

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DE RIBEIRÃO PRETO

Revestimento de grânulos farmacêuticos em leito fluidizado

Fabiano de Araújo Rezende

Ribeirão Preto
2007

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DE RIBEIRÃO PRETO

Revestimento de grânulos farmacêuticos em leite fluidizado

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

Área de concentração: Medicamentos e
Cosméticos

Orientado: Fabiano de Araújo Rezende
Orientador: Prof. Dr. Wanderley Pereira de Oliveira

Ribeirão Preto
2007

“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 – O AUTOR”.

FICHA CATALOGRÁFICA

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

Rezende, Fabiano de Araújo

Revestimento de grânulos farmacêuticos em leito
fluidizado. Ribeirão Preto, 2007.

96 p. : il. ; 30cm

Dissertação apresentada à Faculdade de Ciências
Farmacêuticas de Ribeirão Preto, USP

Área de concentração: Medicamentos e Cosméticos

Orientador: Oliveira, Wanderley Pereira.

1. leito fluidizado, 2. revestimento, 3. liberação modificada,
4. paracetamol.

RESUMO

REZENDE, F. A. **Revestimento de grânulos farmacêuticos em leito fluidizado**. 2007. 96 f. Dissertação (Mestrado). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2007.

Operações de revestimento são amplamente utilizadas em diversos setores industriais, tais como químico, agrícola, alimentício e farmacêutico. Dentre as principais razões para a aplicação de revestimento em partículas destacam-se fatores estéticos, proteção e o controle da taxa de dissolução de substâncias químicas. Este trabalho teve por objetivo investigar o revestimento de sólidos farmacêuticos em leito fluidizado. Inicialmente foram realizados ensaios fluidodinâmicos visando à definição de parâmetros operacionais nos quais ocorre uma operação estável do sistema. Definidas condições de operação estável, realizaram-se ensaios de revestimento de grânulos contendo um fármaco modelo (paracetamol), empregando-se uma composição à base de EUGRADIT RS30D. Nesta etapa investigou-se a influência da vazão de ar de fluidização, do diâmetro das partículas, da temperatura do ar de fluidização e da vazão de suspensão de revestimento na fração revestida, W_{r_i} ; na eficiência do revestimento, β ; e no índice de aglomeração, Agl. Ensaios de liberação *in vitro* foram realizados no sentido de se avaliar a alteração das propriedades de liberação do fármaco devido ao revestimento aplicado. Os resultados obtidos evidenciaram que um tempo maior de processo levou à formação de um filme de revestimento mais espesso, modificando o perfil de dissolução do fármaco. Amostras de grânulos revestidos em condições selecionadas foram submetidas a um tratamento térmico, que consistiu na armazenagem do produto em estufa à 40 °C por intervalos de tempo que variaram de 1 a 96 horas sendo, posteriormente, realizados ensaios de dissolução. Verificou-se que, nas condições experimentais utilizadas, o tratamento térmico do grânulo revestido não influenciou na velocidade liberação do fármaco, independentemente do período de armazenagem.

Palavras-chaves: leito fluidizado, revestimento de grânulos, liberação modificada, paracetamol.

ABSTRACT

REZENDE, F. A. **Fluidized bed coating of pharmaceutical granules**. 2007. 96 f. Dissertation (Master). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2007.

Coating operations are widely used in several industrial sectors, such as the chemical, agricultural, food and pharmaceutical. Among the reasons for particle coating application, the aesthetic, protection against the environment and the control of the dissolution rate of chemical substances are prominent. The aim of this work was to investigate the fluidized bed coating of pharmaceutical solids. Initially, hydrodynamic tests were carried out in order to define the operating parameters which lead to a stable system operation. After selection of the conditions of stable operation, coating experiments of granules containing a model drug (acetaminophen), with a coating composition based on Eudragit RS30D were started. In this stage, it was investigated the effects of the flow rate of the fluidizing air, mean particle diameter, inlet temperature of the fluidizing air, and the feed flow rate of the coating suspension on the coating fraction, W_r ; on coating efficiency, β ; and on agglomerating index, Agl. In vitro dissolution tests were performed to evaluate the modification of the drug release properties due to the coating application. The results showed that the thickness of the coating layer is dependent of the processing time, leading to a modification on drug release profiles. Samples of the coated granules obtained at selected conditions were submitted to a thermal treatment, which consisted of the product storage in an air circulated oven at 40 °C during 1 to 96 hours time intervals. After the thermal treatment the granules were submitted to dissolution tests. It was verified, in the experimental conditions used, that the thermal treatment of the coated granules do not influenced the drug release rate, independently of the storage period.

Keywords: fluidized-bed, granules coating, sustained-release, acetaminophen.

Introdução

1. Introdução

O revestimento de partículas é um processo de aglomeração que consiste em revestir com uma fina película (de um outro material) pequenas partículas sólidas, em geral de 50 μm a 2 mm (RAVAGNANI, 2003). Oliveira (1992) define recobrimento de partículas como uma operação unitária que visa recobrir totalmente a superfície das partículas com uma camada sólida de outro material.

O revestimento de partículas é uma operação bastante antiga. Teve início com o médico persa Rhazés (865-923 d.C.), que utilizou mucilagens de sementes de *Plantago psillium* (Llantén) (Saragatona), para recobrir pílulas de sabor desagradável. Avicena (980-1030 d.C.) empregou folhas de ouro e prata para o recobrimento da mesma forma farmacêutica. O farmacêutico Jean Renou em 1608 recorreu também ao revestimento de pílulas com ouro para camuflar o gosto amargo conferido por algumas substâncias. Garout em 1838 introduziu o emprego do recobrimento de pílulas com gelatina. Warner em 1866, farmacêutico da Filadélfia, foi o primeiro a preparar pílulas recobertas nos Estados Unidos. Unna em 1884 sugeriu o emprego de queratina que, envolvendo as pílulas, poderiam torná-las resistentes ao suco gástrico (PRISTA; ALVES; MORGADO, 2003).

Na indústria farmacêutica há o registro de publicações francesas do século XVII que descrevem o revestimento como uma maneira de mascarar o sabor das pílulas. Nesta época, o revestimento com soluções a base de açúcar foi desenvolvido, e devido a sua rápida aceitação, as pílulas recobertas com este tipo de solução tornaram-se as formas preferidas de medicamentos sólidos na Europa e nos Estados Unidos (FREIRE; OLIVEIRA, 1992). O recobrimento de partículas apresentou uma evolução significativa a partir de 1950 quando foram introduzidos novos conceitos em equipamentos para recobrir e, nos anos 70, quando foi iniciado o recobrimento com materiais poliméricos, formadores de filme. Silva (2003) cita como principais vantagens do recobrimento por filme ou película o tempo de processo e mão-de-obra reduzidos, pequeno acréscimo de peso das partículas e possibilidade de modificar e controlar a dissolução do fármaco.

O processo de recobrimento possui objetivos variados:

(a) controle da taxa de liberação (tempo, quantidade) em função das condições de temperatura, acidez, pressão e solubilidade. Isto se aplica a medicamentos a fim de se controlar a sua atividade por um período de tempo e em alimentos para mascarar seu odor e sabor desagradável;

(b) obtenção de uma forma, um tamanho ou uma textura superficial que facilite a dosagem e mistura ou melhore a fluidez;

(c) proteção contra ambientes reativos como oxigênio, umidade e outros constituintes durante a armazenagem ou posterior transformação;

(d) melhorar a aparência estética do produto;

(e) aumentar a resistência mecânica do produto e,

(f) facilitar a manipulação, em especial na indústria farmacêutica onde o recobrimento minimiza o risco de contaminação do produto.

Atualmente, o processo de revestimento/granulação em leito fluidizado tem recebido considerável atenção na área farmacêutica (DHANASEKHARAN; MOHAN; SHARMA, 2006; JONES, 1994; OLSEN 1989). Entretanto, essa técnica também é muito utilizada em diversos setores industriais, como por exemplo, o de alimentos, tintas e pigmentos, agroquímico entre outros.

Silva (2003) descreve o princípio básico do recobrimento de partículas em leitos fluidos. O processo constitui-se em um leito de partículas movimentado por uma corrente de gás ascendente sobre as quais é aspergida uma solução ou suspensão de recobrimento. Esta solução vai envolvendo a partícula num processo simultâneo de umedecimento e secagem até formar uma camada com características específicas. Segundo o autor o recobrimento por aspersão é um processo complexo que envolve três operações fundamentais: fluidização,

atomização e secagem. Para que se tenha um processo adequado, necessita-se conhecer e controlar as condições de operação do equipamento e propriedades associadas à partícula e ao líquido de recobrimento. O desempenho de um equipamento de recobrimento é avaliado com base em três critérios: qualidade do produto, eficiência do processo e tempo de processamento. Deste modo, a operação de recobrimento é considerada ótima quando o produto obtido apresenta a qualidade pretendida, apresentando um mínimo de aglomerados de partículas e liberação do material ativo dentro das especificações desejadas.

A tecnologia de recobrimento de partículas envolve o desenvolvimento de composições de recobrimento, processo e equipamentos para recobrir. Porém, o dimensionamento desses equipamentos não é uma tarefa simples, sendo escassos os estudos relativos à influência de detalhes construtivos sobre desempenho do equipamento e estabilidade do processo (RAVAGNANI, 2003).

Em face disso, está sendo proposto este plano de trabalho que tem como objetivo investigar o revestimento de sólidos farmacêuticos (granulares) em leito fluidizado.

Inicialmente os estudos foram direcionados à realização de ensaios fluidodinâmicos visando à definição de parâmetros operacionais nas quais ocorre uma operação estável e otimizada. Definidas condições de operação estável, foram realizados ensaios de revestimento de grânulos, contendo um princípio ativo de interesse farmacêutico. Nesta etapa avaliou-se a influência da vazão de ar de fluidização, do diâmetro das partículas, da temperatura e da vazão de suspensão de revestimento na fração revestida, W_{r1} ; na eficiência do revestimento, β ; e no índice de aglomeração, Agl . Ensaios de liberação *in vitro* foram realizados no sentido de se avaliar a qualidade do revestimento obtido.

Conclusões

6. Conclusões

O desenvolvimento deste trabalho levou a obtenção de informações relevantes sobre diversos aspectos envolvidos na produção e revestimento de grânulos em leito fluidizado. A análise dos resultados experimentais permitiu a obtenção de várias conclusões, sendo as mais relevantes apresentadas a seguir.

- A massa de partículas não interfere na velocidade de mínima fluidização, mas causa influência na queda de pressão;
- O diâmetro da partícula interfere na velocidade de mínima fluidização e na queda de pressão máxima;
- Partículas muito finas (0,075 – 0,150 mm) não são adequadas para serem revestidas nas condições operacionais e configuração do equipamento utilizado, levando ao empacotamento do leito de partículas;
- A eficiência do revestimento tende a aumentar com o aumento da vazão de alimentação da suspensão de revestimento;
- Altas vazões de alimentação da suspensão de revestimento causam um aumento da taxa de aglomeração, levando em muitas situações ao colapso do sistema;
- A metodologia analítica empregada para a determinação do teor de paracetamol nos grânulos apresentou-se adequada para a realização das análises. Pode-se observar que os componentes presentes na formulação do granulado e na suspensão de revestimento não causam interferência nas leituras das absorvâncias das amostras realizadas em espectrofotômetro em comprimento de onda de 244 nm;
- A velocidade de liberação do fármaco do grânulo depende da espessura do filme formado;

- O tratamento térmico dos grânulos revestidos, nas condições experimentais utilizadas, não alterou o perfil de dissolução dos grânulos independentemente do período de permanência na estufa e,
- Os resultados obtidos demonstraram a viabilidade do equipamento para o revestimento de grânulos, o que pode ser utilizado na indústria farmacêutica entre outras, para a obtenção de sistemas de liberação modificada de fármacos.

Referências bibliográficas

Referências bibliográficas

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

BABU, S. P.; SHAH, B.; TALWALKER, A. Fluidization correlations for coal gasification materials – minimum fluidization velocity and fluidized bed expansion ratio. **AIChE Symposium Series**, v. 74, n. 176, p. 176 – 186, 1978.

Brasil. Resolução RE nº 899, de 29 de Maio de 2003. **Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos**. Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília, DF: ANVISA, 29 de Maio 2003.

_____. **Recomendações para realização de ensaios de dissolução para formas farmacêuticas sólidas orais de liberação imediata (FFSOLI)**. ANVISA. Disponível em <<http://www.anvisa.gov.br>> Acesso em: 30/11/2006.

COLTTERS, R.; RIVAS, A. L., Minimum fluidation velocity correlations in particulate systems. **Powder Technology**, v.147, p. 34 – 48, 2004.

CORDEIRO, D. S. **Produção de extrato seco de *Maytenus ilicifolia* Martius ex Reiss pelo processo leito de jorro**. 2000. 80f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2000.

DAVIDSON, J. F.; HARRISON, D. **Fluidized particles**. Cambridge University Press, Cambridge, p. 8, 1963.

DEWETTINCK, K.; HUYGHEBAERT, A. Fluidized bed coating in food technology. **Trends in Food Science & Technology**, v. 10, n. 4 – 5, p. 163 – 168, April 1999.

DHANASEKHARAN, K.; MOHAN, L. S.; SHARMA, S. Detailed flow modeling of fluid bed processes in the pharmaceutical industry. In: The 2006 **Annual Meeting, Particle Technology Forum**. San Francisco, CA. 2006.

DONIDA, M. W. **Recobrimento polimérico de uréia em leito de jorro bidimensional**. 2000. 102 f. Dissertação (Mestrado em Engenharia Química) – Faculdade de Engenharia Química, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2000.

_____. **Análise das características do sólido e da suspensão no processo de recobrimento em leito de jorro**. 2004. 157 f. Tese (Doutorado em Engenharia Química) – Faculdade de Engenharia Química, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2004.

DUMOULIN et al. Helping to choose operating parameters for a coating fluid bed process. **Powder Technology**, v.130, p. 193 – 198, 2003.

ERGUN, S. Fluid flow through packed columns. **Chemical Engineering Process**, v. 48, p. 89 – 94, 1952.

Farmacopéia Brasileira. 4^a ed. São Paulo: Atheneu, 1988.

FLETCHER, J. V.; DEO, M. D.; HANSON, F. V. Re-examination of minimum fluidization velocity correlations applied to group B sands and coked sands. **Powder Technology**, v. 69, p. 147 – 150, 1992.

FREIRE, J. T., OLIVEIRA, W. P. Aspectos tecnológicos dos processos de recobrimento de partículas. In: **Tópicos Especiais em Secagem**, v. 1, Capítulo 7, p. 253 – 293, São Carlos, 1992.

GAUTHIER, D.; ZERGUERRAS, S.; FLAMANT, G. Influence of the particle size distribution of powders on the velocities of minimum and complete fluidization. **Chemical Engineering Journal**, v. 74, p. 181 – 196, 1999.

GELDART, D. Types of Gas Fluidization. **Powder Technology**, v. 7, p. 285 –292, 1973.

GOODMAN, L. S.; GILMAN, A. **As bases farmacológicas da terapêutica**. 9^a ed. Rio de Janeiro: Mc Graw Hill, 1996. 1436 p.

GREWAL, N. S.; SAXENA, S. C. Comparison of commonly used correlations for minimum fluidization velocity of small solid particles. **Powder Technology**, v. 26, p. 229 – 234, 1980.

HARTMAN, M.; TRNKA, O.; SVOBODA, K. Fluidization characteristics of dolomite and calcined dolomite particles. **Chemical Engineering Science**, v. 55, p. 6269 – 6274, 2000.

IMAGE PRO-PLUS. **Reference Guide**, 1999. Medya Cybernetics, Georgia, USA.

JACOBS, I. C.; MASON, N. S. Concepts in polymeric delivery systems, in: M.A. EL-NOKALY, D.M. PIATT, B.A. CHARPENTIER JUNIOR. (Eds.), **Polymeric delivery systems**, ACS, Washington, DC, p. 1, 1993.

JONES, D. Air suspension coating for multiparticulates. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 20, n. 20, p. 3175 – 3206, 1994.

KNEZEVIC, Z., GOSAK, D., HRASTE, M., JALSENJAK, I. Fluid-bed microencapsulation of ascorbic acid. **Journal of Microencapsulation**, v. 15, n. 2, p. 237 – 252, 1998.

KUNII, D.; LEVENSPIEL, O. **Fluidization Engineering**, – Chap. 3. Krieger, Huntington, New York, 1977. 534 p.

LIPPENS, B. C.; MULDER, J. Prediction of the minimum fluidization velocity. **Powder Technology**, v. 75, p. 67 – 78, 1993.

MAEJIMA, T; MCGINITY, J. W. Influence of film additives on stabilizing drug release rates from pellets coated with acrylic polymers. **Pharmaceutical Development and Technology**, v. 6 n. 2, p. 211 – 221, 2001.

MARONGA, S. J.; WNUKOWSKI, P. The use of humidity and temperature profiles in optimizing the size of fluidized bed in a coating process. **Chemical Engineering and Processing**, v.37, p. 423–432, 1998.

_____. Growth kinetics in particle coating by top-spray fluidized bed systems. **Advanced Powder Technology**, v. 12, n. 3, p. 371–391 ÓVSP and Society of Powder Technology, Japan 2001.

MARTINDALE: **The complete drug reference**. SWEETMAN, S.C. (Ed.), 33th Ed. London: Pharmaceutical Press, 2002. 2483 p.

OLIVEIRA, W. P. **Recobrimento de partículas em leito de jorro**. 1992. 97 f. Dissertação (Mestrado em Engenharia Química) – Faculdade de Engenharia Química, Universidade Federal de São Carlos, São Carlos, 1992.

OLSEN, K. W. Fluid bed equipment. In: SELLASSIE, I. G. **Pharmaceutical pelletization technology**. New York: Marcel Dekker, Chap. 3, p. 39 – 70. 1989.

ORAFAI, H. A granule model for evaluating adhesion of pharmaceutical binders. **DARU**, v. 11, n. 4, p. 142 – 146, 2003.

OZEKY, T.; YUASA, H.; OKADA, H. Controlled release of drug via methylcellulose-carboxyvinylpolymer interpolymer complex solid dispersion. **AAPS PharmSciTech.**; 6 (2) Article 33. p. E 231 – E 236, 2005.

PRISTA, L.N.; ALVES, A.C.; MORGADO, R. **Tecnologia Farmacêutica**. 6^a ed. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2003. v.1, 786 p.

RANG, H.P; DALE, M.M; RITTER, J.M. **Farmacologia**. 5^a ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2005. 920 p.

RAVAGNANI, G. **Desenvolvimento e avaliação de um sistema de suspensão em ar para o revestimento de pós**. 2003. 99 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2003.

RIBANI, M. et al. Validação em métodos cromatográficos e eletroforéticos. **Química Nova**, v. 27, n. 5, p. 771-780, 2004.

RICHARDSON, J. F. Incipient fluidization and particle systems. Fluidization, Davidson, J.F. and Harrison, D. eds., **Academic Press**, London, 1971.

ROHM/DEGUSSA, 2006. Pharma Polymers 01/2005. Disponível em <<http://www.rohm.de/degussa>> Acesso em: 23/08/2006.

SAKAI, C. R.; ATAIDE, C. H. Estudo experimental do recobrimento de esferas em leito fluidizado. In: **Interamerican Congress of Chemical Engineering, 19., Congresso Brasileiro de Engenharia Química, 13.**, Águas de São Pedro., 2000. 1 CD-ROM.

SELLASSIE, I. G.; NESBITT, R. U.; WANG, J. Eudragit aqueous dispersions as pharmaceutical controlled release coatings. In: MCGINITY, J. W. **Aqueous polymeric coatings for pharmaceutical dosage forms**. New York: Marcel Dekker, 1997. Chap. 7, p. 267 – 286.

SILVA, O. S. **Desenvolvimento do processo de recobrimento e secagem de microgrânulos em leito fluidizado**. 2003. 140 f. Tese (Doutorado em Engenharia Química) – Faculdade de Engenharia Química, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2003.

SILVA, M. W. **Estudo do recobrimento de celulose microcristalina em leito fluidizado pulsado rotativo**. 2006. 85 f. Dissertação (Mestrado em Engenharia Química) – Faculdade de Engenharia Química, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2006.

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

SOUZA, C. R. F. **Estudo comparativo da produção de extrato seco de Bauhinia forficata Link pelos processos spray dryer e leito de jorro**. 2003. 179 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2003.

TZIKA, M.; ALEXANDRIDOU, S.; KIPARISSIDES, C. Evaluations of the morphological and release characteristics of coated fertilizers granules produced in a Wurster fluidized bed. **Powder Technology**, v. 132, p. 16 – 24, 2003.

United States Pharmacopeia. 24th Ed. Rockville, United States Pharmacopeial Convention, 1999. 2569, p.

_____. 26th Ed. Rockville, United States Pharmacopeial Convention, 2003, 2921p.

WEN, C.Y.; YU, Y.H. (1966). Citado em **Fluidization Engineering**, KUNII, D.; LEVENSPIEL, O., New York, p. 70, 1991.

WU, C.; MCGINITY, J. W. Influence of an enteric polymer on drug release rates of theophylline from pellets coated with Eudragit RS30D. **Pharmaceutical Development and Technology**, v. 8 n. 1, p. 103 – 110, 2003.

WURSTER, D. E. **Means of applying coatings to edible tablets or the like.** US Patent Office, v. 2, p. 648 – 609, 11 of August of 1953.

_____. **Means of applying coatings to tablets or the like.** US Patent Office, v. 2, p. 799 – 241, 11 of July of 1957.

YAMAMOTO, K. et. al. *In vitro* and *in vivo* evaluation of medicinal carbon granules and tablet on the adsorption of acetaminophen. **International Journal of Pharmaceutics.** n. 328, p. 105 – 111, 2007.