

UNIVERSIDADE DE TAUBATÉ

MICHEL JEMAEL

**PELETIZAÇÃO: ESTUDO DE PROCESSOS DE INCORPORAÇÃO DE
PRINCÍPIOS ATIVOS EM PÉLETES INERTES**

Taubaté – SP

2011

MICHEL JEMAEL

**PELETIZAÇÃO: ESTUDO DE PROCESSOS DE INCORPORAÇÃO DE
PRINCÍPIOS ATIVOS EM PÉLETES INERTES**

Dissertação apresentada para obtenção do Título de Mestre no Curso de Pós-Graduação em Engenharia Mecânica do Departamento de Engenharia Mecânica da Universidade de Taubaté.

Área de concentração: Projeto Mecânico

Orientador: Prof. Dr. Evandro Luís Nohara

Taubaté – SP

2011

Jemael Júnior, Michel Bichara

Peletização: estudo de processos de incorporação de princípios ativos em péletes inertes / Michel Bichara Jemael Júnior. - Taubaté: [s.n.], 2011.

157 f.; il.; 30 cm.

Dissertação (Mestrado) - Universidade de Taubaté, Curso de Pós-Graduação em Engenharia Mecânica.

Orientador: Prof. Dr. Evandro Luís Nohara

1. Péletes 2. Processos de Peletização 3. Drageadeira Modificada 4. Leito Fluidizado 5. Indústria Farmacêutica I. Título

MICHEL JEMAEEL

**PELETIZAÇÃO: ESTUDO DE PROCESSOS DE INCORPORAÇÃO DE
PRINCÍPIOS ATIVOS EM PÉLETES INERTES**

Dissertação apresentada para obtenção do Título de
Mestre no Curso de Pós-Graduação em Engenharia
Mecânica do Departamento de Engenharia Mecânica
da Universidade de Taubaté.

Área de concentração: Projeto Mecânico

Data: 18 de maio de 2011.

Resultado: _____

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Evandro Luís Nohara
Presidente da Banca - Orientador

Universidade de Taubaté

Prof. Dr. Gilberto Walter Arenas Miranda
Membro Interno

Universidade de Taubaté

Prof. Dr. Marcello Nitz da Costa
Membro Externo

Centro Universitário - Instituto Mauá de Tecnologia

Para minha esposa Silmara, meus filhos Vitor e Rebeca, minha mãe e meus irmãos pelo incentivo e carinho em todos os momentos e principalmente pela compreensão da minha ausência.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por ter me iluminado e conduzido até aqui, me dando saúde, coragem e a certeza de que os objetivos traçados podem ser alcançados.

À minha esposa Silmara que sempre me apoiou, compartilhando os bons e maus momentos, sua paciência e compreensão de que o término deste trabalho constituía para mim um sonho a ser realizado.

Aos meus filhos Vitor e Rebeca pelo apoio mesmo que às vezes inconsciente, e principalmente pela compreensão parcial da minha ausência.

À minha querida mãe pelo constante incentivo, ao mesmo passo que sofria comigo durante minhas incertezas, dúvidas e questionamentos quanto a real conclusão deste trabalho.

Ao meu querido pai, que, por não estar mais aqui entre nós, não teve tempo de compartilhar comigo este momento tão sublime e desejado, mas que, em outra esfera, tenho certeza, torce por mim o tempo todo e hoje está feliz e orgulhoso da realização pessoal de seu filho.

Aos meus irmãos Rosana, Jamil e meu sobrinho Michel Neto que mesmo à distância me apoiaram e incentivaram para a conclusão deste trabalho.

Aos diversos colegas de trabalhos, farmacêuticos, que com muita habilidade, tato e dedicação conseguiram de alguma forma traduzir em uma linguagem simples os difíceis conceitos envolvidos na matéria foco deste estudo, além de fornecer inúmeros materiais e informações imprescindíveis para a realização do trabalho.

Ao meu orientador e professor Dr. Evandro Luís Nohara, por ter aceitado me orientar neste estudo, com muita disposição, paciência e palavras de incentivo nos momentos mais difíceis.

Aos professores Dr. Gilberto Walter Arenas Miranda e Dr. Marcello Nitz da Costa, que prontamente atenderam à solicitação de participar da banca examinadora bem como pelas valiosas contribuições para o desenvolvimento deste trabalho.

“O vento acorda o caminhante para o sonho que não descansa. Nas jornadas empreendedoras que a noite faculta aos que dormem, é preciso descobrir as alternâncias dos sonhos, viajar com eles por caminhos enviesados, ir sobre os abismos, transpondo labirintos ao mergulhar na própria queda. Sonhar é emergir para o vôo, indo além do fim”.

J. Camelo Ponte

RESUMO

O segmento farmacêutico demonstra um crescente interesse no processo de peletização, o qual consiste na aglomeração por via úmida de pós finos compostos de ativos e excipientes em pequenas unidades esféricas, com excelentes vantagens tecnológicas e terapêuticas. O objetivo do presente trabalho envolve o estudo de processos de incorporação de suspensões em péletes inertes, compostas de ativos e excipientes, utilizando dois tipos de processos: 1. Drageadeira Modificada e 2. Leito Fluidizado nas configurações *top spray* e *bottom spray*. Os ativos utilizados foram besilato de anlodipino nas concentrações de 2.5% e 5% em massa, e cloridrato de benazepril em 15% em massa, presentes nas formulações das suspensões e aplicadas em quantidades iguais nos dois processos, em um total de 9 lotes. Os indicadores de desempenho de processo utilizados para incorporação do ativo nos péletes inertes foram tempo de aplicação da suspensão (min) e taxa de aplicação da suspensão (g/min). Os péletes finais obtidos foram avaliados por meio das análises das propriedades físico-químicas: teor de umidade (%), teor de princípio ativo (%), uniformidade de conteúdo (%) e dissolução (%). Dentre os lotes testados, os processos em drageadeira e leito pelo sistema *bottom spray* apresentaram o menor tempo de aplicação (120 min) para a suspensão com o ativo anlodipino na concentração de 2.5%, enquanto que pelo sistema *top spray* apresentou um tempo de aplicação de 300 min, uma vez que este sistema foi projetado originalmente para processo de granulação. O processo em drageadeira apresentou a maior taxa real de aplicação, igual a 6.24 g/min, seguida pelo sistema *bottom spray* com 4.91 g/min, e o sistema *top spray* com 1.62 g/min, para suspensão com o ativo benazepril na concentração de 15%. Para os processos em drageadeira e leito pelo sistema *bottom spray*, todas as propriedades físico-químicas dos péletes deste estudo se apresentaram dentro dos padrões recomendados pela indústria farmacêutica, o que não aconteceu para o sistema *top spray* com relação à propriedade “teor de princípio ativo” (benazepril), cujo valor apresentado ficou em 12.90%, abaixo do limite inferior de 13.50%; o que não garantirá a eficácia do fármaco de acordo com a ação esperada. Os resultados apresentados ratificam os processos de peletização em drageadeira e leito pelo sistema *bottom spray* como os ideais pela técnica de incorporação de princípio ativo em péletes inertes.

Palavras-chave: Péletes; Processos de Peletização; Drageadeira Modificada; Leito Fluidizado; Indústria Farmacêutica.

ABSTRACT

The pharmaceutical industry has shown a growing interest in pelletization process, which consists of wet agglomeration of fine powders composed of active ingredients and excipients into small spherical unities, with excellent technological and therapeutic advantages. The objective of this work involves the study of processes of incorporation of suspensions in inert pellets, composed of active ingredients and excipients, using two types of processes: 1. Modified Coating Pan and 2. Fluid Bed in top spray and bottom spray systems. The active ingredients used were amlodipine besylate in concentrations of 2.5% and 5% by mass, and benazepril hydrochloride 15% by mass, included in the formulations of suspensions and applied in equal amounts in both processes, in a total of 9 batches. The process performance indicators used for incorporation of the active ingredient in inert pellets were time of application of the suspension (min) and rate of application of the suspension (g/min). The final pellets were evaluated by means of analyses of the physicochemical properties: water content (%), assay of active ingredient (%), uniformity content (%) and dissolution (%). Among the batches tested, the processes in coating pan and fluid bed by bottom spray system had the shortest application time (120 min) for the suspension with amlodipine besylate active with concentration of 2.5%, while the top spray system had an application time of 300 min, since this system was originally designed for granulation process. The process in coating pan showed the highest real rate of application, equal to 6.24 g/min, followed by the bottom spray system with 4.91 g/min, and the top spray system with 1.62 g/min to the suspension with benazepril hydrochloride with concentration of 15%. For the processes in coating pan and fluid bed by the bottom spray system, all physicochemical properties of the pellets of this study are presented within the standards recommended by the pharmaceutical industry, which has not happened for the top spray system with respect to property "assay of active ingredient" (benazepril), whose value present was in 12.90%, below the lower limit of 13.50%, which does not guarantee the efficacy of the drug according to the expected action. The results presented confirm the processes of pelletization in coating pan and fluid bed by the bottom spray system as the ideal technique for incorporation of the active ingredient in inert pellets.

Keywords: Pellets; Pelletization Processes; Modified Coating Pan; Fluid Bed; Pharmaceutical Industry.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.1 - Micrografia de péletes.....	20
Figura 1.2 - Micrografia de micro-grânulos.....	20
Figura 2.1 - Aplicações e acondicionamento de péletes.....	25
Figura 2.2 - Distribuição do tamanho de péletes.....	26
Figura 2.3 - Processos de fabricação, incorporação e revestimento de péletes.....	27
Figura 2.4 - Representação esquemática de incorporação e revestimento de péletes.....	28
Figura 2.5 - Representação do processo de incorporação de solução/suspensão.....	28
Figura 2.6 - Representação do processo de incorporação de pó seco.....	28
Figura 2.7 - Drageadeira convencional.....	39
Figura 2.8 - Instalação típica de drageadeira convencional.....	41
Figura 2.9 - Posicionamento dos bicos aspersores dentro do tambor.....	42
Figura 2.10 - Representação de processo em drageadeira modificada.....	45
Figura 2.11 - Drageadeira modificada.....	46
Figura 2.12 - Representação esquemática do leito fluidizado.....	47
Figura 2.13 - Módulos de filtragem: (a) câmara dupla; (b) câmara simples; (c) filtro metálico.....	48
Figura 2.14 - Dispositivo para inserção do bico aspersor.....	49
Figura 2.15 - Representação do sistema <i>top spray</i>	50
Figura 2.16 - Representação do sistema <i>bottom spray</i>	52
Figura 2.17 - Coluna de passagem.....	53
Figura 2.18 - Placa para direcionamento do ar.....	53
Figura 2.19 - Dispositivo rotor para leito fluidizado.....	55
Figura 2.20 - Representação do sistema <i>tangencial spray</i>	57
Figura 2.21 - Pélete resultante da peletização direta de pós.....	59
Figura 2.22 - Etapas do processo por extrusão e esferonização.....	60
Figura 2.23 - Extrusor.....	61
Figura 2.24 - Esferonizador.....	61
Figura 2.25 - Extrudado em detalhe.....	62
Figura 2.26 - Representação extrusor axial.....	63

Figura 2.27 - Representação extrusor radial.....	63
Figura 2.28 - Representação do extrusor de peneira.....	64
Figura 2.29 - Representação dos extrusores de rolos.....	65
Figura 2.30 - Representação do extrusor de pistão.....	65
Figura 2.31 - Ranhuras da placa: (a) perpendicular; (b) radial.....	66
Figura 2.32 – Esferonização do extrudado.....	67
Figura 2.33 - Estágios de esferonização de extrudados.....	67
Figura 2.34 - Representação da secagem em leito fluidizado.....	69
Figura 2.35 - Perfil <i>in vitro</i> de liberação entérica.....	71
Figura 2.36 - Perfil <i>in vitro</i> de liberação sustentada.....	71
Figura 3.1 - Materiais e metodologia utilizada para obtenção dos péletes incorporados.....	73
Figura 3.2 - Revestidora Glatt - modelo GC 300.1.....	77
Figura 3.3 - Adaptação de tela de retenção.....	77
Figura 3.4 - Tambor perfurado com tela adaptada.....	78
Figura 3.5 - Bico aspensor para pulverização da suspensão.....	78
Figura 3.6 - (a) bomba; (b) bico aspensor; (c) tubo rígido; (d) mangueira flexível.....	79
Figura 3.7 - Leito fluidizado Glatt - modelo GPCG 2.....	80
Figura 3.8 - Câmara de expansão para o sistema <i>top spray</i>	81
Figura 3.9 - Tela de retenção com diâmetro 230 mm.....	81
Figura 3.10 - Local da inserção do bico aspensor para o sistema <i>top spray</i>	82
Figura 3.11 - (a) bomba; (b) bico aspensor; (c) mangueira flexível.....	83
Figura 3.12 - Câmara de expansão para o sistema <i>bottom spray</i>	84
Figura 3.13 - (a) coluna de passagem; (b) placa de distribuição; (c) tela de retenção.....	85
Figura 3.14 - Local da inserção do bico aspensor para o sistema <i>bottom spray</i>	86
Figura 3.15 - Encapsuladora para envase de péletes.....	88
Figura 3.16 - Funis distintos para cada princípio ativo.....	88
Figura 3.17 - Painel de controle de dosagem dos princípios ativos.....	88
Figura 3.18 - Turbina desmontada para limpeza.....	94
Figura 3.19 - Filtro (ar) de cartucho de papelão.....	94
Figura 3.20 - Turbina para sistema de captação de ar.....	94
Figura 3.21 - Filtro de pó: (a) nylon; (b) pano.....	95

Figura 3.22 - Filtro instalado na câmara do leito.....	95
Figura 3.23 - Painel de comando do leito fluidizado.....	96
Figura 3.24 - Micrografia dos péletes inertes utilizados nos experimentos.....	97
Figura 3.25 - Conjunto de peneiras vibratórias.....	97
Figura 3.26 - Vista em planta da peneira.....	98
Figura 3.27 - Detalhe da peneira utilizada.....	98
Figura 3.28 - Revestimento para anlodipino 2.5%.....	100
Figura 3.29 - Revestimento para anlodipino 5%.....	100
Figura 3.30 - Péletes sem revestimento para benazepril 15%.....	102
Figura 4.1 - Micrografia dos péletes com princípio ativo anlodipino 2.5%.....	107
Figura 4.2 - Micrografia dos péletes com princípio ativo anlodipino 5%.....	110
Figura 4.3 - Micrografia dos péletes com princípio ativo benazepril 15%.....	114

LISTA DE TABELAS

Tabela 2.1 - Principais fabricantes de polímeros com aplicações em péletes.....	70
Tabela 3.1 - Dados técnicos da bomba de aplicação para drageadeira modificada.....	79
Tabela 3.2 - Dados técnicos da bomba de aplicação para leito fluidizado.....	82
Tabela 3.3 - Matérias-primas para incorporação de péletes com ativo anlodipino 2.5%.....	99
Tabela 3.4 - Matérias-primas para incorporação de péletes com ativo anlodipino 5%.....	99
Tabela 3.5 - Matérias-primas para revestimento de péletes com ativo anlodipino 2.5%.....	100
Tabela 3.6 - Matérias-primas para revestimento de péletes com ativo anlodipino 5%.....	101
Tabela 3.7 - Matérias-primas para incorporação de péletes com ativo benazepril 15%.....	102
Tabela 4.1 - Parâmetros de processo para drageadeira modificada (anlodipino 2.5%).....	104
Tabela 4.2 - Taxa teórica de aplicação com anlodipino 2.5% para drageadeira modificada	106
Tabela 4.3 - Parâmetros de processo para drageadeira modificada (anlodipino 5%).....	108
Tabela 4.4 - Taxa teórica de aplicação com anlodipino 5% para drageadeira modificada...	109
Tabela 4.5 - Parâmetros de processo para drageadeira modificada (benazepril 15%).....	111
Tabela 4.6 - Taxa teórica de aplicação com benazepril 15% para drageadeira modificada..	113
Tabela 4.7 - Parâmetros de processo para leito - sistema <i>top spray</i> (anlodipino 2.5%).....	115
Tabela 4.8 - Taxa teórica de aplicação com anlodipino 2.5% para leito (<i>top spray</i>).....	117
Tabela 4.9 - Parâmetros de processo para leito - sistema <i>top spray</i> (anlodipino 5%).....	119
Tabela 4.10 - Taxa teórica de aplicação com anlodipino 5% para leito (<i>top spray</i>).....	121
Tabela 4.11 - Parâmetros de processo para leito - sistema <i>top spray</i> (benazepril 15%).....	122
Tabela 4.12 - Taxa teórica de aplicação com benazepril 15% para leito (<i>top spray</i>).....	125
Tabela 4.13 - Parâmetros de processo para leito - sistema <i>bottom spray</i> (anlodipino 2.5%)	126
Tabela 4.14 - Taxa teórica de aplicação com anlodipino 2.5% para leito (<i>bottom spray</i>)....	128
Tabela 4.15 - Parâmetros de processo para leito - sistema <i>bottom spray</i> (anlodipino 5%)...	130
Tabela 4.16 - Taxa teórica de aplicação com anlodipino 5% para leito (<i>bottom spray</i>).....	132
Tabela 4.17 - Parâmetros de processo para leito - sistema <i>bottom spray</i> (benazepril 15%).	133
Tabela 4.18 - Taxa teórica de aplicação com benazepril 15% para leito (<i>bottom spray</i>).....	134
Tabela 4.19 - Indicadores de desempenho de processo para ativo anlodipino 2.5%.....	135
Tabela 4.20 - Indicadores de desempenho de processo para ativo anlodipino 5%.....	136
Tabela 4.21 - Indicadores de desempenho de processo para ativo benazepril 15%.....	137

Tabela 4.22 - Teor de umidade (%).....	139
Tabela 4.23 - Teor de princípio ativo (%).....	140
Tabela 4.24 - Uniformidade de conteúdo (%).....	140
Tabela 4.25 - Dissolução (%).....	142

LISTA DE QUADROS

Quadro A.1 - Roteiro de entrevista.....	152
Quadro B.1 - Resultado das entrevistas.....	156

LISTA DE APÊNDICES

APÊNDICE A - Roteiro de Entrevista.....	151
APÊNDICE B - Resultado das Entrevistas.....	155

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	19
1.1 Justificativa do estudo.....	22
1.2 Objetivos da pesquisa.....	23
1.3 Organização da dissertação.....	23
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	25
2.1 Propriedades físico-químicas dos péletes.....	29
2.2 Parâmetros de controle de processo.....	33
2.3 Indicadores de desempenho de processo.....	38
2.4 Processos de fabricação, incorporação e revestimento de péletes.....	38
2.4.1 Processo em drageadeira convencional (<i>coating pan</i>).....	39
2.4.2 Processo em drageadeira modificada (tambor perfurado).....	44
2.4.3 Processo em leito fluidizado.....	46
2.4.3.1 Sistema <i>top spray</i>	49
2.4.3.2 Sistema <i>bottom spray</i>	52
2.4.3.3 Sistema <i>tangential spray</i>	55
2.4.3.4 Peletização direta de pós ou esferonização (rotor).....	58
2.4.4 Processo por extrusão e esferonização	59
2.5 Revestimento polimérico.....	69
3 MATERIAIS E MÉTODOS.....	72
3.1 Materiais.....	74
3.1.1 Matérias-primas.....	74
3.1.2 Equipamentos.....	76
3.1.2.1 Drageadeira modificada (tambor perfurado).....	76
3.1.2.2 Leito fluidizado.....	80

3.2 Métodos.....	87
3.2.1 Procedimentos para coleta de dados.....	87
3.2.2 Procedimentos para análise dos resultados.....	89
3.2.3 Realização dos experimentos.....	92
3.2.3.1 Processo em drageadeira modificada.....	93
3.2.3.2 Processo em leito fluidizado.....	94
3.2.4 Procedimentos adotados para realização dos experimentos.....	96
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	103
4.1 Drageadeira modificada - Lote 01 (besilato de anlodipino - teor 2.5%).....	103
4.1.1 Parâmetros de controle de processo.....	103
4.1.2 Indicadores de desempenho de processo.....	105
4.2 Drageadeira modificada - Lote 02 (besilato de anlodipino - teor 5%).....	107
4.2.1 Parâmetros de controle de processo.....	107
4.2.2 Indicadores de desempenho de processo.....	109
4.3 Drageadeira modificada - Lote 03 (cloridrato de benazepril - teor 15%).....	110
4.3.1 Parâmetros de controle de processo.....	110
4.3.2 Indicadores de desempenho de processo.....	112
4.4 Leito fluidizado (<i>top spray</i>) - Lote 01 (besilato de anoldipino - teor 2.5%).....	114
4.4.1 Parâmetros de controle de processo.....	114
4.4.2 Indicadores de desempenho de processo.....	117
4.5 Leito fluidizado (<i>top spray</i>) - Lote 02 (besilato de anoldipino - teor 5%).....	118
4.5.1 Parâmetros de controle de processo.....	118
4.5.2 Indicadores de desempenho de processo.....	120
4.6 Leito fluidizado (<i>top spray</i>) - Lote 03 (cloridrato de benazepril - teor 15%).....	122
4.6.1 Parâmetros de controle de processo.....	122
4.6.2 Indicadores de desempenho de processo.....	124
4.7 Leito fluidizado (<i>bottom spray</i>) - Lote 01 (besilato de anlodipino - teor 2.5%).....	125

4.7.1 Parâmetros de controle de processo.....	125
4.7.2 Indicadores de desempenho de processo.....	128
4.8 Leito fluidizado (<i>bottom spray</i>) - Lote 02 (besilato de anlodipino - teor 5%).....	129
4.8.1 Parâmetros de controle de processo.....	129
4.8.2 Indicadores de desempenho de processo.....	131
4.9 Leito fluidizado (<i>bottom spray</i>) - Lote 03 (cloridrato de benazepril - teor 15%).....	132
4.9.1 Parâmetros de controle de processo.....	132
4.9.2 Indicadores de desempenho de processo.....	134
4.10 Análise das propriedades físico-químicas do produto final.....	139
5 CONCLUSÕES.....	143
REFERÊNCIAS.....	145
APÊNDICES.....	151

1 INTRODUÇÃO

As constantes transformações ocorridas no mundo decorrentes do processo de globalização têm exigido cada vez mais mudanças rápidas e assertivas por parte das organizações, a fim de se tornarem competitivas. A eliminação de fronteiras provenientes deste processo mundial exige cada vez mais das empresas níveis crescentes de inovações tecnológicas de modo a enfrentar concorrentes com expressivas vantagens competitivas.

Nesse contexto, as organizações nacionais enfrentam frequentes mudanças externas, tais como a crise financeira mundial e as grandes fusões entre empresas multinacionais. Aliado a isto, dependendo de suas características, tais como origem, porte e outros, as empresas ainda possuem suas limitações com relação aos investimentos.

Entre outras demandas, destaca-se a exigência de níveis crescentes de resultados, visando à sustentação da vantagem competitiva no mercado. Isso requer transformações em processos produtivos, desenvolvimento de novos produtos, especializações técnicas em seu quadro de funcionários, de modo a tornar as organizações mais bem preparadas para enfrentar os desafios impostos pelas mudanças.

Não obstante, estes processos globalizados são fontes renovadas de pressões externas, mais incisivas sobre empresas nacionais, as quais para se manterem no mercado, devem atender a determinados níveis de qualidade e de custos muitas vezes viáveis apenas no universo das empresas de grande porte. Nesse cenário, a questão do desenvolvimento de novas tecnologias para a sobrevivência das empresas é importante, pois o desempenho organizacional depende da pesquisa e desenvolvimento de novos processos/produtos que, se bem utilizados, pressupõe-se que deverá alavancar o seu crescimento sustentado.

Assim, o segmento das indústrias farmacêuticas, foco desse estudo, demonstra um grande interesse no desenvolvimento e pesquisa de novos processos de fabricação de fármacos, com destaque para as técnicas de peletização. Este processo consiste na aglomeração por via úmida de pós com baixa granulometria que podem variar na faixa de 200 μm a 2 mm, contendo princípio ativo e excipientes, com morfologia esférica denominada pela expressão anglo-saxônica, *pellets*.

Comparativamente, a granulação clássica consiste na aglomeração de pós (via seca ou via úmida) sem a preocupação com a uniformidade ou tamanho do grânulo e requer menores investimentos em termos de equipamentos, bem como menos etapas de processo de fabricação.

Além dessa questão, os péletes (Figura 1.1) também se diferenciam do produto obtido pelo processo de granulação clássica (Figura 1.2) em função das características físicas apresentadas, como superfície regular e lisa, distribuição uniforme de tamanho e baixa friabilidade, entre outras.

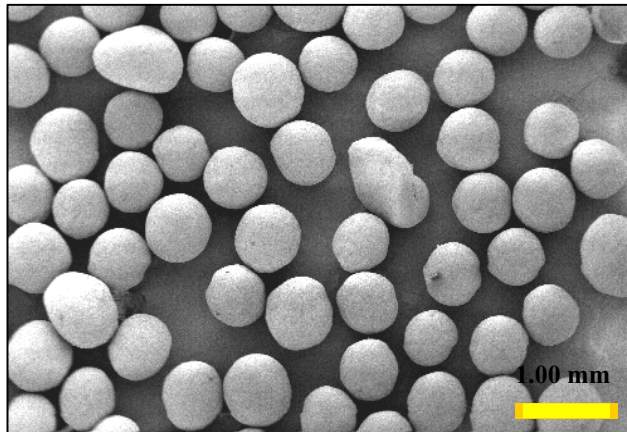


Figura 1.1 - Micrografia de péletes (PRASCH, 2009).



Figura 1.2 - Micrografia de micro-grânulos (PALACIOS, 2005).

Para a liberação de um princípio ativo no organismo, a forma farmacêutica mais conveniente e usual é a via oral (SANTOS *et al.*, 2004; YORK, 2005), sendo que atualmente mais de 50% dos medicamentos disponíveis no mercado mundial utilizam dessa via pela facilidade em sua administração, bem como melhor aceitação por parte do paciente (DESHPANDE *et al.*, 1996). Conforme o mesmo autor, o sistema ideal de liberação do fármaco deve possuir importantes propriedades tais como constituir-se em dose única para a duração total de um tratamento, além de sua liberação no local da ação, entretanto infelizmente esse sistema ideal não existe.

Pesquisas têm sido desenvolvidas constantemente na busca de um sistema que mais se aproxime do ideal, em que os sistemas de liberação modificada (controlada e/ou sustentada) da dose são os mais indicados. O sistema de liberação sustentada (ou prolongada) é aquele que retarda ou prolonga a liberação do fármaco, conseqüentemente disponibilizando seu efeito terapêutico por um longo tempo. Já o sistema de liberação controlada implica na predição de liberação do fármaco, buscando controlar as concentrações do fármaco no tecido alvo (DESHPANDE *et al.*, 1996).

A tecnologia para a fabricação de péletes na indústria farmacêutica tem sido desenvolvida desde o final dos anos 40, quando o conceito de formulações de unidades múltiplas para aplicações de liberação controlada foi inicialmente introduzido. Naquele tempo a produção de péletes era mais uma arte, praticada por alguns especialistas altamente qualificados (LUY, 1992).

Em 1952 a empresa Smith & Kline & French (SKF) lançou no mercado o *Spansule*, uma nova forma farmacêutica, composta de cápsulas contendo péletes revestidos que dissolveriam em tempos diferentes. Os péletes eram produzidos por revestimento em camadas a partir de núcleos de açúcar por uma técnica inovadora na indústria farmacêutica (SANTOS *et al.*, 2004).

Em 1964, a empresa SKF introduziu uma nova técnica para a produção de péletes de liberação sustentada, que se baseava no congelamento por pulverização de uma solução líquida de lipídios e princípio ativo (LANTZ e MANFORD, 1964). Nessa mesma época, surgiu no Japão uma nova técnica para a produção de péletes baseado na esferonização de material cilíndrico, obtido por processo de extrusão de massa úmida de princípio ativo e excipientes (NAKAHARA, 1966).

Assim, deu-se início ao desenvolvimento da técnica de extrusão e esferonização farmacêutica, cujo processo teve suas primeiras descrições com aplicação farmacêutica no ano de 1970 (CONINE e HADLEY, 1970; REYNOLDS, 1970). Com o passar dos anos, novas tecnologias de fabricação de péletes foram desenvolvidas indo ao encontro com as necessidades do mercado, cuja demanda está relacionada com a evolução tecnológica do segmento farmacêutico, sempre preocupado em oferecer aos seus usuários (pacientes), medicamentos cada vez mais eficazes em sua ação terapêutica.

O processo de peletização é amplamente difundido e consolidado nos Estados Unidos e Europa há algumas décadas. No Brasil ainda é pouco explorado e, embora diversas empresas têm

demonstrado interesse no desenvolvimento de tecnologias para a fabricação de péletes em suas instalações, a maioria não vem obtendo êxito.

Conforme relatado por alguns laboratórios farmacêuticos brasileiros, o produto obtido na fabricação de péletes em suas instalações nem sempre possui qualidade satisfatória, ou seja, o produto apresenta-se de forma irregular, desuniforme, poroso e rugoso, entre outras características. Assim sendo, geram-se grandes perdas de material em função do retrabalho, o que não é interessante, uma vez que o princípio ativo é sempre um item de valor agregado elevado.

Como atender às necessidades do mercado para a autoprodução de péletes nas indústrias farmacêuticas nacionais? Como viabilizar no setor produtivo a implementação do processo de peletização? Qual o nível de informação tecnológica que o laboratório poderá ter acesso?

Questões como essas ganham maior atenção no contexto atual, uma vez que as empresas necessitam cada vez mais de tecnologias de ponta e de funcionários altamente qualificados para acompanhar o ritmo destas inovações, as quais serão os diferenciais entre empresas concorrentes.

1.1 Justificativa do estudo

A escolha do tema processo de peletização está diretamente relacionada com o relevante interesse por parte das indústrias farmacêuticas, pois se trata de uma inovação tecnológica de alto valor agregado para as empresas e que trará excelentes benefícios para o usuário final (paciente). Destaque para a liberação controlada e/ou sustentada do princípio ativo e também a possibilidade de utilização de substâncias ativas incompatíveis quimicamente em uma mesma forma farmacêutica, evitando assim uso excessivo de medicamentos para o tratamento.

Este estudo preconiza a análise minuciosa dos processos de peletização devido à carência em âmbito nacional de estudos direcionados com riqueza de detalhes técnicos dos equipamentos, especificação de materiais e a definição de processos e métodos utilizados, já que muitas empresas têm demonstrado grande interesse em produzir esta forma farmacêutica em suas instalações. Sendo assim, vislumbrou-se a oportunidade de desenvolver estudos e pesquisas em laboratórios farmacêuticos nacionais interessados na implementação desta tecnologia, onde foram realizados experimentos em alguns dos processos de peletização, tais como incorporação de suspensão com princípio ativo em péletes inertes e revestimento por filme em péletes beneficiados.

1.2 Objetivos da pesquisa

Os objetivos gerais deste trabalho são:

- a) Identificar e analisar os processos/métodos de incorporação de suspensão com princípio ativo em péletes inertes testados em laboratório de pesquisa e de desenvolvimento de novos produtos;
- b) Comparar estes processos/métodos por meio da análise dos resultados obtidos com base nos indicadores de desempenho de processo; tempo de aplicação da suspensão e taxa de aplicação da suspensão e das propriedades físico-químicas do produto final; teor de umidade, teor de princípio ativo, uniformidade de conteúdo e dissolução.

Os objetivos específicos desta pesquisa incluem:

- a) Apresentar os equipamentos e processos existentes no mercado mundial para fabricação de péletes utilizados nas indústrias farmacêuticas;
- b) Identificar dentro do segmento farmacêutico nacional, empresas em fase de desenvolvimento da tecnologia de fabricação de péletes e ter acesso às informações dos testes experimentais realizados.

1.3 Organização da dissertação

A apresentação deste trabalho foi organizada da seguinte forma:

- a) O capítulo 2 “Revisão da Literatura” apresenta os processos de peletização existentes no mercado mundial, os principais equipamentos, parâmetros de controle de processo utilizados, os principais indicadores de desempenho e as principais propriedades físico-químicas dos péletes;
- b) O capítulo 3 “Materiais e Métodos” apresenta os procedimentos utilizados para a realização de experimentos em laboratórios de pesquisa e desenvolvimento, os equipamentos e matérias-primas utilizados, bem como os procedimentos para análise dos resultados obtidos. Os experimentos foram focados para os processos de incorporação de suspensão com princípios ativos em péletes inertes;

- c) O capítulo 4 “Resultados e Discussão” apresenta os parâmetros de controle de processo aplicados aos equipamentos utilizados nos experimentos, os indicadores de desempenho e as propriedades físico-químicas obtidos, cujos resultados serviram de base para análise e discussão do processo ideal pela técnica de incorporação de princípio ativo em péletes inertes;
- d) O capítulo 5 “Conclusões” apresenta a definição do melhor processo de peletização, pela técnica de incorporação de camadas, com base nos resultados obtidos por meio dos indicadores de desempenho de processo e pela análise das propriedades físico-químicas dos péletes acabados;
- e) Os Apêndices A e B apresentam respectivamente o roteiro e o resultado das entrevistas, com as principais informações obtidas a respeito de processos de peletização junto aos sujeitos da pesquisa, profissionais com experiência em processos de peletização e responsáveis pela pesquisa e desenvolvimento de novas tecnologias pertinentes ao tema em estudo.

2 REVISÃO DA LITERATURA

Dentre as diversas formas farmacêuticas sólidas administradas via oral, os péletes têm chamado a atenção devido às muitas vantagens tecnológicas e terapêuticas apresentadas (BECHGAARD e HEGERMANN, 1978; DIETRICH, 1989; ESKILSON, 1985; REYNOLDS, 1970; SOUSA *et al.*, 1995, 1996; VERVAET *et al.*, 1995).

Vantagens tecnológicas

- a) Ótimas propriedades de escoamento para as etapas subsequentes dos processos de fabricação (compressão ou encapsulamento) e de acondicionamento (Figura 2.1), devido à sua forma esférica e superfície lisa;

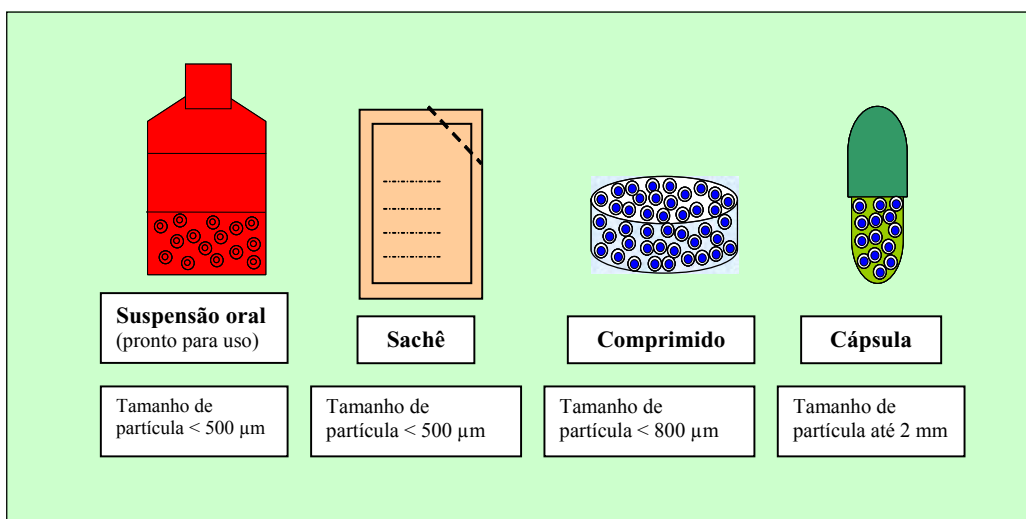


Figura 2.1 - Aplicações e acondicionamento dos péletes (PÖLLINGER *et al.*, 2009).

- b) Estreita distribuição do tamanho de partículas conforme apresentado na Figura 2.2, que apresenta homogeneidade entre cinco lotes produzidos, em uma faixa entre 300 μm e 400 μm . Esta homogeneidade será fundamental para evitar variações de dosagem do princípio ativo;

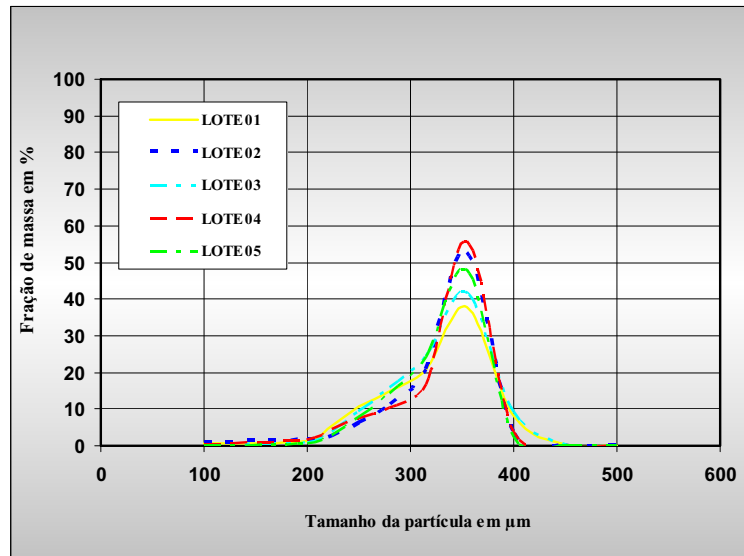


Figura 2.2 - Distribuição do tamanho de péletes (PALACIOS, 2009).

- c) Incremento das características do material a granel para manuseio e processamento;
- d) Menor friabilidade, ou seja, forma farmacêutica menos quebradiça;
- e) Relação área superficial/volume decorrente da sua forma esférica, ideal para o beneficiamento posterior por revestimento.

Vantagens terapêuticas

- a) Superfície suscetível ao revestimento por filme, voltado à proteção gástrica ou à liberação controlada (definição do local da ação do princípio ativo), ou sustentada gradualmente (definição do tempo em que o princípio ativo atuará);
- b) Permite a presença de substâncias ativas incompatíveis quimicamente numa mesma forma farmacêutica, em que cada princípio ativo encontra-se presente em péletes distintos ao serem acondicionados, como por exemplo, em cápsulas ou sachês;
- c) Capacidade para criação de multicamadas, com múltiplos princípios ativos em um mesmo pélete, com diferentes taxas de liberação;
- d) Grande dispersão no trato gastrointestinal por apresentar uma superfície de contato maior e conseqüentemente risco reduzido de irritação local em função de uma rápida solubilidade do princípio ativo;
- e) Baixo risco de efeitos adversos por super-dosagem, em especial para a liberação controlada e sustentada do princípio ativo.

Com base em todas as vantagens anteriormente apresentadas, no item 2.4 “Processos de fabricação, incorporação e revestimento de péletes” são descritos e analisados os principais processos e equipamentos existentes no mercado mundial para fabricação, incorporação e revestimento de péletes conforme exposto na Figura 2.3.

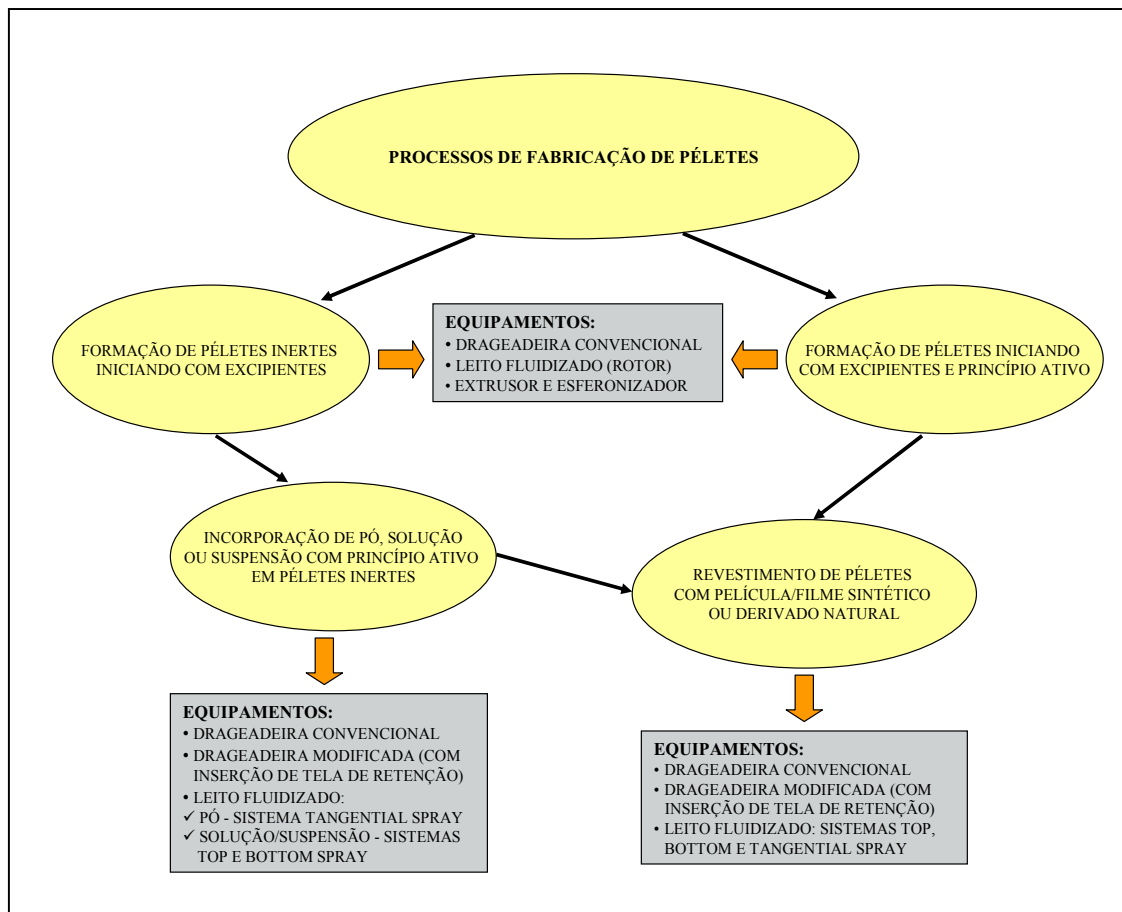


Figura 2.3 - Processos de fabricação, incorporação e revestimento de péletes (Elaborado pelo autor, 2010).

Para o estudo e análise dos processos de peletização, como destaque têm-se as técnicas de incorporação de camadas (*layering*) com princípio ativo e excipientes em péletes inertes, seguido de revestimento por filme em péletes beneficiados (Figura 2.4). Existem dois tipos de tecnologia de incorporação, ou seja, incorporação líquida de solução ou suspensão (Figura 2.5) e incorporação de pó (Figura 2.6).

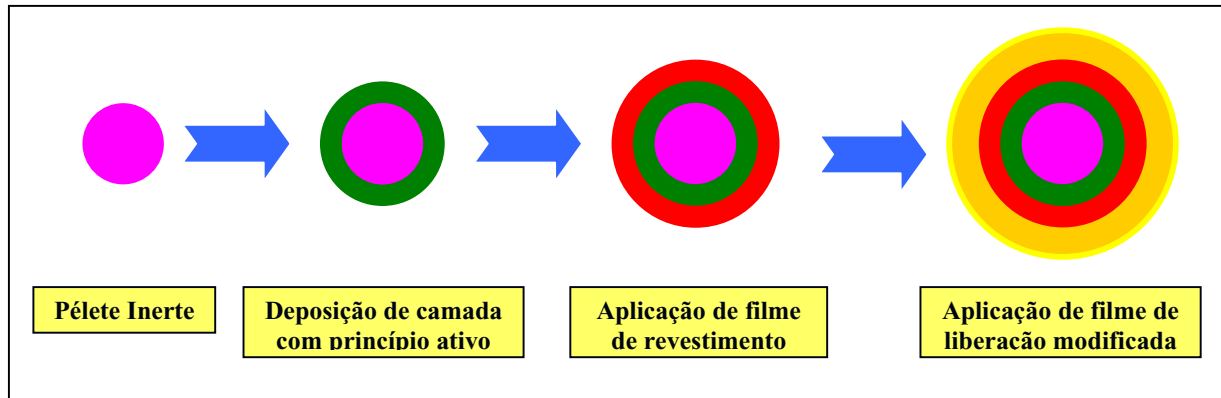


Figura 2.4 - Representação esquemática de incorporação e revestimento de péletes (PORTER, 2010).

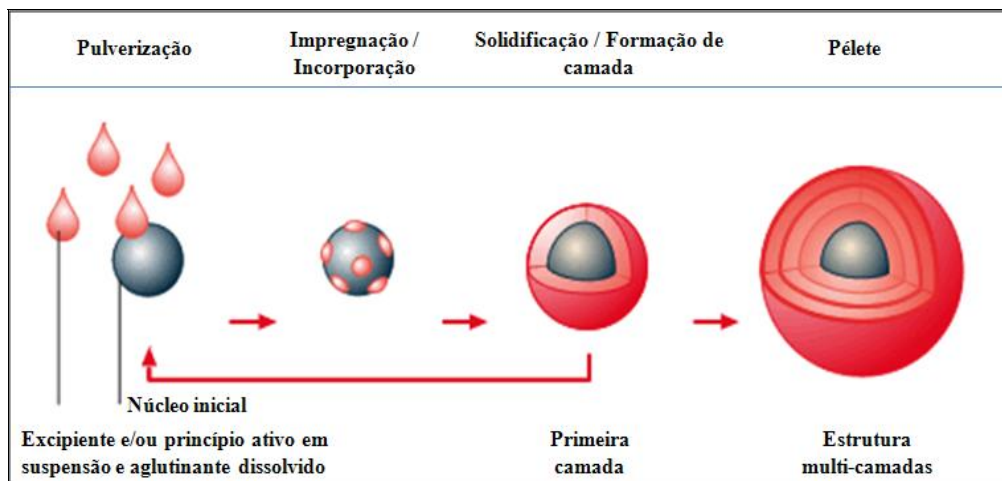


Figura 2.5 - Representação do processo de incorporação de solução/suspensão (IKUNO, 2008).

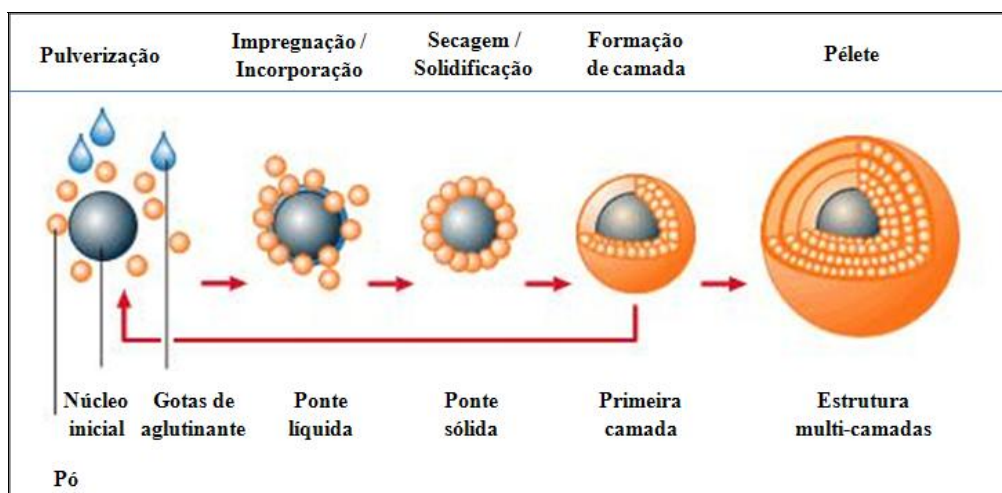


Figura 2.6 - Representação do processo de incorporação de pó seco (IKUNO, 2008).

A “Revisão da Literatura” apresenta os seguintes tópicos relevantes ao tema do presente trabalho, cuja abordagem auxiliará para um melhor esclarecimento do assunto:

- a) As principais propriedades físico-químicas dos péletes beneficiados, assim como as técnicas utilizadas para a análise de cada característica;
- b) Apresentação dos parâmetros de processo que necessitam ser monitorados segundo especificação técnica fornecida pelos manuais dos fabricantes dos equipamentos utilizados nos testes;
- c) Indicadores de desempenho de processo utilizados para análise comparativa dos resultados apresentados, de acordo com a linha de interesse deste estudo;
- d) Exposição dos equipamentos, processos e métodos existentes utilizados tanto para a fabricação de péletes (inertes ou com princípio ativo) como a incorporação/deposição de camadas (*layering*) de solução/suspensão/pós com princípio ativo em péletes inertes e revestimento de péletes acabados (com princípio ativo);
- e) Os principais revestimentos poliméricos utilizados como excipientes para os processos de peletização e suas respectivas funções.

2.1 Propriedades físico-químicas dos péletes

As principais propriedades físico-químicas dos péletes, bem como as diferentes técnicas para determiná-las levando-se em consideração os processamentos posteriores à produção (acondicionamento, armazenamento e transporte) são apresentadas abaixo. Os itens de “a” a “h” estão relacionados com a fabricação de péletes inertes ou com princípios ativos e a análise de suas propriedades não fizeram parte deste estudo, pois os péletes (neste estudo, inertes) foram fornecidos prontos para os experimentos com as técnicas de incorporação e revestimento.

Os itens de “i” a “l” estão relacionados com os péletes acabados, ou seja, após passar pelo beneficiamento (incorporação de camadas e revestimento por filme) tais propriedades são de suma importância de serem analisadas para assegurar a qualidade do produto final. As análises das propriedades apresentadas fizeram parte deste trabalho, cujos resultados também tiveram fator decisivo na seleção do melhor processo testado.

a) Tamanho dos péletes

Tem efeito direto sobre a área superficial e objetiva-se buscar partículas com distribuição uniforme para a obtenção de um produto final de desempenho uniforme. Este parâmetro torna-se de grande relevância para os processos de incorporação e revestimento de péletes por filme, especialmente com o intuito de proteção entérica (gastro-resistente) ou liberação prolongada do princípio ativo (MEHTA, 1989). A determinação da distribuição do tamanho pode ser realizada por diferentes métodos, tais como tamisação, microscopia (óptica ou eletrônica) ou análise por imagem.

b) Densidade de partículas

Esta característica pode ser alterada em função da formulação e/ou do processo e terá influência sobre os parâmetros de processo posteriores à produção e também sobre a disponibilidade do princípio ativo (CLARKE *et al.*, 1993; DEVEREUX *et al.*, 1990). A massa volumétrica bruta (antes da compactação por batimento) e reduzida (após a compactação por batimento) de péletes, assim como a densidade aparente (densidade bruta) e a densidade de compactação podem ser determinadas com a utilização de um aparelho de compactação que promova batimentos para a determinação desses parâmetros (SANTOS *et al.*, 2006).

c) Porosidade

É a medida de espaços vazios existentes num material e pode ser determinada por diversas técnicas, tais como adsorção gasosa e porosimetria. Especificamente aos péletes, esta propriedade pode afetar a capilaridade do princípio ativo dissolvido durante a dissolução, portanto influenciar a razão de liberação do princípio ativo incorporado à formulação. Outro fator relevante se refere ao processo de incorporação e revestimento de péletes por filme, onde os poros e fissuras superficiais podem influenciar na deposição de material, ocasionando imperfeições e irregularidades com conseqüente variabilidade da performance biológica dos péletes (MEHTA, 1989).

d) Área superficial

Esta propriedade tem influência direta com tamanho dos péletes, esfericidade, porosidade e rugosidade superficial (MEHTA, 1989). O conhecimento da área superficial de péletes torna-se primordial quando se pretende realizar o seu revestimento. Qualquer característica morfológica terá uma forte influência, ou seja, em virtude de uma significativa variação da área superficial entre os lotes produzidos proporcionará diferenças significativas da espessura de revestimento com conseqüente variação da liberação do princípio ativo. Diferentes técnicas para a determinação da área superficial de materiais sólidos são sugeridas pela literatura (MARTIN, 1993; MEHTA, 1989) e as mais conhecidas são adsorção gasosa ou líquida e permeabilidade gasosa ou líquida.

e) Esfericidade

Para o processo de revestimento com filme, a forma esférica dos péletes permite melhores condições para a aplicação uniforme da camada de revestimento desde que seja garantida uma superfície relativamente ausente de imperfeições. A forma esférica dos péletes desempenha um importante papel nas propriedades de escoamento e acondicionamento, propriedades que terão grande influência nas etapas de processo de encapsulamento ou de compressão. A esfericidade pode ser obtida utilizando-se técnica de análise de imagem (CHOPRA *et al.*, 2001; PODCZECK e NEWTON, 1994, 1995; PODCZECK *et al.*, 1999).

f) Rugosidade superficial

Propriedade importante nos processos de encapsulamento e compressão assim como para o revestimento de péletes com filme, onde é prioritária a obtenção de péletes inertes com superfície regular para o recebimento da camada de revestimento (imprescindível para uma proteção entérica ou para liberação sustentada). As microscopias ópticas e eletrônicas são técnicas normalmente utilizadas, possibilitando a obtenção de imagens de boa resolução. Outra técnica também utilizada é a profilometria (de contato ou a *laser*) que permite a quantificação a partir da determinação de um fator de rugosidade de superfície (NEWTON *et al.*, 2001; PODCZECK, 1998; RIIPPI *et al.*, 1998; SANTOS *et al.*, 2002, 2004, 2005).

g) Friabilidade

Definida quando a superfície dos péletes é danificada ou apresenta sinais de abrasão/ruptura devido a choques mecânicos ou ao atrito. Normalmente é determinada sob a forma de índice de friabilidade, utilizando um friabilômetro, que consiste num tambor rolator repleto de pás, no qual os péletes são introduzidos e depois de um período fixado de rolagem, mede-se a quantidade de pó produzido (VERVAET *et al.*, 1995).

h) Dureza

A resistência de péletes à fratura pode ser determinada utilizando um instrumento de teste universal equipado com uma célula de carga, onde os péletes são pressionados até a detecção da primeira fissura. A determinação da dureza é realizada pela medida da força requerida para quebrar péletes de diâmetros conhecidos, sendo que a resistência é maior quanto maior for o diâmetro (VERVAET *et al.*, 1995).

i) Teor de umidade (%)

Refere-se à quantidade de água presente no produto final e caso se encontre fora da especificação, afeta diretamente a estabilidade e o perfil de dissolução dos medicamentos produzidos. Assim, torna-se relevante o estabelecimento de teores-limite e existem alguns métodos para determinação, de acordo com cada substância. (COMISSÃO PERMANENTE DE REVISÃO DA FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 1988).

j) Teor de princípio ativo (%)

É a quantidade real de princípio ativo efetivamente presente no medicamento e deve ser mantida dentro de uma faixa predeterminada para que a ação esperada tenha eficiência.

k) Uniformidade de conteúdo (%)

Para garantir a consistência de doses unitárias, cada unidade no lote deve ter um conteúdo de princípio ativo dentro de uma faixa estreita conforme descrito no rótulo. O termo “uniformidade de conteúdo” é definido como o grau de uniformidade na quantidade de princípio ativo entre as unidades de dosagem do medicamento (US PHARMACOPEIAL CONVENTION, 2007).

D) Dissolução (%)

Quantidade de princípio ativo disponível para absorção, a qual pode ser avaliada *in vitro* (dissolutor) e *in vivo*, sendo uma propriedade importante que influencia a velocidade e a extensão da disponibilidade do fármaco. As farmacopéias fornecem métodos padronizados e reconhecidos pelos órgãos regulatórios e os mais utilizados são por meio dos dispositivos de cesto e pás (US PHARMACOPEIAL CONVENTION, 2007).

2.2 Parâmetros de controle de processo

Um componente fundamental dentro do sistema de controle dos equipamentos deve ser o monitoramento e proteção dos parâmetros críticos de processo, por meio de intertravamentos. O projeto e incorporação destes intertravamentos, sejam eles pneumáticos ou eletrônicos, devem salvaguardar o produto, equipamento e o pessoal de operação contra acidentes de trabalho e perdas de processo. Caso seja requerido um controle de lotes/receitas ou informações integradas, faz-se necessário um sistema computadorizado com supervisor incorporado, o qual permite a impressão de registros dos lotes em tempo real. (CHAMBLISS, 1989).

Em artigo publicado (MEHTA, 1988) referente à fabricação de produtos de liberação controlada em leito fluidizado, o autor tece considerações sobre as principais variáveis de processos, entre elas, vazão de ar de fluidização, temperatura de entrada de ar e pressão do ar de atomização. Uma vez que os parâmetros podem afetar a morfologia e funcionalidade do revestimento e, portanto alterar o desempenho final do produto de liberação controlada, eles devem ser cuidadosamente investigados durante o processo.

A otimização dos parâmetros de processo bem como os efeitos dos mesmos nas propriedades do filme polimérico depende, e muito, do tipo de processo que é utilizado. Os três sistemas, ou seja, *top spray*, *bottom spray* e *tangential spray*, oferecem vantagens e desvantagens e conseqüentemente os requisitos de desempenho do produto acabado e os volumes adequados do produto devem ser considerados na seleção do processo de revestimento para um produto específico.

Conforme descrito no artigo, os parâmetros de processo que são estabelecidos devem ser determinados, especificamente para o modelo, tamanho e sistema de aplicação da solução/suspensão do equipamento selecionado. Por exemplo, um determinado parâmetro que é

estabelecido para o sistema *bottom spray* pode não ser o ideal para os sistemas *top spray* e *tangential spray*.

Segundo o autor, em adição ao método de aplicação, inúmeras outras variáveis são envolvidas no processo de revestimento em leito fluidizado, para produtos de liberação controlada. Para evitar excessiva quantidade de tempo durante o processo, faz-se necessário priorizar a seleção destes parâmetros.

A seguir é feita uma abordagem conceitual dos principais parâmetros de controle dos equipamentos utilizados para processos de incorporação de camadas e revestimento de péletes, em drageadeira modificada e leito fluidizado (sistemas *top spray* e *bottom spray*), expondo o grau de importância, funcionalidade e inter-relação entre eles.

a) Vazão de entrada de ar (m³/h)

Parâmetro de suma importância, utilizado para o controle da fluidização (leito fluidizado) e secagem do produto. Este parâmetro provavelmente é o principal indicador voltado para a otimização do processo e nos experimentos foco deste estudo, a vazão do ar foi ajustada para cada equipamento envolvido, de acordo com a especificação técnica indicada pelo manual do fabricante.

Em revestimento de partículas finas, uma condição essencial é a alta velocidade da partícula durante a pulverização. Nos sistemas *top spray* e *bottom spray* as partículas viajam a uma velocidade elevada após o bico aspersor e em uma câmara de expansão, onde elas secam (MEHTA, 1988).

Se as partículas são forçadas a desacelerar nos filtros de exaustão, o revestimento pode ser danificado ou transferido para os filtros. Se uma quantidade grande de revestimento adere nos filtros, eventualmente a permeabilidade dos mesmos será reduzida severamente, resultando na redução do fluxo de ar e a conseqüente redução na velocidade das partículas irá conduzir à aglomeração.

Embora um *damper* ajustável normalmente seja utilizado para controlar a vazão de ar de fluidização, a obstrução dos filtros de exaustão ou da tela da caçamba de produto, podem causar resistência ao fluxo de ar. Uma vez que alterações no volume de ar afetam o padrão de fluidização, bem como a troca de calor (evaporação do solvente e secagem do produto), essas

mudanças provavelmente afetam o processo de formação de filme e conseqüentemente o desempenho do produto acabado (MEHTA, 1988).

A vazão de ar de entrada gerada acima da faixa especificada pode danificar a superfície do produto em função de uma formação irregular da suspensão aplicada e/ou quebra da estrutura formada. Caso haja esta ocorrência, a aplicação será ineficiente e o produto final apresentará uma elevada friabilidade, além do comprometimento no perfil de dissolução do princípio ativo.

Já para vazões inferiores às especificações recomendadas, a aplicação torna-se inviável, pois a distribuição de ar pela superfície do produto é ineficiente e a aderência do princípio ativo acaba não ocorrendo em sua totalidade. Isto acarretará baixo rendimento da taxa de aplicação da solução ou suspensão nos péletes inertes.

b) Temperatura de entrada de ar (°C)

A temperatura de ar de fluidização é um parâmetro chave no processo de revestimento (MEHTA, 1988) e é utilizada para o aquecimento dos péletes inertes, bem como responsável pela secagem da solução ou suspensão que está sendo incorporada ao produto. Sem o monitoramento deste parâmetro seria inviável conseguir uma secagem adequada.

Assim sendo, para o processo de incorporação de princípio ativo em péletes inertes, o controle da temperatura de entrada de ar é um fator importante para a secagem do produto e também para a formação homogênea da camada a ser depositada. A temperatura ideal de trabalho está relacionada de acordo com a sensibilidade do princípio ativo e/ou de acordo com o agente filmógeno utilizado (sistema aquoso ou orgânico).

c) Temperatura de saída de ar (°C)

É a que determina a temperatura aproximada do produto após receber a aplicação da solução ou suspensão. O valor obtido é relativo ao intercâmbio de calor exercido durante a aplicação da camada nos péletes inertes, de acordo com o solvente utilizado (aquoso ou orgânico) na solução ou suspensão.

d) Temperatura do produto (°C)

Determinante para que a aplicação da solução ou suspensão seja eficiente durante a secagem, levando-se em consideração a temperatura máxima a ser atingida para evitar a degradação do princípio ativo durante o processo de incorporação da suspensão ou solução nos péletes inertes. Essa temperatura varia de acordo com o princípio ativo utilizado, a solução ou suspensão aplicada, ou seja, em função do tipo de solvente (aquoso ou orgânico) e o polímero utilizado (sintético ou derivado natural), os quais definem a otimização do processo final.

e) Vazão da bomba (%)

Está relacionada diretamente com a homogeneidade da aplicação da solução ou suspensão no produto, ou seja, a quantidade inicial da suspensão deve ser avaliada de acordo com a quantidade do produto que irá recebê-la. No início do processo a bomba opera com vazão elevada para a criação de uma proteção inicial ao produto (película de proteção), para resguardar o aspecto físico do produto. Geralmente em um processo de revestimento inicia-se com vazão de bomba elevada e durante a operação a velocidade rotacional é reduzida.

f) Pressão de atomização (bar)

Utilizada para determinar o tamanho das gotículas de solução ou suspensão a ser aplicada para a formação de camadas na superfície do produto. A determinação da pressão de atomização varia em função da viscosidade da solução/suspensão a ser aplicada.

Para viscosidade elevada, a pressão de trabalho deve ser maior para que a força exercida do ar sobre o líquido faça com que a gotícula fique mais dispersa. Para uma viscosidade menor utiliza-se pressão de ar menor para uma melhor dispersão da gotícula, evitando a secagem instantânea da mesma antes de atingir a superfície do produto.

A maioria dos bicos aspersores utilizados são binários, isto é, o líquido é fornecido a uma baixa pressão e é atomizado em gotículas pelo ar. É necessário minimizar a aglomeração das partículas para fornecer características de filmes uniformes, por manter o tamanho das gotículas relativamente menor ao tamanho das partículas a serem revestidas.

Geralmente, quanto maior a pressão de ar de atomização menor o tamanho das gotículas, para qualquer taxa de pulverização aplicada (MEHTA, 1988). O modelo e tamanho do leito fluidizado devem também ser considerados quando estabelecendo este parâmetro. Por exemplo,

pressões que não afetam o padrão de fluidização de um sistema *bottom spray* (*Wurster*) com uma longa câmara de expansão, podem obstruir os filtros de exaustão do mesmo sistema com câmara de expansão curta.

g) Rotação do tambor (rpm) - apenas para drageadeira

Parâmetro importante para manter a homogeneidade da aplicação da suspensão durante a movimentação do produto internamente ao tambor do equipamento. A drageadeira modificada normalmente possui inversor de frequência instalado no painel elétrico para permitir a variação da velocidade do tambor.

No início do processo o tambor deve rotacionar à baixa velocidade, pois os péletes inertes ainda não possuem o filme de proteção, que é quando ocorre maior atrito do produto com a câmara interna do tambor. Após alguns minutos do início do processo, forma-se uma primeira camada e eleva-se a rotação do tambor para uma melhor distribuição da suspensão no produto em movimento. Esse parâmetro é um fator determinante no que tange ao aspecto físico dos péletes.

h) Tempo de agitação de filtro (s) - apenas para leito fluidizado

Predeterminado em função do tempo de saturação do conjunto de filtros, o qual está relacionado diretamente com o tempo de processo, caso se utilize do sistema de filtragem tipo manga com câmara simples. Para sistemas de filtragem tipo manga com câmara dupla e conjunto de filtros metálicos o processo é otimizado, pois não ocorre parada para agitação.

Esse parâmetro é monitorado pelo diferencial de pressão entre a câmara de expansão e câmara de exaustão do leito fluidizado, por meio de mangueiras pneumáticas e válvulas solenóides, as quais convertem em sinais elétricos a serem enviados para o painel de comando do equipamento. Assim sendo, de tempos em tempos ocorre o “*shaking*” dos filtros, lembrando que para o processo de fabricação de péletes, o módulo de filtragem utilizado é com câmara dupla para filtros tipo manga ou utilizando-se da tecnologia de filtros metálicos. Desta forma, a pulverização da suspensão ocorre de forma ininterrupta para evitar entupimento do fluido no bico de aspersão.

2.3 Indicadores de desempenho de processo

Seguindo a linha de interesse desta pesquisa, os principais indicadores de desempenho utilizados para análise e avaliação dos resultados obtidos nos experimentos realizados, são apresentados a seguir:

a) Tempo de aplicação (min)

Este indicador está relacionado com o tempo de aplicação da solução/suspensão em péletes pelas técnicas de incorporação/revestimento, onde o controle da vazão de entrada de ar é um dos fatores preponderantes para o controle do processo (SKELLY, 1993). Quanto maior a vazão de ar utilizada, maior será o contato do produto com o ar de entrada, possibilitando assim uma maior movimentação das partículas, com conseqüente aumento da área de contato entre a suspensão e os péletes, o que acarretará um menor tempo de processo devido à eficiência na secagem da solução/suspensão.

b) Taxa de aplicação (g/min)

Este indicador está relacionado com a quantidade de solução/suspensão aplicada nos péletes durante o processo de incorporação/revestimento e trata-se também de um parâmetro de suma importância a ser controlado (SKELLY, 1993). O rendimento da aplicação pode ser definido pelo percentual de massa de sólidos da solução/suspensão incorporada nos péletes, introduzida no equipamento. Para a avaliação deste rendimento, a definição proposta encontra-se na equação abaixo (KAGE *et al.*, 2001; KUCHARSKI e KMIÉC, 1988).

$$\eta = \frac{\text{massa de sólidos incorporada aos péletes inertes}}{\text{massa total de sólidos aspergida no equipamento}} \quad (1)$$

2.4 Processos de fabricação, incorporação e revestimento de péletes

Todos os processos e equipamentos existentes na fabricação, incorporação e revestimento de péletes no mercado mundial são apresentados e analisados de forma a clarificar os conceitos, aplicações, características, além das vantagens técnico-operacionais oferecidas.

2.4.1 Processo em drageadeira convencional (*coating pan*)

O equipamento *coating pan*, conhecido no Brasil como drageadeira, tem sido utilizado em operações de revestimento farmacêutico desde o início do século XIX, originalmente usado para revestimento de açúcar (*sugar coating*), sendo que o primeiro processo de peletização em drageadeira foi descrito na segunda metade dos anos 50 (BLYTHE, 1956). Como a tecnologia de revestimento progrediu do drageamento a partir do açúcar para revestimento (primeiramente com utilização em sua fórmula de solvente orgânico e depois aquoso), a drageadeira evoluiu gradativamente para atender a crescente demanda do mercado.

Posteriormente, foram desenvolvidas modificações e incrementos no equipamento, como a inclusão de sistemas de insuflação/exaustão de ar para melhorar a circulação de ar dentro da câmara e a implementação de sistemas de controle de processo. A drageadeira (Figura 2.7) é amplamente utilizada em processos de peletização pelas seguintes razões:

- a) Capacidade disponível do equipamento utilizado para o revestimento de açúcar, revestimento de filme ou em operações de polimento de cápsulas;
- b) Fator econômico favorável, uma vez que o investimento em drageadeira é bem menor do que a maioria das outras opções de equipamentos existentes no mercado mundial para processos de peletização;
- c) São versáteis, com possibilidade de fabricação de péletes utilizando-se de todos os processos existentes, ou seja, formação, incorporação por camadas e revestimento por filme.



Figura 2.7 - Drageadeira convencional (PALACIOS, 2009).

Embora o investimento para aquisição de drageadeira convencional seja menor em relação a outros equipamentos, têm-se em contrapartida os seguintes fatores (CHAMBLISS, 1989):

- a) Maior custo operacional;
- b) Tempo de processamento muito longo;
- c) Baixo rendimento produtivo;
- d) Falta de controle de processo.

As drageadeiras convencionais (*coating pans*) são normalmente utilizadas para uma ou mais das seguintes etapas em processo de peletização (CHAMBLISS, 1989):

- a) Formação de péletes iniciando de grânulos secos de excipientes (inertes) ou excipientes com princípio ativo (peletização);
- b) Adição de um princípio ativo como um pó seco sobre um substrato inerte (incorporação de pós com princípio ativo);
- c) Adição de um princípio ativo na forma de uma solução ou suspensão sobre um substrato inerte (incorporação de princípio ativo na forma líquida);
- d) Adição de uma camada externa (película/filme) de liberação controlada e/ou sustentada em péletes com princípio ativo incorporado (revestimento de péletes).

Ainda que tentativas tenham sido feitas para automatizar o equipamento, o desenvolvimento do processo de peletização em drageadeira permanece difícil, além da dificuldade de sua validação. Apesar de todos os avanços realizados neste equipamento, no que diz respeito a estes processos, sua utilização ainda é reconhecida como uma arte farmacêutica.

Ao contrário de operações de revestimento em açúcar, onde a variabilidade lote a lote pode ser aceitável, a reprodutividade em peletização é crítica e deve ser controlada. Uma típica instalação do sistema convencional para peletização é mostrada na Figura 2.8 e os componentes básicos de uma drageadeira para fabricação de péletes são:



Figura 2.8 - Instalação típica de drageadeira convencional (PALACIOS, 2009).

a) Tambor rotativo

Estão disponíveis em uma larga variedade de formas como angular, esférica, elíptica e hexagonal, podendo ser encamisados conforme a necessidade do processo. A forma, tamanho, ângulo de inclinação e velocidade de rotação do tambor, assim como o tamanho do lote, tem influencia na eficiência de mistura e, portanto, devem ser considerados durante os estudos de desenvolvimento do processo (DEASY, 1984).

Uma vez que a superfície interna na maioria dos tambores é homogênea e lisa, os péletes tendem a deslizar. A ação da mistura é melhorada por preparar o tambor, isto é, deixando a superfície interna do tambor áspera pela pulverização das paredes com a solução de revestimento e na sequência com a aplicação do pó com princípio ativo ou pó inerte (DEASY, 1984). Aletas de vários tamanhos e formas podem também ser usadas para melhorar a ação da mistura.

b) Sistema de insuflação e exaustão de ar

Drageadeiras normalmente são equipadas com linhas de secagem (insuflação) e exaustão de ar, porém a vazão de ar é muito ineficiente já que todos os dutos de ar estão alocados na abertura frontal do tambor. O ar quente é utilizado em muitos processos de revestimento de péletes para facilitar a evaporação do solvente, sendo normalmente utilizado em processos de pelletização intermitentes para secagem dos péletes entre os intervalos de pulverização.

A adequada exaustão de ar é vital a fim de evitar que o pó e os solventes escapem para a área que circunda o tambor. O duto de exaustão deve estar situado na parte superior do tambor e a

taxa de vazão de exaustão tem um efeito direto sobre o umedecimento do leito do tambor, portanto sobre as taxas de pulverização e aplicação de pó.

A taxa de dissolução de péletes com liberação controlada é também afetada pela taxa de vazão de exaustão, possivelmente devido a um efeito sobre a morfologia da superfície. A taxa de vazão de exaustão deve ser pelo menos duas vezes maior que a taxa de vazão de entrada de ar (CHAMBLISS, 1989).

c) Sistema de pulverização de solução ou suspensão

Soluções e suspensões podem ser pulverizadas no leito do tambor por meio de sistemas pneumáticos ou hidráulicos. Sistemas pneumáticos operam pela injeção de ar no fluxo de líquido, tanto na parte interna do bico aspersor como na ponta da agulha e a pressão de ar aplicada para o bico pode ter uma faixa entre 1 a 7 bar.

Sistemas hidráulicos operam por forçar o líquido sob alta pressão, faixa entre 20 e 200 bar, através do orifício do bico aspersor. Em ambos os casos, a pulverização padrão e tamanho das gotas são em função do tamanho e forma do orifício do bico e também da pressão aplicada.

O bico aspersor deve ser posicionado para que o *spray* seja aplicado perpendicularmente ao leito do tambor em movimento (Figura 2.9). O *spray* é usualmente dirigido na borda do cascadeamento do leito a uma distância entre 25 e 30 cm e o ângulo do *spray* deve ser ajustado para que a turbulência do leito seja minimizada (PONDELL, 1984).



Figura 2.9 - Posicionamento dos bicos aspersores dentro do tambor (SANTIAGO, 2009).

Bombas peristálticas, de engrenagem e de pistão são comumente utilizadas para transferir a solução/suspensão para o bico aspersor de pulverização e podem ser equipadas com *timers* e interruptores manuais ou painéis sofisticados controlados por computador (CHAMBLISS, 1989).

d) Sistema de alimentação de pó

A alimentação precisa de pós de princípio ativo e excipientes é parte vital de muitos processos de peletização e os alimentadores de pó disponíveis no mercado apresentam taxas de alimentação que variam entre 1 g/min e 10 kg/min. Os alimentadores volumétricos são projetados para transportar um volume preciso de pó por unidade de tempo.

A transferência de material de um reservatório para o leito do tambor pode ser realizado por gravidade, vibração, misturadores internos ou mangueiras flexíveis (KOCHER, 1986). Os alimentadores por peso têm uma escala com contador balanceado sob a base do alimentador que mede a perda de peso durante o fornecimento de pó. Um microprocessador monitora a perda de peso ou ajusta a taxa de alimentação, para manter a meta de taxa de alimentação, onde o material é alimentado na drageadeira normalmente por uma rosca sem fim ou um tubo vibratório.

Mehta e Jones (1985) descreveram em um artigo, avaliações de revestimentos por filme em formas de dosagem de liberação controlada (entérica), aplicados em péletes por meio de vários processos tanto para sistema em solução aquosa como em solução orgânica. No caso de liberação controlada, as taxas de liberação do princípio ativo sem dúvida são afetadas pela integridade do filme de revestimento.

Nestes experimentos, utilizando-se uma drageadeira convencional de fabricação Pellegrini, com solução aquosa, observou-se por meio de microscopia eletrônica de varredura que o revestimento não foi contínuo (irregular e cheio de poros), o que já era esperado dada a ineficiência relativa de secagem das drageadeiras convencionais. Uma vez que sistemas aquosos requerem maiores eficiências de secagem que os sistemas orgânicos (o calor de vaporização tende a ser menor), o problema fica mais evidente.

Claramente uma coalescência incompleta de partículas poliméricas resultou em um revestimento não contínuo, em que o revestimento não pôde ser distinguido do substrato. Para efeito comparativo dos processos testados, os experimentos com solução orgânica (etanol) não se utilizaram da drageadeira convencional.

2.4.2 Processo em drageadeira modificada (tambor perfurado)

Drageadeiras modificadas com abertura lateral e traseira para entrada e saída de ar têm se tornado o carro chefe para operações de revestimento de comprimidos e têm substituído as drageadeiras convencionais em muitas plantas fabris. Os tambores modificados (perfurados) também são muito mais eficientes que o sistema convencional devido ao incremento da vazão de ar e conseqüentemente uma melhor mistura do substrato com a solução/suspensão a ser aplicada, refletindo em uma maior eficiência produtiva (CHAMBLISS, 1989).

No início dos anos 60, ocorreu o primeiro avanço significativo, com a automatização de uma drageadeira para operações de revestimento por filme com a utilização de aletas afixadas no corpo interno do equipamento, eliminando a necessidade da mistura manual e substituindo a técnica de carregamento na aplicação de soluções/suspensões e pós finos pela pulverização de revestimento (LACHMAN e COOPER, 1963). Sete anos mais tarde, surgiram os primeiros reportes de que a temperatura do leito de péletes durante as operações de revestimento de solventes poderia ser usada para propósitos de automação (LANTZ *et al.*, 1970).

Eles mostraram que os perfis de temperatura do produto eram em função da taxa de pulverização e tempo de secagem e poderia ser usada para estabelecer condições de processo. Atualmente, os equipamentos possuem sistemas automatizados, os quais monitoram diversos parâmetros de processo, como as temperaturas do produto e do ar (entrada e saída), as taxas de vazão e pressão de trabalho, as rotações do tambor perfurado e da bomba de aplicação da solução/suspensão (Figura 2.10).

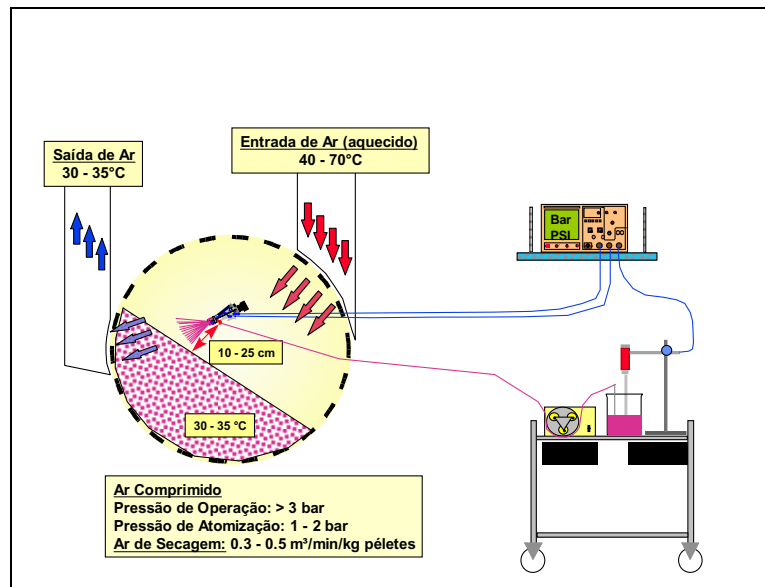


Figura 2.10 - Representação de processo em drageadeira modificada (SANTIAGO, 2009).

No final dos anos 70, foi descrito em patente assinada pela *Imperial Chemical Industries (ICI)* que drageadeiras modificadas podiam ser utilizadas com sucesso para processos de revestimento de péletes (McAINSH e ROWE, 1979). Para a efetivação deste processo, foi necessária a incorporação de uma tela com aberturas bem finas com abertura de 0.25 mm, internamente ao tambor, para evitar a passagem dos péletes por suas perfurações com diâmetro 2.5 mm e permitindo assim o beneficiamento do produto pelo processo de revestimento nestes equipamentos.

Drageadeiras modificadas normalmente estão disponíveis com capacidade entre 600 g (laboratório) e 1400 kg (escala industrial), dispendo de características especiais como auto-limpeza, sistemas de controle do ar (vazão e temperatura) e sistemas de descarga de produto automatizados. Painéis de controle pneumático, à prova de explosão, sistemas de controle micro-processados e completos sistemas de pulverização são características padrões na maioria das unidades fabricadas (CHAMBLISS, 1989).

Todos os equipamentos projetados para a indústria farmacêutica vão ao encontro às Boas Práticas de Fabricação (BPF). A figura 2.11 mostra um modelo de drageadeira modificada para capacidade produtiva em escala industrial.



Figura 2.11 - Drageadeira modificada (PALACIOS, 2005).

Conforme descrito em artigo (MEHTA, 1985), em que ocorreram avaliações de revestimentos por filme em péletes de liberação controlada (entérica) por meio de vários processos, observou-se que para solução aquosa, os péletes apresentaram um melhor revestimento em drageadeira modificada de fabricação Multi-Cota, quando comparado à drageadeira convencional. Por meio de microscopia eletrônica de varredura verificou-se que imperfeições superficiais estavam presentes, porém não ocorreu uma divisão distinta entre o filme de revestimento e o núcleo do substrato. Isto sugere que um pouco de água teve penetração no núcleo do substrato.

Segundo o artigo, embora a drageadeira modificada ofereça melhorias tecnológicas sobre a drageadeira convencional, não parece produzir um ótimo revestimento quando processados em sistemas aquosos. Para efeito comparativo dos processos testados, os experimentos com solução orgânica (etanol) também não se utilizaram da drageadeira modificada.

2.4.3 Processo em leito fluidizado

O processamento em leito fluidizado é multifuncional, ou seja, este equipamento pode ser utilizado com sucesso em várias etapas da produção farmacêutica, como granulação, secagem de pós, revestimento e peletização (ANSEL *et al.*, 2000). Dentre as tecnologias de peletização amplamente empregadas na indústria farmacêutica por meio de leito fluidizado, têm-se os processos de fabricação de péletes inertes ou com princípio ativo, incorporação de uma solução,

suspensão ou pó com princípio ativo em péletes inertes e também revestimento de péletes acabados.

A Figura 2.12 mostra uma representação esquemática de um leito fluidizado, o qual é composto por uma série de acessórios que fazem parte do seu conjunto e cada componente possui uma função importante para o perfeito funcionamento do equipamento de acordo com o tipo de processo em que será utilizado.

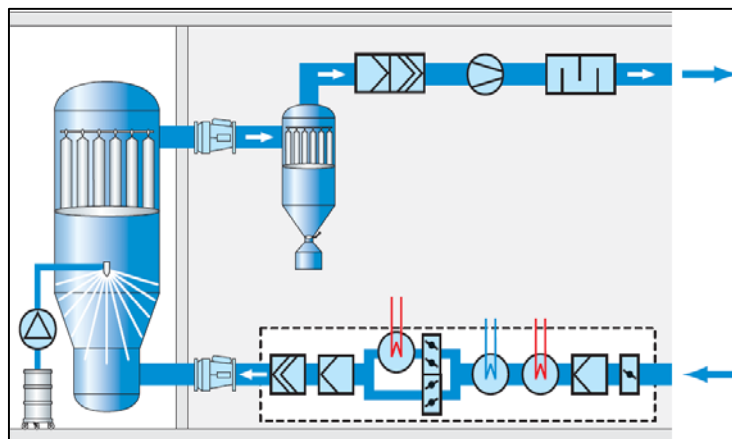


Figura 2.12 - Representação esquemática do leito fluidizado (GLATT, 2001).

Antes de descrever a aplicação dos processos acima expostos, é feita uma explanação sobre o equipamento leito fluidizado, o qual está presente nos laboratórios farmacêuticos, em plantas dos setores produtivos voltados especificamente para a fabricação de formas farmacêuticas sólidas. O leito fluidizado foi inventado em 1959 por Werner Glatt, originalmente com a função de propiciar a secagem de produtos por meio de fluidização de partículas, e este princípio viria a se tornar referência na indústria em geral com vários campos de aplicação, em especial no segmento farmacêutico.

Com o passar dos anos, o leito fluidizado passou a ter novas utilizações, tais como processos de granulação, revestimento e, por fim, peletização. Para a realização desse novo processo, o leito fluidizado passou por inúmeras modificações a fim de atender às novas demandas requisitadas pelo mercado.

Por meio de pesquisa e desenvolvimento de projetos de engenharia e estudos experimentais, novos recursos tecnológicos foram incorporados ao equipamento, tais como dispositivos e acessórios para atender às necessidades técnico-operacionais de acordo com cada

processo em questão. Devido a essa versatilidade e dinamismo, o leito fluidizado vem ganhando mercado e seu processo emprega um número reduzido de mão de obra (essencialmente especializada), que além de evitar o contato do manipulador com os produtos, oferece maior segurança e minimiza os riscos de contaminação dos mesmos.

Para a fabricação de péletes em leito fluidizado, o equipamento deve possuir câmara dupla (Figura 2.13a) em seu módulo de filtragem de ar quando se está utilizando filtros tipo manga. Durante o processo de funcionamento do leito, periodicamente ocorre a limpeza automática de seus filtros, onde os mesmos são sacudidos (*shaking*).

A limpeza neste caso é realizada ora numa câmara, ora em outra, de tal forma que não haja necessidade de interrupção do processo de atomização. Para módulos de filtragem com conjunto de filtros metálicos, a limpeza ocorre de modo intermitente entre os mesmos (Figura 2.13c), com contínuos jatos de ar de forma temporizada em contra-sentido ao fluxo da fluidização.

A necessidade de não interromper a pulverização da solução/suspensão para a limpeza dos filtros se deve ao fato que o fluido a ser aplicado nos péletes inertes pode secar ou coagular tanto na parte interna da tubulação, como nos bicos aspersores, vindo a comprometer a eficiência dos processos de incorporação e revestimento. Portanto, é por esse motivo que não se deve utilizar sistema de filtragem tipo manga com câmara simples (Figura 2.13b), pois de acordo com o exposto acima, com a interrupção do processo, a homogeneidade da aplicação pode estar comprometida.

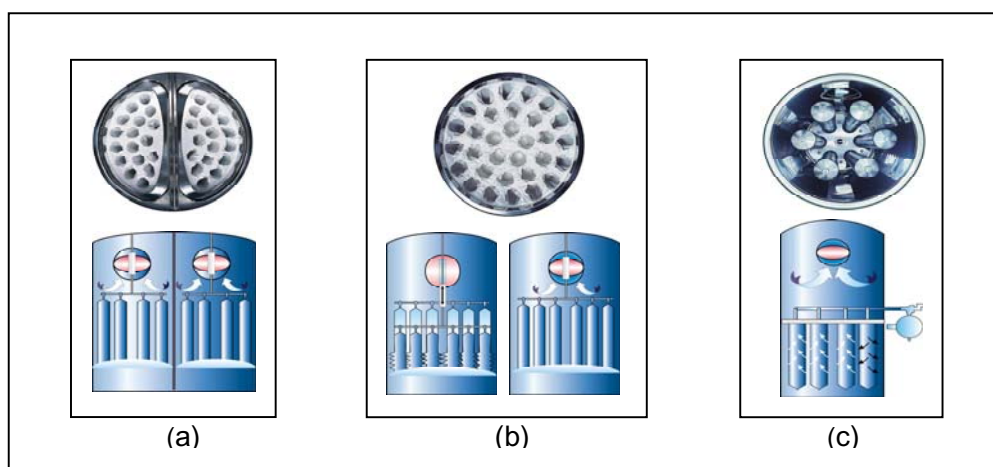


Figura 2.13 - Módulos de filtragem: (a) câmara dupla; (b) câmara simples; (c) filtro metálico (PALACIOS, 2005).

Outra informação importante a ser destacada é que em função da variação do tamanho, densidade e volume da carga de produto a ser incorporado ou revestido, a instalação do conjunto de bico aspersor de pulverização requer ajustes de posicionamento da altura. Portanto, faz-se necessário a utilização do dispositivo de inserção do bico aspersor (Figura 2.14), incorporado à lateral da câmara de expansão do leito fluidizado, com opcional de altura para o encaixe do sistema para pulverização da solução/suspensão.



Figura 2.14 - Dispositivo para inserção do bico aspersor (PALACIOS, 2009).

A seguir são descritos os principais sistemas de incorporação de solução, suspensão e pó com princípio ativo em péletes inertes em leito fluidizado disponíveis atualmente no mercado.

2.4.3.1 Sistema *top spray*

O dispositivo para inserção do bico aspersor para pulverização de líquido, originalmente foi projetado com o objetivo de incrementar no leito fluidizado a utilização para processos de granulação, além do já existente e consolidado processo de secagem. A realização deste novo processo em um mesmo equipamento foi bem aceito pelos laboratórios farmacêuticos, pois propiciava redução de investimento para aquisição em equipamentos específicos para executar esta função.

Recentemente o sistema *top spray* passou a ser utilizado para processos de peletização pelas técnicas de incorporação de princípio ativo com aplicação de solução/suspensão e também

de revestimento de péletes. O processo em leito fluidizado pelo sistema *top spray* trabalha de forma que os péletes se mantenham fluidizados durante todo o processo de beneficiamento.

Os péletes inertes são colocados dentro da câmara de expansão do leito e ficam retidos na parte inferior da mesma, com o uso de uma tela de retenção com abertura de 0.25 mm. Nesse arranjo, a solução/suspensão a ser incorporada é pulverizada de cima para baixo sobre o substrato (Figura 2.15), o qual é fluidizado por meio de ar seco, tratado e aquecido oriundo da parte inferior do leito, ou seja, incorporação de camadas e o revestimento são aplicados no sentido contra corrente da fluidização (MEHTA, 1985).

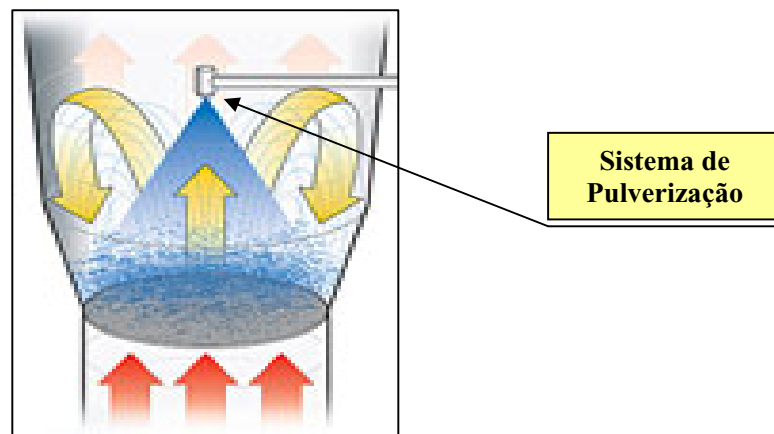


Figura 2.15 - Representação do sistema *top spray* (PFÜTZE, 2006).

O bico aspersor para pulverização da solução/suspensão é instalado na lateral da câmara de expansão em sua parte superior e pode ter seu ângulo ajustado para aumentar a superfície de contato, conseqüentemente diminuir o tempo de processo e aumentar a eficiência de aplicação sem modificar e/ou danificar as propriedades físicas dos péletes. O principal diferencial da aplicação do sistema *top spray* em comparação ao sistema *bottom spray* é que no *top spray* os péletes se mantêm em contato com todo o volume de ar ao longo de toda a aplicação, e como principais características este sistema possui (PORTER, 2010):

- a. Maior capacidade de lote de produção;
- b. Capacidade limitada de dosagem de princípio ativo;
- c. Fluidização aleatória, portanto maior desafio para obtenção de uma deposição de camadas de solução/suspensão uniforme;
- d) Pulverização de solução/suspensão no sentido contra corrente ao fluxo de entrada de ar, potencialmente resultará em menor eficiência deste processo.

Em experimento descrito em artigo (MEHTA, 1985) com a utilização de microscopia eletrônica de varredura foram feitas avaliações de revestimentos por filme em péletes de liberação controlada (entérica). Utilizando-se de vários processos, observou-se que para o leito fluidizado de fabricação Glatt com o sistema *top spray*, em solução aquosa, ocorreu uma melhoria na homogeneidade e continuidade da superfície de revestimento se comparado aos péletes revestidos em drageadeiras convencional/modificada.

Essa melhoria não causou surpresa, dada a maior eficiência de secagem do leito fluidizado quando comparada às drageadeiras. Pela microscopia pôde-se observar o revestimento visivelmente distinto do núcleo do substrato, provavelmente como um resultado da diminuição de penetração do núcleo pela água e aumento da coalescência das partículas poliméricas sobre a superfície dos péletes.

Quando o experimento foi realizado em solução orgânica pelo sistema *top spray*, foram observadas pela microscopia imperfeições na superfície dos péletes, dada a maneira na qual a solução é aplicada e também pelo padrão de fluidização desordenado. Como resultado, as gotículas de revestimento viajam aleatoriamente antes de atingir o substrato e por causa da aplicação da solução no sentido contracorrente ao fluxo de ar quente, a evaporação do solvente (etanol) é muito rápida e assim como consequência, a superfície de revestimento fica áspera.

Em outro artigo publicado (MEHTA *et al.*, 1986), foram descritos os resultados de um estudo do efeito dos processos de revestimento pelas técnicas utilizadas em leito fluidizado de fabricação Glatt sobre a morfologia dos filmes aplicados e, conseqüentemente, do efeito da morfologia dos filmes de revestimento sobre as taxas de liberação do princípio ativo. Revestimentos entéricos (liberação controlada) foram aplicados em péletes de cafeína com *mesh* entre 18 e 20, com ganho de peso teórico de 5% e 15% tanto com solvente aquoso (polímero Eudragit L30D) como para solvente orgânico (polímero Eudragit S100).

Os perfis de dissolução que foram revestidos com 5% de ganho de peso teórico, em solução aquosa, indicaram que o sistema *top spray* produziu um revestimento entérico eficaz. Já para revestimento com 15% de ganho de peso teórico, em solução orgânica, o sistema *top spray* não obteve sucesso em termos de taxas de dissolução *in vitro*. A explicação para este insucesso se deve ao fato que no sistema *top spray* o substrato é fluidizado até o nível do bico aspersor e a aplicação da solução de revestimento ocorre no sentido contracorrente ao fluxo de ar de fluidização.

Esse arranjo permite que o solvente evapore antes de contatar o substrato, causando uma mudança na proporção de sólidos para líquidos nas gotículas de revestimento. Em outras palavras, o *spray* de secagem inevitavelmente ocorre quando o sistema *top spray* é utilizado para aplicação de filmes baseados em solventes orgânicos.

O resultado é muito aparente quando a morfologia do revestimento aplicado é examinada sob uma microscopia eletrônica de varredura, em que a efetiva espessura de revestimento produzida pelo sistema *top spray* é significativamente menor que a produzida pelos sistemas *bottom spray* e *tangential spray* (sistemas também testados nos experimentos). Essa redução na espessura do revestimento pode ser atribuída ao *spray* de secagem, bem como ao movimento aleatório das partículas fluidizadas quando se utilizando deste sistema.

2.4.3.2 Sistema *bottom spray*

Os péletes são tradicionalmente revestidos pelo uso do sistema *bottom spray*, em leito fluidizado (HENG, 2005). Também conhecido como *Wurster*, este sistema ocorre por meio da inserção de uma câmara de expansão do produto propriamente adaptada para processo de peletização. O ar extraído do ambiente externo é seco, tratado e aquecido a uma temperatura desejada, sendo responsável por promover a movimentação e a secagem das partículas e é alimentado pela base do equipamento, conforme esquematizado na Figura 2.16.

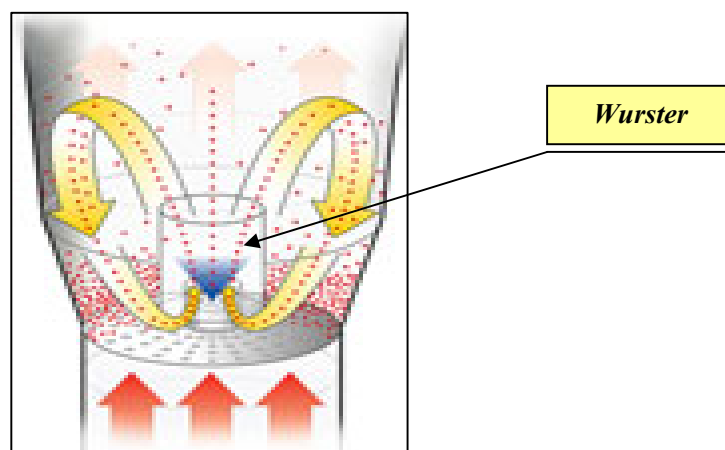


Figura 2.16 - Representação do sistema *bottom spray* (PFÜTZE, 2006).

Os principais componentes utilizados para este sistema, além da mesma tela de retenção utilizada para o sistema *top spray*, são:

- a) Coluna de passagem (Figura 2.17), a qual é fixada de forma centralizada e internamente na parte inferior da câmara de expansão do leito;
- b) Placa de distribuição de ar com furações pré-estabelecidas (Figura 2.18), responsáveis pelo direcionamento do ar de entrada, a qual é instalada na base da câmara.



Figura 2.17 - Coluna de passagem.

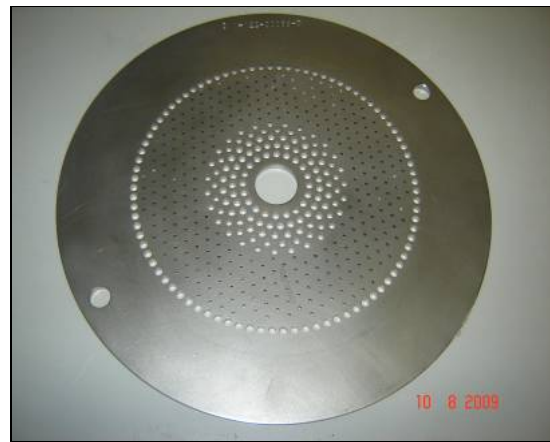


Figura 2.18 - Placa para direcionamento do ar.

Os diâmetros e ângulos de inclinação dos furos da placa, bem como a regulagem de altura entre coluna e placa variam de acordo com a densidade, tamanho e volume de péletes. Desta forma, os péletes seguem o fluxo de passagem obrigatório pela coluna, em sentido ascendente, que por sua vez recebem uma carga de princípio ativo pela aspensão do bico de pulverização da solução/suspensão, no sentido concorrente aos péletes, o qual é instalado de forma centralizada na parte inferior da câmara de expansão e fica posicionado sob a coluna/placa.

Os péletes perdem velocidade e seguem em sentido descendente pela região anelar do equipamento, repetindo o mesmo ciclo de movimentação durante todo o processo de incorporação de solução/suspensão pré-estabelecido. Durante o beneficiamento, os péletes vão adquirindo as características desejáveis e passam pelos processos de fluidização e secagem seguindo o mesmo ciclo até a completa incorporação da solução/suspensão com o princípio ativo.

Esse processo cíclico confere uniformidade ao produto, em função do ótimo contato entre o ar aquecido e a camada em deposição, que favorece a secagem da suspensão polimérica, evitando assim a aglomeração. Esse sistema apresenta melhor rendimento em comparação aos demais devido à vazão direcionada e concentrada de ar que o produto recebe e também pelo fluxo

do ar e do produto estar no mesmo sentido. Como características deste sistema têm-se (PORTER, 2010):

- a) Lotes com capacidade limitada de produção;
- b) Capacidade limitada de dosagem de princípio ativo;
- c) Padrões de fluidização mais controlados, melhor uniformidade de revestimento;
- d) Pulverização de solução/suspensão no sentido contra corrente ao fluxo de entrada de ar, potencialmente resultará em menor eficiência deste processo.

Em artigo descrito por Mehta (1985), em que foram feitas avaliações de revestimentos por filme em péletes de liberação controlada (entérica) utilizando-se de vários processos, observou-se por meio de microscopia eletrônica de varredura que pelo processo em leito fluidizado (fabricação Glatt) com sistema *bottom spray*, em solução aquosa, as características físicas do revestimento aplicado resultaram em novas melhorias. Isto se deve ao fato de que a aplicação da solução de revestimento ocorre ao mesmo tempo e na mesma direção do fluxo dos péletes.

Pela micrografia, foi possível observar a distinta camada de revestimento aplicada nos péletes em comparação aos demais processos testados (drageadeiras convencional/modificada e leito fluidizado pelo sistema *top spray*). A qualidade física do revestimento foi superior, fornecendo condições ideais para a completa coalescência das partículas poliméricas, com pouca ou sem penetrações de água no núcleo do substrato.

Para o sistema *bottom spray* em solução orgânica, a microscopia apresentou um filme polimérico contínuo e homogêneo, mostrando camadas distintas de filme de revestimento, demonstrando que muito pouco ou quase nada de solvente teve penetração no núcleo do substrato. A espessura de revestimento nestes casos é fácil de controlar, como também reproduzi-la e conseqüentemente as taxas de liberação do princípio ativo também serem controladas lote-a-lote.

Conforme relatado anteriormente no sistema *top spray*, foi publicado um artigo descrevendo os resultados de um estudo do efeito dos processos de revestimento pelas técnicas utilizadas em leito fluidizado sobre a morfologia dos filmes aplicados (MEHTA *et al.*, 1986). Péletes de cafeína com *mesh* entre 18 e 20 receberam aplicações de revestimentos entéricos com ganho de peso teórico de 5% e 15%, tanto com solvente aquoso como orgânico.

Os perfis de dissolução que foram revestidos com 5% de ganho de peso teórico, em solução aquosa, também indicaram que o sistema *bottom spray* produziu um revestimento

entérico eficaz. Para o revestimento com 15% de ganho de peso teórico, agora em solução orgânica, o sistema *bottom spray* também produziu taxas aceitáveis de dissolução *in vitro*.

Quando esse sistema é utilizado, é possível aplicar as gotículas de solução ao substrato antes que ocorra muita evaporação, e a subsequente evaporação de solvente da superfície dos péletes seja completa, antes que o solvente possa penetrar nos núcleos dos péletes. Suspendendo os péletes no ar, mantém os mesmos distantes um do outro e permite filmes a serem aplicados aos péletes com pouco ou sem aglomeração. Nesse sistema, a proximidade do bico aspersor às partículas fluidizadas, assim como os tempos de ciclo rápido produzem uma distribuição mais uniforme do filme.

2.4.3.3 Sistema *tangential spray*

Este sistema permite uma ampla gama de aplicações por meio da inserção de dispositivo (rotor) no leito fluidizado (Figura 2.19). É eficiente em processos de revestimento de filmes, contudo é largamente utilizado para produzir péletes com tamanhos que variam de 100 μm a 2 mm (LUY, 1992).

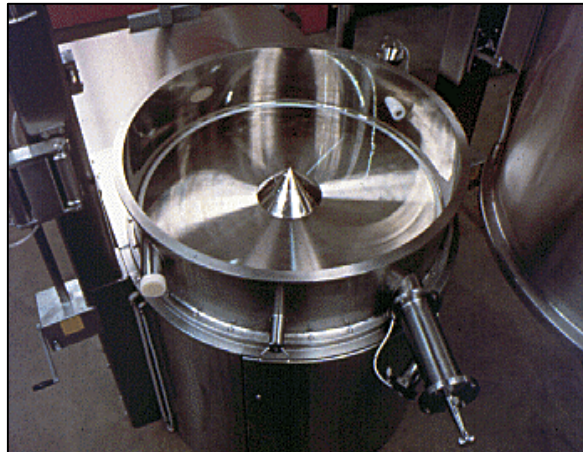


Figura 2.19 - Dispositivo rotor para leito fluidizado (PALACIOS, 2009).

Dependendo da formulação, péletes de dimensões pequenas a intermediárias podem ser formados de pó e péletes maiores são geralmente produzidos pela incorporação de princípio ativo sobre algum tipo de núcleo. Esse processo pode ser realizado pelo uso de uma solução ou

suspensão com princípio ativo (juntamente com um aglutinante na maioria dos casos), ou pela aplicação de pó seco com líquido, denominado “*powder layering*”.

O dispositivo rotor é um cilindro com um disco rotativo instalado em sua base, onde a altura do disco é ajustável, permitindo a variação do volume de ar de entrada, seco e tratado e aquecido, dependendo do tipo de processo a ser empregado. Para revestimento por filme, um disco com superfície lisa e uniforme seria ideal para uso, a fim de minimizar o atrito.

A abertura da fenda entre o disco e a parede interna da câmara é normalmente aumentada para maximizar o volume de ar (e a taxa de secagem) e a taxa de pulverização, assim como expandir o padrão de fluidização. A velocidade do disco é também ajustada e geralmente é suficiente para manter o produto em movimento vigoroso; onde a velocidade baixa pode levar à aglomeração e a velocidade alta ao atrito.

Três forças atuam sobre o produto para produzir uma fluidização padrão, melhor descrita como um movimento espiral:

- a) A rotação do disco move o substrato pela força centrífuga para a borda do disco;
- b) O alto volume/velocidade do ar de fluidização acelera o produto sobre as paredes internas da câmara do produto;
- c) A gravidade e o redemoinho formado pela turbulência do ar fazem com que partículas revolvam-se internamente no sentido do centro do disco.

O produto (péletes inertes) a ser processado é colocado na base da câmara sobre o disco, o qual deverá rotacionar também com velocidade controlada. O bico de aspersão é acoplado na parte interna da câmara de produto pela lateral e a pulverização ocorrerá no mesmo sentido de rotação do disco, diretamente no produto em movimento (Figura 2.20) que, pela força centrífuga, encontra-se entre a extremidade do disco e a parede interna da câmara de fluidização.

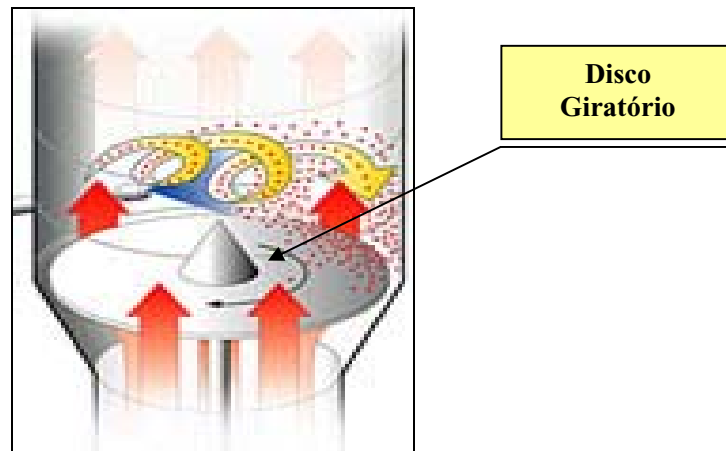


Figura 2.20 - Representação do sistema *tangencial spray* (PRASCH, 2009).

Geralmente não há necessidade de uma grande área de expansão (exceto quando revestindo pequenas partículas) porque a velocidade de ar é elevada apenas na fenda estreita (perímetro do disco). Como características deste sistema têm-se (PORTER, 2010):

- a) Maior flexibilidade de lote;
- b) Maior capacidade de dosagem de princípio ativo;
- c) Apresenta maior possibilidade de atrito do produto.

Conforme descrito em artigo (MEHTA, 1985), foram feitas avaliações de revestimentos por filme em péletes de liberação controlada (entérica), por meio de microscopia eletrônica de varredura. Utilizando-se de vários processos, observou-se que as características morfológicas do revestimento aplicado em leito fluidizado de fabricação Glatt com sistema *tangencial spray*, em solução orgânica, mostraram-se muito semelhantes às apresentadas pelo sistema *bottom spray*.

Isso é encorajador porque a taxa de aplicação da solução é tipicamente mais elevada utilizando-se do sistema *tangencial spray*. Um tempo de processamento mais curto é um benefício quando não se exige sacrifício das características do filme desejado. A micrografia revelou uma clara demarcação entre o substrato e o filme de revestimento. Nos experimentos realizados segundo o artigo, para o sistema em solução aquosa, o processo em leito fluidizado pelo sistema *tangencial spray* não foi testado.

Em outro artigo publicado (MEHTA *et al.*, 1986) conforme relatado anteriormente nos outros sistemas utilizados em leito fluidizado, foram descritos os resultados de um estudo do efeito dos processos de revestimento sobre a morfologia dos filmes aplicados. Péletes de cafeína

com *mesh* entre 18 e 20 receberam aplicações de revestimentos entéricos com ganho de peso teórico de 5% e 15%, tanto com solvente aquoso como orgânico.

Os perfis de dissolução que foram revestidos com 5% de ganho de peso teórico, em solução aquosa, também indicaram que o sistema *tangential spray* produziu um revestimento entérico eficaz. Para o revestimento com 15% de ganho de peso teórico, agora em solução orgânica, o sistema *tangential spray* também produziu taxas aceitáveis de dissolução *in vitro*.

Quando esse sistema é utilizado, também é possível aplicar as gotículas de solução ao substrato antes que ocorra muita evaporação, porque o bico aspersor é submerso no leito fluidizado. As características morfológicas dos filmes aplicados utilizando o sistema *tangential spray* foram semelhantes às obtidas pelo sistema *bottom spray*.

2.4.3.4 Peletização direta de pós ou esferonização (rotor)

Esta opção de processo para leito fluidizado é possível por meio do uso do dispositivo rotor, utilizando o método *snow-ball*, ou seja, aglomeração do próprio princípio ativo com um aglutinante e criando o núcleo durante o processo. É certamente o mais lento quando comparado com os demais realizados em leito fluidizado, mas pode ser o mais viável para produção de péletes com tamanho entre 200 e 300 μm e quando se deseja um alto teor de princípio ativo (GLATT, 2009). As condições de processamento para esferonização são muito diferentes daquelas utilizadas pelo processo de revestimento (LUY, 1992).

Os pós são alocados na base do dispositivo (disco rotativo), os quais podem ser ajustados com o tipo de superfície do disco (texturado ou ranhurado) para ajudar na densificação do leito quando se inicia a esferonização. A velocidade do disco do rotor é muito alta (10 - 15 m/s), e a evaporação é mantida pela utilização de uma altura mínima do disco, com baixos volumes de ar de fluidização e temperatura. A água (solvente) é tipicamente utilizada e aplicada em quantidade adequada para manter a umectação durante o arredondamento do núcleo.

O pó umedecido iniciará a formação de núcleos em pequenos aglomerados. O alto cisalhamento aliado à remoção dos cantos agudos dos grânulos pela ação do arredondamento produz as esferas. O diâmetro médio dos péletes vai se alterando em etapas, onde o tamanho primário dos péletes encontra-se usualmente entre 75 - 150 μm , estreitando a distribuição de tamanho.

Para aumentar o tamanho dos péletes, mais água deve ser adicionada, levando os péletes primários a coalescer e crescer em grânulos grosseiros, os quais por sua vez arredondam-se, produzindo uma esfera. Quando o tamanho desejado dos péletes é atingido, recomenda-se a continuidade do arredondamento utilizando as mesmas condições de processamento e isto permitirá mais densificação e arredondamento dos mesmos (LUY, 1992).

Os péletes são saturados com água e sujeitá-los a uma alta taxa de evaporação durante a secagem provavelmente causará mais coalescência e crescimento. Ao iniciar o processo de secagem, é recomendado que apenas a abertura da fenda do disco e o volume de ar sejam elevados, de modo que a remoção da umidade/m³ de ar e a temperatura de produto permaneçam os mesmos por 5 - 10 min (LUY, 1992).

Após a fase inicial, a temperatura de entrada pode ser elevada em um modo passo-a-passo (15 - 20 °C em cada etapa) e a velocidade reduzida do disco do rotor para 2 - 3 m/s para prevenir o atrito. Uma vez que os péletes (Figura 2.21) estão muito densos, quando a temperatura do produto se eleva, deve ser prudente continuar a secagem por 15 - 30 min (LUY, 1992).

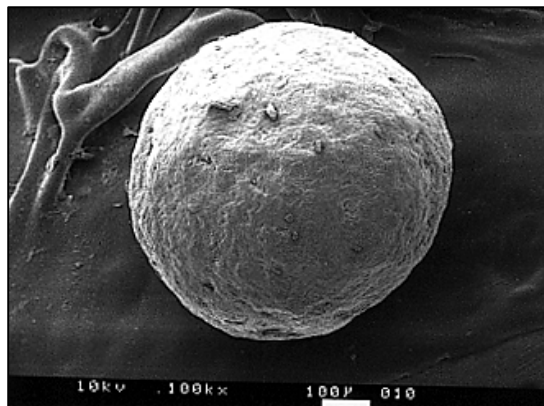


Figura 2.21 - Pélete resultante da peletização direta de pó (PALACIOS, 2009).

2.4.4 Processo por extrusão e esferonização

O processo que recorre à utilização de equipamentos de extrusão e esferonização é o mais divulgado (SOUSA *et al.*, 1995; SOUSA *et al.*, 2002a; VERVAET *et al.*, 1995). Esta técnica de produção foi introduzida no Japão em meados de 1960, baseada na esferonização de material cilíndrico, o qual é obtido por meio de processo de extrusão de massa úmida de princípio ativo e excipientes (NAKAHARA, 1966).

As limitações do processo resultantes da necessidade de uma perfeita coordenação entre as diversas etapas de produção (Figura 2.22) e o conhecimento parcial dos mecanismos físicos envolvidos na formação das esferas têm adiado uma maior expansão do número de fármacos veiculados sob esta forma farmacêutica (GANDHI *et al.*, 1999; HASZNOS *et al.*, 1992; SOUSA *et al.*, 1995; VERVAET *et al.*, 1995;).

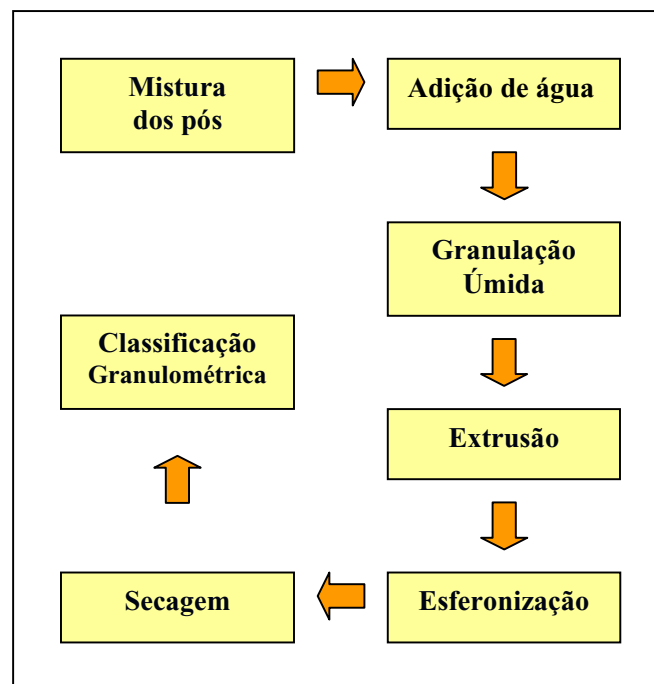


Figura 2.22 - Etapas do processo por extrusão e esferonização (Elaborado pelo autor, 2010).

As principais vantagens deste processo (GANDHI *et al.*, 1999) são:

- a) Facilidade de operação;
- b) Elevado volume de produção com baixo desperdício;
- c) Baixa friabilidade;
- d) Suscetível ao revestimento;
- e) Maior sustentação e controle do perfil de liberação do fármaco.

Processos de extrusão e esferonização também têm sido utilizados em indústrias agroquímica, alimentícia entre outras. Na indústria farmacêutica, o principal objetivo do processo de extrusão (Figura 2.23) e esferonização (Figura 2.24) é produzir péletes de tamanho uniforme, com alta capacidade de carga de princípio ativo. Todas as etapas inerentes ao processo completo

de extrusão e esferonização devem ser rigorosamente controladas para obtenção da garantia da qualidade do produto final (GANDHI *et al.*, 1999; SOUSA *et al.*, 2002a; VERVAET *et al.*, 1995).



Figura 2.23 - Extrusor.



Figura 2.24 - Esferonizador.

a) Primeira etapa

Ocorre a mistura dos pós secos (princípio ativo e excipientes) para assegurar uma dispersão uniforme antes da granulação úmida. Após a mistura homogênea dos pós, adiciona-se o líquido de granulação para obtenção da massa umedecida. Normalmente o líquido utilizado é a água e se constitui no componente da formulação que mais influencia o produto final, atuando como:

- a) Agregante durante a mistura;
- b) Lubrificante durante a extrusão;
- c) Plastificante durante a esferonização.

Um parâmetro de extrema importância no processo de extrusão/esferonização está relacionado com o conteúdo de umidade e deve estar compreendido entre limites mínimo e máximo aceitáveis para a obtenção de péletes de qualidade adequada (GANDHI *et al.*, 1999; SOUSA *et al.*, 1996; VERVAET *et al.*, 1995). Trabalhos demonstraram que as propriedades mecânicas da massa úmida são importantes para o processo de extrusão, e que a plasticidade de um granulado está relacionada à composição ótima da mistura (SOUSA *et al.*, 2002a; VERVAERT *et al.*, 1995).

A quantidade de água empregada no preparo dos péletes pelo processo de extrusão e esferonização influencia não somente nas suas características física - área de superfície, forma e estrutura -, mas também no perfil de liberação do fármaco (SOUSA *et al.*, 1996). Outros excipientes tais como agregantes, desagregantes, lubrificantes e corantes são comumente utilizados na formulação de formas sólidas orais (SOUSA *et al.*, 1995).

A fórmula deve ser adequadamente balanceada de modo que a massa esteja apropriada para a etapa de extrusão e subsequente esferonização, fornecendo péletes com boas características de friabilidade e dureza (EERIKÄINEN e LINDQVIST, 1991; HARRIS e GHEBRE-SELLASSIE, 1989). Durante essa etapa do processo, deve-se assegurar o mínimo de perda de umidade da massa por evaporação e, para tanto, o tempo e a velocidade de mistura devem ser controlados a fim de evitar aumento significativo da temperatura, podendo-se recorrer à refrigeração do recipiente em que se realiza o processo (BAERT *et al.*, 1991).

b) Segunda etapa

Etapa em que ocorre a extrusão. A massa umedecida sofre compactação, sendo modelada sob a forma de cilindros de aspecto semelhante a "espaguete" de diâmetro uniforme (Figura 2.25). Essa etapa tem início com a alimentação da massa umedecida no interior do equipamento de extrusão por meio de um funil e ela é forçada a passar por uma rede ou placa com orifícios com raio e comprimento definidos.



Figura 2.25 - Extrudado em detalhe (ACHTZIGER, 2009).

Em função da geometria dos orifícios da rede ou placa de extrusão, o comprimento do produto de extrusão irá variar de acordo com as características físicas da massa de extrusão e da finalidade a ser dada ao produto extrudado. Para esta finalidade a literatura descreve diversos tipos de extrusores (HICKS e FREESE, 1989; SWARBRICK e BOYLAN, 1992), e pode-se dividi-los em:

b1) Extrusor de rosca-sem-fim

É composto por uma “rosca-sem-fim”, cuja finalidade é conduzir a massa umedecida até a rede de extrusão exercendo pressão e forçando a passagem da massa através dos orifícios da rede. Permite o transporte da massa umedecida desde a zona de alimentação até a zona de extrusão e pode ser apresentada nas versões de mecanismo simples ou duplo (KLEINEBUDDE e LINDNER, 1994). O mecanismo de dupla rosca tem a vantagem de melhor transportar a massa umedecida, enquanto que o mecanismo de rosca simples resulta em produto de extrusão mais compacto, portanto, mais denso e pode trabalhar sob os mecanismos axiais ou radiais em relação ao posicionamento da placa de extrusão (Figuras 2.26 e 2.27).

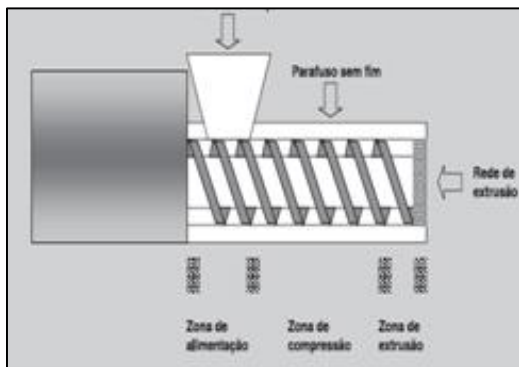


Figura 2.26 - Representação extrusor axial (HICKS e FREESE, 1989).

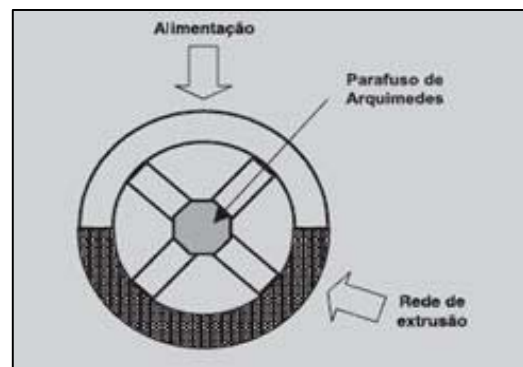


Figura 2.27 - Representação extrusor radial (HICKS e FREESE, 1989).

b2) Extrusor de peneira e cesta

Um mecanismo rotatório ou oscilatório força a passagem da massa umedecida através da rede ou placa de extrusão localizada na base da câmara de extrusão (Figura 2.28). A desvantagem deste tipo de equipamento reside no fato de promover baixa compactação em comparação aos demais tipos.

No extrusor de cesta, a rede de extrusão compõe parte da parede vertical cilíndrica da câmara de extrusão. A pressão durante a operação é descrita como semelhante àquela desenvolvida por um extrusor de parafuso com lâminas de extrusão.

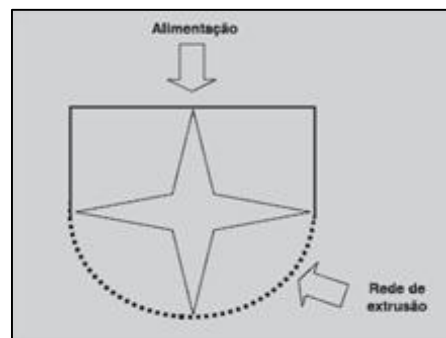


Figura 2.28 - Representação do extrusor de peneira (HICKS e FREESE, 1989).

b3) Extrusor de rolos

Também conhecido como “*pellet mills*” opera pela alimentação (por gravidade) de material com formulação úmida entre rolos e um rede de extrusão e apresenta-se em três versões conforme Figura 2.29:

- a) Constituída por uma rede circular perfurada, que gira em torno dos rolos e esses, em torno dos próprios eixos e todos giram no mesmo sentido de rotação. A massa umedecida é alimentada para o interior da câmara de extrusão, segue para a superfície interna da rede de extrusão e, durante a operação, a ação dos rolos força a passagem da massa para o seu exterior através dos seus orifícios, formando o produto de extrusão;
- b) O rolo encontra-se em posição externa à rede de extrusão ou dois rolos são perfurados e denteados (semelhantes a engrenagens);
- c) Constituída por rolos maciços posicionados sobre uma placa perfurada de extrusão que permanece imóvel.

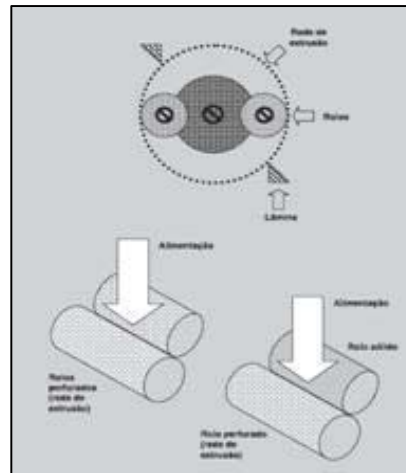


Figura 2.29 - Representação dos extrusores de rolos (HICKS e FREESE, 1989).

b4) Extrusor de pistão (*ram extrusor*)

Consiste em um sistema cilíndrico e um pistão, onde a massa umedecida é comprimida, forçando a sua passagem através dos orifícios da placa de extrusão (Figura 2.30). Esse sistema opera de maneira não-contínua, e material a ser extrusado é preenchido no cilindro reservatório e parcialmente consolidado por ação do pistão. A extrusão prossegue com a aplicação de uma carga sobre o pistão suficiente para promover a operação.

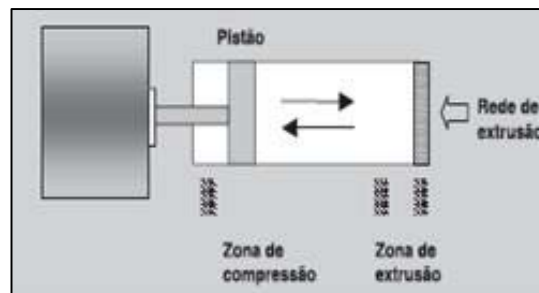


Figura 2.30 - Representação esquemática do extrusor de pistão (HICKS e FREESE, 1989).

O tipo de extrusor, a velocidade da extrusão, as propriedades exercidas pelo extrusor e a temperatura de extrusão são parâmetros muito importantes na produção de péletes (GANDHI *et al.*, 1999; VERVAET *et al.*, 1995). Em extrusores do tipo axial, há produção de material mais denso se comparado a extrusores de parafuso radial, no qual o rendimento é grande, mas há uma maior elevação da temperatura.

Em estudos comparativos entre extrusores de rolo e rosca-sem-fim, foram obtidas diferenças na esfericidade e na uniformidade de tamanho das partículas dos grânulos (GANDHI *et al.*, 1999; VERVAET *et al.*, 1995). As propriedades de um extrusor se baseiam em dois parâmetros: na espessura da peneira e no diâmetro das perfurações. Mudanças em um desses itens, determinam alterações na qualidade do extrusado e, conseqüentemente, na qualidade dos péletes (GANDHI *et al.*, 1999; VERVAET *et al.*, 1995).

c) Terceira etapa

Nesta etapa ocorre o arredondamento dos grânulos por meio de um esferonizador, o qual apresenta em sua configuração uma placa rotatória dentro de uma câmara cilíndrica. O diâmetro dessa placa rotatória é variável em função do volume que se deseja produzir.

Os esferonizadores possuem a parede do interior do cilindro lisa e polida e a placa rotatória possui uma superfície ranhurada (Figura 2.31) para aumentar a área de fricção, onde a mais comum é aquela com ranhuras perpendiculares (*cross-hatch*). Na configuração radial, as ranhuras partem do centro da placa como os raios de uma roda de bicicleta (GANDHI *et al.*, 1999; VERVAET *et al.*, 1995).

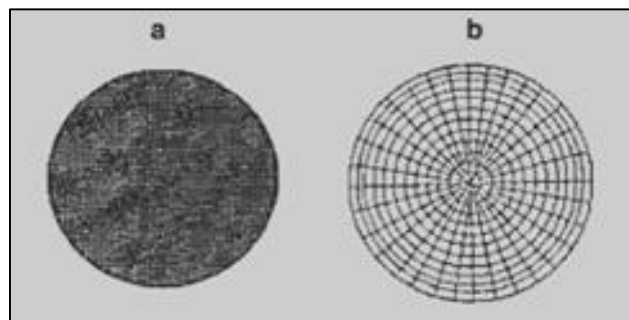


Figura 2.31 - Ranhuras da placa: (a) perpendicular; (b) radial (HICKS e FREESE, 1989).

Um ciclo típico de esferonização consiste em processar uma quantidade predeterminada de produto de extrusão até que sejam alcançados a forma e o grau de esferonização desejados. O processo acontece durante o primeiro contato dos segmentos cilíndricos com a placa de esferonização (Figura 2.32), onde o produto da extrusão é cortado em segmentos uniformes com um comprimento variando de 1 a 1.2 vezes o seu diâmetro.



Figura 2.32 - Esferonização do extrudado.

Esses segmentos então colidem com a parede interna da câmara onde são arremessados de volta para a placa de fricção. Nesse contínuo movimento de colisão das partículas entre parede interna e placa, gradualmente os segmentos cilíndricos se transformarão em esferas, partindo do princípio que os grânulos são plásticos suficientes para permitir a deformação sem serem destruídos (VAN DOORSLAER, 1997).

O processo de esferonização pode ser dividido em diferentes estágios sequenciados (Figura 2.33), que mostra a deformação gradual dos segmentos cilíndricos em esferas, sendo que na última etapa percebe-se que uma restrita distribuição de partículas pode ser obtida.

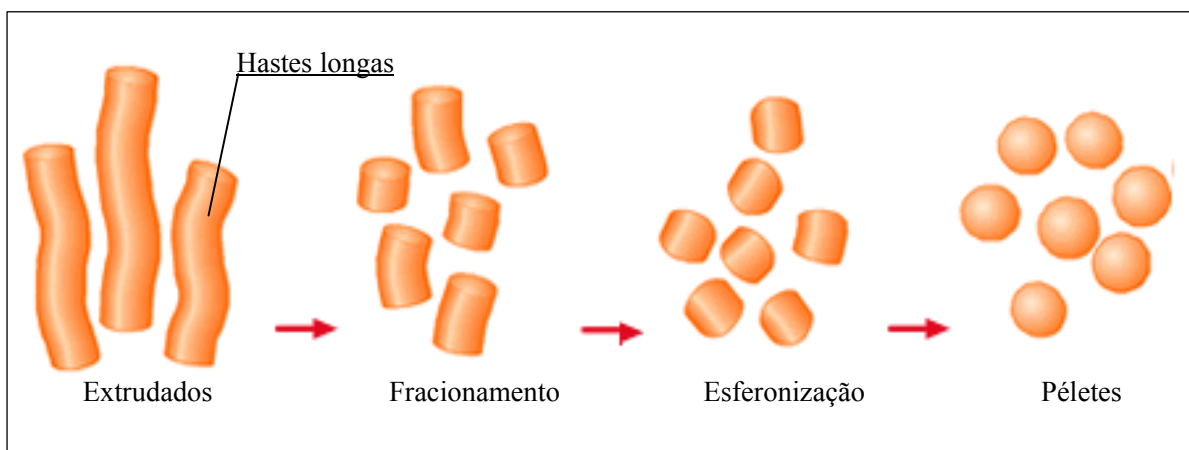


Figura 2.33 - Estágios de esferonização de extrudados (GLATT, 2006).

O tempo e a velocidade da esferonização bem como a carga de material no esferonizador são fatores determinantes das características finais dos péletes (HASZNOS *et al.*, 1992; VERVAET *et al.*, 1995). A velocidade do esferonizador afeta o tamanho dos péletes e acredita-se que, com o aumento da velocidade de esferonização, há uma diminuição do aparecimento das frações menores e, conseqüente, um aumento das partículas maiores (GANDHI *et al.*, 1999; VERVAET *et at*, 1995). A dureza, esfericidade, porosidade, friabilidade, taxa de fluxo, massa e volume disponíveis e estrutura da superfície dos péletes são todos influenciados pela velocidade de esferonização, demonstrados em estudos práticos.

d) Quarta etapa

Os péletes produzidos na fase de esferonização são prontamente coletados e seguem para a fase final do processamento: a secagem. A mesma pode ser feita à temperatura ambiente ou a elevadas temperaturas em secadores de leito fluidizado, estufas de circulação forçada ou forno microondas (GANDHI *et al.*, 1999; VERVAET *et al.*, 1995).

A escolha da temperatura e do equipamento em que será realizada a secagem irá determinar algumas das características físicas finais dos péletes. Para a secagem à temperatura ambiente basta apenas a utilização de uma câmara ou estufa que permita o controle do ambiente (temperatura e umidade).

Quando a opção é a secagem à temperatura elevada em leito estático, pode-se também utilizar uma estufa preferencialmente com circulação forçada de ar (quando um solvente orgânico é utilizado para o processamento) ou com um material higroscópico para a absorção da umidade do ambiente de secagem. A opção por uma secagem em leito dinâmico (fluidizado) requer a utilização de um sistema que permita a introdução de ar seco e tratado sob pressão e a uma temperatura determinada dentro da câmara de secagem, promovendo assim, a secagem do material e produzindo ao mesmo tempo o constante movimento deste material (Figura 2.34).

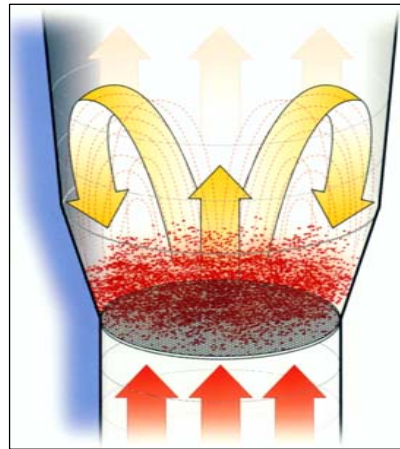


Figura 2.34 - Representação da secagem em leito fluidizado (GLATT, 2001).

2.5 Revestimento polimérico

Os péletes comercializados normalmente são revestidos com um filme polimérico cuja espessura e composições do filme influenciam na taxa de liberação do fármaco no organismo, ajustável segundo a composição química do revestimento utilizado (BODMEIER, 1997; VERVAET *et al.*, 1995). Nas formas farmacêuticas sólidas, a aplicação do revestimento com filme polimérico está geralmente relacionada à:

- a) Melhoria da aparência do fármaco;
- b) Mascaramento do sabor;
- c) Proteção contra agentes físicos, químicos ou microbiológicos durante sua armazenagem.

Os polímeros são responsáveis pela barreira ou proteção dos péletes e os mais utilizados para o revestimento de formas farmacêuticas sólidas pertencem a dois grandes grupos: polímeros celulósicos (naturais) e polímeros acrílicos (sintéticos). Os polímeros mais utilizados são da marca registrada Eudragit® (polímeros acrílicos) e o principal polímero celulósico utilizado para liberação controlada é a etilcelulose (BODMEIER, 1997).

A etilcelulose forma uma membrana insolúvel em água ao redor dos péletes e permanece intacta por toda faixa de pH do trato gastrointestinal, embora permita que a água penetre no filme, dissolva o fármaco, e por meio da difusão, libere o princípio ativo para o sítio de absorção

específico. As resinas acrílicas possuem propriedades similares à etilcelulose como material de revestimento controlador da liberação (GANDHI *et al.*, 1999; SIEPMANN *et al.*, 2005).

Atualmente, em função das exigências das legislações ambientais e questões de segurança, as suspensões aquosas têm substituído às orgânicas nos processos de revestimento. Os principais polímeros utilizados no segmento farmacêutico, com foco em péletes, encontram-se listados na Tabela 2.1.

Tabela 2.1 - Principais fabricantes de polímeros com aplicações em péletes.

Fabricante	Produto	Polímero	Aplicações
EVONIK	Eudragit:		Revestimento:
	RL e RS	Copolímero de acrilato de etila, acrilato de metila e com baixo teor de éster de ácido metacrílico com grupos de quaternário de amônio.	Liberação sustentada
	L e S	Polímeros aniônicos com ácido metacrílico como um grupo funcional.	Liberação controlada
BASF	Kollocoat:		Revestimento:
	SR 30 D	Dispersão de acetato de polivinila	Liberação sustentada
	MAE 30 DP	Copolímero de acrilato de etila, ácido metacrílico.	Liberação controlada
COLORCON	Coating:		Revestimento:
	Surelease	Etilcelulose	Liberação sustentada
	Opadray	Acetato ftalato de polivinila	Liberação controlada
FMC	Aquacoat:		Revestimento:
	ECD	Dispersão aquosa de etilcelulose	Liberação sustentada
	CPD	Dispersão aquosa de acetato ftalato de celulose	Liberação controlada

Fonte: EVONIK, 2009; BASF, 2009; COLORCON, 2009; FMC, 2009.

Quando o revestimento serve apenas para conferir proteção, devem ser utilizados polímeros que não modifiquem sensivelmente a liberação do princípio ativo, garantindo a dissolução imediata desse composto. Para os experimentos realizados pela empresa foco deste estudo, utilizou-se de sacarose para o preparo do filme de revestimento, objetivando apenas isolar os péletes com princípios ativos distintos (perfil de dissolução imediata) que devem ser acondicionados em uma mesma cápsula, evitando o contato direto entre eles e uma eventual degradação das substâncias ativas.

Para as liberações modificadas, existem dois tipos: liberação entérica (gastro-resistente) e liberação sustentada. Na liberação entérica (Figura 2.35), aplica-se aos péletes um filme polimérico que não seja permeável em pH ácido, de modo que não haja liberação significativa durante o tempo de permanência no estômago (em torno de duas horas).

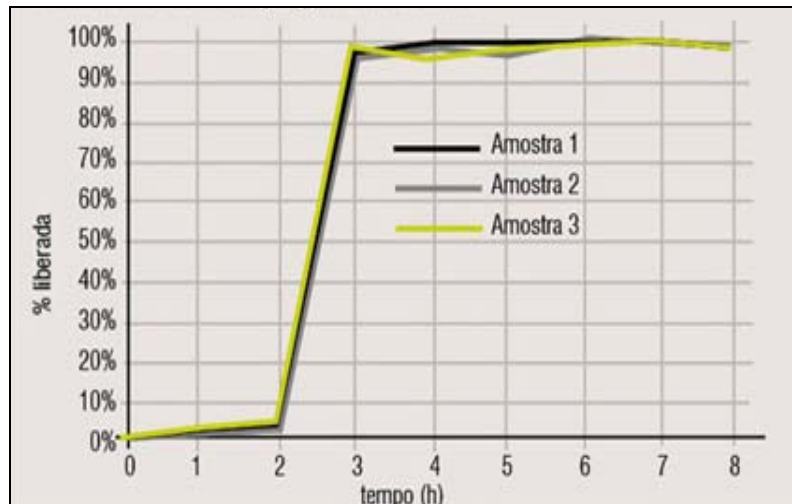


Figura 2.35: Perfil *in vitro* de liberação entérica (NITZ *et al.*, 2008).

Na liberação sustentada (Figura 2.36), o filme deve fazer com que o fármaco seja liberado gradativamente, independentemente do pH, seguindo um determinado perfil de interesse do tratamento, relacionado com o perfil de absorção desejado. Independente dos tipos de liberação modificada, o perfil deve ser reprodutível (NITZ *et al.*, 2008).

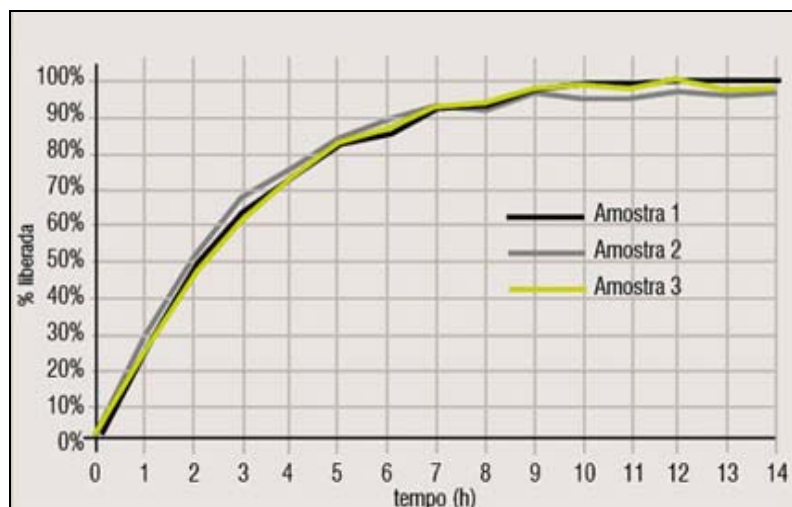


Figura 2.36: Perfil *in vitro* de liberação sustentada (NITZ *et al.*, 2008).

3 MATERIAIS E MÉTODOS

A parte experimental do presente trabalho ocorreu nas instalações de um laboratório de pesquisa e desenvolvimento do segmento farmacêutico, que cedeu suas dependências para os testes. Possui em suas instalações uma variedade de equipamentos modernos e de alta tecnologia, além de infraestrutura e utilidades necessárias para atender aos requisitos exigidos para utilização dos equipamentos e processos, disponibilizados para a pesquisa e desenvolvimento de novos produtos, especificamente voltados para experimentos laboratoriais com fármacos.

Amostras de péletes inertes foram fornecidas em quantidades necessárias para a realização dos experimentos, assim como as demais matérias-primas, ou seja, os princípios ativos e excipientes utilizados para o preparo da suspensão para aplicação. A Figura 3.1 apresenta um fluxograma geral que resume os materiais e metodologia envolvidos nos experimentos realizados em laboratório de desenvolvimento e pesquisa, com foco em processos de incorporação de suspensão com princípios ativos em péletes inertes.

São apresentados os equipamentos/sistemas utilizados para realização dos testes, bem como os principais parâmetros de controle de processo, além dos indicadores de processo adotados para efeito comparativo de desempenho e as principais propriedades físico-químicas do produto final (péletes acabados), selecionadas para análise comparativa dos resultados obtidos.

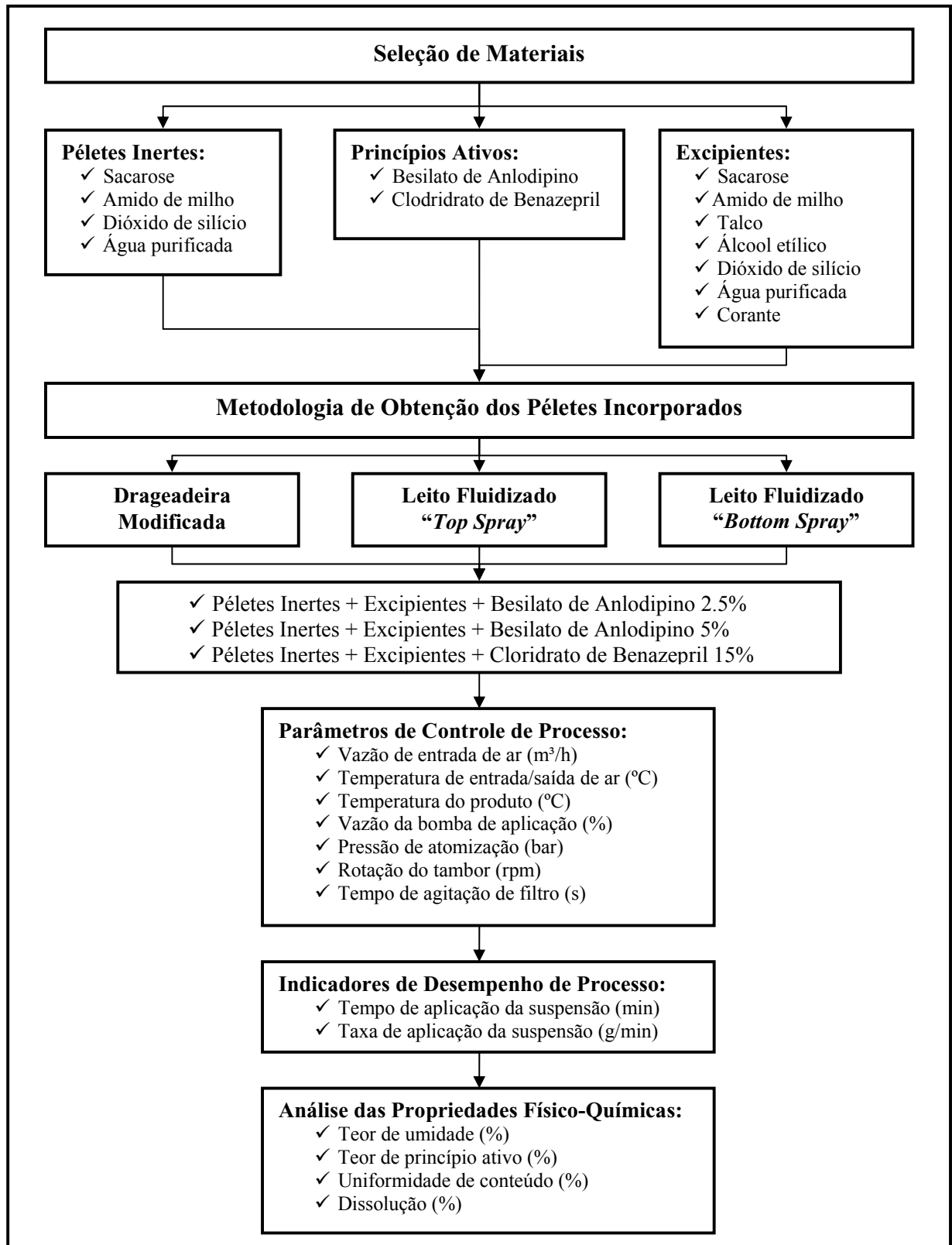


Figura 3.1 - Materiais e metodologia utilizada para obtenção dos péletes incorporados (Elaborado pelo autor, 2010).

3.1 Materiais

A seguir são descritos os materiais utilizados na formulação da suspensão com princípio ativo para aplicação em péletes inertes pelo processo de incorporação/deposição de camadas e também para a aplicação do filme de revestimento. Como partes integrantes do fármaco, passam por processos de beneficiamento e controle de qualidade mais rigoroso, para garantia da integridade das matérias-primas e atendimento às exigências das Boas Práticas de Fabricação (BPF) regulamentadas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e recebem a classificação de grau farmacêutico.

Algumas dessas matérias-primas, foco deste trabalho, geralmente são importadas dos países asiáticos, como China e Índia e os representantes comerciais nacionais via de regra oferecem este leque de produtos dentro de seu portfólio.

3.1.1 Matérias-primas

São discriminados todos os insumos utilizados para a formulação das suspensões com princípios ativos besilato de anlodipino nos teores 2.5% e 5% e cloridrato de benazepril 15%, assim como são apresentadas suas principais propriedades e funções, foco dos experimentos:

a) Princípios ativos: besilato de anlodipino e cloridrato de benazepril

São princípios ativos com uso terapêutico anti-hipertensivo, com atuação na resistência periférica, reduzindo a pressão arterial. Essas matérias-primas foram fornecidas para os experimentos, cujos fabricantes são as empresas indianas, *Glochem Industries Limited* (besilato de anlodipino) e *Ranbaxy Laboratories Limited* (cloridrato de benazepril) e são comercializadas no mercado nacional por representantes para atender às indústrias do segmento farmacêutico, sempre acompanhadas de certificados de análise da matéria prima tanto do fabricante como do revendedor.

b) Agente aglutinante: amido de milho (grau farmacêutico)

Substância adicionada para ajudar na aglomeração das demais substâncias e amplamente utilizada em formulações farmacêuticas. É um excipiente adjuvante que não interage com o princípio ativo e é solúvel tanto em meio ácido como em meio alcalino. Esta matéria-prima é comercializada e distribuída pela empresa Viafarma.

c) Agente lubrificante: talco (grau farmacêutico)

Substância com propriedades lubrificantes e antiaderentes, a qual deve contribuir tanto no processo de incorporação de princípio ativo por solução/suspensão, como para as etapas seguintes de processamento, evitando aglomeração entre os péletes. Como é um composto derivado do magnésio (MgO), sendo insolúvel, não interfere na absorção do princípio ativo. Esta matéria-prima é comercializada e distribuída pela empresa Viafarma.

d) Agente isolante: sacarose

Substância com diversas aplicações em formulações farmacêuticas, sendo que neste caso específico tem a função de auxiliar na fixação dos princípios ativos nos péletes inertes por meio de formação de um revestimento isolante. Não interfere na liberação do ativo em seu sítio de ação, sendo um composto natural muito utilizado na fabricação de camadas isolantes. A matéria-prima é fabricada e distribuída pela empresa Companhia União dos Refinadores de Açúcar.

e) Agente antiespumante: álcool etílico (grau farmacêutico)

Tem a função de evitar a formação de espuma durante a atomização (processo de pulverização da suspensão por meio de um bico aspersor), propiciando uma aplicação contínua e homogênea da suspensão durante todo o processo, evitando a deformação da superfície dos péletes inertes. Matéria-prima comercializada e distribuída pela empresa Viafarma.

f) Agente antiestático: dióxido de silício coloidal (SiO₂)

Fabricado pela empresa Degussa, recebe o nome comercial de Aerosil®. Largamente utilizado na indústria farmacêutica, seu tamanho reduzido de partícula é de aproximadamente 15 nm e possui grande área superficial específica, na faixa de 200 - 400 m²/g (KIBBE, 2000).

Propicia boas características de fluidez, evitando a aglomeração entre as partículas dos péletes, assim como a aderência dos mesmos nos equipamentos envolvidos no processo.

g) Veículo: água purificada

Funciona como veículo para a incorporação do princípio ativo pela solução/suspensão. É um solvente amplamente utilizado e promove a aderência entre os componentes da formulação, sendo que em função da grande preocupação da sociedade com o meio ambiente. Atualmente há uma tendência de maior utilização se comparado com o veículo orgânico (alcoólico). Normalmente os laboratórios farmacêuticos possuem em sua planta fabril equipamentos apropriados para a geração de água purificada para o consumo.

h) Corante: eritrosina

Trata-se de um corante orgânico sintético (PRISTA, 2003) cuja finalidade específica neste experimento foi para diferenciação de um mesmo produto, apresentado em mais de uma forma de administração, ou seja, princípio ativo besilato de anlodipino nos teores 2.5% (cor vermelha) e 5% (cor amarela alaranjada). Matéria-prima comercializada e distribuída pelo grupo M. Cassab Comércio e Indústria Ltda.

3.1.2 Equipamentos

A seguir são apresentados os equipamentos e acessórios necessários para a realização dos experimentos em laboratório para processos de peletização, em especial com a utilização das tecnologias de incorporação de princípio ativo por suspensão em péletes inertes e revestimento em péletes beneficiados.

3.1.2.1 Drageadeira modificada (tambor perfurado)

O equipamento (Figura 3.2) utilizado para o presente trabalho é do fabricante Glatt, empresa de origem alemã e que detém reconhecido *know-how* na fabricação de equipamentos voltados para manipulação de produtos sólidos, especialmente no segmento farmacêutico.



Figura 3.2 - Revestidora Glatt - modelo GC 300.1.

O modelo GC 300.1 é utilizado em laboratórios de desenvolvimento (escala piloto) e originalmente foi fabricado para processos de revestimento de comprimidos, sendo que para a execução dos experimentos com processos de peletização houve a necessidade de adaptação de uma tela de retenção em aço inoxidável com abertura de 0.25 mm (Figura 3.3), na parede interna do tambor rotativo.



Figura 3.3 - Adaptação de tela de retenção.

Este equipamento usualmente é conhecido no mercado como revestidora ou *coater* e a capacidade nominal do tambor perfurado (Figura 3.4) é de 3 litros e suas principais especificações dimensionais são:

- a) Diâmetro do tambor: 300 mm;
- b) Largura total: 220 mm;
- c) Largura útil de trabalho: 170 mm;
- d) Diâmetro dos furos: 2.5 mm.



Figura 3.4 - Tambor perfurado com tela adaptada.

O bico aspersor (Figura 3.5) utilizado para a aplicação da suspensão com princípio ativo é instalado internamente no tambor e as principais dimensões são:

- a) Diâmetro de entrada de ar para atomização: 6 mm;
- b) Diâmetro de entrada da suspensão: 4 mm;
- c) Diâmetro do bico de pulverização: 0.8 mm.

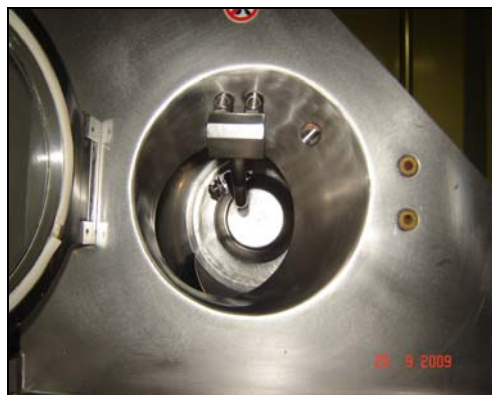


Figura 3.5 - Bico aspersor para pulverização da suspensão.

A suspensão preparada foi colocada em um reservatório próximo ao equipamento e para sua transferência na aplicação dos péletes inertes em movimento internamente ao tambor, utilizou-se de uma bomba peristáltica conforme especificação técnica descrita na Tabela 3.1.

Tabela 3.1 - Dados técnicos da bomba de aplicação para drageadeira modificada.

Modelo	Velocidade (rpm)	Diâmetro da mangueira (mm)	Vazão (mL/min)
101 - UR/32	1.0 - 32	3.2	0.780 - 26

Fonte: Watson Marlow, 2003.

Tubos rígidos e mangueiras flexíveis foram utilizados como acessórios de interface entre a bomba e o bico aspersor conforme especificações abaixo:

a) Tubo rígido para passagem de ar:

- diâmetro externo: 12 mm;
- diâmetro interno: 6 mm;
- comprimento: 180 mm.

b) Mangueira flexível para passagem da suspensão:

- diâmetro interno: 3.2 mm;
- comprimento: 600 mm.

Na Figura 3.6 é apresentado o conjunto de acessórios utilizados para a transferência da suspensão com princípio ativo para a aplicação nos péletes inertes.

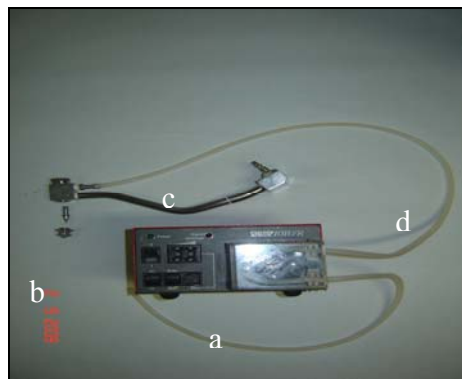


Figura 3.6 - (a) bomba; (b) bico aspersor; (c) tubo rígido; (d) mangueira flexível.

3.1.2.2 Leito fluidizado

O equipamento (Figura 3.7) utilizado para os experimentos é do fabricante Glatt, empresa de origem alemã, cujo fabricante foi o inventor da tecnologia em leito fluidizado (Werner Glatt), conforme relatado na “Revisão da Literatura”. O modelo GPCG 2 é utilizado em laboratórios de desenvolvimento, em escala piloto, para processos de secagem e granulação de pós e é equipado também com os acessórios exigidos para os processos de incorporação e revestimento de péletes, para os sistemas *top spray*, *bottom spray* e *tangential spray*.



Figura 3.7 - Leito fluidizado Glatt - modelo GPCG 2.

a) Sistema *top spray*

A câmara de expansão (Figura 3.8) do leito fluidizado possui capacidade nominal de 6 litros e é em seu interior que ocorre a fluidização de pós/péletes para os processos de granulação, secagem, peletização e revestimento.



Figura 3.8 - Câmara de expansão para o sistema *top spray*.

Para a utilização do processo de peletização, foi inserida na parte inferior da câmara uma tela (Figura 3.9) de retenção de produto em aço inoxidável 316L com abertura de 0.25 mm.



Figura 3.9 - Tela de retenção com diâmetro 230 mm.

O bico aspersor para aplicação da suspensão com princípio ativo foi instalado através de um inserte localizado na lateral da câmara (Figura 3.10), em uma altura intermediária de seu corpo, ou seja, no sistema *top spray* a pulverização da suspensão ocorre no sentido do contrafluxo do ar de entrada e suas principais especificações são:

- a) Diâmetro de entrada de ar para atomização: 4 mm;
- b) Diâmetro de entrada da suspensão: 4 mm;
- c) Diâmetro do bico de pulverização: 0.8 mm.



Figura 3.10 - Local da inserção do bico aspersor para o sistema *top spray*.

A suspensão uma vez preparada também foi colocada em reservatório próximo ao equipamento e para sua transferência para aplicação nos péletes inertes em movimento dentro da câmara do leito fluidizado, utilizou-se de uma bomba peristáltica conforme especificação técnica descrita na Tabela 3.2.

Tabela 3.2 - Dados técnicos da bomba de aplicação para leito fluidizado.

Modelo	Velocidade (rpm)	Diâmetro da mangueira (mm)	Vazão (mL/min)
314 D	1.0 - 220	3.2	0.85 - 186

Fonte: Watson Marlow, 2003.

Mangueiras flexíveis foram utilizadas como acessórios de interface entre bomba de transferência e bico aspersor de aplicação conforme especificações abaixo:

a) Mangueira flexível para passagem da suspensão:

- diâmetro interno: 3.2 mm;
- comprimento: 1370 mm.

b) Mangueira flexível para passagem de ar:

- diâmetro externo: 6 mm;
- diâmetro interno: 3.8 mm;
- comprimento: 600 mm.

Na Figura 3.11 é apresentado o conjunto de acessórios utilizados para a transferência da suspensão com princípio ativo para sua incorporação nos péletes inertes. Esses acessórios servem tanto para o sistema *top spray* como para o sistema *bottom spray*.

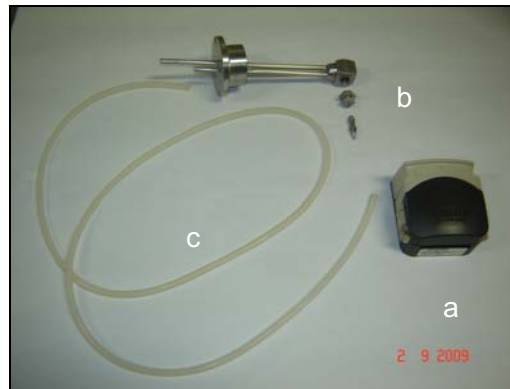


Figura 3.11 - (a) bomba; (b) bico aspersor; (c) mangueira flexível.

b) Sistema *bottom spray*

Uma câmara de expansão (Figura 3.12) dedicada exclusivamente ao processo de fabricação de péletes para o sistema *bottom spray* foi instalada no leito fluidizado em substituição à câmara padrão utilizada para o sistema *top spray*, porém com a mesma capacidade nominal de 6 Litros. Este sistema é comumente chamado de *Wurster* (leva o nome do inventor deste método), o qual é dotado de um conjunto de acessórios adicionais projetados para viabilizar a alta performance ao processo de incorporação da suspensão com princípio ativo nos péletes inertes.

É importante ressaltar que os leitos fluidizados disponibilizados para este sistema, possuem configuração especial para permitir o encaixe da câmara especial, ou seja, os usuários interessados na aquisição do equipamento com o sistema *bottom spray* terão que desembolsar valores extras para ter acesso a esta tecnologia.



Figura 3.12 - Câmara de expansão para o sistema *bottom spray*.

Inicialmente uma coluna para passagem e direcionamento do ar de entrada/péletes foi encaixada de forma centralizada na parte inferior da câmara de expansão do leito e fixada por presilhas. Sequencialmente foi inserida sob a coluna, uma placa com perfurações diferenciadas com o objetivo de direcionar a passagem do fluxo de ar e péletes em beneficiamento para a parte interna da coluna.

Por fim, foi instalada uma tela de retenção de produto (a mesma utilizada para o sistema *top spray*) para evitar a queda dos péletes para o fundo do leito. A Figura 3.13 ilustra a sequência de montagem dos acessórios adicionais à câmara de expansão para o perfeito funcionamento do sistema *bottom spray*. Como todos estes componentes têm contato direto com o produto em processamento, são fabricados em aço inoxidável 316L e as demais especificações técnicas são apresentadas a seguir.

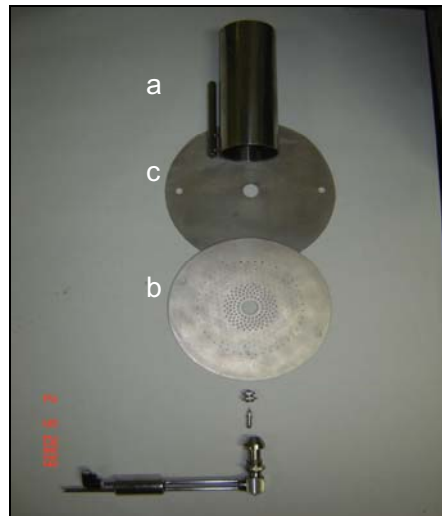


Figura 3.13 - (a) coluna de passagem; (b) placa de distribuição; (c) tela de retenção.

As principais características dimensionais dos acessórios adicionais utilizados no sistema *bottom spray* para o processo de incorporação da suspensão nos péletes inertes são:

a) Coluna de passagem de ar/péletes:

- diâmetro externo: 76 mm;
- diâmetro interno: 71 mm;
- altura: 200 mm.

b) Placa de distribuição de ar:

- diâmetro: 230 mm;
- diâmetro dos furos (extremidade): 2 mm;
- diâmetro dos furos (intermediária): 1 mm;
- diâmetro dos furos (central): 3 - 3.5 mm (crescente em direção ao centro).

c) Tela de retenção de produto:

- diâmetro: 230 mm;
- abertura: 0.25 mm.

O bico aspersor para aplicação da suspensão para este sistema foi instalado por um inserte lateral na parte inferior da câmara (Figura 3.14) e afixado na placa de distribuição. Nesse sistema a pulverização da suspensão ocorre de baixo para cima (daí o nome dado a este sistema), no mesmo sentido do fluxo de ar de entrada e suas principais especificações são:

- a) Diâmetro de entrada de ar para atomização: 4 mm;
- b) Diâmetro de entrada da suspensão: 4 mm;
- c) Diâmetro do bico de pulverização: 0.8 mm.



Figura 3.14 - Local da inserção do bico aspersor para o sistema *bottom spray*.

Assim como para o sistema *top spray*, a suspensão foi preparada e colocada no mesmo reservatório próximo ao equipamento e para a aplicação da suspensão nos péletes inertes utilizou-se da mesma bomba peristáltica para transferência. Mangueiras flexíveis com novos dimensionais foram utilizadas como acessórios de interface entre a bomba e bico aspersor conforme especificações abaixo:

- a) Mangueira flexível para passagem da suspensão:
 - diâmetro interno: 3.2 mm;
 - comprimento: 1600 mm.
- b) Mangueira flexível para passagem de ar:
 - diâmetro externo: 6 mm;
 - diâmetro interno: 3.8 mm;
 - comprimento: 450 mm.

3.2 Métodos

Por meio de testes experimentais em laboratório, foram desenvolvidos alguns dos processos disponíveis no mercado local pela incorporação de princípio ativo em péletes inertes, ou seja, nos equipamentos drageadeira modificada (revestidora) e leito fluidizado, seguindo métodos e procedimentos pré-estabelecidos.

3.2.1 Procedimentos para coleta de dados

Foi realizada uma primeira visita às instalações do laboratório de pesquisa e desenvolvimento, com agendamento de reunião com o responsável pelo desenvolvimento de novos produtos para acesso aos equipamentos que integraram os experimentos. Acompanhou-se a desmontagem dos acessórios e dispositivos dos equipamentos envolvidos para possibilitar a realização de fotografias que fizeram parte da apresentação deste trabalho, possibilitando um melhor entendimento do assunto em estudo.

Foi disponibilizada toda a documentação envolvida nos experimentos, tais como fichas de controle dos processos, lista de matérias-primas e seus quantitativos, manuais de operação com especificação técnica dos equipamentos, anotações realizadas durante os testes. Também foram fornecidas as planilhas com os valores obtidos pelas análises das propriedades físico-químicas, as quais ocorreram no laboratório da própria empresa e serviram de subsídios para posterior análise comparativa dos dados apresentados.

Em uma segunda visita, foi possível ter acesso às instalações fabris para familiarização de algumas etapas de acondicionamento do produto peletizado. Uma vez que os péletes inertes são beneficiados com a incorporação de suspensão com princípio ativo e sequencialmente revestidos (com diferenciação de cores ao mesmo princípio ativo com teores distintos), a próxima etapa a ser realizada é a seleção do tamanho, utilizando-se de um conjunto de peneiras vibratórias (método por tamização).

A etapa seguinte é o acondicionamento do produto final, com a utilização de equipamento para o encapsulamento (Figura 3.15), ou seja, os péletes acabados são envasados em cápsulas, uma das formas referenciadas na “Revisão da Literatura” e usualmente encontrada no mercado.



Figura 3.15 - Encapsuladora para envase de péletes.

Nesta etapa do processamento, os péletes são alimentados manualmente em funis distintos (Figura 3.16) para cada princípio ativo (besilato de anlodipino e cloridrato de benazepril), montados sobre o equipamento, onde os péletes são dosados automaticamente por meio de um painel de controle de dosagem (Figura 3.17).



Figura 3.16 - Funis distintos para cada ativo.



Figura 3.17 - Painel de controle de dosagem dos ativos.

Como a composição do fármaco em estudo prevê a dosagem de princípios ativos distintos acondicionados em uma mesma cápsula para obtenção da eficácia esperada do medicamento, há a necessidade da aplicação do filme de revestimento, pois o contato direto entre os ativos (besilato de anlodipino e cloridrato de benazepril) pode gerar a degradação dos mesmos, reduzindo a potencialidade das substâncias ativas. Com a aplicação do filme de revestimento, conforme descrito na “Revisão da Literatura”, evita-se este tipo de problema.

Por fim, uma vez que o produto final é encapsulado, as etapas finais são o emblistamento (alocação das cápsulas em filmes de alumínio flexíveis), encartuchamento (alocação dos *blisters* em cartuchos de papelão) e encaixotamento dos cartuchos em quantidades pré-estabelecidas. Por questões de sigilo industrial, não foi permitida a divulgação de fotos nem informações mais detalhadas destes processos por parte da empresa visitada.

3.2.2 Procedimentos para análise dos resultados

Com os dados fornecidos pela empresa por meio de fichas de processo, anotações e apontamentos realizados durante os experimentos e manuais dos fabricantes dos equipamentos, foi possível compilar as informações em tabelas e com isto analisar/comparar o desempenho dos processos testados. Referente aos parâmetros de controle de processo utilizados nos experimentos, tais como pressão, vazão e temperatura, os principais conceitos já foram anteriormente descritos na “Revisão da Literatura”.

Em “Resultados e Discussão”, os valores obtidos para cada parâmetro ao longo do tempo para cada lote de processo testado, foram apresentados em tabelas para análise de desempenho de cada lote, em função do processo e teor de princípio ativo aplicados, propiciando a discussão dos resultados apresentados. O constante monitoramento destes parâmetros ao longo do processo para os equipamentos utilizados nos experimentos foi de fundamental importância para a obtenção dos melhores índices dos indicadores de desempenho de processo em análise, a saber, tempo de processo e taxa de aplicação da suspensão com princípio ativo.

Estes indicadores de desempenho de processo, pré-estabelecidos pelas empresas envolvidas, referenciados como diferenciais para a seleção do processo ideal de incorporação da suspensão com princípio ativo em péletes inertes, foram apresentados, analisados e comparados em “Resultados e Discussão”.

a) Indicadores de desempenho de processo

Sendo de fundamental importância para a discussão dos resultados apresentados, os principais indicadores de processo utilizados para análise comparativa de desempenho, segundo a linha de interesse deste estudo, são conceitualmente explanados a seguir:

a1) Tempo de aplicação da suspensão (min)

Para o estudo em referência, este indicador está relacionado com o tempo de aplicação da suspensão com princípio ativo em péletes inertes pela técnica de incorporação e deve variar em função dos equipamentos e processos utilizados. Os valores obtidos para este indicador são apresentados no capítulo 4 “Resultados e Discussão” por meio das Tabelas 4.19, 4.20 e 4.21 e servirão de base para análise de desempenho dos processos testados.

O indicador tempo de aplicação será utilizado também no cálculo da taxa de aplicação da suspensão por se tratar de variáveis dependentes entre si, neste caso inversamente proporcional.

a2) Taxa de aplicação da suspensão (g/min)

Está relacionada com a quantidade de suspensão aplicada nos péletes inertes durante o processo de incorporação, onde os conceitos adotados para utilização deste indicador são apresentados:

- Taxa teórica de aplicação (formulação): Adota-se que toda a quantidade de insumos sólidos da suspensão aplicada (princípio ativo, sacarose, amido de milho, talco e dióxido de silício) é incorporada aos péletes inertes e que os insumos líquidos em sua totalidade (água purificada e álcool etílico) são evaporados durante o processo. Para a obtenção da taxa teórica, divide-se a quantidade de insumos sólidos teoricamente incorporados pelo tempo de aplicação da suspensão para cada lote.

- Taxa real de aplicação: Uma forma de cálculo desta taxa pode ser por meio de pesagem. Os lotes de péletes inertes a serem processados são previamente pesados em sua totalidade. Após a aplicação da suspensão, o mesmo lote é pesado e com a diferença entre as pesagens final e inicial, obtém-se a massa real de suspensão com princípio ativo incorporada nos péletes inertes. A taxa real é obtida dividindo-se esta massa real incorporada pelo tempo de processo de cada lote.

Outra possibilidade de cálculo da taxa real é por meio do teor de princípio ativo, sendo esta a alternativa utilizada nestes estudos para efeito comparativo dos processos de incorporação testados em laboratório. O conceito a ser adotado foi pela definição do rendimento da aplicação e utilizou-se dos resultados analíticos dos teores de princípios ativos efetivamente incorporados nos péletes inertes, apresentados na Tabela 4.23 do capítulo 4 “Resultados e Discussão”.

Com base na equação apresentada por Kucharski e Kmiéc, (1988) e Kage *et al.* (2001) para a avaliação do rendimento da aplicação, conforme explanado na “Revisão da Literatura”, tem-se:

$$\eta = \frac{\text{massa de sólidos incorporada}}{\text{massa de sólidos aspergida}} = \frac{\text{MSR}}{\text{MT}} \quad (1)$$

Considerando que o ativo é uniformemente distribuído na suspensão, o rendimento pode ser dado por:

$$\eta = \frac{\text{massa de ativo incorporada}}{\text{massa de ativo aspergida}} = \frac{\text{TRA} \times (\text{MPI} + \text{MSR})}{(\text{FMA} \times \text{MSR})} \quad (2)$$

onde:

TRA: Teor real de princípio ativo por lote (TABELA 4.23) em %;

FMA: Fração mássica de ativo presente nos insumos sólidos (TABELAS 3.3, 3.4 e 3.7);

MSR: Massa de sólidos real incorporada da suspensão nos péletes inertes - em g;

MPI: Massa de péletes inertes - em g (TABELAS 3.3, 3.4 e 3.7).

Essa equação mostra como o rendimento pode ser obtido com base em grandezas conhecidas nesse processo. Assim tem-se o desenvolvimento das Equações (1) e (2) envolvendo balanço de massas em duas etapas, para a obtenção da taxa real de aplicação.

A Equação (3) mostra o cálculo da massa de sólidos real incorporada da suspensão (MSR) e a Equação (4) o cálculo da taxa real de aplicação da suspensão.

$$\text{TRA} = \frac{(\text{FMA} \times \text{MSR})}{(\text{MPI} + \text{MSR})} \quad (3)$$

$$\text{TRAS} = \frac{\text{MSR}}{\text{TA}} \quad (4)$$

onde:

TRAS: Taxa real de aplicação da suspensão - em g/min;

TA: Tempo de aplicação da suspensão por lote - em min.

b) Análise das propriedades físico-químicas

A qualidade do produto final, ou seja, péletes inertes beneficiados com princípio ativo, também foi um fator decisivo na seleção do melhor processo de peletização. Na “Revisão da Literatura” são apresentadas e conceituadas as propriedades físico-químicas dos péletes, as quais passaram por análises, a saber: teor de umidade, teor de princípio ativo, uniformidade de conteúdo e dissolução.

As análises das propriedades foram realizadas no laboratório de controle de qualidade e em “Resultados e Discussão” são apresentadas as metodologias utilizadas para análise do teor de umidade e dissolução. As metodologias utilizadas para análise das propriedades teor de princípio ativo e uniformidade de conteúdo não foram divulgadas. Os valores apontados nos relatórios foram compilados em tabelas possibilitando avaliar os resultados obtidos para cada propriedade/processo.

Assim foi possível compará-los com as faixas limites conforme critérios adotados pela indústria farmacêutica e extrair informações importantes com relação ao desempenho de cada indicador para garantir a eficácia do medicamento em seus respectivos propósitos. Estabelecer um paralelo entre os resultados obtidos nos experimentos e a fundamentação teórica com base na “Revisão da Literatura”, no sentido de ratificar/consolidar os conceitos mundiais a respeito das tecnologias de peletização, também foram importantes para a conclusão dos trabalhos.

3.2.3 Realização dos experimentos

Os testes experimentais ocorreram no período de 04 a 19.03.09, totalizando 9 dias de trabalho e perfazendo aproximadamente 100 horas de atividades. Os péletes inertes sofreram beneficiamento por meio de alguns processos/sistemas, utilizando-se dos princípios ativos, besilato de anlodipino com teores de 2.5% e 5% e cloridrato de benazepril com teor de 15%.

A seguir são descritos os detalhes operacionais para realização dos experimentos com os processos e sistemas disponibilizados, ou seja, drageadeira modificada (*modified coating pan*) e

leito fluidizado (sistemas *top spray* e *bottom spray*), cujas especificações dos equipamentos já foram discriminadas em “Materiais e Métodos” no capítulo 3, item 3.1.2, para facilitar a compreensão dos trabalhos realizados.

3.2.3.1 Processo em drageadeira modificada

Para viabilizar a realização deste processo houve a necessidade de adaptação de uma tela de retenção com abertura de 0.25 mm, para que os péletes não passassem pelas perfurações com diâmetro 2.5 mm do tambor do equipamento, conforme descrito no item 2.4.2 “Processo em drageadeira modificada” (McAINSH, 1979). Para a instalação da tela, as pás movimentadoras do produto, afixadas no tambor, foram desmontadas.

A tela foi encaixada em toda circunferência do tambor rotativo, colada com adesivo plástico (silicone) e cola (cascola) e após sua secagem as pás foram recolocadas, auxiliando na fixação da tela. Houve a necessidade também de efetuar a selagem das bordas rente às pás e na emenda da tela com o tambor, pois no início do teste houve ocorrência de vazamento.

A quantidade do lote foi determinada a partir do volume final de aplicação e de forma que o produto ocupasse cerca de 30% do volume útil da câmara de expansão do tambor, sendo que a aplicação da suspensão foi concentrada no momento da movimentação dos péletes dentro da câmara de expansão do equipamento. Caso viesse a ocorrer a ultrapassagem desta capacidade útil, o produto transporia a contenção do tambor, extrapolando a área de beneficiamento e gerando perdas no lote.

Foram aplicados os parâmetros de processo pré-estabelecidos de acordo com as especificações fornecidas pelo manual do fabricante do equipamento, porém pequenos ajustes tiveram que ser realizados para obtenção do ponto de equilíbrio entre volume de aplicação da suspensão e movimentação do produto. Antes de iniciar os experimentos foi realizada a limpeza das palhetas da turbina (Figura 3.18) para garantir o rendimento do sistema de captação de ar, além da substituição do filtro cartucho de papelão por um novo (Figura 3.19).



Figura 3.18 - Turbina desmontada para limpeza.



Figura 3.19 - Filtro (ar) de cartucho de papelão.

3.2.3.2 Processo em leito fluidizado

a) Sistema *top spray*

Para a realização dos experimentos no processo em leito fluidizado, inicialmente foi efetuada a limpeza das palhetas da turbina (Figura 3.20) do sistema de captação de ar.



Figura 3.20 - Turbina para sistema de captação de ar.

Foi feita a substituição do filtro manga de pano por filtro de nylon (Figura 3.21), ambos com abertura de 0.25 mm, no módulo de filtragem do leito (Figura 3.22) para evitar a saturação de produto durante a aplicação da suspensão.



Figura 3.21 - Filtro de pó: (a) nylon; (b) pano.



Figura 3.22 - Filtro instalado na câmara do leito.

Foi feito o ajuste de altura para instalação do bico aspersor de aplicação no dispositivo predisposto existente na lateral da câmara de expansão do leito, para que o leque de pulverização propiciasse a turbulência necessária para que o substrato (péletes inertes) pudesse receber a carga de suspensão ideal. Tal ajuste tem como principal objetivo, evitar a formação de aglomeração de péletes entre si e que a fluidização ocorra de tal forma que ao entrar em contato com a carga de suspensão, o produto sofra o menor impacto possível; além de aumentar o número de passagem de péletes ao ponto de aplicação, garantindo assim uma melhor homogeneidade da aplicação.

A quantidade de material a ser processada foi determinada por meio da capacidade de movimentação dentro da câmara de expansão levando-se em conta o volume ocupado pelo produto, mantendo-o abaixo da zona de aplicação da suspensão. De acordo com cada aplicação, os parâmetros de processo a serem monitorados foram inicialmente digitados no painel de comando (Figura 3.23), acoplado ao equipamento. Entretanto, houve a necessidade de pequenos ajustes durante o processo (especialmente na vazão/temperatura de entrada de ar e vazão da bomba de aplicação da suspensão), para que o processo de incorporação da suspensão com princípio ativo nos péletes inertes transcorresse dentro da normalidade esperada.



Figura 3.23 - Painel de comando do leito fluidizado.

b) Sistema *bottom spray*

Os experimentos para o sistema *bottom spray* basearam-se nos mesmos princípios do sistema *top spray*, porém o diferencial está relacionado com a substituição da câmara de expansão padrão, existente para as etapas de processo, como secagem, granulação e revestimento, por uma câmara dedicada a este sistema. Esta câmara conta com uma placa direcionadora de fluxo de ar/produto e uma coluna de passagem conforme já explanado anteriormente neste trabalho.

Faz-se necessário a utilização de uma tela de retenção com abertura de 0.25 mm sob a placa perfurada de distribuição do ar e do produto a ser beneficiado, para evitar que o mesmo caia na parte inferior do corpo do leito, acarretando perdas de processo.

3.2.4 Procedimentos adotados para a realização dos experimentos

As matérias-primas e quantidades utilizadas durante os testes experimentais foram compiladas nas Tabelas 3.3, 3.4, 3.5, 3.6 e 3.7 para melhor visualização das formulações e também foram descritos alguns procedimentos adotados para a seleção dos materiais, assim como o preparo e diferenciação das suspensões utilizadas nos experimentos.

a) Péletes inertes

Com diâmetros entre 0.840 e 1.000 mm, os péletes inertes (Figura 3.24) foram fornecidos em quantidades suficientes para atender aos experimentos realizados, para atender aos processos

em drageadeira modificada (tambor perfurado) e leito fluidizado (câmaras de expansão) para os sistemas *top spray* e *bottom spray*.



Figura 3.24 - Micrografia dos péletes inertes utilizados nos experimentos.

A seleção do tamanho dos péletes, tanto antes como após o beneficiamento, usualmente é feita por meio de um conjunto de peneiras vibratórias (Figura 3.25). Essa etapa do processo, conhecida como tamização é importante para assegurar a uniformidade do tamanho dos péletes e, conseqüentemente, melhor desempenho do produto final.

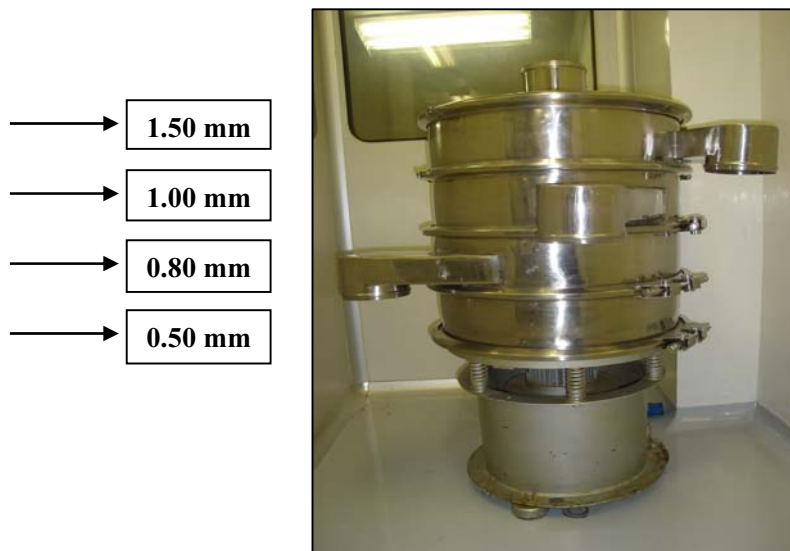


Figura 3.25 - Conjunto de peneiras vibratórias (SANTIAGO, 2008).

O produto passa por uma bateria de telas com aberturas pré-estabelecidas (Figura 3.26), culminando com a medida desejada (neste caso com diâmetro na faixa entre 0.840 mm e 1.000 mm). A Figura 3.27 apresenta a peneira em detalhe utilizada para a classificação do material.



Figura 3.26 - Vista em planta da peneira (SANTIAGO, 2008).



Figura 3.27 - Detalhe da peneira utilizada (SANTIAGO, 2008).

b) Matérias-primas (suspensão)

Para os experimentos foram utilizadas as mesmas quantidades de matérias-primas nos processos testados em drageadeira modificada e leito fluidizado (sistemas *top* e *bottom spray*), em cada princípio ativo com seu respectivo teor.

b1) Besilato de anlodipino

Com este princípio ativo foi preparada a suspensão com a água purificada (veículo) e solubilizados a sacarose (agente isolante), o amido de milho (agente aglutinante) e adicionado o álcool etílico como agente anti-espumante. As matérias-primas empregadas nestes experimentos e suas respectivas quantidades estão descritos nas Tabelas 3.3 (teor de 2.5%) e 3.4 (teor de 5%) respectivamente.

Tabela 3.3 - Matérias-primas para incorporação de péletes com ativo anlodipino 2.5%.

Material	Quantidade utilizada
✓ Péletes inertes (diâmetro entre 0.840 e 1.000 mm)	2020 g
✓ Suspensão (100%)	1783 g
• Insumos sólidos (32.70%)	583 g
- Besilato de anlodipino (18.87% dos insumos sólidos)	110 g
- Sacarose	410 g
- Amido de milho (grau farmacêutico)	63 g
• Insumos líquidos (67.30%)	1200 mL
- Água purificada	1150 mL
- Álcool etílico (grau farmacêutico)	50 mL

Fonte: Dados da pesquisa, 2009.

Tabela 3.4 - Matérias-primas para incorporação de péletes com ativo anlodipino 5%.

Material	Quantidade utilizada
✓ Péletes inertes (diâmetro entre 0.840 e 1.000 mm)	1500 g
✓ Suspensão (100%)	3202.50 g
• Insumos sólidos (34.43%)	1102.50 g
- Besilato de anlodipino (19.05% dos insumos sólidos)	210 g
- Sacarose	772.5 g
- Amido de milho (grau farmacêutico)	120 g
• Insumos líquidos (65.57%)	2100 mL
- Água purificada	2025 mL
- Álcool etílico (grau farmacêutico)	75 mL

Fonte: Dados da pesquisa, 2009.

Após o término da aplicação da suspensão em péletes inertes com o princípio ativo besilato de anlodipino, foi aplicado um revestimento utilizando-se de corante, conforme as Figuras 3.28 e 3.29 para diferenciação dos produtos, já que a administração deste princípio ativo foi apresentada em dois teores (2.5% e 5%). A preparação da solução foi feita dissolvendo-se a sacarose e o amido de milho na água purificada e, após sua completa dissolução, foi disperso o corante no meio.



Figura 3.28 - Revestimento para anlodipino 2.5%.



Figura 3.29 - Revestimento para anlodipino 5%.

A principal razão para aplicação deste filme de revestimento se deve ao fato de que o produto final agregará os princípios ativos besilato de anlodipino e cloridrato de benazepril em uma mesma cápsula. O filme protetor neste caso tem o objetivo isolar os péletes com os princípios ativos distintos (anlodipino e benazepril), pois em contato direto eles poderiam reagir entre si, reduzindo a potencialidade das substâncias ativas, ratificando uma das principais vantagens apresentadas pelo processo de peletização na “Revisão da Literatura”.

As matérias-primas empregadas para o preparo do filme de revestimento e suas respectivas quantidades seguem descritas de acordo com as Tabelas 3.5 (teor de 2.5%) e 3.6 (teor de 5%).

Tabela 3.5 - Matérias-primas para revestimento de péletes com ativo anlodipino 2.5%.

Material	Quantidade utilizada
✓ Solução (100%)	1095.25 g
• Insumos sólidos (36.09%)	395.25 g
- Sacarose	305 g
- Amido de milho (grau farmacêutico)	90 g
- Corante eritrosina vermelho	0.25 mg
• Insumos líquidos (63.91%)	700 mL
- Água purificada	700 mL

Fonte: Dados da pesquisa, 2009.

Tabela 3.6 - Matérias-primas para revestimento de péletes com ativo anlodipino 5%.

Material	Quantidade utilizada
✓ Solução (100%)	1.095.25 g
• Insumos sólidos (36.09%)	395.25 g
- Sacarose	305 g
- Amido de milho (grau farmacêutico)	90 g
- Corante eritrosina amarelo alaranjado	0.25 mg
• Insumos líquidos (63.91%)	700 mL
- Água purificada	700 mL

Fonte: Dados da pesquisa, 2009.

b2) Cloridrato de benazepril

Para este princípio ativo foi preparada a suspensão com a água purificada (veículo) e solubilizados a sacarose (agente isolante), o amido de milho (agente aglutinante), o talco (agente lubrificante), o dióxido de silício (agente anti-estático) e adicionado o álcool etílico como agente anti-espumante. A inclusão de novos excipientes nesta formulação, como talco e dióxido de silício ocorreram em função da maior concentração de suspensão aplicada, para deixá-la mais fluida e facilitar a sua aplicação.

As matérias-primas empregadas nestes experimentos e suas respectivas quantidades seguem descritas de acordo com a Tabela 3.7. Para este princípio ativo não houve aplicação de filme de revestimento (Figura 3.30), pois os péletes de cloridrato de benazepril foram administrados em uma única apresentação não havendo a necessidade de distinção.



Figura 3.30 - Péletes sem revestimento para benazepril 15%.

Tabela 3.7 - Matérias-primas para incorporação de péletes com ativo benazepril 15%.

Material	Quantidade utilizada
✓ Péletes inertes (diâmetro entre 0.840 e 1.000 mm)	1350 g
✓ Suspensão (100%)	6054 g
• Insumos sólidos (27.32%)	1654 g
- Cloridrato de benazepril (27.21% dos insumos sólidos)	450 g
- Sacarose	760 g
- Amido de milho (grau farmacêutico)	320 g
- Talco (grau farmacêutico)	84 g
- Dióxido de silício precipitado	40 g
• Insumos líquidos (72.68%)	4400 mL
- Água purificada	4300 mL
- Álcool etílico (grau farmacêutico)	100 mL

Fonte: Dados da pesquisa, 2009.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os valores obtidos para o indicador de desempenho de processo, tempo de aplicação da suspensão com princípio ativo, tiveram seus registros descritos em fichas de processo elaboradas durante a realização dos experimentos. Assim sendo, os números utilizados foram as taxas reais de aplicação, com base no rendimento obtido das análises físico-químicas referentes aos teores de princípios ativos besilato de anlodipino e cloridrato de benazepril sobre a taxa teórica de aplicação. Esses indicadores foram compilados em tabelas e apresentados de acordo com cada equipamento/processo para os princípios ativos utilizados com seus respectivos teores e serviram de base para análise comparativa para a seleção do processo ideal pelas técnicas de incorporação da suspensão em péletes inertes.

Os valores obtidos das análises das propriedades físico-químicas dos péletes acabados, ou seja, teor de umidade, teor de princípio ativo, uniformidade de conteúdo e dissolução, foram compilados em tabelas para facilitar a interpretação e compará-los ao padrão de qualidade do produto final. Tais informações também são de suma importância como fatores decisivos para seleção do melhor processo de peletização.

Assim, foi possível analisar os indicadores de desempenho de processo acima mencionados, bem como as propriedades físico-químicas do produto acabado. A análise criteriosa dos resultados obtidos propiciou a tomada de decisão sobre o processo ideal para esta etapa de processamento de péletes em função fármaco em estudo, que neste caso referiu-se a medicamento para uso contínuo com aplicação para pacientes hipertensos.

4.1 Drageadeira modificada - Lote 01 (besilato de anlodipino - teor 2.5%)

4.1.1 Parâmetros de controle de processo

A Tabela 4.1 mostra os principais parâmetros do processo em drageadeira modificada com princípio ativo besilato de anlodipino, teor de 2.5%. Para o experimento, os valores iniciais adotados para cada parâmetro foram baseados nas recomendações do manual do fabricante da drageadeira modificada.

Durante a operação, os parâmetros foram constantemente monitorados e ajustados quando necessário para garantir a eficiência do processo. Para o equipamento drageadeira modificada foi realizado um total de três lotes em função dos princípios ativos utilizados com seus respectivos teores.

Tabela 4.1 - Parâmetros de processo para drageadeira modificada (anlodipino 2.5%).

Horas	0.0	0.5	1.0	1.5	2.0	2.5	3.0	3.5	4.0	4.5	5.0	5.5
Tempo de processo (horas)	07:00	07:30	08:00	08:30	09:00	09:30	09:38					
Vazão de entrada de ar (m ³ /h)	130	130	130	130	130	130	130					
Temperatura de entrada de ar (°C)	57	58	60	60	60	60	60					
Temperatura de saída de ar (°C)	40	41.2	40	39	39.2	38.7	37					
Temperatura do produto (°C)	39	38.7	39	40	41	40	38.7					
Vazão da bomba de aplicação (%)	80	80	80	60	60	60	60					
Pressão relativa de atomização (bar)	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2					
Rotação do tambor (rpm)	15	15	15	15	15	15	15					

Fonte: Dados da pesquisa, 2009.

Para o lote 01 em drageadeira modificada com princípio ativo besilato de anlodipino 2.5%, foi feita uma análise mais detalhada de cada parâmetro para clarificar a função de cada variável e sua importância dentro do contexto. A vazão de entrada de ar de 130 m³/h, especificada pelo fabricante do equipamento para o processo em drageadeira modificada (mesmo valor utilizado para os três teores de princípio ativo), foi mantida constante durante o processo com o objetivo de manter o produto em movimentação constante para obtenção de uma secagem homogênea.

A temperatura do produto foi mantida dentro da faixa de 38° C a 42° C, temperatura considerada ideal segundo critérios adotados pela indústria farmacêutica para este processo, de

acordo com o princípio ativo/polímero utilizados na suspensão aplicada. Para tanto, a temperatura de saída do ar foi constantemente monitorada durante a operação, para ratificar a efetividade de formação de filme.

Para alcançar o objetivo acima, a temperatura de entrada do ar teve fundamental importância no processo, cuja função foi aquecer os péletes na temperatura ideal de trabalho para propiciar uma perfeita aplicação da suspensão na superfície com imediata secagem do produto. Este parâmetro foi sendo ajustado pelo operador ao longo do processo, na medida em que houve a necessidade de se manter o ΔT acima mencionado.

A vazão da bomba de aplicação da suspensão foi inicialmente parametrizada em 80% da sua capacidade nominal, porém foi ajustada para 60 % a partir da primeira hora e meia e mantida neste patamar até o final da operação, valor suficiente para garantir uma aplicação homogênea. Os valores parametrizados para vazão da bomba estão de acordo com a descrição feita na “Revisão da Literatura”, em que se iniciou o processo com uma vazão superior para a criação de uma película protetora ao produto, a fim de garantir a sua integridade ao longo da operação.

Referente à pressão de atomização, o valor recomendado segundo o manual de operação do equipamento para os três lotes na drageadeira foi de 1.2 bar, com o objetivo de padronizar a aplicação da suspensão com princípio ativo ao longo de todo o processo. A rotação do tambor mantida constante em 15 rpm não condiz com os conceitos descritos na “Revisão da Literatura”, em que este parâmetro deve apresentar rotação baixa no início do processo para formação de uma película protetora, com o intuito de resguardar o aspecto físico do produto. Sequencialmente a rotação é elevada e mantida constante para assegurar o padrão de aplicação e otimização do processo.

4.1.2 Indicadores de desempenho de processo

a) Tempo de aplicação (min)

Para a realização do lote 01 no equipamento drageadeira modificada, utilizando o princípio ativo besilato de anlodipino com teor 2.5%, obteve-se um tempo de aplicação da suspensão de 120 min. Após a aplicação da suspensão pela técnica de incorporação, foi realizada a aplicação de um filme de revestimento, com corante eritrosina (vermelho), para diferenciação dos teores (2.5% e 5%) do princípio ativo besilato de anlodipino. O tempo de aplicação do filme

de revestimento foi de 18 min, porém este dado não será utilizado, posto que o foco deste trabalho esteja voltado para processos de incorporação.

b) Taxa de aplicação (g/min)

A Tabela 4.2 apresenta a taxa teórica de aplicação da suspensão com princípio ativo besilato de anlodipino 2.5% para o processo de incorporação em drageadeira modificada, com base na formulação apresentada e no tempo de aplicação obtido no lote 01.

Tabela 4.2 - Taxa teórica de aplicação com anlodipino 2.5% para drageadeira modificada.

Processo	Massa de Péletes inertes	Insumos sólidos (suspensão)	Tempo de aplicação da suspensão	Taxa de aplicação (teórica)
Drageadeira modificada	2020 g	583 g	120 min	4.86 g/min

Fonte: Dados da pesquisa, 2009.

Para a obtenção da taxa real de aplicação pelo teor de princípio ativo, tem-se inicialmente o cálculo da massa de sólidos real incorporada da suspensão (MSR), por meio da Equação (3):

$$2.33\% = \frac{(0.1887 \times MSR)}{(2020 \text{ g} + MSR)} \quad (3)$$

MSR = 284.56 g (massa de sólidos real incorporada com base no teor real de 2.33%) e o rendimento da aplicação foi de 48.81 % (284.56 g / 583 g).

O cálculo da taxa real de aplicação da suspensão é realizado por meio da Equação (4):

$$TRAS = \frac{284.56 \text{ g}}{120 \text{ min}} \quad (4)$$

A taxa real de aplicação foi de 2.37 g/min.

Na Figura 4.1 temos a micrografia dos péletes beneficiados com o princípio ativo besilato de anlodipino, teor 2.5%, seguido pelo filme de revestimento com corante eritrosina vermelho.



Figura 4.1 - Micrografia dos péletes com princípio ativo anlodipino 2.5%.

4.2 Drageadeira modificada - Lote 02 (besilato de anlodipino - teor 5%)

4.2.1 Parâmetros de controle de processo

A Tabela 4.3 mostra os principais parâmetros do processo utilizados para a drageadeira modificada com princípio ativo besilato de anlodipino com teor 5%.

Tabela 4.3 - Parâmetros de processo para drageadeira modificada (anlodipino 5%).

Horas	0.0	0.5	1.0	1.5	2.0	2.5	3.0	3.5	4.0	4.5	5.0	5.5
Tempo de processo (horas)	11:00	11:30	12:00	12:30	13:00	13:30	14:00	14:22				
Vazão de entrada de ar (m ³ /h)	130	130	130	130	130	130	130	130				
Temperatura de entrada de ar (°C)	60	60	58	58	58	57	57	57				
Temperatura de saída de ar (°C)	40	41	40	40	39.2	40	39.7	40				
Temperatura do produto (°C)	41	39	39.2	38.7	38	39	39	38.7				
Vazão da bomba de aplicação (%)	60	60	60	70	70	70	70	70				
Pressão relativa de atomização (bar)	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2				
Rotação do tambor (rpm)	15	15	15	15	15	15	15	15				

Fonte: Dados da pesquisa, 2009.

Para o lote 02 no equipamento drageadeira modificada com princípio ativo besilato de anlodipino teor 5%, os parâmetros de vazão de ar, pressão de atomização e rotação do tambor foram mantidos com os mesmos valores utilizados no lote 01. A temperatura do produto durante o processo ficou dentro da faixa de trabalho utilizada no lote anterior, ou seja, entre 38 °C a 42 °C e, para isso, a temperatura de entrada do ar foi gradativamente ajustada ao longo do tempo (iniciou o processo desse lote com valor utilizado no final do lote 01, ou seja, 60 °C e finalizou com 57°C).

A vazão inicial da bomba de aplicação da suspensão foi mantida em 60% da sua capacidade nominal, de acordo com o valor utilizado no final do processo do lote 01 e a partir da primeira hora e meia a vazão foi fixada em 70% para homogeneidade da aplicação, operando nesta faixa de trabalho até o final. Nota-se que este parâmetro não seguiu os conceitos da “Revisão da Literatura”, ou seja, ao invés de ocorrer uma diminuição da vazão da bomba após o

período inicial com maior vazão para formação da película de proteção, neste lote ocorreu o contrário.

Uma explicação provável se deve ao fato de ter iniciado o processo utilizando-se o valor final do lote anterior, porém não foi levado em conta que a quantidade de suspensão a ser aplicada para este lote (3202.5 g) ser superior em aproximadamente 80% em comparação ao lote anterior (1783 g).

4.2.2 Indicadores de desempenho de processo

a) Tempo de aplicação (min)

Para a realização do lote 02 no equipamento drageadeira modificada utilizando o princípio ativo besilato de anlodipino com teor de 5%, o tempo despendido para aplicação da suspensão foi de 180 min. O tempo de aplicação do filme de revestimento com corante eritrosina (amarelo alaranjado) para diferenciação dos teores deste princípio ativo foi de 22 min, sendo que para estes estudos, este dado não foi utilizado para análise.

b) Taxa de aplicação (g/min)

A Tabela 4.4 apresenta a taxa teórica de aplicação da suspensão com princípio ativo besilato de anlodipino 5% para o processo de incorporação em drageadeira modificada, com base na formulação apresentada e no tempo de aplicação obtido no lote 02.

Tabela 4.4 - Taxa teórica de aplicação com anlodipino 5% para drageadeira modificada.

Processo	Massa de péletes inertes	Insumos sólidos (suspensão)	Tempo de aplicação da suspensão	Taxa de aplicação (teórica)
Drageadeira modificada	1500 g	1102.50 g	180 min	6.13 g/min

Fonte: Dados da pesquisa, 2009.

Para a obtenção da taxa real de aplicação pelo teor de princípio ativo, tem-se inicialmente o cálculo da massa de sólidos real incorporada da suspensão (MSR), por meio da Equação (3):

$$4.40\% = \frac{(0.1905 \times \text{MSR})}{(1500 \text{ g} + \text{MSR})} \quad (3)$$

MSR = 450.51 g (massa de sólidos real incorporada com base no teor real de 4.40%) e o rendimento da aplicação foi de 40.86 % (450.51 g / 1102.50 g).

O cálculo da taxa real de aplicação da suspensão é realizado por meio da Equação (4):

$$\text{TRAS} = \frac{284.56 \text{ g}}{120 \text{ min}} \quad (4)$$

A taxa real de aplicação foi de 2.50 g/min.

Na Figura 4.2 tem-se a micrografia dos péletes beneficiados com o princípio ativo besilato de anlodipino, teor 5%, seguido pelo filme de revestimento com corante eritrosina amarelo alaranjado.



Figura 4.2 - Micrografia dos péletes com princípio ativo anlodipino 5%.

4.3 Drageadeira modificada - Lote 03 (cloridrato de benazepril - teor 15%)

4.3.1 Parâmetros de controle de processo

A Tabela 4.5 mostra os principais parâmetros do processo utilizados para a drageadeira modificada com princípio ativo cloridrato de benazepril com teor 15%.

Tabela 4.5 - Parâmetros de processo para drageadeira modificada (benazepril 15%).

Horas	0.0	0.5	1.0	1.5	2.0	2.5	3.0	3.5	4.0	4.5	5.0	5.5
Tempo de processo (horas)	14:30	15:00	15:30	16:00	16:30	17:00	17:30	18:00	18:30	18:48		
Vazão de entrada de ar (m ³ /h)	130	130	130	130	130	130	130	130	130	130		
Temperatura de entrada de ar (°C)	60	60	60	60	60	60	58	57	58.7	59		
Temperatura de Saída de ar (°C)	40	42.1	40	41	41.2	40	41.7	42	40	40		
Temperatura do produto (°C)	40	40	38.9	39.7	40	38.7	39	40	39.7	40		
Vazão da bomba de aplicação (%)	60	70	75	75	75	75	75	75	75	75		
Pressão relativa de atomização (bar)	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2		
Rotação do tambor (rpm)	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15		

Fonte: Dados da pesquisa, 2009.

Para o lote 03, em drageadeira modificada utilizando princípio ativo cloridrato de benazepril teor 15%, os parâmetros de vazão de ar, pressão de atomização e rotação do tambor perfurado também foram mantidos conforme os lotes 01 e 02. A temperatura do produto durante o processo também ficou dentro da faixa de trabalho mencionada nos dois lotes anteriores (38 °C a 42 °C) e a temperatura de entrada do ar foi sendo ajustada ao longo do processo (iniciou o processo com a mesma temperatura inicial do lote anterior, ou seja, 60 °C e finalizou com 59 °C), com base no monitoramento da temperatura de saída do ar.

A vazão inicial da bomba de aplicação foi parametrizada em 60% da sua capacidade nominal, similar ao iniciado no lote 02, porém foi sendo ajustada ao longo do tempo e a partir da primeira hora foi fixada em 75%, operando nesta faixa até o final da operação, visando obter homogeneidade na aplicação da suspensão nos pellets inertes. Este parâmetro novamente não seguiu os conceitos da “Revisão da Literatura” e a explicação plausível é semelhante à dada para o lote anterior, em que a quantidade de suspensão aplicada para este lote foi muito superior em comparação ao lote 01 (aproximadamente 3.5 vezes) e ao lote 02 (aproximadamente 2 vezes).

4.3.2 Indicadores de desempenho de processo

a) Tempo de aplicação (min)

Para a realização do lote 03 no equipamento drageadeira modificada utilizando o princípio ativo cloridrato de benazepril com teor de 15%, o tempo de aplicação da suspensão foi de 258 min. Diferentemente do princípio ativo besilato de anlodipino, o qual foi testado em duas concentrações (2.5% e 5%), para o cloridrato de benazepril com apenas uma concentração (15%), não houve a necessidade de aplicação de filme de revestimento para diferenciação.

Notou-se que mesmo sem aplicação do filme de revestimento, o tempo total despendido para este processo foi maior que nos dois lotes anteriores em drageadeira modificada, em função da grande quantidade de suspensão utilizada para o ativo benazepril (6054 g), enquanto para o ativo anlodipino com teores 2.5% e 5% foram utilizados 1783 g e 3202.5 g respectivamente. A formulação da suspensão sofreu maior diluição em água (aumento do volume) conforme apresentado nas tabelas de matérias-primas em “Materiais e Métodos”, e em consequência disto, foi adicionado dióxido de silício (Aerosil®) para minimizar o efeito da eletricidade estática.

Este efeito ocorre em função do maior tempo da exposição do produto ao ar de processo e pulverização da solução juntamente com a movimentação mecânica dos péletes. Com o auxílio desta matéria-prima, conforme explanado em “Materiais e Métodos” evita-se aglomeração entre os péletes, bem como a aderência dos péletes nas paredes internas do tambor.

b) Taxa de aplicação (g/min)

A Tabela 4.6 apresenta a taxa teórica de aplicação da suspensão com princípio ativo cloridrato de benazepril 15% para o processo de incorporação em drageadeira modificada, com base na formulação apresentada e no tempo de aplicação obtido no lote 03.

Tabela 4.6 - Taxa teórica de aplicação com benazepril 15% para drageadeira modificada.

Processo	Massa de péletes inertes	Insumos sólidos (suspensão)	Tempo de aplicação da suspensão	Taxa de aplicação (teórica)
Drageadeira modificada	1350 g	1654 g	258 min	6.41 g/min

Fonte: Dados da pesquisa, 2009.

Para a obtenção da taxa real de aplicação pelo teor de princípio ativo, tem-se inicialmente o cálculo da massa de sólidos real incorporada da suspensão (MSR), por meio da Equação (3):

$$14.80\% = \frac{(0.2721 \times \text{MSR})}{(1350 \text{ g} + \text{MSR})} \quad (3)$$

MSR = 1610 g (massa de sólidos real incorporada com base no teor real de 14.80%) e o rendimento da aplicação foi de 97.34 % (1610 g / 1654 g).

O cálculo da taxa real de aplicação da suspensão é realizado por meio da Equação (4):

$$\text{TRAS} = \frac{1610 \text{ g}}{258 \text{ min}} \quad (4)$$

A taxa real de aplicação foi de 6.24 g/min.

Na Figura 4.3 tem-se a micrografia dos péletes beneficiados com o princípio ativo cloridrato de benazepril, teor 15%, sendo que neste caso não houve ocorrência da etapa de revestimento.

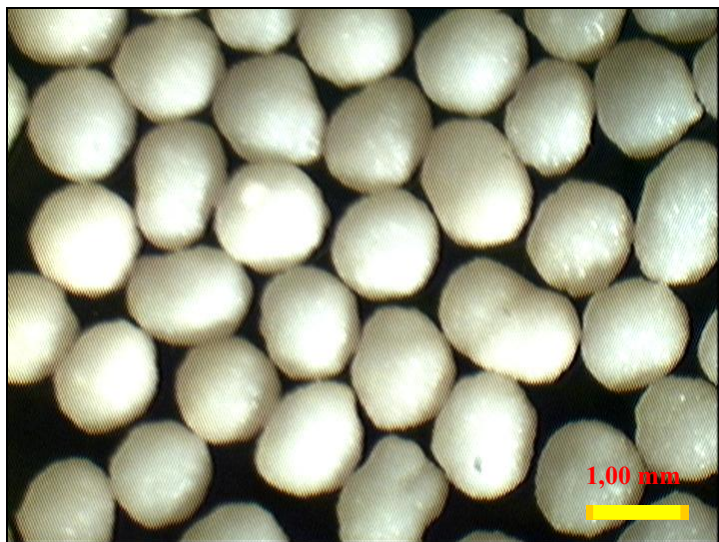


Figura 4.3 - Micrografia dos péletes com princípio ativo benazepril 15%).

4.4 Leito fluidizado (*top spray*) - Lote 01 (besilato de anoldipino - teor 2.5%)

4.4.1 Parâmetros de controle de processo

A Tabela 4.7 mostra os principais parâmetros do processo em leito fluidizado pelo sistema *top spray* com princípio ativo besilato de anoldipino com teor 2.5%. Para o experimento, os valores iniciais adotados para cada parâmetro foram baseados nas recomendações do manual do fabricante do leito fluidizado.

Durante a operação, os parâmetros foram constantemente monitorados e ajustados quando necessário para garantir a eficiência do processo. Para o equipamento leito fluidizado foram realizados experimentos em um total de três lotes para o sistema *top spray* e três lotes para o sistema *bottom spray*, em função dos princípios ativos utilizados com seus respectivos teores.

Tabela 4.7 - Parâmetros de processo para leite - sistema *top spray* (anlodipino 2.5%).

Horas	0.0	1.0	2.0	3.0	4.0	5.0	6.0	7.0	7.5	8.0	9.0	10.0
Tempo de processo (horas)	12:00	13:00	14:00	15:00	16:00	17:00	18:00	19:00	19:30			
Vazão de entrada de ar (m ³ /h)	100	100	105	110	110	110	110	110	110			
Temperatura de entrada de ar (°C)	60	60	60	60	60	60	60	60	60			
Temperatura de Saída de ar (°C)	45.2	45.2	44.9	45	47.1	47	47	47	47			
Temperatura do produto (°C)	45.1	45.3	45	46.1	47	46.9	46	47.2	46.9			
Vazão da bomba de aplicação (%)	30	30	30	30	30	30	30	30	30			
Pressão relativa de atomização (bar)	2	2	2	2	2	2	2	2	2			
Tempo de agitação de filtro (s)	10	10	10	10	10	10	10	10	10			

Fonte: Dados da pesquisa, 2009.

Para o lote 01 em leite fluidizado pelo sistema *top spray* com princípio ativo besilato de anlodipino 2.5% também foi realizada uma análise mais detalhada, pois houve a inclusão de um novo parâmetro, ou seja, tempo de agitação dos filtros (*shaking*) a fim de evitar sua saturação. Para o sistema *top spray*, o tempo parametrizado de pausa do processo para o *shaking* (10 s) foi de aproximadamente 15min, tempo suficiente para efetuar a limpeza dos filtros sem comprometer sua eficiência.

Para os processos em leite fluidizado ocorreu a exclusão do parâmetro rotação do tambor perfurado, utilizado apenas para processos em drageadeira modificada. A vazão de entrada de ar inicialmente foi parametrizada em 100 m³/h, passando para 105 m³/h na segunda hora, a partir da terceira hora foi ajustada para 110 m³/h, operando com esse valor até o final do processo para manter um padrão adequado da fluidização do produto.

Nota-se que os valores médios de vazão apresentados são inferiores aos valores utilizados nos processos em drageadeira modificada, em que os três lotes utilizaram valores constantes de

130 m³/h. A explicação para isto é que nos processos em leito fluidizado pelo sistema *top spray* ocorre maior contato entre produto e ar de processo, em função da concepção de projeto deste equipamento, onde permite menores interferências físicas, facilitando assim a recirculação do ar.

A temperatura do produto durante o processo foi mantida dentro da faixa estreita de trabalho (45 °C a 47.2 °C) para evitar a aglomeração do produto e manter a movimentação interna na câmara de expansão, garantindo assim a eficácia do processo. Para tanto, a temperatura de saída de ar foi constantemente monitorada para ratificar a efetividade de formação do filme de revestimento, sendo que a temperatura de entrada de ar não se alterou durante todo o processo.

Observa-se que a faixa de temperatura do produto sofreu um incremento (esta informação é válida para todos os processos realizados em leito fluidizado, sistemas *top spray* e *bottom spray*) quando comparado aos processos em drageadeira modificada com temperaturas na faixa de 38 °C a 42 °C. Uma vez que as temperaturas de entrada do ar utilizadas para ambos os processos são muito próximas, ou seja, em torno de 60 °C e a vazão de entrada de ar aplicada apresenta-se em patamares inferiores aos aplicados em drageadeira modificada; conclui-se que em função da baixa vazão da bomba de aplicação, acaba propiciando uma menor troca de calor entre péletes inertes e suspensão.

A vazão da bomba de aplicação foi parametrizada em 30% da sua capacidade nominal e operou nesta condição durante todo o processo, contradizendo os conceitos da “Revisão da Literatura” em que a vazão inicial deve ser superior ao padrão utilizado para que seja formada uma camada protetora ao produto para assegurar sua integridade ao longo do processo. Em comparação ao processo em drageadeira modificada (projetada exclusivamente para processos de revestimento), com vazões faixa entre 60 - 80%, para o leito fluidizado pelo sistema *top spray* utilizou-se rotações inferiores em função do alto índice de concentração da suspensão que poderia ocorrer durante a aplicação, podendo os péletes vir a grudar entre si.

Referente à pressão de atomização, o valor constante recomendado de acordo com o manual do fabricante foi de 2 bar para todos os processos realizados no leito fluidizado e apresentou-se superior se comparado ao processo em drageadeira modificada (1.2 bar). Isto se deve em decorrência de que os processos em leito fluidizado utilizam-se de pressões maiores devido à maior área de aplicação da suspensão, além de uma maior movimentação do produto que ocorre dentro da câmara de expansão.

4.4.2 Indicadores de desempenho de processo

a) Tempo de aplicação (min)

Para a realização do lote 01 no equipamento leiteo fluidizado pelo sistema *top spray* utilizando o princípio ativo besilato de anlodipino com teor de 2.5%, o tempo de aplicação foi de 300 min. Para a aplicação do filme de revestimento (corante eritrosina vermelho) aplicado para diferenciação dos teores deste princípio ativo foi despendido um tempo de 120 min, o qual não será utilizado para análise, pois o interesse dos trabalhos está voltado para processos de incorporação.

Em comparação aos três lotes produzidos na drageadeira modificada, este lote apresentou um tempo de aplicação da suspensão muito elevado, superior em aproximadamente duas a três vezes.

b) Taxa de aplicação (g/min)

A Tabela 4.8 apresenta a taxa teórica de aplicação da suspensão com princípio ativo besilato de anlodipino 2.5% para o processo de incorporação em leiteo fluidizado para o sistema *top spray*, com base na formulação apresentada e no tempo de aplicação obtido no lote 01.

Tabela 4.8 - Taxa teórica de aplicação com anlodipino 2.5% para leiteo (*top spray*).

Processo	Massa de péletes inertes	Insumos sólidos (suspensão)	Tempo de aplicação da suspensão	Taxa de aplicação teórica
Leiteo fluidizado (<i>top spray</i>)	2020 g	583 g	300 min	1.94 g/min

Fonte: Dados da pesquisa, 2009.

Para a obtenção da taxa real de aplicação pelo teor de princípio ativo, tem-se inicialmente o cálculo da massa de sólidos real incorporada da suspensão (MSR), por meio da Equação (3):

$$2.32\% = \frac{(0.1887 \times \text{MSR})}{(2020 \text{ g} + \text{MSR})} \quad (3)$$

MSR = 283.17 g (massa de sólidos real incorporada com base no teor real de 2.32%) e o rendimento da aplicação foi de 48.57 % (283.17 g / 583 g).

O cálculo da taxa real de aplicação da suspensão é realizado por meio da Equação (4):

$$\text{TRAS} = \frac{283.17 \text{ g}}{300 \text{ min}} \quad (4)$$

A taxa real de aplicação foi de 0.94 g/min.

4.5 Leito fluidizado (*top spray*) - Lote 02 (besilato de anoldipino - teor 5%)

4.5.1 Parâmetros de controle de processo

A Tabela 4.9 mostra os principais parâmetros do processo utilizados para o leito fluidizado, sistema *top spray*, com princípio ativo besilato de anlodipino com teor 5%.

Tabela 4.9 - Parâmetros de processo para leite - sistema *top spray* (anlodipino 5%).

Horas	0.0	1.0	2.0	3.0	4.0	5.0	6.0	7.0	8.0	9.0	10.0
Tempo de processo (horas)	14:00	15:00	16:00	17:00	18:00	19:00	20:00	21:00			
Vazão de entrada de ar (m ³ /h)	75	80	85	95	95	95	95	95			
Temperatura de entrada de ar (°C)	60	60	60	58	60	60	60	60			
Temperatura de saída de ar (°C)	42	47	45	47	47.2	44	42.8	44			
Temperatura do produto (°C)	40	42	42.7	42.1	45	44.2	45.2	44.1			
Vazão da bomba de aplicação (%)	20	25	30	30	30	30	30	30			
Pressão relativa de atomização (bar)	2	2	2	2	2	2	2	2			
Tempo de agitação de filtro (s)	10	10	10	10	10	10	10	10			

Fonte: Dados da pesquisa, 2009.

Para o lote 02 em leite fluidizado sistema *top spray* com princípio ativo besilato de anlodipino teor 5%, somente os parâmetros de pressão de atomização e tempo de agitação do filtro foram mantidos conforme o lote 01 para leite fluidizado, sistema *top spray*.

Experimentalmente ao se tentar manter a vazão do lote anterior, na faixa de 100 a 110 m³/h, o produto acabou se direcionando indevidamente para a parte superior do leito (câmara de filtragem) deixando de realizar o processo de fluidização. A explicação para esta ocorrência se deve ao fato de que neste lote, a quantidade utilizada de péletes inertes (1500 g) foi relativamente inferior ao lote anterior, anlodipino 2.5% (2020 g).

Em função deste problema, a vazão de ar inicialmente foi parametrizada em 75 m³/h (menor valor utilizado em comparação a todos os processos utilizados para drageadeira modificada e leite fluidizado). Ao longo do processo houve um incremento gradativo até a

terceira hora, vindo a se estabilizar com a vazão em 95 m³/h, mantendo-se neste índice até o final da operação, garantindo o padrão adequado de fluidização.

A temperatura do produto durante o processo apresentou-se entre 40 °C a 45.2 °C (faixa muito ampla se comparada com os demais processos utilizados), ou seja, sofreu grandes variações durante a operação devido à preocupação em manter o produto interno seco e não saturado, buscando assim uma melhor uniformidade. Para tanto, a temperatura de saída de ar foi constantemente monitorada para ratificar a efetividade de formação de filme e para que a diferença de temperatura entre produto e saída de ar ficasse dentro de uma faixa mínima, o que acabou ocorrendo a partir da quarta hora de operação. A temperatura de entrada sofreu um pequeno ajuste na terceira hora, passando de 60 °C para 58 °C, o que deve ter contribuído para o equilíbrio entre as temperaturas do produto e de saída.

A vazão da bomba de aplicação foi parametrizada em 20% da sua capacidade nominal (menor valor utilizado em comparação a todos os processos utilizados em drageadeira modificada e leito fluidizado). Devido à redução na vazão de entrada de ar, o volume de aplicação da suspensão teve que ser adequado a fim de evitar aglomeração entre os péletes e assim garantir a eficácia do processo de secagem do produto. Houve um aumento gradativo até a segunda hora e a vazão estabilizou em 30% até a finalização do processo, propiciando uma aplicação homogênea da suspensão, sendo que neste lote também tivemos novamente contradição referente aos conceitos da “Revisão da Literatura”, onde a vazão da bomba deveria sofrer redução ao longo do processo.

4.5.2 Indicadores de desempenho de processo

a) Tempo de aplicação (min)

Para a realização do lote 02 no equipamento leito fluidizado pelo sistema *top spray* utilizando o princípio ativo besilato de anlodipino com teor de 5%, o tempo de aplicação da suspensão foi de 420 min. Para a aplicação do filme de revestimento com corante eritrosina amarelo alaranjado, para diferenciação dos teores deste princípio ativo, o tempo despendido foi de 210 min, porém esta informação não será utilizada, já que somente a análise de processos de incorporação é foco destes estudos. Assim como no lote anterior para o equipamento leito

fluidizado, sistema *top spray*, o tempo apresentado foi muito elevado quando comparado com todos os processos realizados em drageadeira modificada.

b) Taxa de aplicação (g/min)

A Tabela 4.10 apresenta a taxa teórica de aplicação da suspensão com princípio ativo besilato de anlodipino 5% para o processo de incorporação em leite fluidizado pelo sistema *top spray*, com base na formulação apresentada e no tempo de aplicação obtido no lote 02.

Tabela 4.10 - Taxa teórica de aplicação com anlodipino 5% para leite (*top spray*).

Processo	Massa de péletes inertes	Insumos sólidos (suspensão)	Tempo de aplicação da suspensão	Taxa de aplicação teórica
Leite fluidizado (<i>top spray</i>)	1500 g	1102.50 g	420 min	2.63 g/min

Fonte: Dados da pesquisa, 2009.

Para a obtenção da taxa real de aplicação pelo teor de princípio ativo, tem-se inicialmente o cálculo da massa de sólidos real incorporada da suspensão (MSR), por meio da Equação (3):

$$4.40\% = \frac{(0.1905 \times \text{MSR})}{(1500 \text{ g} + \text{MSR})} \quad (3)$$

MSR = 450.51 g (massa de sólidos real incorporada com base no teor real de 4.40%) e o rendimento da aplicação foi de 40.86 % (450.51 g / 1102.50 g).

O cálculo da taxa real de aplicação da suspensão é realizado por meio da Equação (4):

$$\text{TRAS} = \frac{450.51 \text{ g}}{420 \text{ min}} \quad (4)$$

A taxa real de aplicação foi de 1.07 g/min.

4.6 Leito fluidizado (*top spray*) - Lote 03 (cloridrato de benazepril - teor 15%)

4.6.1 Parâmetros de controle de processo

A Tabela 4.11 mostra os principais parâmetros do processo utilizados para o leito fluidizado, sistema *top spray*, com princípio ativo cloridrato de benazepril com teor de 15%.

Tabela 4.11 - Parâmetros de processo para leito - sistema *top spray* (benazepril 15%). (continua)

Parâmetros	Horas										
	0.0	1.0	2.0	3.0	4.0	5.0	6.0	7.0	8.0	9.0	10.0
Tempo de processo (horas)	07:30	08:30	09:30	10:30	11:30	12:30	13:30	14:30	15:30	16:30	17:30
Vazão de entrada de ar (m ³ /h)	80	100	110	120	120	120	120	120	120	120	120
Temperatura de entrada de ar (°C)	60	60	60	55	55	55	55	55	55	60	60
Temperatura de saída de ar (°C)	60	47	47	47	47	47	47	47	46.9	47	46.9
Temperatura do produto (°C)	45	46.8	47	47	46.9	46.9	46.8	46.8	47	47	47
Vazão da bomba de aplicação (%)	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
Pressão relativa de atomização (bar)	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Tempo de agitação de filtro (s)	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10

Fonte: Dados da pesquisa, 2009.

Tabela 4.11 - Parâmetros de processo para leito - sistema *top spray* (benazepril 15%). (conclusão)

Parâmetros	Horas										
	11.0	12.0	13.0	14.0	15.0	16.0	17.0	18.0	19.0	20.0	21.0
Tempo de processo (horas)	18:30	19:30	20:00								
Vazão de entrada de ar (m ³ /h)	120	120	120								
Temperatura de entrada de ar (°C)	60	60	60								
Temperatura de saída de ar (°C)	47	47	47								
Temperatura do produto (°C)	47	47	47								
Vazão da bomba de aplicação (%)	10	10	10								
Pressão relativa de atomização (bar)	2	2	2								
Tempo de agitação de filtro (s)	10	10	10								

Fonte: Dados da pesquisa, 2009.

Para o lote 03 em leito fluidizado pelo sistema *top spray* com princípio ativo cloridrato de benazepril teor 15%, apenas os parâmetros de pressão de atomização e tempo de agitação do filtro foram mantidos conforme os lotes 01 e 02.

A vazão de ar inicialmente foi parametrizada em 80 m³/h e foi gradativamente aumentada até 120 m³/h na terceira hora e ficou estabilizada neste patamar até o final do processo. Em função do problema ocorrido no lote anterior, onde o produto direcionou-se indevidamente para a câmara de filtragem, acredita-se que houve uma atitude conservadora ao iniciar-se a operação deste lote com vazão muito baixa, o que acarretou a utilização de uma faixa de operação muito ampla no parâmetro de vazão de entrada de ar.

A temperatura do produto durante o processo foi mantida em uma estreita faixa de trabalho (45 °C a 47 °C), faixa praticamente idêntica ao lote 01 para leito fluidizado com sistema *top spray*, por meio do constante monitoramento da temperatura do ar de saída. Para manutenção

desta faixa estreita, a temperatura de entrada de ar foi ajustada de 60 °C para 55 °C entre a terceira e oitava hora, retornando para 60 °C até ao final do processo.

A vazão da bomba de aplicação foi inicialmente parametrizada em 20% de sua capacidade nominal (idem ao valor do lote 02), porém ao contrário do lote anterior, o qual teve incremento em seu valor, neste lote seu valor foi reduzido para 10% nas últimas duas horas do processo. Tal ajuste ocorreu devido ao aparecimento de eletricidade estática, acarretando aglomeração inicial dos péletes em função do grande volume da suspensão, aliado à movimentação do produto dentro da câmara. Em função do aparecimento deste fenômeno, a vazão de aplicação da suspensão teve que ser reduzida para que a fluidez do processo fosse mantida e a aglomeração iminente dos produtos fosse evitada.

4.6.2 Indicadores de desempenho de processo

a) Tempo de aplicação (min)

Para a realização do lote 03 no equipamento leito fluidizado pelo sistema *top spray* utilizando o princípio ativo cloridrato de benazepril com teor de 15%, o tempo de aplicação da suspensão foi de 750 min. Para este princípio ativo não ocorreu a aplicação do filme de revestimento para diferenciação do produto, pois este princípio utilizou apenas de um teor de concentração.

Mesmo assim, o tempo obtido neste lote foi elevado, apresentando o maior indicador entre todos os processos utilizados nos experimentos, tanto para drageadeira modificada como para leito fluidizado. Conforme explicado no lote 03 em drageadeira modificada, o tempo elevado está relacionado com o aumento expressivo do volume da suspensão líquida (além de maior quantidade de insumos sólidos) para a diluição do alto teor (15%) de princípio ativo cloridrato de benazepril, necessitando de mais tempo para garantir a aplicação uniforme da suspensão.

b) Taxa de aplicação (g/min)

A Tabela 4.12 apresenta a taxa teórica de aplicação da suspensão com princípio ativo cloridrato de benazepril 15% para o processo de incorporação em leito fluidizado pelo sistema *top spray*, com base na formulação apresentada e no tempo de aplicação obtido no lote 03.

Tabela 4.12 - Taxa teórica de aplicação com benazepril 15% para leite (*top spray*).

Processo	Massa de péletes inertes	Insumos sólidos (suspensão)	Tempo de aplicação da suspensão	Taxa de aplicação teórica
Leito fluidizado (<i>top spray</i>)	1350 g	1654 g	750 min	2.21 g/min

Fonte: Dados da pesquisa, 2009.

Para a obtenção da taxa real de aplicação pelo teor de princípio ativo, tem-se inicialmente o cálculo da massa de sólidos real incorporada da suspensão (MSR), por meio da Equação (3):

$$12.90\% = \frac{(0.2721 \times \text{MSR})}{(1350 \text{ g} + \text{MSR})} \quad (3)$$

MSR = 1216.98 g (massa de sólidos real incorporada com base no teor real de 12.90%) e o rendimento da aplicação foi de 73.58 % (1216.98 g / 1654 g).

O cálculo da taxa real de aplicação da suspensão é realizado por meio da Equação (4):

$$\text{TRAS} = \frac{1216.98 \text{ g}}{750 \text{ min}} \quad (4)$$

A taxa real de aplicação foi de 1.62 g/min.

4.7 Leito fluidizado (*bottom spray*) - Lote 01 (besilato de anlodipino - teor 2.5%)

4.7.1 Parâmetros de controle de processo

A Tabela 4.13 mostra os principais parâmetros do processo utilizados para o leite fluidizado, sistema *bottom spray*, com princípio ativo besilato de anlodipino com teor de 2.5%.

Tabela 4.13 - Parâmetros de processo para leito - sistema *bottom spray* (anlodipino 2.5%).

Parâmetros	Horas											
	0.0	0.5	1.0	1.5	2.0	2.5	3.0	3.5	4.0	4.5	5.0	5.5
Tempo de processo (horas)	19:00	19:30	20:00	20:30	21:00	14:00	14:30					
Vazão de entrada de ar (m ³ /h)	120	120	120	120	120	120	120					
Temperatura de entrada de ar (°C)	75	75	75	75	75	75	75					
Temperatura de saída de ar (°C)	50	49.8	48	47.7	49	49	49					
Temperatura do produto (°C)	49	49.2	48	49.3	48.7	49	49.2					
Vazão da bomba de aplicação (%)	40	40	40	40	40	40	40					
Pressão relativa de atomização (bar)	2	2	2	2	2	2	2					
Tempo de agitação de filtro (s)	10	10	10	10	10	10	10					

Fonte: Dados da pesquisa, 2009.

Para o lote 01, com o equipamento leito fluidizado pelo sistema *bottom spray* com princípio ativo besilato de anlodipino, teor 2.5%, apenas os parâmetros de pressão de atomização e tempo de agitação do filtro foram mantidos conforme os três lotes processados pelo sistema *top spray*, seguindo os valores extraídos dos manuais do fabricante. Para o sistema *bottom spray*, o tempo parametrizado de pausa do processo para o *shaking* dos filtros foi reduzido para 10 min (contra 15 min utilizados para o sistema *top spray*) para evitar saturação dos mesmos.

A redução do tempo de pausa do *shaking* para o sistema *bottom spray* se deve aos incrementos da vazão de ar e da vazão da bomba de aplicação da suspensão, quando comparado ao sistema *top spray*. A vazão de ar de 120 m³/h, especificada no manual do equipamento para o processo em leito fluidizado no sistema *bottom spray*, para os teores de princípio ativo besilato de anlodipino, foi ajustada e mantida durante o processo com o objetivo de manter o produto em movimentação constante para obtenção de uma secagem uniforme.

Comparativamente, os valores de vazão de entrada de ar utilizados neste sistema foram superiores ao sistema *top spray* devido à inclusão de uma nova câmara de expansão, onde ocorre o estrangulamento da passagem de ar/péletes pela parede interna da coluna (*Wurster*). Nesta configuração de projeto, o bico aspersor é instalado na parte inferior da câmara, ou seja, o fluxo da aplicação da suspensão acontece no mesmo sentido da vazão de ar de entrada.

Caso fossem utilizadas as mesmas vazões dos lotes processados pelo sistema *top spray* (faixas de 75 a 110 m³/h para o princípio ativo besilato de anlodipino), provavelmente ocorreria a saturação da aplicação da suspensão nos péletes inertes, em função da redução da área de contato e o produto poderia aderir na parede interna da coluna (*Wurster*), obstruindo a passagem do ar vem como a aplicação da suspensão. Este sistema tem como característica física, restringir a passagem dos péletes pelo interior de uma coluna adaptada na parte inferior do leito sendo que o bico aspersor é instalado na parte inferior desta coluna, de forma centralizada, onde a aplicação da suspensão é realizada no sentido do fluxo de entrada de ar.

Desta forma, os parâmetros de vazão de ar e vazão da bomba tiveram seus valores aumentados, sendo que para acompanhar estes incrementos, a temperatura do ar de entrada também teve que ser elevada a novos patamares para o sistema *bottom spray*, passando de 60 °C (valores médios utilizados para o sistema *top spray*) para 75 °C. Assim, a temperatura do produto também passou para um patamar superior (informação válida para os 03 lotes em *bottom spray*), ficando na faixa de 48 °C a 49.3 °C, onde a temperatura de saída de ar foi constantemente monitorada para garantir a uniformidade da aplicação de camada/filme e a temperatura de entrada de ar manteve-se constante durante todo o processo.

A vazão da bomba de aplicação da suspensão foi parametrizada em 40% da sua capacidade nominal e mantida constante durante todo o processo, para garantir a uniformidade da aplicação, muito embora contradizendo os conceitos da “Revisão da Literatura” que baliza para uma vazão inicial elevada e sequencialmente uma redução/manutenção da vazão ao longo da operação. Observa-se também que os valores utilizados no sistema *bottom spray* foram superiores ao método *top spray* (ficaram na faixa de 10 a 30% para os três lotes processados neste sistema) a fim de atender ao incremento da vazão de entrada de ar e garantir uma aplicação homogênea e eficaz.

4.7.2 Indicadores de desempenho de processo

a) Tempo de aplicação (min)

Para a realização do lote 01 em leito fluidizado pelo sistema *bottom spray* utilizando o princípio ativo besilato de anlodipino com teor de 2.5%, o tempo de aplicação da suspensão foi de 120 min. O tempo de aplicação do filme de revestimento foi de 30 min, contudo esta informação não será utilizada, pois o foco deste trabalho está relacionado com processos de incorporação.

O tempo de aplicação da suspensão representou o menor entre todos os lotes processados, valor idêntico ao obtido no lote 01 em drageadeira modificada, para o princípio ativo besilato de anlodipino 2.5%. Com relação aos lotes processados em leito fluidizado para o sistema *top spray*, este lote apresentou uma performance superior, em que os tempos de aplicação da suspensão variaram entre 330 a 360 min para o princípio ativo besilato de anlodipino e 750 min para o princípio ativo cloridrato de benazepril.

b) Taxa de aplicação (g/min)

A Tabela 4.14 apresenta a taxa teórica de aplicação da suspensão com princípio ativo besilato de anlodipino 2.5% para o processo de incorporação em leito fluidizado para o sistema *bottom spray*, com base na formulação apresentada e no tempo de aplicação obtido no lote 01.

Tabela 4.14 - Taxa teórica de aplicação com anlodipino 2.5% para leito (*bottom spray*).

Processo	Massa de péletes inertes	Insumos sólidos (suspensão)	Tempo de aplicação da suspensão	Taxa de aplicação teórica
Leito fluidizado (<i>bottom spray</i>)	2020 g	583 g	120 min	4.86 g/min

Fonte: Dados da pesquisa, 2009.

Para a obtenção da taxa real de aplicação pelo teor de princípio ativo, tem-se inicialmente o cálculo da massa de sólidos real incorporada da suspensão (MSR), por meio da Equação (3):

$$2.37\% = \frac{(0.1887 \times \text{MSR})}{(2020 \text{ g} + \text{MSR})} \quad (3)$$

MSR = 290.15 g (massa de sólidos real incorporada com base no teor real de 2.37%) e o rendimento da aplicação foi de 49.77 % (290.15 g / 583 g).

O cálculo da taxa real de aplicação da suspensão é realizado por meio da Equação (4):

$$\text{TRAS} = \frac{290.15 \text{ g}}{120 \text{ min}} \quad (4)$$

Portanto a taxa real de aplicação foi de 2.42 g/min.

4.8 Leito fluidizado (*bottom spray*) - Lote 02 (besilato de anlodipino - teor 5%)

4.8.1 Parâmetros de controle de processo

A Tabela 4.15 mostra os principais parâmetros do processo utilizados para o leito fluidizado, sistema *bottom spray*, com princípio ativo besilato de anlodipino com teor de 5%.

Tabela 4.15 - Parâmetros de processo para leite - sistema *bottom spray* (anlodipino 5%).

Horas	0.0	0.5	1.0	1.5	2.0	2.5	3.0	3.5	4.0	4.5	5.0	5.5
Tempo de processo (horas)	14:00	14:30	15:00	15:30	16:00	16:30	17:00	17:30	18:00			
Vazão de entrada de ar (m ³ /h)	120	120	120	120	120	120	120	120	120			
Temperatura de Entrada de ar (°C)	75	75	75	75	75	75	75	75	75			
Temperatura de saída de ar (°C)	51.1	51.2	51.1	52.7	52	52.6	52.8	52.9	52.8			
Temperatura do Produto (°C)	51	52.2	54	52	52.1	53	54	52.8	52.7			
Vazão da bomba de aplicação (%)	50	50	50	50	50	50	50	40	40			
Pressão relativa de atomização (bar)	2	2	2	2	2	2	2	2	2			
Tempo de agitação de filtro (s)	10	10	10	10	1	10	10	10	10			

Fonte: Dados da pesquisa, 2009.

Para o lote 02, com equipamento leiteo fluidizado pelo sistema *bottom spray* com princípio ativo besilato de anlodipino, teor 5%, foram mantidos os parâmetros de pressão de atomização, tempo de agitação do filtro e a vazão de ar, de acordo com o lote 01.

A vazão de entrada de ar (120 m³/h) foi mantida nos mesmos patamares do lote anterior em leiteo fluidizado pelo sistema *bottom spray* para o princípio ativo besilato de anlodipino. A temperatura do produto durante o processo ficou dentro da faixa de 51 °C a 54 °C, sendo necessário o constante monitoramento da temperatura de saída de ar para assegurar a uniformidade da aplicação da suspensão e o processo de secagem do produto final, sendo que a temperatura de entrada de ar não teve que ser ajustada ao longo do processo.

A faixa de temperatura do produto acima quando comparada ao lote anterior que apresentou-se entre 48 °C e 49.3 °C gera uma divergência, pois com vazão (120 m³/h) e temperatura de entrada de ar (75 °C) idênticas para os dois lotes, associado a um incremento na vazão da bomba que passou de 40% da sua capacidade nominal do lote anterior para 50% neste

lote durante boa parte do processo. Esperava-se por uma maior troca de calor entre péletes inertes e suspensão e, por conseguinte, temperaturas inferiores as apresentadas.

A vazão da bomba de aplicação foi inicialmente ajustada para 50% e operou neste valor até a terceira hora, vindo a sofrer uma redução para o patamar de 40%. Dessa forma, operou até o final do processo, o que estranhamente acarretou redução da temperatura do produto, pois reduzindo a aplicação da suspensão, reduz a troca de calor com os péletes inertes e deveria ter ocorrido aumento da temperatura do produto e não redução como apresentado na Tabela 4.15.

4.8.2 Indicadores de desempenho de processo

a) Tempo de aplicação (min)

Para a realização do lote 02 no equipamento leito fluidizado pelo sistema *bottom spray* utilizando o princípio ativo besilato de anlodipino com teor de 5%, o tempo de aplicação da suspensão foi de 180 min. O tempo de aplicação do filme de revestimento para diferenciação dos teores de concentração deste princípio ativo foi de 30 min, entretanto este valor não será utilizado nestes estudos, em que o foco está relacionado a processos de incorporação.

Novamente apresentou eficiência muito superior (quase metade do tempo) aos obtidos pelo sistema *top spray* e o mesmo valor quando comparado à drageadeira modificada para princípio ativo besilato de anlodipino teor 5% referente aos processos de incorporação da suspensão. Estes números reforçam os conceitos da “Revisão da Literatura”, em que a forma construtiva deste sistema, permite um padrão de fluidização mais regular, além da aplicação da suspensão ser realizada ao mesmo tempo e na mesma direção do fluxo dos péletes pela parede interna da coluna (*Wurster*).

b) Taxa de aplicação (g/min)

A Tabela 4.16 apresenta a taxa teórica de aplicação da suspensão com princípio ativo besilato de anlodipino 5% para o processo de incorporação em leito fluidizado pelo sistema *bottom spray*, com base na formulação apresentada e no tempo de aplicação obtido no lote 02.

Tabela 4.16 - Taxa teórica de aplicação com anlodipino 5% para leito (*bottom spray*).

Processo	Massa de péletes inertes	Insumos sólidos (suspensão)	Tempo de aplicação da suspensão	Taxa de aplicação teórica
Leito fluidizado (<i>bottom spray</i>)	1500 g	1102.50 g	180 min	6.12 g/min

Fonte: Dados da pesquisa, 2009.

Para a obtenção da taxa real de aplicação pelo teor de princípio ativo, tem-se inicialmente o cálculo da massa de sólidos real incorporada da suspensão (MSR), por meio da Equação (3):

$$4.5\% = \frac{(0.1905 \times \text{MSR})}{(1500 \text{ g} + \text{MSR})} \quad (3)$$

MSR = 457.19 g (massa de sólidos real incorporada com base no teor real de 4.45%) e o rendimento da aplicação foi de 41,47 % (457.19 g / 1102.50 g).

O cálculo da taxa real de aplicação da suspensão é realizado por meio da Equação (4):

$$\text{TRAS} = \frac{457.19 \text{ g}}{180 \text{ min}} \quad (4)$$

A taxa real de aplicação foi de 2.54 g/min.

4.9 Leito fluidizado (*bottom spray*) - Lote 03 (cloridrato de benazepril - teor 15%)

4.9.1 Parâmetros de controle de processo

A Tabela 4.17 mostra os principais parâmetros do processo utilizados para o leito fluidizado, sistema *bottom spray*, com princípio ativo cloridrato de benazepril com teor de 15%.

Tabela 4.17 - Parâmetros de processo para leite - sistema *bottom spray* (benazepril 15%).

Horas	0.0	0.5	1.0	1.5	2.0	2.5	3.0	3.5	4.0	4.5	5.0	5.5
Tempo de processo (horas)	08:00	08:30	09:00	09:30	10:00	10:30	11:00	11:30	12:00	12:30	13:00	
Vazão de entrada de ar (m ³ /h)	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	
Temperatura de entrada de ar (°C)	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	
Temperatura de saída de ar (°C)	50	50	50	50	50	50	50	50	51	51	51	
Temperatura do Produto (°C)	49.8	49.7	49.8	49.9	49.8	49.9	49.9	49.8	50	50	50	
Vazão da bomba de aplicação (%)	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	
Pressão relativa de atomização (bar)	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	
Tempo de agitação de filtro (s)	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	

Fonte: Dados da pesquisa, 2009.

Para o lote 03 realizado no equipamento leite fluidizado pelo sistema *bottom spray* apenas os parâmetros de pressão de atomização e tempo de agitação do filtro foram mantidos de acordo com seguindo os lotes 01 e 02. Houve um incremento na vazão de ar, sendo parametrizada e mantida constante em 140 m³/h, pois ao iniciar o processamento do lote com a vazão do lote anterior (120 m³/h), foi detectada baixa movimentação e distribuição de ar dentro da câmara de expansão.

A temperatura do produto durante o processo foi mantida em uma faixa estreita (49.7 °C a 50 °C) por meio do constante monitoramento da temperatura de saída de ar, garantindo assim a efetiva aplicação da suspensão, bem como a secagem do produto final. Nesse lote a temperatura de entrada de ar também não sofreu alterações.

A vazão da bomba de aplicação foi mantida em 40% da sua capacidade nominal, valor final utilizado no lote anterior e operou nesta condição ao longo de todo processo, para manter a uniformidade da aplicação da suspensão. Contudo, tais procedimentos estão em desacordo com

os conceitos da “Revisão da Literatura” que preconiza iniciar o processo com vazão acima do valor padrão, para formação de película protetora ao produto, prevenindo sua integridade durante a operação e sequencialmente reduzindo-a e mantendo-a constante até ao final da operação.

4.9.2 Indicadores de desempenho de processo

a) Tempo de aplicação (min)

Para a realização do lote 03 no equipamento leito fluidizado pelo sistema *bottom spray* utilizando o princípio ativo cloridrato de benazepril com teor de 15%, o tempo de aplicação da suspensão foi de 300 min. Para esse princípio ativo não houve a necessidade de aplicação do filme de revestimento para diferenciação do produto.

Em comparação ao lote processado com o mesmo princípio ativo em drageadeira modificada (tempo de aplicação foi de 258 min) apresentou tempo de aplicação da suspensão superior em apenas 16%. Quando comparado ao lote processado com mesmo princípio ativo em leito fluidizado pelo sistema *top spray* (tempo de aplicação foi de 750 min) nota-se uma eficiência muito superior.

b) Taxa de aplicação (g/min)

A Tabela 4.18 apresenta a taxa teórica de aplicação da suspensão com princípio ativo cloridrato de benazepril 15% para o processo de incorporação em leito fluidizado pelo sistema *bottom spray*, com base na formulação apresentada e no tempo de aplicação obtido no lote 03.

Tabela 4.18 - Taxa teórica de aplicação com benazepril 15% para leito (*bottom spray*).

Processo	Massa de péletes inertes	Insumos sólidos (suspensão)	Tempo de aplicação da suspensão	Taxa de aplicação teórica
Leito fluidizado (<i>bottom spray</i>)	1350 g	1654 g	300 min	5.51 g/min

Fonte: Dados da pesquisa, 2009.

Para a obtenção da taxa real de aplicação pelo teor de princípio ativo, tem-se inicialmente o cálculo da massa de sólidos real incorporada da suspensão (MSR), por meio da Equação (3):

$$14.20\% = \frac{(0.2721 \times \text{MSR})}{(1350 \text{ g} + \text{MSR})} \quad (3)$$

MSR = 1473.48 g (massa de sólidos real incorporada com base no teor real de 14.20%) e o rendimento da aplicação foi de 89.09 % (1473.48 g /1654 g).

O cálculo da taxa real de aplicação da suspensão é realizado por meio da Equação (4):

$$\text{TRAS} = \frac{1473.48 \text{ g}}{300 \text{ min}} \quad (4)$$

A taxa real de aplicação foi de 4.91 g/min.

Na Tabela 4.19, foram compilados os valores obtidos durante os experimentos no que se refere aos indicadores de desempenho obtidos para processos de incorporação por suspensão de princípio ativo besilato de anlodipino 2.5%.

Tabela 4.19 - Indicadores de desempenho de processo para ativo anlodipino 2.5%.

Princípio ativo	Indicadores de desempenho de processo	Drageadeira modificada	Leito fluidizado	
			<i>Top spray</i>	<i>bottom spray</i>
Besilato de anlodipino 2.5%	Tempo de aplicação da suspensão (min)	120	300	120
	Taxa teórica de aplicação da suspensão (g/min)	4.86	1.94	4.86
	Rendimento da aplicação da suspensão (%)	48.81	48.57	48.77
	Taxa real de aplicação da suspensão (g/min)	2.37	0.94	2.42

Fonte: Elaborado pelo autor, 2010.

Observa-se na Tabela 4.19 que o menor tempo de aplicação da suspensão (2 horas) foi obtido pelos processos em drageadeira modificada e leito fluidizado pelo sistema *bottom spray*. O sistema *top spray* (leito fluidizado) apresentou baixa eficiência, com tempo muito superior, ou seja, duas vezes e meia acima com relação aos demais processos.

Uma vez que a taxa de aplicação da suspensão é inversamente proporcional ao tempo de aplicação, observa-se que a taxa aplicada para o sistema *top spray* ficou muito abaixo se comparada aos demais processos, sendo esta, a menor taxa obtida entre todos os lotes testados. Embora a taxa de teórica tenha sido a mesma (4.86 g/min) para os processos em drageadeira modificada e leito fluidizado (*bottom spray*), a taxa real para o sistema *bottom spray* foi levemente superior (diferença pouco significativa) em comparação à drageadeira convencional. Isto se deve em função de que o rendimento da aplicação da suspensão, obtido com base de cálculo no teor real de princípio ativo (anlodipino 2.5%), foi de 49.77% para o sistema *bottom spray* enquanto que para a drageadeira modificada foi de 48.81%.

Na Tabela 4.20, foram compilados os valores obtidos durante os experimentos no que se refere aos indicadores de desempenho obtidos para processos de incorporação por suspensão de princípio ativo besilato de anlodipino 5%.

Tabela 4.20 - Indicadores de desempenho de processo para ativo anlodipino 5%.

Princípio ativo	Indicadores de desempenho de processo	Drageadeira modificada	Leito fluidizado	
			<i>Top spray</i>	<i>bottom spray</i>
Besilato de anlodipino 5%	Tempo de aplicação da suspensão (min)	180	420	180
	Taxa teórica de aplicação da suspensão (g/min)	6.13	2.63	6.13
	Rendimento da aplicação da suspensão (%)	40.86	40.86	41.47
	Taxa real de aplicação da suspensão (g/min)	2.50	1.07	2.54

Fonte: Elaborado pelo autor, 2010.

A Tabela 4.20 apresenta os processos em drageadeira modificada e leito fluidizado para o sistema *bottom spray* com o menor tempo de aplicação da suspensão (3 horas). Novamente o sistema *top spray* (leito fluidizado) apresentou baixa eficiência, com tempo de aplicação muito superior aos demais processos testados.

Assim sendo, a taxa de aplicação da suspensão (inversamente proporcional ao tempo de aplicação) para o sistema *top spray* ficou muito abaixo em comparação aos outros processos testados. Novamente a taxa teórica de aplicação foi a mesma para os processos em drageadeira e *bottom spray* (6.13 g/min) em função dos tempos iguais de aplicação. A taxa real para o sistema *bottom spray* ficou um pouco acima (diferença pouco significativa) em comparação ao processo em drageadeira modificada por apresentar um rendimento da aplicação um pouco superior, rendimento este obtido com base de cálculo no teor real do princípio (anlodipino 5%), ou seja, 41.47 % contra 40.86 %.

Na Tabela 4.21, foram compilados os valores obtidos durante os experimentos no que se refere aos indicadores de desempenho obtidos para os processos de incorporação de princípio ativo cloridrato de benazepril 15%.

Tabela 4.21 - Indicadores de desempenho de processo para ativo benazepril 15%.

Princípio ativo	Indicadores de desempenho de processo	Drageadeira modificada	Leito fluidizado	
			<i>top spray</i>	<i>bottom spray</i>
Cloridrato de benazepril 15%	Tempo de aplicação da suspensão (min)	258	750	300
	Taxa teórica de aplicação da suspensão (g/min)	6.41	2.21	5.51
	Rendimento da aplicação da suspensão (%)	97.34	73.58	89.09
	Taxa real de aplicação da suspensão (g/min)	6.24	1.62	4.91

Fonte: Elaborado pelo autor, 2010.

Nota-se pela Tabela 4.21, que para o princípio ativo cloridrato de benazepril 15%, o processo em drageadeira modificada apresentou o menor tempo de aplicação da suspensão (inferior em torno de 16%) ao sistema *bottom spray* (leito fluidizado). Novamente o sistema *top spray* (leito fluidizado) apresentou baixa eficiência em relação aos demais processos testados, com tempo de aplicação muito superior.

Sendo a taxa de aplicação da suspensão inversamente proporcional ao tempo de aplicação, o sistema *top spray* apresentou valores muito inferiores em comparação aos demais processos testados. A taxa teórica para o processo em drageadeira foi 16% superior ao sistema *bottom spray*, acompanhando a proporcionalidade do tempo de aplicação.

A taxa real de aplicação de 6.24 g/min para o processo em drageadeira modificada foi a maior entre todos os lotes testados, seguida pelo sistema *bottom spray* com a segunda maior taxa (4.91 g/min). Ambos apresentaram bons rendimentos de aplicação (obtidos com base de cálculo no teor real de principio ativo), com índices de 97.34 % e 89.09 % respectivamente.

De acordo com a valores constantes nas Tabelas 4.19, 4.20 e 4.21, observa-se que os processos em leito fluidizado pelo sistema *bottom spray* e drageadeira modificada apresentaram os melhores resultados em comparação ao processo realizado em leito fluidizado para o sistema *top spray*, que teve desempenho ruim em todos os lotes testados. Este fato propiciará maior flexibilidade de escolha na tomada de decisões para futuros investimentos em equipamentos voltados para as técnicas de peletização em estudo, já os resultados obtidos nos processos em leito fluidizado pelo sistema *top spray* ficaram muito aquém dos obtidos pelos processos em drageadeira modificada e leito fluidizado pelo sistema *bottom spray*.

Conforme já referenciado anteriormente na “Revisão da Literatura”, o sistema *bottom* apresentou melhor performance que o sistema *top spray*, a qual está relacionada à maior superfície de contato entre péletes/ar, devido à restrição provocada pela passagem pela coluna, aliado ao fato de que a aplicação da suspensão é realizada no mesmo fluxo de entrada do ar de processo. Vale ressaltar que as empresas se aproveitam do dispositivo de inserção de bico aspersor acoplado na câmara de expansão em leitos predispostos para o processo de granulação, para o desenvolvimento de processos de péletes (incorporação e revestimento pelo sistema *top spray*), porém com índices de eficiência muito inferiores ao processo em *bottom spray*, conforme demonstrado nos experimentos.

4.10 Análise das propriedades físico-químicas do produto final

Foi realizada em laboratório de controle de qualidade a análise das propriedades físico-químicas do produto final, ou seja, dos péletes beneficiados pela incorporação de suspensão com princípio ativo. Na Tabela 4.22 estão descritos os resultados das análises do indicador “teor de umidade” para os processos/sistemas testados, assim como os limites de referência segundo os critérios recomendados pela indústria farmacêutica.

Tabela 4.22 - Teor de umidade (%).

Princípio ativo	Faixa pré-estabelecida	Drageadeira modificada	Leito fluidizado	
			<i>top spray</i>	<i>bottom spray</i>
Anlodipino 2.5%	Máximo 3.0 %	1.2	1.0	1.3
Anlodipino 5%	Máximo 3.0 %	2.4	2.5	2.4
Benazepril 15%	Máximo 3.0 %	1.8	2.1	2.4

Fonte: Dados da pesquisa, 2009.

O método de análise utilizado para obter o valor de umidade foi o volumétrico (Karl Fischer), equipamento utilizado para o cálculo das moléculas de água presente em uma determinada substância, neste caso, em péletes e cuja indicação é apresentada na forma de porcentagem no *display* do equipamento. Os valores apresentados pelas análises atenderam à especificação recomendada pela indústria farmacêutica, onde foi observado que para o princípio ativo besilato de anlodipino ocorreu uma melhor uniformidade no quesito umidade entre os processos/sistemas, em especial para o teor 5%, o qual apresentou baixa variação entre os processos.

Isto significa que o fármaco atingirá a vida útil dentro do período especificado, sem eventual ocorrência de oxidação nem de contaminação microbiológica. Na Tabela 4.23, têm-se os resultados das análises do “teor de princípio ativo” com as respectivas faixas permitidas segundo os critérios recomendados pela indústria farmacêutica.

Tabela 4.23 - Teor de princípio ativo (%).

Princípio ativo	Faixa pré-estabelecida	Drageadeira Modificada	Leito fluidizado	
			<i>top spray</i>	<i>bottom spray</i>
Anlodipino 2.5%	2.00 - 2.50 %	2.33	2.32	2.37
Anlodipino 5%	4.00 - 5.50 %	4.40	4.40	4.45
Benazepril 15%	13.50 - 15.50 %	14.80	12.90	14.20

Fonte: Dados da pesquisa, 2009.

O método de análise utilizado para o indicador “teor de princípio ativo” foi baseado em procedimentos recomendados pela indústria farmacêutica e por meio destes foram estabelecidos os critérios de validação, sensibilidade e confiabilidade para assegurar a correta interpretação dos resultados e garantir a segurança do produto. Os dados da Tabela 4.23 mostram que no princípio ativo besilato de anlodipino para ambos os teores também ocorreu uma melhor uniformidade com relação a este indicador, com valores muito próximos entre si, o que garantirá uma melhor eficácia do fármaco de acordo com a ação esperada.

Já no caso do princípio ativo cloridrato de benazepril para o processo em leito fluidizado pelo sistema *top spray*, o valor apresentado ficou abaixo do limite inferior, sendo que o fármaco provavelmente não propiciará a ação esperada. Na Tabela 4.24 encontram-se os resultados referentes aos valores obtidos das análises do indicador “uniformidade de conteúdo”, bem como suas respectivas faixas de trabalho, conforme critérios recomendados pela indústria farmacêutica.

Tabela 4.24 - Uniformidade de conteúdo (%).

Princípio ativo	Faixa pré-estabelecida	Drageadeira modificada	Leito fluidizado	
			<i>top spray</i>	<i>Bottom spray</i>
Anlodipino 2.5%	85.0 - 115,0 %	95.9	98.5	99.3
Anlodipino 5%	85.0 - 115.0 %	91.2	91.5	91.8
Benazepril 15%	85.0 - 115.0 %	100.5	87.3	90.2

Fonte: Dados da pesquisa, 2009.

O método de análise utilizado para a uniformidade de conteúdo também foi baseado em procedimentos recomendados pela indústria farmacêutica, e por meio destes foram estabelecidos os critérios de validação, sensibilidade e confiabilidade para assegurar a correta interpretação dos resultados e garantir a segurança do produto. O que se observa pela análise da Tabela 4.24 foi que o princípio ativo besilato de anlodipino obteve um melhor rendimento com relação à uniformidade de conteúdo, notoriamente para o teor 5%, com valores muito próximos entre si.

Notou-se também que o princípio ativo cloridrato de benazepril no processo leito fluidizado pelo método *top spray* esteve muito próximo do limite inferior, além de apresentar grandes variações entre os processos. Esse parâmetro é importante para garantir a uniformidade das doses unitárias (por exemplo, cápsula), onde cada unidade deve apresentar um conteúdo de princípio ativo dentro da faixa especificada, em concordância com o valor apresentado no rótulo do fármaco.

Na Tabela 4.25 foram compilados os resultados das análises do indicador “dissolução” com as faixas limites para cada ativo, de acordo com os procedimentos recomendados pela indústria farmacêutica. O método de análise utilizado para a dissolução foi por meio do equipamento dissolutor (*in vitro*), onde os péletes foram acondicionados em reservatórios com temperatura e pH controlados, os quais simulam o ambiente encontrado no organismo humano durante um período de 60 min.

A leitura desse indicador sequencialmente foi realizada em um equipamento de cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC), o qual quantifica em porcentual, o princípio ativo. O resultado se dá pelo tempo de absorção do princípio ativo e é apresentado em formato de picos (cromatograma).

Tabela 4.25 - Dissolução (%).

Princípio ativo	Faixa pré-estabelecida	Drageadeira Modificada	Leito fluidizado	
			<i>top spray</i>	<i>bottom spray</i>
Anlodipino 2.5%	Mínimo 70.0% do teor encontrado em 60 min	100.0	102.0	100.0
Anlodipino 5%	Mínimo 70.0% do teor encontrado em 60 min	101.0	102.0	101.0
Benazepril 15%	Mínimo 70.0% do teor encontrado em 60 min	100.5	101.0	102.0

Fonte: Dados da pesquisa, 2009.

Ao analisar a Tabela 4.25, percebeu-se que todos os valores obtidos pertinentes ao indicador “dissolução” estavam dentro da faixa de trabalho recomendada pela indústria farmacêutica. Apresentaram pequenas variações entre os processos e princípios ativos utilizados nos experimentos, os quais garantirão uma boa disponibilidade do princípio ativo para absorção no organismo, de acordo com o perfil de dissolução de interesse.

5 CONCLUSÕES

Os principais objetivos deste trabalho foram identificar, analisar e comparar os processos e métodos de incorporação de suspensão com princípios ativos em péletes inertes, cujos experimentos foram realizados em laboratório de pesquisa e desenvolvimento voltado para o segmento farmacêutico. Referente aos indicadores de desempenho de processo, a drageadeira modificada apresentou o menor tempo de aplicação da suspensão - 120 min, para o princípio ativo besilato de anlodipino com teor de 2.5% e a melhor taxa real de aplicação da suspensão - 6.24 g/min para o princípio ativo cloridrato de benazepril com teor de 15%. As análises físico-químicas - teor de umidade, teor de princípio ativo, uniformidade de conteúdo e dissolução, para os processos em drageadeira modificada, indicaram que todas estas propriedades se apresentaram dentro dos limites de referência segundo critérios recomendados pela indústria farmacêutica.

O leito fluidizado pelo sistema *bottom spray* também apresentou o menor tempo de aplicação da suspensão - 120 min, para o princípio ativo besilato de anlodipino com teor de 2.5% e a segunda melhor taxa de aplicação - 4.91 g/min para o princípio ativo cloridrato de benazepril com teor de 15%. As análises das propriedades físico-químicas para os processos em leito fluidizado pelo sistema *bottom spray* também se apresentaram dentro dos limites de referência conforme recomendado pela indústria farmacêutica, com a utilização dos princípios ativos besilato de anlodipino com teores 2.5% e 5% e cloridrato de benazepril com teor de 15%.

O sistema *top spray* (leito fluidizado) apresentou tempo de aplicação da suspensão de 300 min para o princípio ativo besilato de anlodipino com teor de 2.5%, muito superior ao apresentado pelos processos em *bottom spray* e drageadeira modificada. A taxa real de aplicação da suspensão apresentada foi de 1.62 g/min para o princípio ativo cloridrato de benazepril com teor de 15%, ficando também muito abaixo das taxas apresentadas pelos processos em drageadeira modificada e *bottom spray*.

Referente ao resultado das análises das propriedades físico-químicas dos péletes acabados obtidos pelo processo em *top spray*, o valor apresentado de 12.90% para a propriedade teor de princípio ativo cloridrato de benazepril 15%, ficou abaixo do limite inferior de referência (13.50%) recomendado pela indústria farmacêutica, sendo que neste caso provavelmente o fármaco não garantirá a ação esperada. A propriedade uniformidade de conteúdo apresentou valor

de 87.3%, ficando muito próximo do limite inferior de referência recomendado (85.0%), cuja característica é garantir a uniformidade das doses unitárias do fármaco.

A análise e comparação dos resultados obtidos nos experimentos consolidam os processos de peletização em drageadeira modificada e leito fluidizado pelo sistema *bottom spray* como os ideais pela técnica de incorporação de suspensão com princípios ativos em péletes inertes.

De modo a dar continuidade a este estudo, propõem-se os seguintes temas para futuros trabalhos relacionados a esta tecnologia:

- Estudo em processos de incorporação de princípios ativos em péletes inertes, porém com a substituição da matéria-prima sacarose na formulação da suspensão por derivados de celulose ou maltodextrina, dependendo do princípio ativo a ser utilizado. Embora esta nova formulação acarrete um custo maior ao produto final, certamente propiciará melhoria da estabilidade e biodisponibilidade do fármaco.

- Estudo em processos de peletização por meio da fabricação de péletes pela técnica de extrusão e esferonização, ou seja, com a inclusão do princípio ativo diretamente na formulação para fabricação do núcleo, com considerável redução no tempo de processamento (eliminação da etapa de incorporação da suspensão). Dependendo da sensibilidade do ativo, como por exemplo, à luz, calor e umidade, faz-se necessário a aplicação de um filme de revestimento para proteção.

REFERÊNCIAS

- ACHTZIGER, M. Extrusion & Pelletizing of Granulates. In: *Glatt Workshop Seminar*. Binzen, Germany, 2009.
- ANSEL, H.C.; POPOVICH, N.G.; ALLEN, L.V. *Farmacotécnica - formas farmacêuticas & sistemas de liberação de fármacos*. 6.ed. São Paulo: Premier, 2000, 568p.
- BAERT, L.; FANARA, D.; DE BAETS, J.; REMON, J.P. Instrumentation of a gravity feed extruder and the influence of the composition of binary and ternary mixtures on the extrusion forces. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, v.43, n.11, p.745-749, 1991.
- BASF. Disponível em <<http://www.basf.com>>. Acesso em: 30 ago.2009.
- BECHGAARD, H.; HEGERMANN NIELSEN, G. Controlled-release multiple-units and single-unit doses. A literature review. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, v.4, n.1, p.53-67, 1978.
- BLYTHE, R.H. Sympathomimetic preparation. *US Patent* 2,738,303, Mar.13, 1956.
- BODMEIER, R. Tableting of coated pellets. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, v.43, n.1, p.1-8, 1997.
- CHAMBLISS, W.G. Conventional and Specialized Coating Pans. In: GHEBRE-SELLASSIE, I. *Pharmaceutical Pelletization Technology*. 2ed. New York: Marcel Dekker Inc., v.37, 1989.
- CHOPRA, R; NEWTON, J.M.; ALDERBORN, G.; PODCZECK; F. Preparation of pellets of different shape and their characterization. *Pharmaceutical Development and Technology*, v.6, n.4, p.495-503, 2001.
- CLARKE, G.M.; NEWTON, J.M.; SHORT, M.D. Gastrointestinal transit of pellets of differing size and density. *International Journal of Pharmaceutics*, v.100 (1-3), p.81-92, 1993.
- COLORCON. Disponível em <<http://www.colorcon.com>>. Acesso em: 30 ago.2009.
- COMISSÃO PERMANENTE DE REVISÃO DA FARMACOPÉIA BRASILEIRA. *Farmacopéia Brasileira - Parte I*. 4ª ed. São Paulo: Editora São Paulo Ltda, v.2.20, 1988.
- CONINE, J.W.; HADLEY, H.R. Preparation of small solid pharmaceutical spheres. *Drug and Cosmetic Industry*, v.106, n.4, p.38-41, 1970.
- DATA SHEET WATSON MARLOW: *Pumps 101 - UR/32*. England: Watson Marlow, 2003, 14 p.
- DATA SHEET WATSON MARLOW: *Pumps 314 D*. England: Watson Marlow, 2003, 2 p.

- DEASY, P.B. *Microencapsulation and Related Drug Processes*. New York: Marcel Dekker Inc., v.20, p. 147-148, 1984, 361p.
- DESHPANDE, A.A.; RHODES, C.T.; SHAH, N.H.; MALICK, A.W. Controlled-release drug delivery systems for prolonged gastric residence: an overview. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, v.22, n.6, p.531-539, 1996.
- DEVEREUX, J.E.; NEWTON, J.M.; SHORT, M.D. The influence of density on the gastrointestinal transit of pellets. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, v.42, n.7, p.500-501, 1990.
- DIETRICH, R. Food technology transfers to pellet production. *Manufacturing Chemist*, v.60, n.8, p.29-33, 1989.
- EERIKÄINEN, S.; LINDQVIST, A.S. The behaviour of various fillers in spheronized uncoated and film-coated granules containing slightly water-soluble idomethacin. *International Journal of Pharmaceutics*, v.75 (2-3), p.181-192, 1991.
- ESKILSON, C. Controlled release by microencapsulation. *Manufacturing Chemist*, v.56, n.3, p.33-39, 1985.
- EVONIK. Disponível em <<http://www.evonik.com>>. Acesso em: 30 ago.2009.
- FMC. Disponível em <<http://www.fmc.com>>. Acesso em: 30 ago.2009.
- GANDHI, R.; CHAMAN, L.K.; PANCHAGNULA, R. Extrusion and spheronisation in the development of oral controlled-release dosage forms. *Pharmaceutical science & technology today*, v.2, n.4, p.160-170, 1999.
- GLATT. *Fluid Bed Systems (brochure)*. Binzen: Glatt, Jan.2001, p.8.
- GLATT. *Extruder - Spheronizer – Pelletizer (brochure)*. Dresden: Glatt, Apr.2006, p.3.
- KIBBE, A.H. *Handbook of pharmaceutical excipients*. 3rd ed. Washington, DC: American Pharmaceutical Association, 2000, 665p.
- HARRIS, M.R.; GEBRE-SELLASSIE, I. Formulation variables. In: GEBRE-SELLASSIE, I. *Pharmaceutical Pelletization Technology*. 2ed. New York: Marcel Dekker Inc., v.37, 1989.
- HASZNOS, L.; LANGER, I.; GYARMATHY, M. Some factors influencing pellet characteristics made by an extrusion-spheronisation process Part I: Effects on size characteristics and moisture content decrease of pellets. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, v.18, n.4, p.409-437, 1992.
- HENG, P.W.S. Pelletization and Pellet Coating. In: 15th *International Symposium on Microencapsulation*, Parma (Italy), Sep.18-21, p.243-244, 2005.

- HICKS, D.C.; FREESE, H.L. Extrusion and spheronizing equipment. In: GHEBRE-SELASSIE, I. *Pharmaceutical Pelletization Technology*. 2ed. New York: Marcel Dekker Inc., v.37, 1989, cap.4, p.71-100.
- IKUNO, F. L. Pellets: Manufacturing process and applications. In: *Congresso FCE Pharma*. São Paulo, Brasil, 2008.
- KAGE, H.; NISHIHARA, K.; ISHIMATSU, H.; OGURA, H.; MATSUNO, Y. Drying Technology. *Kyushu Institute of Technology, Dept. of Applied Chemistry*, 2001.
- KLEINEBUDDE, P.; LINDNER, H. The powder-consumption-controlled extruder: A tool for pellets production. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, v.46, n.7, p.542-546, 1994.
- KOCHER, J.M. *Dry Material Feeding Handbook*. Wisconsin: AccuRate, Inc., p.1-34, 1986.
- KUCHARSKI, J; KMIÉC, A. Hydrodynamics, heat and mass transfer during coating of tablets in a spouted bed. *Canadian Journal Chemical Engineering*, v. 61, 1988.
- LACHMAN, L.; COOPER, J. A programmed automated film - coating process. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, v.52, n.5, p.490-496, 1963.
- LANTZ, R.J.; MANFORD, J. Method for preparing sustained release pellets and products thereof. *US Patent 3,146,167*, Aug.25, 1964.
- LANTZ Jr., R.J.; BAILEY, A.; ROBINSON, M.J. Monitoring volatile coating solution applications in a coating pan. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, v.59, n.8, p.1174-1177, 1970.
- LUY, B. Methods of pellet production. In: *Workshop Seminar*. São Paulo, Brasil, 1992.
- McAINSH, J.; ROWE, R.C. Sustained release pharmaceutical composition. *US Patent 4,138,475*, Feb.6, 1979.
- MARTIN, A.N. *Physical Pharmacy*. 4th ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1993, 622p.
- MEHTA, A. M.; JONES, D. M. Coated pellets under the microscope. *Pharmaceutical Technology*, v.9, n.6, p-52-60, 1985.
- MEHTA, A. M.; VALAZZA, M. J.; ABELE, S.E. Evaluation of fluid-bed processes for enteric coating systems. *Pharmaceutical Technology*, v.10, n.4, p-46-56, 1986.
- MEHTA, A. M. Scale-Up Considerations in the Fluid-Bed Processes for Controlled-Release Products. *Pharmaceutical Technology*, v.12, n.2, p-46-52, 1988.
- MEHTA, A.M. Evaluation and characterization of pellets. In: GHEBRE-SELLASSIE, I., *Pharmaceutical Pelletization Technology*. 2ed. New York: Marcel Dekker Inc., v.37, 1989, cap.11, p.241-266.

NAKAHARA, N. Method and apparatus for making spherical granules. *US Patent* 3,277,520, Oct.11, 1966.

NEWTON, J.M.; PETERSON, J.; PODCZECK, F.; CLARKE, A.; BOOTH, S. The influence of formulation variables on the properties of pellets containing a self-emulsifying mixture. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, v.90, n.8, p.987-995, 2001.

NITZ, M.; MOFFA, M.; CALEF, L. Micro grânulos põem liberação de ativos sob controle. *Revista Química e Derivados*, edição 479, nov. 2008.

PALACIOS, A. Tecnologia de formas farmacêuticas sólidas. In: *Curso de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos BPF - Fase I*. Brasília, Brasil, Jun.2005.

_____.Processos de peletização: Estudos de rotas de fabricação. In: *Almapal Workshop*. São Paulo, Brasil, Jun.2009.

PFÜTZE, S. Fluid bed encapsulation. In: *Technology Training Center - TTC Workshop 111 Glatt*. Binzen, Germany, Dec.2006.

PODCZECK, F. Measurement of surface roughness of tablets made from polyethylene glycol powders of various molecular weights. *Pharmacy and Pharmacology Communications*, v.4, n.2, p.179-182, 1998.

PODCZECK, F.; RAHMAN, S.R.; NEWTON, J.M. Evaluation of a standardised procedure to assess the shape of pellets using image analysis. *International Journal of Phamaceutics*, v.192 (2), p.123-138, 1999.

PODCZECK, F.; NEWTON, J.M. A shape factor to characterize the quality of spheroids. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, v.46, n.2, p.82-85, 1994.

_____.The evaluation of a three-dimensional shape factor for the quantitative assessment of the sphericity and surface roughness of pellets. *International Journal of Pharmaceutics*, v.124 (2), p.253-259, 1995.

PÖLLINGER, N.; PRASCH, A.; SCHLÜTERMANN, B. Innovative fluid bed pelletizing technologies for matrixpellets and micropellets. In: *Workshop Seminar*. Germany, 2009.

PONDELL, R.E. Scale up of film coating operations, aqueous and non-aqueous. In: *Pharmaceutical Technology Conference*. Wisconsin, USA, 1984.

PORTER, S. Methods for preparing multiparticulares (pellets). In: *International Specialty Products Seminar. Tecnologia de pellets*. São Paulo, Brasil, 2010.

PRASCH, A. Pelletization technology for pharmaceutical applications. In: *Agents Meeting Achema*. Munich, Germany, May 2009.

PRISTA, L.N.; Alves, A.C.; Morgado, R.; Lobo, J.S. *Tecnologia Farmacêutica*. I Vol., 6ª Ed. Fundação Calouste Gulbenkian, Lisboa, 2003.

REYNOLDS, A.D. A new technique for the production of spherical particles. *Manufacturing Chemist and Aerosol News*, v.41, n.6, p.40-43, 1970.

RIIPPI, M.; ANTIKAINEN, O.; NISKANEN, T.; YLIRUUSI, J. The effect of compression force on surface structure, crushing strength, friability and disintegration time of erythromycin acistrate tablets. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, v.46, n.3, p.339-345, 1998.

SANTIAGO, R. Tamização. In: *Almapal Workshop*. São Paulo, Brasil, Maio 2008.

_____. Revestimento em comprimidos. In: *Almapal Workshop*. São Paulo, Brasil, Maio 2009.

SANTOS, H.M.; VEIGA, F.J.; PINA, M.E.; PODCZECK, F.; SOUSA, J.J. Physical properties of chitosan pellets produced by extrusion-spheronisation: influence of formulation variables. *International Journal of Pharmaceutics*, v.246 (1), p.153-169, 2002.

SANTOS, H.M.; VEIGA, F.J.; PINA, M.E.; SOUSA, J.J. Obtenção de pellets por extrusão e esferonização farmacêutica. Parte I. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, v.40, n.4, p.455-470, 2004.

SANTOS, H.M.; VEIGA, F.J.; PINA, M.E.; SOUSA, J.J. Compaction, compression and drug release properties of diclofenac sodium and ibuprofen pellets comprising xanthan gum as a sustained release agent. *International Journal of Pharmaceutics*, v.295 (1-2), p.15-27, 2005.

SANTOS, H.M.; VEIGA, F.J.; PINA, M.E.; SOUSA, J.J. Obtenção de pellets por extrusão e esferonização farmacêutica. Parte II. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, v.42, n.3, p.309-318, 2006.

SIEPMANN, F.; SIEPMANN, J.; WALTHER, M.; MacRAE, R.J.; BODMEIER, R. Blends of aqueous polymer dispersions used for pellet coating: importance of the particle size. *Journal of Controlled Release*, v.105, n.3, p.226-239, 2005.

SKELLY, J.P.; VANBUSKIRK, G. A.; SAVELLO, D. R.; AMIDON, G. L.; ARBIT, H.M.; DIGHE, S.; FAWZI, M. B.; GONZALEZ, M.A.; MALICK, A. W.; MALINOWSKI, H.; NEDICH, R.; PECK, G. E.; PEARCE, D.M.; SHAH, V.; SHANGRAW, R. F.; SCHWARTZ, J. B.; TRUELOVE, J. Scale-up of immediate release oral solid dosage forms. *Pharmaceutical research*, v.10, n.2, p. 313-316, 1993.

SOUSA, J.J.; SOUSA, A.; NEWTON, J.M. Produção e controle de pellets de propranolol, HCl I. Obtenção de *pellets* ativos por extrusão/esferonização. *Revista Portuguesa de Farmácia*, v.45, p.60-69, 1995.

SOUSA, J.J.; SOUSA, A.; PODCZECK, F; NEWTON, J.M. Influence of process conditions on drug release from pellets. *International Journey of Pharmaceutics*, v.144 (2), p.159-169, 1996.

_____. Factors influencing the physical characteristics of pellets obtained by extrusion-spheronisation. *International Journal of Pharmaceutics*, v.232 (1-2), p.91-106, 2002a.

SWARBRICK, J.; BOYLAN, J.C. *Economic characteristics of the R&D-intensive pharmaceutical industry to fermentation processes*. New York: Marcel Dekker Inc., p.395-442, 1992, 500p.

US PHARMACOPEIAL CONVENTION. USP-NF, Dissolution <711>. *US Pharmacopeial Convention*. Rockville, MD, USA, 2007, v.30, p.277-284.

_____. USP-NF, Uniformity of dosage units <905>. *US Pharmacopeial Convention*. Rockville, MD, USA, 2007, v.30, p.378-384.

VAN DOORSLAER, T. *Introduction to Spheronization*. In: The Fitzpatrick Company Europe N.V., Belgium, 1997. Unpublished document.

VERVAET, C; BAERT, L; REMON, J.P. Extrusion-Spheronisation: a literature review. *International Journey of Pharmaceutics*, v.116 (2), p.131-146, 1995.

YORK, P. Delineamento de formas farmacêuticas. In: AULTON M.E. *Delineamento de formas farmacêuticas*. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2005.

APÊNDICE A - Roteiro da Entrevista

Durante a realização da presente dissertação de mestrado, o candidato teve acesso a profissionais do segmento farmacêutico, com larga experiência no desenvolvimento de processos de peletização. Esta pesquisa caracterizou-se como um estudo com abordagem qualitativa e quantitativa, cuja obtenção de dados ocorreu mediante o contato direto e interativo com a situação objeto de análise por meio de trabalho de campo, além de acesso a toda documentação técnica envolvida nos experimentos realizados.

Objetivou-se avaliar a opinião dos entrevistados, sujeitos da pesquisa, com relação aos processos de fabricação de péletes até então utilizados em suas plantas fabris, quanto aos processos desenvolvidos nos experimentos realizados e também pelo grau de dependência externa (terceirização) com referência à obtenção de péletes em sua linha de produtos oferecidos. Os sujeitos da pesquisa foram quatro gestores de diferentes áreas das organizações envolvidas, escolhidos pelo conhecimento nos processos de fabricação e revestimento de péletes e pelo envolvimento nos experimentos foco deste trabalho.

Conforme previamente acordado, os sujeitos da pesquisa tiveram suas identidades preservadas, para propiciar uma maior liberdade de expressão durante o processo de entrevistas. A entrevista foi semi-estruturada em profundidade com os quatro sujeitos da pesquisa anteriormente mencionados, utilizando-se de um roteiro previamente estabelecido, devidamente ancorado no referencial teórico e com foco especialmente nos processos de incorporação de princípio ativo em péletes inertes conforme descritos na “Revisão da Literatura” (MEHTA, 1985).

Para avaliar a eficácia do roteiro de entrevista, foi realizado um pré-teste em forma e conteúdo com dois sujeitos selecionados, em função do profundo conhecimento e experiência prática do tema abordado. Os pré-testes foram efetuados por meio de entrevistas pessoais previamente agendadas com dois profissionais do segmento farmacêutico que já tiveram experiências com experimentos em processos de peletização, e aceitaram passar pelo processo de entrevistas.

De posse do roteiro de entrevistas, pôde-se avaliar as dificuldades encontradas quanto ao seu preenchimento, adequação e compreensão das questões elaboradas, o tempo despendido para as respostas, se a sequência das questões estava bem delineada e se havia questões polêmicas. Com estas informações, algumas questões foram modificadas, o enunciado do roteiro foi alterado

para melhor compreensão e questões óbvias foram reescritas. Assim, o roteiro da entrevista devidamente pré-testado compreendeu um total de 30 perguntas (QUADRO A.1), as quais abrangeram o máximo possível de questões que pudessem externar a visão de cada entrevistado envolvido nos experimentos. As respostas obtidas trouxeram informações que agregaram valores ao estudo, colaborando com o esclarecimento de alguns pontos importantes referente aos resultados obtidos e propiciando condições para a interpretação.

ROTEIRO DE ENTREVISTA

Caro entrevistado,

Esta entrevista, que ora se realiza, resulta do interesse em se conhecer os processos de fabricação, incorporação e revestimento de péletes em sua fábrica. Trata-se de uma pesquisa de caráter estritamente acadêmico em que a identificação da empresa e do entrevistado serão tratados de forma absolutamente confidencial.

Solicito a sua colaboração e antecipadamente agradeço, lembrando que a sua participação é de extrema importância para esta pesquisa.

Atenciosamente,

Michel Jemael – UNITAU

I - PERFIL DO RESPONDENTE

1) Sexo: () Masculino () Feminino

2) Faixa etária

- a. () menos de 20 anos
- b. () 21 a 35 anos
- c. () 36 a 50 anos
- d. () acima de 50 anos

3) Estado civil

- a. () Solteiro (a)
- b. () Casado (a)
- c. () Separado/desquitado/divorciado (a)
- d. () Viúvo (a)

4) Escolaridade

- a. () Primeiro grau
- b. () Segundo grau
- c. () Superior
- d. () Pós graduação: a () Especialização b () Mestrado c () Doutorado

5) Qual o cargo que ocupa na empresa?

6) Há quanto tempo trabalha na empresa?

7) Qual a sua experiência anterior em processos de peletização?

II - PERFIL DA EMPRESA

8) Qual é a principal atividade da empresa?

9) Há quanto tempo a empresa exerce sua atividade?

- a. () De 1 a 5 anos
- b. () De 5 a 10 anos
- c. () De 10 a 20 anos
- d. () Acima de 20 anos

10) Qual é o número total de empregados na empresa?

- a. () De 10 a 99 empregados
- b. () De 100 a 499 empregados
- c. () De 500 a 999 empregados
- d. () Acima de 1000 empregados

11) Qual a linha de produtos produzidos?

Comentários: _____

12) Na linha de produtos, algum se apresenta na forma de péletes?

- a. () Produção própria
- b. () Terceirização
- c. () Importação

Comentários: _____

13) Qual o padrão de qualidade obtido com o processo atualmente utilizado para incorporação de princípio ativo péletes inertes?

Comentários: _____

14) Como surgiu a idéia de realizar novos experimentos em processos de peletização?

Comentários: _____

15) Por que a empresa decidiu por novas tecnologias de peletização para realização destes experimentos?

Comentários: _____

III - DADOS TÉCNICOS: FORMA FARMACÊUTICA - PÉLETES

16) Princípio(s) ativo(s): _____

17) Teor(es): _____

18) Uso terapêutico: _____

19) Tamanho (diâmetro): _____

20) Capacidade produtiva: _____

IV - PROCESSOS E MÉTODOS UTILIZADOS

21) Quais equipamentos utilizados nos testes em laboratório?

a. () Drageadeira convencional - Fabricante/Modelo: _____

b. () Drageadeira modificada - Fabricante/Modelo: _____

c. () Leito Fluidizado - Fabricante/Modelo: _____

Comentários: _____

22) Quais os processos e métodos utilizados?

Comentários: _____

23) Quais os parâmetros de processo controlados durante os experimentos?

Comentários: _____

24) Quais as matérias primas utilizadas e suas respectivas funções?

a. () Princípio(s) ativo(s): _____

b. () Agente aglutinante: _____

c. () Agente lubrificante: _____

d. () Agente isolante: _____

e. () Agente anti-estático: _____

f. () Agente anti-espumante: _____

g. () Corante: _____

h. () Veículo: _____

Comentários: _____

25) Quais propriedades dos péletes beneficiados foram analisadas e quais foram os métodos de análise?

Comentários: _____

26) Quais indicadores de desempenho de processo foram considerados?

Comentários: _____

27) Quais as dificuldades encontradas durante os experimentos?

Comentários: _____

28) Quais as conclusões extraídas dos resultados dos experimentos?

Comentários: _____

29) Quais as perspectivas de implantação em escala industrial dos processos testados em escala piloto?

Comentários: _____

30) A empresa tem interesse em explorar novas tecnologias em péletes?

Comentários: _____

Comentários adicionais:

Local: _____

Data: ____ / ____ / ____

Horário: _____

APÊNDICE B - Resultado das Entrevistas

Com base no roteiro pré-estabelecido, foram realizadas entrevistas semi-estruturas em profundidade, com aplicação de questionário aberto para os quatro sujeitos envolvidos nos experimentos e as principais informações foram compiladas no Quadro B.1. A entrevista teve como principais objetivos, extrair dos pesquisados o *background* em processos de peletização, a opinião de todos com relação aos experimentos realizados, as dificuldades encontradas e os indicadores adotados como diferenciais para seleção do melhor processo de incorporação de princípio ativo.

Deve ser destacado o grande interesse demonstrado pelos entrevistados em desenvolver novas tecnologias em processos de peletização e anseio em aprimorar a qualidade em seus produtos de linha nesta forma farmacêutica. Busca-se também o aumento de produtividade quando comparado com o atual processo utilizado pela empresa, ou seja, incorporação e revestimento de péletes em drageadeira convencional.

Nos seus relatos finais, os entrevistados externaram o interesse em realizar novos experimentos, focados em processos de fabricação de péletes inertes, utilizando-se das tecnologias de extrusão e esferonização. Este processo conforme descrito na literatura apresenta elevado volume produtivo com alto rendimento, produto com baixa friabilidade e suscetível ao processo de incorporação e revestimento.

As empresas entrevistadas demonstraram interesse em desenvolver esta etapa do processo de fabricação de péletes inertes em suas instalações fabris, com o objetivo de não mais terceirizar este produto nesta etapa de processo. Para tanto, a aquisição de um conjunto extrusor/esferonizador, em escala industrial, estava previsto em seu *budget* de investimento para 2010.

Perguntas:	RESULTADO DAS ENTREVISTAS			
	E1 (Empresa A)	E2 (Empresa A)	E3 (Empresa B)	E4 (Empresa B)
Qual o cargo que ocupa na empresa?	Gerência de produção.	Coordenador de desenvolvimento.	Diretor presidente.	Coordenador de desenvolvimento.
Há quanto tempo trabalha na respectiva empresa?	4 anos.	2 anos e 6 meses.	27 anos.	4 anos e 6 meses.
Qual a sua experiência anterior em processos de peletização?	Desenvolvimento e produção de processos de revestimento. Participação em treinamento internacional sobre tecnologia em péletes.	Antes da realização dos experimentos em questão, apenas teórica.	Introdução dos processos de fabricação e revestimento de péletes na América Latina, Sudeste Ásia, Espanha e Portugal. 35 anos de vivência neste tema.	Experiência em processos de fabricação de péletes em drageadeira convencional. Participação em treinamento internacional sobre tecnologia em péletes
Qual é a principal atividade da empresa em que trabalha?	Produção de medicamentos com foco em produtos cardiológicos.	Produção de medicamentos com foco em produtos cardiológicos.	Fabricação e revestimento de forma farmacêutica sólida oral.	A empresa atua em diversas atividades e meu setor está voltado para a inovação tecnológica em processos.
Qual o padrão de qualidade obtido com o processo atualmente utilizado para incorporação de princípio ativo em péletes inertes?	Satisfatório, porém processo com baixo rendimento produtivo (<i>lead time</i> elevado), inviabilizando o plano mestre de produção.	Baixo rendimento produtivo, qualidade razoável.	-	-
Como surgiu a idéia de realizar os experimentos na empresa B em processos de peletização?	Busca por novas tecnologias relacionadas ao tema péletes, visando atender a atual demanda comercial destes produtos.	Mudança organizacional forçou a empresa a sair em busca de novas alternativas de fornecimento.	-	-
Por que a empresa A escolheu a empresa “B” para realização destes experimentos?	Tecnologia desenvolvida e bom atendimento (parceria consolidada).	A empresa possui <i>know-how</i> para desenvolvimento de tecnologias em processos de peletização.	-	-
Quais propriedades físico-químicas dos péletes beneficiados foram analisadas?	-	Teor de umidade, teor de princípio ativo, uniformidade de conteúdo e dissolução.	-	-

Quadro B.1 - Resultado das entrevistas (Elaborado pelo autor, 2010).

(continua)

Quais foram os métodos utilizados para a análise das propriedades do produto final?	-	Karl Fischer (umidade); Dissolutor (dissolução); teor de princípio ativo e uniformidade de conteúdo (não foram divulgados).	-	-
Quais os principais indicadores de desempenho de processo foram considerados?	-	-	-	Tempo de processo de incorporação da suspensão e taxa de aplicação da suspensão.
Quais as dificuldades encontradas durante os experimentos?	-	Dificuldade futura no escalonamento (<i>scale up</i>) das quantidades de matérias-primas utilizadas nos experimentos para lotes em escala industrial.	Falta de tempo hábil para o desenvolvimento dos testes com maior profundidade, em função da grande demanda de empresas agendadas para realização de testes na empresa B.	Envio de produto (quantidade de amostra reduzida) e descrença por parte da empresa A com relação à funcionalidade de alguns processos durante os experimentos.
Quais as conclusões extraídas dos resultados dos experimentos?	Embora a empresa esteja adquirindo um leito com a opção <i>top spray</i> para incorporação de princípio ativo, esta possibilidade será descartada devido ao baixo rendimento apresentado durante os testes.	Comprovou que os processos testados em laboratório foram superiores ao atualmente utilizado em nossa fábrica. Agora temos que definir junto à diretoria qual estratégia seguir.	Embora neste experimento em específico a revestidora tenha apresentado o melhor resultado, geralmente é o sistema <i>bottom spray</i> em leito fluidizado quem propicia melhores performances.	A empresa A teve acesso às novas tecnologias de fabricação de péletes, as quais propiciarão substancial redução no tempo de processamento desta etapa do processo.
Quais as perspectivas de implantação em escala industrial dos processos testados em escala piloto?	Realizar experimentos em escala industrial quando da chegada dos equipamentos adquiridos para efetiva produção.	-	-	-
Tem interesse em explorar novas tecnologias em péletes?	Sim, para novos produtos, tanto para fabricação como para revestimento.	Sim, em formulações com novos princípios ativos e novos processos de fabricação de péletes (extrusor / esferonizador).	Sim, para processos de fabricação de péletes em extrusor / esferonizador. A empresa B está adquirindo estes equipamentos com entrega para 2010.	Sim, para processos de fabricação de péletes em extrusor / esferonizador.

Quadro B.1 - Resultado das entrevistas (Elaborado pelo autor, 2010).

(conclusão)