im} = 1,4$, $\gamma = 60^\circ$).

Figura 4.21 - Distribuição de massa durante a operação parametrizado na razão Q/Q_{jm} (LC, $W_s = 6,0 \text{ mL/min}$; $W_{at} = 17,5 \text{ L/min}$, $\gamma = 60^\circ$).

Figura 4.22 - Distribuição de massa durante a operação para o equipamento convencional e com tubo "draft" ($W_s = 5,0$ mL/min; $W_{at} = 15$ L/min; $\gamma = 60^\circ$; $Q/Q_{im} = 1,3$).

4.5 Aplicação Tecnológica do Processo - Desenvolvimento e Avaliação de Revestimento Entérico em Comprimidos pelo Processo Leito de Jorro.

Essa etapa do trabalho foi desenvolvida com o objetivo de investigar a viabilidade do processo leito de jorro para a aplicação de revestimento entérico em comprimidos, empregando-se uma composição de revestimento à base de Eudragit® L30D-55, um polímero gastro-resistente (vide seção 3.1). Esse tipo de revestimento permite a liberação de um princípio ativo somente em pH básico. Para a avaliação do desempenho do equipamento durante a operação, o coeficiente de adesão, η , e a taxa de aumento de massa das partículas, K_1 , foram determinados em função da razão entre o diâmetro do tubo central pelo diâmetro do orifício de entrada do gás, d_T/d_0 , do ângulo da base cônica, γ , e da vazão de alimentação da composição de revestimento, W_s . A qualidade do produto foi determinada através da avaliação da resistência do revestimento em função do tempo de processo e pela análise da estrutura da camada de revestimento. Testes de desintegração foram realizados para se verificar as propriedades gastro-resistentes do revestimento obtido. As condições experimentais utilizadas neste estudo foram apresentadas na Tabela 3.3.

A Figura 4.23 apresenta um gráfico típico de aumento de massa dos comprimidos em função do tempo de processo (ângulos de 40° e de 60°, $d_T/d_0 = 1,2$ e $W_s = 11,0$ ml/min). A partir desse gráfico pode-se observar que a massa das partículas tende a aumentar linearmente com o tempo de processo, resultados similares aos obtidos com composições à base de açúcar. Também constatou-se que a massa dos comprimidos revestidos no leito com ângulo de 60° possui menor taxa de crescimento que no equipamento com ângulo de 40°.

Figura 4.23 - Aumento de massa dos comprimidos em função do tempo de processo.

A partir dos dados experimentais de aumento de massa das partículas obtidos para todos os experimentos realizados pode-se determinar os valores experimentais da taxa de aumento de massa das partículas, K_1 , e da eficiência de adesão, η , utilizando-se para tanto as Equações 3.5 e 3.6. A partir dos resultados obtidos foram construídas as Figuras 4.24 e 4.25, que apresentam, respectivamente, K_1 e η em função da vazão de alimentação da suspensão de revestimento tendo o ângulo da base cônica e a razão entre o diâmetro do tubo central e o diâmetro do orifício de entrada do gás como parâmetros.

Figura 4.24 - Taxa de aumento de massa, K_1 , em função de W_s parametrizado em γ e d_T/d_0

(símbolos fechados: $d_T/d_0 = 1,0$; símbolos abertos: $d_T/d_0 = 1,2$).

Figura 4.25 – Eficiência de adesão, η , em função de W_s parametrizado em γ e d_T/d_0

(símbolos fechados: $d_T/d_0 = 1,0$; símbolos abertos: $d_T/d_0 = 1,2$).

A partir da Figura 4.23, observa-se que K_1 tende a decrescer com o incremento do ângulo da base cônica para os experimentos com razão $d_T/d_0 = 1,2$. Um comportamento mais complexo foi observado para os experimentos realizados com razão d_T/d_0 igual 1,0, sendo que K_1 tende a aumentar proporcionalmente com γ , exceto para a vazão 11 mL/min, onde um comportamento inverso foi observado. Também pode-se ver que os maiores valores de K_1 foram obtidos com o tubo “draft” com razão d_T/d_0 igual a 1,2 sendo este, portanto, mais eficiente. Nota-se ainda que K_1 tende a aumentar com a vazão de alimentação da composição de revestimento, exceto para a vazão de 13,0 ml/min. Entretanto, nessa vazão observou-se que grande parte do material de revestimento aderiu sobre as paredes do tubo central e do próprio equipamento, indicando que já se ter atingido a vazão máxima de alimentação da composição de revestimento ao leito.

Analisando-se a Figura 4.25 pode-se ver que os maiores valores de η tendem a ser obtidos com a condição $\gamma = 40^\circ$ e $d_T/d_o = 1,2$. Vê-se ainda que, para vazões acima de 11,0 ml/min, os valores de η apresentaram uma redução com o incremento da vazão de alimentação da composição de revestimento.

- Ensaio de desintegração

Inicialmente os comprimidos foram colocados em um meio contendo HCl 0,1 M mantido a 37 °C e acionou-se o aparelho de desintegração, deixando por 60 minutos. Observou-se que após cinco minutos, o comprimido correspondente ao tempo zero já havia se desintegrado totalmente. Após 30 minutos em meio ácido, o comprimido correspondente a um tempo de revestimento de 20 minutos apresentava-se com um aspecto bem entumecido, iniciando sua desintegração após 40 minutos de ensaio. A seguir, os comprimidos foram imersos no outro líquido com pH 6,8, à temperatura de 37 °C. Notou-se após 40 minutos que todos os comprimidos já haviam se desintegrado completamente. Os resultados dos ensaios de desintegração confirmaram a eficiência do processo e mostram que a desintegração é dependente da massa de revestimento aplicada. A Figura 4.25 mostra o tempo total de desintegração em função da massa de revestimento aderida por área superficial do comprimido não revestido, m_r/A_c , justificando a eficiência do método e possibilitando concluir-se que o efeito gastro-resistente é diretamente dependente da espessura do revestimento obtido. Testes com comprimidos sem revestimento mostraram que o tempo normal de desintegração, θ_d normal é cerca de 12 minutos, em solução ácida.

Figura 4.26 - Tempo total de desintegração em função da massa de revestimento aderida por área superficial do comprimido revestido, m_r/A_c .

Uma equação relacionando o tempo de desintegração em função da relação entre a massa de revestimento aderida por unidade de área do comprimido foi obtida por regressão não linear. A seguinte equação, que apresentou um coeficiente de correlação acima de 0,98, foi obtida:

$$\theta_d = 12,5 + 45,85 \cdot (m_r / A_c)^{0,216} \quad (4.22)$$

Na Figura 4.25 pode-se ver a ótima concordância entre a Equação 4.22 e os dados experimentais, indicando sua utilidade para o projeto de operações de revestimento entérico nestas formas farmacêuticas. A Equação 4.22 mostra que o efeito gastro-resistente foi obtido com uma razão m_r/A_c em torno de 2,0 mg/cm², ligeiramente inferior ao previsto por literaturas especializadas.

- Resistência do revestimento.

A Figura 4.27 apresenta um resultado típico de um ensaio de tensão x deformação. A velocidade de compressão utilizada foi de 0,5 mm por minuto e os ensaios foram realizados em quatruplicata. Considerou-se como sendo o ponto de fratura da película de revestimento o ponto onde ocorre a primeira deflexão no gráfico. Com os resultados obtidos foi possível construir as Figuras 4.28 (a) e (b) que mostram a força de fratura, F_r , e a extensão (deformação) máxima de compressão, $\delta_{c,m\acute{a}x}$, em função do aumento relativo de massa, tendo a vazão de alimentação da suspensão de revestimento como parâmetro. Os gráficos apresentados evidenciam que a força de fratura e a máxima extensão de compressão é proporcional ao aumento relativo de massa das partículas e, conseqüentemente de sua espessura. Pode ocorrer que uma película mais espessa do material polimérico possa exercer um efeito elástico, permitindo uma distribuição das forças aplicadas ao longo da superfície dos comprimidos, levando à um aumento na força necessária para causar a fratura da amostra. Acredita-se também que o polímero possa funcionar como um agente adesivo unindo as partículas formadoras do comprimido e portanto retardando a fragmentação, repercutindo no aumento da força necessária para fraturá-lo. A partir das Figuras 4.28 (a) e (b), pode-se observar que a vazão de alimentação da composição de revestimento mostrou exercer pouca influência sobre F_r e sobre $\delta_{c,m\acute{a}x}$.

- Estrutura do revestimento.

De forma a se avaliar a qualidade da estrutura da camada de revestimento formada foram obtidas micrografias em microscópio eletrônico de varredura. O procedimento de preparação das amostras encontra-se descrito no capítulo 3. As Figuras 4.29 e 4.30 apresentam micrografias típicas da camada superficial do revestimento em função do tempo de processo, com ampliação de 10 e 100 vezes, respectivamente.

Figura 4.27 – Força aplicada, F_c , em função da deformação da película de revestimento, δ_c

($\theta = 120$ min; $\gamma = 60^\circ$; $d_T/d_0 = 1,0$; $W_s=11,0$ ml/min).

Figura 4.28 – Resultados típico da força de fratura e máxima extensão de compressão em função do aumento relativo de massa, tendo a vazão de alimentação da suspensão de revestimento como parâmetro, Figuras (a) e (b), respectivamente ($\gamma = 40^\circ$; $d_T/d_0 = 1,2$).

Das figuras 4.29 e 4.30 (a) a (c), pode-se observar uma das vantagens do revestimento que é disfarçar pequenas fraturas e defeitos existentes nos comprimidos, que são nítidos nas Figuras 4.29 (a) e 4.30 (a), que não possui o revestimento entérico, e que desaparecem à medida que o tempo de revestimento se prolonga, como no caso das figuras 4.29 (b) e 4.30 (b), obtidas para um tempo de 60 minutos, e figuras 4.29 (c) e 4.30 (c), obtidas para o tempo de 100 minutos de revestimento.

Micrografias típicas da superfície do revestimento e da seção transversal da película de revestimento, com ampliações de 500 e 2000 vezes, são apresentadas nas Figuras 4.31 (a) e (b), respectivamente. Na Figura 4.31 (a) observa-se que o revestimento cobre toda a superfície dos comprimidos, possuindo, porém, uma aparência irregular. Na Figura 4.31 (b) nota-se que o revestimento forma uma estrutura compacta e pouco porosa, sendo um fator positivo ao desenvolvimento de revestimento gastro-resistente onde a película deve proteger o princípio

ativo do meio ácido estomacal. Em algumas situações observou-se uma estrutura irregular e com presença de poros, sendo essa uma característica não desejável. Em diversas amostras foram observadas uma fratura entre o revestimento e o núcleo o que pode ser uma consequência de condições operacionais e/ou de danos causados durante o polimento da amostra.

(c) $\theta = 100 \text{ min}$

(b) $\theta = 60 \text{ min}$

(a) $\theta = 0 \text{ minutos}$

Figura 4.29 - Efeito do revestimento na eliminação dos defeitos dos comprimidos.

(c) $\theta = 100 \text{ min}$

(b) $\theta = 60 \text{ min}$

(a) $\theta = 0 \text{ minutos}$

Figura 4.30 - Micrografias típicas da camada superficial do revestimento, de comprimidos não fraturados, com ampliações de 100 vezes e vários tempos de revestimento ($W_s = 8 \text{ mL/min}$; $d_T/d_i = 1,2$; $\gamma = 60^\circ$).

Figura 4.31 - Micrografias típicas da superfície e da seção transversal da camada do revestimento, com ampliações de 500 e 2000 vezes, figuras (a) e (b), respectivamente.

CAPÍTULO 5

CONCLUSÕES

Para facilitar a compreensão desse estudo, as conclusões serão apresentadas em etapas, seguindo a ordem de desenvolvimento do trabalho.

5.1 Resultados fluidodinâmicos.

A partir dos resultados obtidos no estudo da fluidodinâmica do processo, podem ser obtidas as seguintes conclusões:

- a velocidade de mínimo jorro, U_{jm} , apresentou uma tendência de diminuição com o incremento da vazão de atomização introduzida ao sistema, W_{at} ;
- os valores da velocidade de mínimo jorro, U_{jm} , obtidos para os experimentos realizados sem o tubo central instalado foram significativamente maiores para o equipamento com ângulo incluso na base cônica de 60° . O mesmo comportamento foi observado para o leito com ângulo de 40° , exceto para a relação d_T/d_i de 1,4, que apresentou valores um pouco superiores;
- a queda de pressão de jorro estável ΔP_{je} , apresentou uma tendência de queda com o aumento de W_{at} ;

- a vazão do ar de atomização, W_{at} , introduzida no leito de jorro, não apresentou influência significativa nos valores da queda de pressão máxima no leito, ΔP_m , e na queda de pressão de jorro estável, ΔP_{je} ;
- para o equipamento com ângulo incluído na base cônica de 40° , apresentou uma tendência de redução nos resultados experimentais da queda de pressão de jorro estável, ΔP_{je} , função da relação entre o diâmetro do tubo central pelo diâmetro do orifício de entrada do gás, d_T/d_i ;
- os resultados experimentais da velocidade de mínimo jorro, U_{jm} , e da queda de pressão máxima no leito, ΔP_m , foram obtidas por correlações apresentadas por OLAZAR e colaboradores, em 1992 e 1993, respectivamente. Entretanto, vale a pena frisar, essas correlações não levam em consideração a presença do tubo draft e da introdução do ar de atomização no leito, que mostraram exercer certa influência sobre os parâmetros fluidodinâmicos do leito;
- constatou-se que o aumento de massa das partículas produz uma significativa e contínua elevação nos valores experimentais da velocidade de mínimo jorro, U_{jm} , durante a operação de revestimento, o que pode ocasionar o colapso do leito após um curto tempo de operação, caso uma quantidade adicional de gás de jorro não seja fornecida ao sistema. Resultados similares foram obtidos para os resultados experimentais da queda de pressão máxima, ΔP_m , e para a queda de pressão de jorro estável, ΔP_{je} ;

- os valores experimentais da variação da velocidade de jorro mínimo, U_{jm} , em função do aumento de massa das partículas, m_p/m_{p0} , e da introdução de ar de atomização ao sistema, W_{at} , podem ser estimados pela seguinte correlação:

$$U_{jm}(\theta) = 0,126 \cdot \frac{\mu_g}{d_{p0} \cdot \rho_g} \cdot Ar^{0,5} \cdot \left(\frac{d_b}{d_{ii}}\right)^{1,68} \cdot [\tan(\gamma/2)]^{-0,57} \cdot \frac{1,019}{(1 + 0,0044 \cdot W_{at})^{0,635}} \cdot \left(1 + \frac{\eta \cdot W_s^* \cdot C_s \cdot \theta}{M_0}\right)^{1,588} \quad (4.12)$$

- os resultados experimentais da distribuição de gás entre as regiões do leito de comprimidos foram similares aos encontrados na literatura;

- maiores valores da velocidade do gás na região de jorro são obtidas na configuração com tubo central. Isso certamente faz com que seja possível a operação estável dessa configuração durante um maior tempo de processamento (maior crescimento das partículas), em relação à configuração convencional.

5.2 Resultados dos ensaios de revestimento – Operações à base de açúcar.

- em todos os experimentos realizados, com e sem a presença de tubo central, constatou-se um aumento linear da massa dos comprimidos em função do tempo de revestimento;

- a configuração com tubo central possibilita um maior crescimento das partículas antes de ocorrer o colapso do leito;

- observou-se que a taxa de aumento de massa das partículas, K_1 , e a eficiência de adesão, η , apresentam tendência de crescimento com a vazão de alimentação da composição de revestimento, W_s , e com a relação W_s^* / W_g^* ;
- para a configuração convencional, altos valores da relação entre a vazão de ar introduzida no sistema pela vazão correspondente à condição de jorro mínimo, Q/Q_{jm} , provocam um efeito desfavorável sobre η , existindo porém uma região de ótimo para esse parâmetro (entre 1,5 e 1,6).
- para as configurações com tubo central, Q/Q_{jm} não causou influência significativa sobre os resultados experimentais de K_1 e η , para todas as relações d_T/d_i investigadas. No entanto, valores elevados de Q/Q_{jm} , aumentam a probabilidade da ocorrência de defeitos no revestimento, devido ao maior atrito e abrasão entre as partículas;
- em geral, nas configurações com tubo central, os maiores valores de K_1 e η foram obtidos no equipamento com tubo “draft” tendo relação d_T/d_i igual a 1,0. A desvantagem dessa configuração, é que a velocidade dos comprimidos na região central é muito elevada, sendo, portanto, desfavorável para a obtenção de um revestimento de qualidade;
- na configuração convencional, ao contrário das configurações com tubo central, observou-se uma pequena tendência de crescimento da taxa de aumento de massa, K_1 , e da eficiência de adesão, η , com o incremento da vazão de introdução de ar de atomização no leito, W_{at} .

- observou-se, para a configuração convencional, que a redução no ângulo incluído da base cônica produziu um incremento nos valores experimentais de K_1 e η ;
- os resultados experimentais da eficiência de adesão, η , apresentaram boa concordância com resultados apresentados na literatura;

5.3 Cinética de crescimento.

- os procedimentos usualmente utilizados para a avaliação da cinética de crescimento das partículas durante uma operação de revestimento, a saber, a técnica de medição com micrômetro, a análise de imagens e a pesagem, produzem resultados praticamente coincidentes. A técnica da pesagem é um método mais simples e direto, porém possui o inconveniente de necessitar do conhecimento prévio da densidade dos comprimidos e da película de revestimento, além de não possibilitar a determinação da variação da forma das partículas durante a operação. A técnica de análise de imagens, provavelmente, deve produzir menor erro experimental, desde que se tenha cuidado na obtenção das imagens e se utilize um ótimo sistema de análise. A medição com micrômetro está mais sujeita a erros pois fica totalmente dependente da forma com que o experimentador imobiliza as partículas para a realização da medida;
- conhecendo-se uma estimativa da densidade da película de revestimento formada, ρ_{rev} , a variação do diâmetro médio dos comprimidos durante a operação de revestimento pode ser determinada pelo seguinte modelo de crescimento:

$$\frac{d_p}{d_{p,0}} = (1 + K_2 \cdot \theta)^{1/3} \quad (4.20)$$

$$\text{onde, } K_2 = \rho_p / \rho_{\text{rev}} \cdot \frac{\eta \cdot W_s \cdot C_s \cdot \theta}{n_0 \cdot m_{p0}}.$$

5.4 Fator de forma e uniformidade de distribuição de massa nos comprimidos.

- a esfericidade dos comprimidos e o parâmetro R, tendem a aumentar durante a operação, o que indica que a deposição sobre a superfície dos comprimidos não é uniforme, sendo que as extremidades dos comprimidos recebem menor quantidade de material de revestimento. Esta informação deve ser considerada no desenvolvimento de aplicações especiais, como por exemplo revestimento entérico ou de liberação sustentada, que são extremamente dependentes da espessura da camada de revestimento;

- a massa dos comprimidos se distribuem em um pequeno intervalo, sendo que a forma da curva de distribuição tende a se manter durante a operação. Isso é um indicativo da viabilidade desse processo para a realização de operações de revestimento na indústria farmacêutica, onde são rigorosas as exigências de qualidade do produto;

5.5 Aplicação tecnológica do processo – Desenvolvimento e avaliação de revestimento entérico em comprimidos pelo processo leito de jorro.

- verificou-se um aumento linear da massa dos comprimidos ao longo do tempo de operação;

- K_1 tende a decrescer com o incremento do ângulo da base cônica para os experimentos com razão $d_T/d_0 = 1,2$;
- para os experimentos realizados com razão d_T/d_0 igual 1,0, K_1 tende a aumentar proporcionalmente com o γ , exceto para a vazão 11 mL/min, onde um comportamento inverso foi observado;
- para a configuração com ângulo incluso na base cônica de 40° , os maiores valores de K_1 foram obtidos com o tubo draft com relação d_T/d_0 igual a 1,2;
- em termos de taxa de aumento de massa, K_1 , e de eficiência de adesão, η , constatou-se que todas as configurações investigadas são eficientes. Entretanto, deve ser levado em consideração, a maior ocorrência de defeitos para o equipamento com tubo central possuindo relação d_T/d_0 igual a 1,0, devido à maior velocidade dos sólidos na região central do equipamento, o que aumenta consideravelmente o atrito e a abrasão dos comprimidos;
- os resultados dos ensaios de desintegração confirmaram a eficiência do processo e mostram que a desintegração é dependente da massa de revestimento aplicada;
- o tempo total de desintegração em função da massa de revestimento aderida por área superficial do comprimido não revestido, m_r/A_c , pode ser estimado pela seguinte equação:

$$\theta_d = 12,5 + 45,85 \cdot (m_r / A_c)^{0,216} \quad (4.22)$$

- os resultados evidenciaram que a força de fratura, F_r , e a extensão (deformação) máxima de compressão, $\delta_{c,máx}$, foram proporcionais ao aumento relativo de massa das partículas e, conseqüentemente de sua espessura;
- que a vazão de alimentação da composição de revestimento mostrou exercer pouca influência sobre F_r e sobre $\delta_{c,máx}$;
- os resultados das análises das micrografias obtidas em M.E.V., mostraram que o revestimento forma uma estrutura homogênea, compacta e pouco porosa, sendo um fator positivo ao desenvolvimento de revestimento gastro-resistente onde a película deve proteger o princípio ativo do meio ácido estomacal.

CAPÍTULO 6

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O tema “Revestimento de Partículas”, e em especial, de formas sólidas farmacêuticas, possui abrangências multidisciplinar, envolvendo diversos setores do conhecimento e, ainda hoje, tem se mantido como um desafio para os profissionais de pesquisa e desenvolvimento. Os elevados requisitos de qualidade necessários, exigem grande experiência à respeito do desenvolvimento de formulações e de processos. Assim sendo, para se obter o sucesso almejado no desenvolvimento de um processo de revestimento deve considerar, em igual nível de importância, todos os aspectos envolvidos. Associado a isso, a manutenção da estabilidade do produto durante um longo período e diversificadas condições de estocagem, é uma exigência primordial para garantia da eficácia necessária.

No sentido de se atingir o objetivo desejado, que é a obtenção de um produto de qualidade que conserve suas propriedades durante um longo período de estocagem, diversos fatores devem ser considerados previamente, durante e após a realização dessa operação.

O primeiro passo a ser dado, certamente consiste no desenvolvimento da composição de revestimento. Nessa etapa, deve ser analisada as propriedades de cada substância que se pretende utilizar, de forma a limitar a possibilidade da ocorrência de interações entre os componentes da formulação, entre os componentes e as substâncias constituintes do núcleo a ser revestido, entre outros. Existem diversas metodologias que podem ser empregadas para a

avaliação de propriedades físicas e de possíveis interações entre os componentes de formulações, como por exemplo a reologia, a calorimetria diferencial exploratória (DSC), a análise termogravimétrica (TGA), a espectroscopia de infravermelho (IR), a análise termomecânica, entre outras. Uma discussão aprofundada sobre o fenômeno de interação em filmes farmacêuticos e metodologias de determinação está apresentada em OKHAMAFE e YORK (1987).

A segunda etapa, não menos importante, é o estudo do processo. Antes de se iniciar o processo de revestimento, algumas propriedades do filme de revestimento devem ser determinados de forma a se definir condições operacionais, que levem a um produto de qualidade. A temperatura de transição vítrea, T_{glass} , e a temperatura mínima de formação do filme, T_{mf} , são parâmetros muito importantes. Valores elevados de T_{glass} , certamente levarão a um revestimento quebradiço, com propensão a apresentar trincas e rachaduras. De forma a se garantir um revestimento homogêneo, deve ser assegurado que a temperatura do leito de partículas seja mantida, no mínimo de 20 °C acima da T_{mf} . A adição de plastificantes na composição tem a capacidade de reduzir o valor da T_{mf} , assim como da T_{glass} . Entretanto, parte do plastificante pode se evaporar durante a operação de revestimento, produzindo um revestimento com características não desejadas. De uma forma geral, a vazão de ar necessária ao processo deve ser definida de acordo com o tipo de equipamento ou propriedades do núcleo. Assim, de forma a se ajustar as propriedades do leito pode utilizar a vazão da composição de revestimento e a temperatura do ar de processo. Entretanto, a otimização do processo somente é alcançada com a realização de estudos experimentais. Uma revisão sobre importantes parâmetros de processo e de formulação é apresentada em PETEREIT e WEISBROD (1999).

Em geral, após desenvolvido o produto, são necessários a realização de testes de estabilidade para certificação da eficácia do revestimento aplicado. Esses testes são em geral demorados e dispendiosos, e caso forneçam resultados negativos, podem fazer com que meses ou, até mesmo anos, de trabalho sejam perdidos. De uma forma geral, os parâmetros de formulação e de processo, terão uma influência significativa na estabilidade do revestimento. Um estudo sobre a influência de diferentes revestimentos aquosos sobre a estabilidade de "pellets" e comprimidos revestidos é apresentada por THOMA e BECHTOLD (1999).

A adesão do filme de revestimento ao núcleo, bem como a resistência do revestimento obtido, são fatores que também devem ser considerados. A adesão, é grandemente dependente das propriedades físicas do filme de revestimento. Em geral, superfícies rugosas e irregulares, são mais facilmente umedecidas pela solução ou dispersão de revestimento e, proporcionam maior área de contato. Muitos dos aditivos utilizados no preparo de composições de revestimento, entretanto, promovem uma redução na adesão do filme ao núcleo revestido. Uma discussão detalhada sobre os principais fatores que influem na adesividade de filmes de revestimento, bem como métodos de determiná-la experimentalmente, foi apresentada por FELTON e McGINITY, (1999).

Em relação ao processo leito de jorro, objeto desse estudo, as diferenças observadas entre os resultados obtidos para as configurações de equipamentos analisadas devem-se, principalmente, à diferentes padrões de circulação de sólidos no leito, distribuições de velocidade das partículas e de porosidade, distribuições de velocidade e de temperatura do gás no interior do equipamento. Associado a isso, tem-se o complicador do crescimento das partículas, o que faz com que esse processo tenha uma natureza dinâmica. Também deve ser considerado, as propriedades físicas das diferentes composições de revestimento que podem

ser empregadas em uma aplicação tecnológica do processo (propriedades reológicas, resistência térmica, compatibilidade com o núcleo ou com os princípios ativos que se deseja revestir, entre outros). Essas dificuldades, associada às apresentadas nos parágrafos precedentes, fazem com que, o domínio teórico desse processo ainda se encontre muito incipiente, o que torna deveras importante o desenvolvimento de estudos e metodologias experimentais para a análise dessa importante operação.

Assim, as principais contribuições dessa tese talvez esteja na apresentação de uma forma clara e objetiva de diversas metodologias que podem ser empregadas para a análise desse importante processo industrial. Representa o início de uma linha de pesquisa que certamente possui uma grande relevância tecnológica, tendo aplicações em diversos setores da indústria nacional que, no momento atual, possuem grande necessidade de inovações tecnológicas visando atingir um nível de competitividade para que possamos concorrer com igualdade de condições com os grandes conglomerados multinacionais. Somente assim poderemos um dia nos tornar realmente independentes tecnologicamente.

No entanto, deve-se ter em mente, que um estudo dessa magnitude não pode ser realizado individualmente, sendo necessário, a busca por interações com indústrias e/ou outros grupos de pesquisas nacionais ou externos, envolvidos com o tema, visando não somente ao intercâmbio de informações, mas somar forças em busca de alternativas que levem a um mais rápido avanço da tecnologia nacional.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AVIS, K.E., SHUKLA, A.J. e CHANG, R., Pharmaceutical Unit Operations – Coating (Drug Manufacturing Technology Series, V. 3), Interpharma Press, USA, 348 p., 1999.

BARLOW, C. G., Aggregation - The Manufacture of Granules, Pellets and Tablets, The Chemical Engineer, p. 196-201, 1968.

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

BARTOSZEWICS, A., KMIĘC, A. E LUDWIG, W., Hydrodynamic Characteristics of a Spouted Bed Dryer with a Draft Tube, Drying'96, Vol. A, p. 417-426, Krakow, Poland, 1996.

BERRUTI, R., ROVERO, G., PICCININI, N., A Coating Process in a Spouted Bed - A Mathematical-Model, Chimica and Industria, v. 66, n. 7-8, p. A51-A59, 1984.

BI, H.T., MACCHI A., CHAOUKI J., e LEGROS R., Minimum Spouting Velocity of Conical Spouted Beds, The Can. J. of Chem. Eng., v. 75, p. 460-465, 1997.

BODMEIER, R., Coating of Solid Dosage Forms, European J. of Pharm. and Biopharm., v. 47, p. 1, 1999.

- BODMEIER, R. e PAERATAKUL, O., Mechanical Properties of Dry and Wet Cellulosic and Acrylic Films Prepared from Aqueous Colloidal Polymer Dispersions Used in the Coating of Solid Dosage Forms, Pharm. Research, v. 11, n. 6, 1994.
- BOX, G. E.P. e DRAPER, N.R., Empirical Model Building and Response Surfaces, John Wiley & Sons Inc., USA, 607 p., 1987.
- BOX, M.J., HUNTER, W.G. e HUNTER, J.S., Statistics for Experimenters. An Introduction to Design, Data Analysis and Model Building, John Wiley & Sons Inc., USA, 1978.
- CAPES, C. E., Agglomerate Bonding, In: _____, Particle Size Enlargement, Elsevier (Ed.), NE, pp. 21-43., 1980.
- CHOI, M. e MEISEN, A., Hydrodynamics of Shallow, Conical Spouted Beds. Can. J. Chem. Eng., v.70, 916-924, 1992.
- CHOI, M.M.S e MEISEN, A., Sulfur Coating of Urea in Shallow Spouted Beds. Chemical Engineering Science, v.52, n. 7, p.1073-1086, 1997.
- CLIFT, R., GRACE, J.R e WEBER, M.E., Bubbles, Drops and Particles, London, Academic Press, 380 p., 1978.
- COLE, E.T., SCOTT, R.A., CONNOR, A.L., WILDING, I.R., PETEREIT, H.U., SCHMINKE, C., BECKERT, T. e CADE, D., Enteric Coated HPMC Capsules Designed to Achieve Intestinal Targeting, Int. J. Pharm., v. 231, n. 1, p. 83-95, 2002.

- COLLETA, V. e RUBIN, H., Wurster Coated Aspirin I, J. Pharm. Sci., v. 53, n. 8, p. 953-955, 1964.
- CONCEIÇÃO FILHO, R.S., BARROZO, M.A.S., LIMAVERDE, J.R. e CASTRO, I.A.S.,
Fertilizer Coating Over Soybeans using the Spouted Bed, Proc. of the Inter-American
Drying Conf. (IADC), vol. B, p. 487-494, 1997.
- COURY, J.R. e AGUIAR, M.L., Rupture of Dry Agglomerates, Powder Tech., v. 85, p.
37-43, 1995.
- DAVIES, O. L., Design and Analysis of Industrial Experiments, New York, 2^o ed., Longman,
500 p., 1978.
- DESHPANDE A.A., SHAH N.H., RHODES C.T., e MALICK W., Development of a Novel
Controlled-release System for Gastric Retention, Pharmaceutical Research, v. 14, n. 6,
pp. 815-819, 1997.
- DEWETTINCK, K. e HUYGHEBAERT, A., Fluidized Bed Coating in Food Technology,
Trends in Food Science and Technology, v 10, n. 4-5, pp. 163-168, 1999.
- DOANE, W.M., SHASKA, B.S. e RUSSELL, C.R., Encapsulation of Pesticides Within Starch
Matrix in Controlled Release Pesticides, ACS Symp. Series, v. 173, p. 16-16, 1977.
- DONITA, M.W., Recobrimento Polimérico de Uréia em Leito de Jorro Bidimensional,
Campinas, SP, FEQ/UNICAMP, 101 p., 2000 (Dissertação).

DUARTE, C.R., O Uso de Modelo de Balanço Populacional no Estudo de Inoculação de Sementes de Soja em Leito de Jorro, PPG-FEQ/UFU, Uberlândia, MG, 132 p., 2002 (Dissertação).

FELL, J.T., ROWE, R.C. e NEWTON, J.M., The Mechanical Strength of Film Coated Tablets, J. Pharm. and Pharmacology, v. 31, p. 69-72, 1978.

FELTON, L.A. e MCGINITY, J. W., Adhesion of Polymeric Films to Pharmaceutical Solids, European J. of Pharm. and Biopharm., v. 47, p. 3-14, 1999.

FELTON L.A., HAASE, M.M., SHAH, N.H., ZHANG, G., INFELD, M.H., MALICK, A.W., MCGINITY J.W. Physical and Enteric Properties of Soft Gelatin Capsules Coated With Eudragit L-30-D-55, Int. J. Pharmaceutics, v. 113, n. 1, pp. 17-24, 1995.

FELTON, L.A., SHAH, N.H., ZHANG, G., INFELD, M.H., MALICK, A.W. e MCGINITY, J.W., Physical-mechanical Properties of Film-coated Soft Gelatin Capsules, Int. J. Pharmaceutics, v. 127, n. 2, pp. 203-211, 1996.

FREIRE, J. T. e OLIVEIRA, W.P., Aspectos Tecnológicos dos Processos de Recobrimento de Partículas, In: FREIRE, J.T., SARTORI, D.J.M. - Tópicos Especiais de Secagem, Capítulo 8, Ed. UFSCar, p. 253-293, 1992.

FREITAS, L.A.P. e FREIRE, J.T., Development of a spouted bed coater for tablets, Proc. of II Congress Europeen sur la Fluidisation, Bilbao, pp. 363-369, 1997.

- FRIEDMAN, M. e DONBROW M., Fluidized-bed Coating Technique for Production of Sustained-release Granules, Drug Development and Industrial Pharmacy, v. 4, n. 4, pp. 319-331, 1978.
- GELPERIN, N. I., AINSHTEIN, V. G. e TIMOKHOVA, L. P., Hydrodynamic Feature of Conical Fluidized Beds, Khim. Mashinostr. (Moscow), v. 4, p. 12-15, 1961.
- GISHLER, P.E. e MATHUR, K.B., Method of Contacting Solid Particles With Fluids, U.S. Patent, nº 2,786,280 to Nat. Res. Council of Canada, 1957 (filled 1954).
- GOODWIN, J.T. e SOMERVILLE, G.R., Microencapsulation by Physical Methods, CHEMTECH, v. 4, n. 10, pp. 623-626, 1974.
- GORSHTEIN, A.E. e MUKLENOV, I.P., The Critical Gas Velocity at the Onset of Spouting, Zh. Prikl. Khim.(Leningrad), v. 37, p.1887-1893, 1964.
- GUIRGIS, H., BROEGMANN, B. e SAKR, A., Hot Melt Technology – 2nd Communication: Effect of Manufacturing Method on Tablet Characteristics, Pharmazeutische Industrie, v. 63, n. 5, p. 499, 2001.
- ISHIBASHI, T., HATANO, H., KOBAYASHI, M., MIZOBE, M. e YOSHINO, H., Design and Evaluation of a New Capsule-type Dosage Form for Colon-targeted Delivery of Drugs, International J. Pharmaceutics, v. 168, n. 1, pp. 31-40, 1998.

ICHIKAWA, H., JONO, K., TOKUMITSU, H., FUKUDA, T. e FUKUMORI, Y., Coating of Pharmaceutical Powders by Fluidized Bed Process .5. Agglomeration and Efficiency in the Coating with Aqueous Latices of Copoly (Ethyl Acrylate-Methyl Methacrylate –2-Hydroxyethyl Methacrylate), Chem. Pharmaceutical Bulletin, v. 41, n.6, pp. 1132-1136, 1993.

ICHIKAWA, H., TOKUMITSU, H., JONO, K., FUKUDA, T., OSAKO, Y. e FUKUMORI, Y., Coating of Pharmaceutical Powders by Fluidized Bed Process .6. Microencapsulation Using Blend and Composite Latices of Copoly (Ethyl Acrylate-Methyl Methacrylate –2-Hydroxyethyl Methacrylate), Chem. Pharmaceutical Bulletin, v.42, n.6, pp.1314, 1994.

ICHIKAWA, H., FUKUMORI, Y., ADEYEYE, C.M., Design of Prolonged-Release Microcapsules Containing Diclofenac Sodium for Oral Suspensions and their Preparation by the Wurster Process, Int. J. Pharmaceutics, v. 156, n.1, p.39-48, 1997.

IMAGE PRO-PLUS. *Reference Guide*, Medya Cybernetics, Georgia EUA, 506p., 1999.

JOSE, M.J.S., OLAZAR, M., AGUADO, R. e BILBAO, J., Influence of the Conical Section Geometry on the Hydrodynamics of Shallow Spouted Beds, *Chemical Eng. J. and the Biochemical Eng. Journal*, V. 62, n. 2, pp. 113-120, 1996.

KALALA, W., KINGET, R., VANDENMOOTER, G., SAMYN, C., Colonic Drug-targeting: In Vitro Release of Ibuprofen from Capsules Coated With Poly(ether-ester) Azopolymers, Int. J. Pharmaceutics, v. 139, n. 1-2, pp. 187-195, 1996.

- KARLSSON, A. e SINGH, S.K., Thermal and Mechanical Characterization of Cellulose Acetate Phthalate Films for Pharmaceutical Tablet Coating: Effect of Humidity During Measurements, Drug Dev. and Ind. Pharmacy, v. 24, n. 9, pp. 827-834, 1998.
- KENDAL, K., Agglomerate Strength, Powder Metallurgy, v. 31, n. 1, pp. 28-31, 1988.
- KMIEC, A., Hydrodynamics of flows and Heat Transfer in Spouted Beds, Chem. Eng. J., v. 19, p. 189-200, 1980.
- KMIEC A. e KUCHARSKI J., Heat and Mass Transfer During Coating of Tablets in a Spouted Bed, Inzynieria Chemiczna I Procesowa, v. 14, n. 1, pp. 47-58, 1993.
- KUCHARSKI, J. e KMIEC, A., Hydrodynamics, Heat and Mass Transfer During Coating of Tablets in a Spouted Bed, Can. J. Chem. Eng., v. 61, n. 3, pp. 435-439, 1983.
- KUCHARSKI, J. e KMIEC, A., Analysis of Simultaneous Drying and Coating of Tablets in a Spouted Bed, Drying'86, Cambridge, MA, 13-16 August, paper n. II 1178, p. 204-217, 1986.
- KUCHARSKI, J. e KMIEC, A., The Effect of Process Parameters on Mass Distributions and the Efficiency of Tablet Coating in a Spouted Bed, Drying'88, Versailles, 5-8 September, paper n. II, p. PA27-PA31, 1988.
- KUCHARSKI, J. e KMIEC, A., Kinetics of Granulation Process During Coating of Tablets in a Spouted Bed, Chem. Eng. Sci., v. 44, n. 8, p. 1627-1636, 1989.

LACHMAN, L. e COOPER, J., A Programmed Automated Film-Coating Process, J. Pharm. Sci., v. 52, n. 5, p. 490-496, 1963.

LEHMANN, K., BROGMANN, B., KENYON, C.J. e WILDING, I.R., The in Vivo Behaviour of Enteric Naproxen Tablets Coated With an Aqueous Dispersion of Methacrylic Acid Copolymer, STP Pharma Sciences, v. 7, n. 6, pp. 463-468, 1997.

LIN, S.Y., LEE, C.J. e LIN, Y.Y., The Effect of Plasticizers on Compatibility, Mechanical Properties and Adhesion Strength of Drug-Free Eudragit E Films, Pharm. Research, v. 8, n. 9, 1139-1143, 1991.

LIU, L.X. e LITSTER, J.D.^a, Spouted Bed Seed Coating: The Effect of Process Variables on Maximum Coating Rate and Elutriation, Powder Tech., n. 74, p. 215-230, 1993.

LIU, L.X. e LITSTER, J. D.^b, Coating Mass Distribution from a Spouted Bed Seed Coater: Experimental and Modelling Studies, Powder Tech., n. 74, p. 259-270, 1993.

LLOYD, P.J., Mechanism of Size Enlargement, In: CAPES, C.E., Particle Size Enlargement, Elsevier, NE, pp. 128-135, 1980.

MANN, U., Analysis of Continuous Spouted Bed Granulation, Ind. Eng. Chem. Proc. Des. Dev., v. 17, n. 1, p. 103-106, 1978.

MARKOWSKI, A. e KAMINSKI, W., Hydrodynamic Characteristics of Jet-Spouted Beds, Can. J. Chem. Eng., v. 61, p. 377-381, 1983.

MATHUR , K. B. e EPSTEIN, N., Spouted Beds, Academic Press, New York, 304, p. 1974.

MATHUR, K. B. e GISHLER, P. E., A Technique for Contacting Gases With Coarse Solid Particles, AICHE J., v. 1, n. 2, p. 157-164, 1955.

MIELCZARSKI, S. e KUCHARSKI, J., Coating of Tablets in a Fluidized Bed Sistem, Inz. Apar. Chem., v. 24, n. 2, p. 13-17, 1985.

MONTGOMERY, D., Design and Analysis of Experiments, John Wiley and Sons, New York, 418p. 1976.

MUKHLENOV, I.P. e GORSHTEN, A.E., Investigation of a spouting bed, Khim. Prom. (Moscow), v. 41, p. 443-446, 1965.

MUJUNDAR, A.S., Spouted Beds: Principles and Recent Developments, In: XVII Encontro Sobre Escoamento em Meios Porosos, São Carlos, SP, 1989, Anais do XVII ENEMP, São Carlos, SP, Ed. UFSCar, v. I, p. 3-13, 1989.

NEWIT, D. M. e CONWAY JONES, J. M., A Contribution to Theory and Practice of Granulation, Trans. Inst. Chem. Eng., v. 36, p. 422-442, 1958.

NUKIYAMA, S. e TANASAWA, Y., Experiments on the Atomization of Liquids in an Air Stream, Report 3, On the Droplet-Size Distribution in an Atomized Jet, Defense Research Board, Department National Defence , Ottawa, Canada; translated from Trans. Soc. Mech. Eng. Jpn., Vol. 5, No. 18, pp. 62-67, 1939.

- OBARA, S., MARUYAMA, N., NISHIYAMA, Y. e KOKUBO H., Dry Coating: an Innovative Enteric Coating Method Using a Cellulose Derivative, *European J. Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, v. 47, n. 1, pp. 51-59, 1999.
- OKHAMAFE, A. O. e YORK, P., Interaction Phenomena in Pharmaceutical Film Coatings and Testing Methods, *Int. J. Pharmaceutics*, v. 39, pp. 1-21, 1987.
- OLAZAR, M., JOSE, M.J.S., AGUAYO, A.T., ARANDES J.M. e BILBAO, J., Stable Operation Conditions for Gas Solid Contact Regimes in Conical Spouted Beds, *Industrial and Engineering Chemistry*, v. 31, n. 7, 1784-1792, 1992.
- OLAZAR, M., JOSE, M.J.S., AGUAYO, A.T., ARANDES, J.M., BILBAO, J., Pressure drop in conical spouted beds, *Chem. Eng. J.*, v. 51, p. 53-69, 1993.
- OLIVEIRA W.P., Recobrimento de partículas em leito de jorro, São Carlos, PPG-EQ/UFSCar, 97 p., 1992 (Dissertação).
- OLIVEIRA W. P., Estudo da Secagem de Pastas em Leito de Jorro Cônico, São Carlos, PPG-EQ/UFSCar, 200 p., 1996 (Tese).
- OLIVEIRA, W.P. e FREIRE, J.T., Recobrimento de partículas em leito de jorro, RBE - Caderno de 1992, Engenharia Química, v. 10, n. 1, p. 29-46, 1993.
- OLIVEIRA, W. P., FREIRE, J.T. e COURY, J.R., Analysis of Particle Coating by Spouted Bed Process, *International Journal of Pharmaceutics*, v. 158, n.1, pp. 1-9, 1997.

- OLSEN, W., Recent Advances in Fluid Bed Agglomerating and Coating Technology, Plant Operations Progress, v. 4, n. 3, p. 135-138, 1985.
- ONIMARU, R.S. e FREIRE, J.T., Influência do Diâmetro e da Forma da Partícula no Recobrimento em Leito de Jorro, Anais do XXIII Congresso Brasileiro de Sistemas Particulados, Maringá, pp. 153-162, 1995.
- PARIKH, N. H., PORTER, S. C. e ROHERA, B. D., Aqueous Ethylcellulose Dispersion of Ethyl-cellulose. I. Evaluation of Coating Process Variables, Pharm. Res., v. 10, n. 4, p. 525-534, 1993.
- PARADA, E.A., BARROZO, M.A.S. e FREIRE, J.T., Influência do Ângulo do Cone no Recobrimento de Partículas em Leito de Jorro, Anais do 10º Congresso Brasileiro de Engenharia Química, v. 1, pp. 241-245, 1993.
- PAVARINI, P.J. e COURY, J.R., Granulation of an Insoluble Powder in a Spouted Bed, Powder Tech., v. 53, n. 2, p. 97-103, 1987.
- PETEREIT, H.U. e WEISBROD, W., Formulation and Process Considerations Affecting the Stability of Solid Dosage Forms Formulated With Methacrylate Copolymers, European J. Pharmaceutics and Biopharmaceutics, v. 47, n. 1, pp. 15-25, 1999.
- PICCININI, N., Coated Nuclear Fuel Particles, Adv. Nucl. Sci. Tech., v. 8, p. 255, 1975.

- PICCININI, N. e ROVERO, G., Thick Coatings by Thermo-Chemical Deposition in Spouted Bed, Can. J. Chem. Eng., v.61, p. 448-453, 1983.
- PINA M.E., SOUSA A.T. e BROJO A.P., Coating of Hard Gelatin Capsules .1. Application of Hydroalcoholic Solutions of Formaldehyde in Preparation of Gastro-resistant Capsules, International J. Pharmaceutics , v. 133, n. 1-2, pp. 139-148, 1996.
- PINA M.E., SOUSA A.T. e BROJO A.P., Enteric Coating of Hard Gelatin Capsules .2. Bioavailability of Formaldehyde Treated Capsules, International J. Pharmaceutics, v. 148, n. 1, pp. 73-84, 1997.
- PORTER, E.F., Coat Seeds With Polymers, CHEMTECH, v. 8, n. 5, p. 284-287, 1978.
- PORTER, S.C., Cobertura de Formas Posológicas Farmacéuticas, In: Remington Pharmaceutical Science, 17th, The Philadelphia College of Pharmaceutical and Science, Mack Publ. Co., Easton, PE, p. 1681-1698, 1987.
- PORTER, S.C. e RIDGWAY, K., Properties of Enteric Tablet Coatings Made from Polyvinyl Acetate-phthalate and Cellulose Acetate-phthalate, J. Pharmacy and Pharmacology, v. 29, p. 42-42, Suppl., 1977.
- REMUÑÁN-LÓPEZ e BODMEIER, R., Mechanical and Water Vapor Transmission Properties of Polysaccharide Films, Drug Development and Industrial Pharmacy, v. 22, n. 12, p. 1201-1209, 1996.

- RODRIGUES, C.C., Análise da Secagem de Suspensões em Leito de Jorro com Partículas Inertes, São Carlos, SP, PPG-EQ/UFSCar, 1993, 112 p. (Dissertação).
- ROCHA, S. C. S., Recobrimento de Comprimidos, In: FREIRE, J. T., SARTORI, D.J.M. - Tópicos Especiais de Secagem, Capítulo 9, Ed. UFSCar, p. 295-330, 1992.
- ROCHA, S.C.S., TARANTO, O.P., AYUB, G.E., Aerodynamics and Heat Transfer During Coating of Tablets in Two Dimensional Spouted Bed, Can. J. Chem. Eng., v. 73, n. 3, pp. 308-312, 1995.
- ROWE, R.C., J. Pharm. Pharmacol., v. 28, p. 310-311, 1976^a.
- ROWE, R.C., Effect of Molecular-weight on Properties of Films Prepared from Hydroxypropyl Methylcellulose, Pharm. Acta Helv., v. 51, p. 330-334, 1976^b.
- ROWE, R.C., Defects in Aqueous Film- Coated Tablets, In.: MCGINITY, J.W. Ed., Aqueous Polymeric Coatings for Pharmaceutical Dosage Forms, 2nd Ed. (Drugs and the Pharmaceutical Sciences, v. 79), Chapter 12, Marcel Dekker, USA, 582 p., 1997,.
- RUMPF, H., Particle Adhesion - Research and Applications, In: SASTRY, K.V.S., (Ed.), Agglomeration 77, New York, AIME, p. 97-129, 1977.
- RUMPF, H., The Strength of Granules and Agglomerates, In:, KNEPPER, W.A. (Ed.), Agglomeration, New York, Interscience, p. 379-414, 1962.

SALMAN, O. A., Polyethylene-Coated Urea. 1. Improves Storage and Handling Properties, Ind. Eng. Chem. Res., v. 28, p. 630-632, 1989.

SALMAN, O. A., HOVAKEEMIAN, G. e KHRAISHI, N., Polyethylene-Coated Urea 2. Urea Release As affected by Coating Material, Soil Type and Temperature, Ind. Eng. Chem. Res., v. 28, p. 633-638, 1989.

SAMPAIO, L. et al., Apreciações relativas a dinâmica do leito de jorro cônico convencional e modificado, In: XII Encontro Sobre Escoamento em Meios Porosos, Maringá, Pr, 198, Anais do XII ENEMP, Maringá, Pr, 1984, v. 1, p. 218-235.

SASTRY, K. V. S. e FUESTENAU, D. W., Kinetic and Process Analysis of the Agglomeration of Particulate Materials by Green Pelletization, In: SASTRY, K.V.S. (Ed.), Agglomeration 77, New York, AIME, p. 381-402, 1977.

SCHMIDT, P. C. e NIEMANN, F., The MiniWid-Coater: II. Comparison of Acid Resistance of Enteric-Coated Bisacodyl Pellets Coated With Different Polymers, Drug. Dev. Ind. Pharm., v. 18, n. 18, p. 1969-1979, 1992.

SCHOROETER, L.C., Coating of Tablets, Capsules and Pills, In: Remington Pharmaceutical Science, 14th, The Philadelphia College of Pharmaceutical and Science, Mach Publ. Co., Easton, PE, p. 2223-2239, 1970.

SHERRINGTON, P. T. e OLIVER, R., Granulation, London, Heyden, 1981, 182 p.

SHIRLEY, Jr., A.R. e MELINE, R.S., Sulphur-Coated Urea from a 1-ton-per-hour Pilot Plant, Adv Chem. Ser. n. 146, p. 33-54, 1975.

SCHUBERT, J., Principles of Agglomeration, Int. Chem. Eng., v. 21, n. 3, p. 367-381, 1981.

SILVA, V.A., ROCHA, S.C.S., TARANTO, O.P. e RAGHAVAN, G.S.V., Analysis of the Stability of Spouted Bed Fluid Dynamic Regime Through Bed Pressure Drop Fluctuations Measurements, Science and Engineering J., v. 8, n. 2, pp. 129-137, 1999.

SILVA, G. D, SISDELLI, S. G. e OLIVEIRA, W. P., Revestimento Gastro-Resistente em Comprimidos Pelo Processo Leito de jorro, Anais do 2º Cong. Bras. de Eng. Quim. - I.C. , 1997.

SILVA, G.D., PUBLIO, M.C.P. e OLIVEIRA, W.P., Evaluation of the Tablet Coating by the Conventional Spouted Bed Process, Drug Development and Industrial Pharmacy, v. 27, n. 3, pp. 213-219, 2001.

SINGISER, R. E., HEISEN, A. L. e PRILLIG, E. B., Air-Suspension Tablet Coating, Chem. Eng. Progress, v. 62, n. 6, p. 107-111, 1966.

SINGISER, R.E. e LOWENTHAL, W., Enteric Filmcoats by the Air-Suspension Coating Technique, J. Pharm. Sci. , v. 50, p. 168-170, 1961.

STERN, P.W., J., Effects of Film Coatings on Tablet Hardness, Pharm. Sci., v. 65, p. 1291-1295, 1976.

- TARANTO, O. P., ROCHA, S. C. S. e RAGHAVAN, G. S. V., Convective Heat Transfer During Coating of Particles in Two Dimensional Spouted Beds, Drying'96, v. A, p. 577-584, Krakow, Poland, 1996.
- TARANTO, O.P., ROCHA, S.C.S., RAGHAVAN, G.S.V. e AYUB, G.E., Coating of Tablets With Polymeric Suspension in Two Dimensional Spouted Beds, Proc. of the Inter-American Drying Conf. (IADC), v. A, p. 272-279, Itú, Brazil, 1997.
- THOMA, K. e BECHTOLD, K., Influence of Aqueous Coatings on the Stability of Enteric Coated Pellets and Tablets, European J. Pharmaceutics and Biopharmaceutics, v. 47, n. 1, pp. 39-50, 1999.
- TSUTSUMI, A., SASAKI, A., AIHARA, M. e YOSHIDA, K., Coating in a Spouted by Rapid Expansion of Supercritical-Fluid Solutions, Kagaku Ronbunshu, v. 20, n. 2, p. 248-253, 1994.
- TÜRKÖGLÜ, M., HE, M. e SAKR, A., Evaluation of Rotary Fluidized-Bed as a Wet Granulation Equipment, Eur. J. Pharm. Biopharm., v. 41, n. 6, p.388-394, 1995.
- TÜRKÖGLÜ, M., RITSCHER, W.A. e SAKR, A., In Vivo Evaluation of Fluidized-bed Coated Pellets, Int. J. of Pharm., n. 103, p. 115-118, 1994.
- TÜRKÖGLÜ, M. e SAKR, A., Mathematical Modelling and Optimization of a Rotary Fluidized Bed Coating Process, Int. J. of Pharm., n. 88, p. 75-87, 1992.

- TSVIK, M.Z., NABIEV, M.N., RIZAEV, N.U., MERENKOV, K.V. e VYZGO, V.S., The Velocity for External Spouting in the Combined Process for Production of Granulated Fertilizer, *UZB. Khim. Zh.*, v. 11, n.2, pp. 50-59, 1967.
- UNITED STATES PHARMACOPEIA 23, United States Pharmacopeial Convention, Inc., Rockville, MD, USA, 1995.
- VECCHIO, C., BRUNI, G. e GAZZANIGA, A., Preparation of Indobufen Pellets by Using Centrifutrifugal Rotary Fluidized Bed Equipment Without Starting Seeds, *Drug. Devel. Ind. Pharm.*, v. 20, n. 12, p. 1943-1956, 1994.
- WALDIE, B., Initial Stages of Granule Growth and Coating in a Spouted Bed, In.: Particle Technology, *Ind. Chem. Symp.Series*, n. 63, 1981.
- WAN, L. S. C., HENG, P.W.S. e MUHURI, G., Analysis of Growth of Granules in a Fluidized Bed Granulator, *S.T.P. Pharma Sci.*, v. 2, n. 5, p. 381-386, 1992.
- WATANO, S., YOSHIKAWA, K. e MIYANAMI, K., Evaluation of Aqueous Enteric Coated Granules Prepared by Moisture Control Method in Tumbling Fluidized Bed Process, *Chem. Pharm. Bull.*, v. 42, n. 3, p. 663-667, 1994.
- WEISS, P.J. e MEISEN, A., Laboratory Studies on Sulphur Coating Urea by the Spouted Bed Process, *Can. J. Chem. Eng.*, v. 61, p. 440-447, 1983.

- WESDYK, R., JOSHI, Y. M., VINCENTIS, J., NEWMAN, A. W. e JAIN, N.B., Factors Affecting Differences in Film Thickness of Beads Coated in Fluidized Bed Units, Int. J. of Pharm., v. 93, p. 101-109, 1993.
- WESSELING, M. e BODMEIER, R., Drug release from beads coated with an aqueous colloidal ethylcellulose dispersion, Aquacoat® or an organic ethylcellulose solution, European J. Pharm. Biopharm., v. 47, n. 1, pp. 33-38, 1999.
- WURSTER, D.E., Method of Applying Coatings to Tablets or the Like, U.S. Patent 2,648,609, 1953.
- WURSTER, D.E., Method of Applying Coatings to Tablets or the Like, U.S. Patent 2,799,241, 1957.
- WURSTER, D.E., Air-Suspension Technique of Coating Drug Particles - A Preliminary Report, J. American Pharm. Assoc., v. 48, n. 8, p. 451-454, 1959.
- WURSTER, D.E. e LINDLOF, J.A., Particle Coating Apparatus, U.S. Patent 3,241,520, 1966.
- YANG, T. S., SAVAGE, G. V., WEISS, J. e GHEBRE-SELLASSIE, I., The Effect of Spray Mode and Chamber Geometry of Fluid-bed Coating Equipment and Other Parameters on an Aqueous-based Ethylcellulose Coating, International J. Pharmaceutics, v. 86, pp. 247-257, 1992.

YEOM C.K., KIM, Y.H. e LEE, J.M., Microencapsulation of Water Soluble Herbicide by Interfacial reaction. II. Release Properties of Microcapsules, J. Appl. Polym. Sci., v. 84, n. 5, pp. 1025-1034, 2002.

**ANEXO A - FICHA DE FABRICAÇÃO DOS COMPRIMIDOS
PLACEBOS UTILIZADOS.**

PLACEBO I - 250 mg (Para 18 kg de comprimidos secos)

Punção 8 mm, côncava

MATÉRIA PRIMAS

Amido	9750 g
Lactose	5100 g
Estearato de Magnésio	150 g
PVP K-30	3000 g
Álcool Etílico	3000 ml

PREPARAÇÃO**FASE ÚMIDA**

Amido	9750 g
Lactose	5100 g
PVP K-30	3000 g
Álcool Etílico	3000 ml

Homogeneizar e granular com mistura alcoólica. Passar em malha 3mm. Secar em estufa com aeração a 40 °C até umidade residual de 3%.

Passar o granulado em malha de 1 mm. Adicionar o estearato de magnésio e 900g de amido. Comprimir com punção côncava de diâmetro de 8 mm, com peso de 250 mg. A variação permitida de peso entre os comprimidos é de no máximo 7,5%.

PLACEBO II - 250 mg com sacarose (Para 5 kg de comprimidos secos).

Punção 8 mm, côncava

MATÉRIA PRIMAS

Amido	2605 g
Sacarose	750 g
Lactose	800 g
Estearato de Magnésio	45 g
PVP K-30	800 g
Álcool Etílico	1000 ml

PREPARAÇÃO**FASE ÚMIDA**

Amido	2650 g
Lactose	750 g
PVP K-30	800 g
Álcool Etílico	1000 ml

Homogeneizar e granular com mistura alcoólica. Passar em malha 3mm. Secar em estufa com aeração a 40 °C até umidade residual de 3%.

Passar o granulado em malha de 1 mm. Adicionar o estearato de magnésio e 260 g de amido. Comprimir com punção côncava de diâmetro de 8 mm, com peso de 250 mg. A variação permitida de peso entre os comprimidos é de no máximo 7,5%.

Fonte: Laboratório Industrial Farmacêutico da Universidade de Ribeirão Preto - LIFAERP

**ANEXO A - FICHA DE FABRICAÇÃO DOS COMPRIMIDOS
PLACEBOS UTILIZADOS.**

PLACEBO I - 250 mg (Para 18 kg de comprimidos secos)

Punção 8 mm, côncava

MATÉRIA PRIMAS

Amido	9750 g
Lactose	5100 g
Estearato de Magnésio	150 g
PVP K-30	3000 g
Álcool Etílico	3000 ml

PREPARAÇÃO**FASE ÚMIDA**

Amido	9750 g
Lactose	5100 g
PVP K-30	3000 g
Álcool Etílico	3000 ml

Homogeneizar e granular com mistura alcoólica. Passar em malha 3mm. Secar em estufa com aeração a 40 °C até umidade residual de 3%.

Passar o granulado em malha de 1 mm. Adicionar o estearato de magnésio e 900g de amido. Comprimir com punção côncava de diâmetro de 8 mm, com peso de 250 mg. A variação permitida de peso entre os comprimidos é de no máximo 7,5%.

PLACEBO II - 250 mg com sacarose (Para 5 kg de comprimidos secos).

Punção 8 mm, côncava

MATÉRIA PRIMAS

Amido	2605 g
Sacarose	750 g
Lactose	800 g
Estearato de Magnésio	45 g
PVP K-30	800 g
Álcool Etílico	1000 ml

PREPARAÇÃO**FASE ÚMIDA**

Amido	2650 g
Lactose	750 g
PVP K-30	800 g
Álcool Etílico	1000 ml

Homogeneizar e granular com mistura alcoólica. Passar em malha 3mm. Secar em estufa com aeração a 40 °C até umidade residual de 3%.

Passar o granulado em malha de 1 mm. Adicionar o estearato de magnésio e 260 g de amido. Comprimir com punção côncava de diâmetro de 8 mm, com peso de 250 mg. A variação permitida de peso entre os comprimidos é de no máximo 7,5%.

Fonte: Laboratório Industrial Farmacêutico da Universidade de Ribeirão Preto - LIFAERP