

Ministério da Saúde
FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz



FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ – FIOCRUZ
INSTITUTO DE TECNOLOGIA EM FÁRMACOS – FARMANGUINHOS

YORHANA DE AZEVEDO SILVA

**Comparação entre técnicas de granulação via úmida:
leito fluidizado x alto cisalhamento.**

Rio de Janeiro
2019

Yorhana de Azevedo Silva

**Comparação entre técnicas de granulação via úmida:
leito fluidizado x alto cisalhamento.**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Curso de Pós-Graduação *Lato sensu* de Farmanguinhos da Fundação Oswaldo Cruz – FIOCRUZ como requisito para obtenção do título de Especialista em Tecnologias Industriais Farmacêuticas.

Orientador: Dr.^a Karen Medeiros Gonçalves.

Rio de Janeiro
2019

Ficha catalográfica elaborada pela
Biblioteca de Medicamentos e Fitomedicamentos/ Farmanguinhos / FIOCRUZ - RJ

S586c Silva, Yorhana de Azevedo

Comparação entre técnicas de granulação via úmida: leito fluidizado x alto cisalhamento. / Yorhana de Azevedo Silva. – Rio de Janeiro, 2019.

xiii, 49 f. : il. ; 30 cm.

Orientadora: Karen Medeiros Gonçalves.

Monografia (Especialização) – Instituto de Tecnologia em Fármacos-Farmanguinhos, Pós-graduação em Tecnologia Industriais Farmacêuticas, 2019.

Bibliografia: f. 46-49

1. Leito Fluidizado. 2. Granulação Úmida. 3. *High Shear*. 4. Troca de Processo de Granulação. I. Título.

CDD 615.1

Yorhana de Azevedo Silva

**Comparação entre técnicas de granulação via úmida:
leito fluidizado x alto cisalhamento.**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Curso de Pós-Graduação *Lato sensu* de Farmanguinhos da Fundação Oswaldo Cruz – FIOCRUZ como requisito para obtenção do título de Especialista em Tecnologias Industriais Farmacêuticas.

Aprovada em 22 de fevereiro de 2019.

BANCA EXAMINADORA

Dr^a. Karen Medeiros Gonçalves
Instituto de Tecnologia em Fármacos – FIOCRUZ

MSc. Alexandre Carnevale
Instituto de Tecnologia em Fármacos – FIOCRUZ

MSc. Thiago Moraes da Costa
Instituto de Tecnologia em Fármacos – FIOCRUZ

Rio de Janeiro
2019

Dedico este trabalho a minha família e a todos
que buscam crescimento pessoal e profissional.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por sua vontade sempre se cumprir em minha vida;

Aos meus pais Ezequias e Geilza, por todo carinho, amor, compreensão e pelas palavras de estímulo que fizeram com que eu me tornasse quem sou. Por terem fornecido condições para que eu cumprisse mais esta meta em minha vida;

Ao meu noivo Thawann pelo companheirismo e incentivo em todos os momentos durante minha pós-graduação;

Aos meus irmãos Fernanda, Gustavo e Mariana pelo carinho de sempre;

A Prof. Dr^a Karen Medeiros Gonçalves pela orientação, pois repartiu seu conhecimento com dedicação, paciência e amizade. Minha gratidão porque me ensinou a arte de construir um hoje comprometido com um amanhã;

Aos mestres meus agradecimentos pela vontade e didática. Obrigada por fazer desta, uma proveitosa experiência;

À coordenadora do curso Dr^a Livia Deris Prado pelo suporte durante a pós-graduação;

Aos meus amigos de pós-graduação, que pelo convívio harmonioso, horas de estudo e momentos de descontração, tornaram meus dias mais felizes durante esta jornada.

“Tente mover o mundo - o primeiro passo
será mover a si mesmo.”

(Platão)

RESUMO

A granulação pode ser realizada por diferentes tecnologias as quais se diferenciam essencialmente nas metodologias utilizadas e, usualmente, são agrupadas em granulação por via úmida ou por via seca. No processo de granulação úmida ocorre a adição de um líquido de umedecimento aos pós, que pode estar isolado ou com substâncias aglutinantes. Os granulados gerados por estes processos representam um produto intermediário de suma importância para elaboração de formas farmacêuticas sólidas orais e possuem impacto direto na etapa de compressão e na dissolução do produto. Na granulação em leito fluidizado, as partículas do fármaco ou adjuvante podem estar em suspensão por uma corrente de ar, onde o ar é injetado enquanto o líquido aglutinante é pulverizado através de um bico na parte superior do leito fluidizado (*top spray*), o fluxo de ar permite a secagem ao longo do processo de granulação. Na granulação por alto cisalhamento (*high shear*), os pós secos são misturados pelo rotor giratório antes que o líquido aglutinante seja adicionado. A agitação é mantida pelo *mixer* e o *chopper* ligado auxilia na quebra dos grânulos maiores. Em seguida, os grânulos são transferidos para o leito fluidizado e ocorre o processo de secagem. O objetivo deste trabalho foi estudar ambos os processos de granulação via úmida, em leito fluidizado e em granulador *high shear*, avaliando suas vantagens e desvantagens e identificando os impactos no granulado final. A metodologia envolve consulta em artigos, livros, revistas científicas e trabalhos de dissertação. PubMed, *Web of Science*, SciELO, LILACS, Google acadêmico livros foram algumas das plataformas de pesquisa utilizadas. Os resultados compilados indicam que a granulação em leito fluidizado proporciona grânulos mais porosos, com melhor compressibilidade e o escalonamento é mais simples, enquanto os grânulos gerados pelo uso do equipamento de alto cisalhamento apresentam melhor uniformidade de conteúdo, mistura mais homogênea e maior densificação.

Palavras-chave: “leito fluidizado”, “*fluid bed*”, “granulação úmida”, “*wet granulation*”, “*granules*”, “*high shear*” e “troca processo de granulação”.

ABSTRACT

The granulation can be performed by different technologies which differ essentially in the methodologies used and are usually grouped in wet or dry granulation. In the wet granulation process, the addition of a wetting liquid to the powders occurs, which may be isolated or with binding substances. The granules formed by these processes represent an intermediate product of utmost importance for the preparation of oral solid dosage forms and have a direct impact in tableting step and on dissolution of the product. In fluidized bed granulation, the particles of the drug or adjuvant are suspended by a stream of air that is injected while the binder liquid is sprayed through a spout at the top of the fluidized bed (top spray), the air flow allows drying throughout the granulation process. In high shear granulation, the dry powders are mixed by the spinning rotor before the binder liquid is added. The stirring is maintained by the mixer and the attached chopper assists in breaking the larger granules. Thereafter, the granules are transferred to the fluidized bed and the drying process takes place. The objective of this work was to study both wet granulation, fluidized bed and high shear granulator processes, evaluating their advantages and disadvantages and identifying impacts on the final granulate. The methodology involves search in articles, books, scientific journals and dissertation work. PubMed, Web of Science, SciELO, LILACS, Google academic books were some of the research platforms used. The results compiled indicate that fluidized bed granulation provides granules that are more porous with better compressibility and simpler staging, while the granules generated by the use of high shear equipment have better uniformity of content, more homogeneous mixing and densification.

Key words: fluid bed, fluid bed, wet granulation, wet granulation, granules, high shear and process exchange granulation.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Coalescência de duas partículas revestidas pelo aglutinante.....	18
Figura 2 - Granulador misturador de alto cisalhamento <i>high-shear</i>	19
Figura 3 – Visão esquemática de um granulador por alto cisalhamento vertical tipo <i>top-driven</i>	20
Figura 4 – Visão esquemática de um granulador por alto cisalhamento tipo <i>bottom-driven</i>	21
Figura 5 - Granulador de leito fluidizado industrial.....	23
Figura 6 - Esquema representativo das variáveis envolvidas no processo de granulação em leito fluidizado.....	24
Figura 7 – Esquema de um granulador de leito fluidizado.....	26
Figura 8- Ângulo de repouso estático dos ensaios de granulação.....	35
Figura 9- Imagens de microscopia eletrônica de varredura de grânulos.....	37
Figura 10- Características da superfície dos grânulos produzidos pelo método de granulação por <i>high-shear</i>	38
Figura 11- Distribuição do tamanho dos grânulos da mistura física e diferentes técnicas de granulação	39
Figura 12- Imagens SEM de grânulos	40
Figura 13- Comparativo do tamanho dos grânulos, distribuição de tamanho e forma dos grânulos produzidos a partir de diferentes tamanhos de abertura do bico de aspersão	41
Figura 14- Efeito da pressão do ar de atomização na porcentagem dos grânulos que passam através da malha de 140 <i>mesh</i>	44

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Vantagens e desvantagens dos processos de granulação em leito fluidizado e no high-shear.....	28
--	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADMET	<i>Absorption, Distribution, Metabolism and Excretion/</i> Absorção, Distribuição, Metabolismo e Excreção
AE	<i>Attachment Energy/</i> Energia
AFM	<i>Atomic Force Microscopy/</i> Microscopia de Força Atômica
FBG	<i>Fluid Bed granulation /</i> Granulação em Leito Fluidizado
GSDs	<i>Granules Size Distribution/</i> Distribuição de tamanhos de grânulos
HSG	<i>High Shear Granulation/</i> Granulação de alto Cisalhamento
RCDG	<i>Roll compaction/ dry granulation/</i> Compactação por rolos e Granulação a seco
SEM	<i>Scanning Eletronic Microscopy/</i> Microscopia Eletrônica de Varredura
TSG	<i>Twin- Screw granulation/</i> Rosca Dupla

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	14
2	REFERENCIAL TEÓRICO	16
2.1	Processo de fabricação de comprimidos	16
2.1.1	Importância da granulação.....	16
2.2	Granulação úmida.....	17
2.2.1	Molhagem e nucleação	17
2.2.2	Consolidação	18
2.3	Granulação por alto cisalhamento (high-shear)	18
2.3.1	Variáveis inerentes aos insumos e à formulação.....	21
2.4	Granulação em Leito fluidizado.....	22
2.4.1	Descrição do equipamento de leito fluidizado.....	24
2.5	Escolha do processo de granulação	26
2.6	Vantagens e desvantagens de cada processo	27
3	JUSTIFICATIVA	29
4	OBJETIVOS	30
4.1	Geral	30
4.2	Específicos.....	30
5	METODOLOGIA.....	31
6	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	31
6.1	Total de artigos avaliados	31
6.2	Variáveis que auxiliam na definição do processo de granulação úmida.....	32
6.2.1	Características físico-químicas dos princípios ativos	32
6.2.2	Concentração de ativo no medicamento.....	32
6.2.3	melhorias nas características da formulação.....	33
6.3	Variáveis avaliadas	34
6.3.1	Efeito na densidade e no ângulo de repouso estático dos grânulos	34
6.3.2	Efeito na morfologia granular e compressibilidade dos grânulos	36
6.3.3	Tamanho dos grânulos	40
6.3.4	Compressão e liberação do medicamento.....	42
6.4	Comparação entre técnicas de granulação.....	43
7	CONCLUSÃO.....	45
8	REFERÊNCIAS	46

1 INTRODUÇÃO

No processo de granulação, as partículas de pós cristalinos ou amorfos são transformadas em agregados sólidos de resistência e porosidade variada. Estes agregados, denominados granulados, tem como vantagens sua maior densidade, facilidade de escoamento, melhor compressibilidade, melhor conservação da homogeneidade e resistência mecânica (MORIN *et al.*, 2014).

A granulação pode ser realizada por diferentes tecnologias, as quais se diferenciam essencialmente nas técnicas e equipamentos utilizados e, usualmente, são agrupadas em granulação por via úmida ou por via seca. O processo de granulação via úmida pode ser realizado em misturadores planetários, em leito fluidizado, em rotogranuladores ou em secadores por aspersão, enquanto que a granulação por via seca pode ser realizada por compactador de rolos ou dupla compressão (SUMMERS, 2005).

No processo de granulação úmida ocorre a adição de um líquido de umedecimento aos pós. O líquido de umedecimento pode ser água ou outros solventes orgânicos voláteis. Este líquido pode estar isolado ou com substâncias aglutinantes e o processo pode ocorrer em um misturador de alto cisalhamento (*high shear*) ou em um leito fluidizado (PONT *et al.*, 2001).

Na granulação em leito fluidizado, as partículas do fármaco ou adjuvante são suspensas por uma corrente de ar, onde o ar é injetado enquanto o líquido aglutinante é pulverizado através de um bico na parte superior do leito fluidizado (*top spray*). O ar fluidizado pode estar sujeito ao aquecimento e seu fluxo pode ser ajustado em função da massa de componentes utilizados estando dependente da densidade da mesma. Esse processo resulta na formação de granulados ou *pellets* e o fluxo de ar permite a secagem ao longo do processo de granulação, que ocorrem no mesmo equipamento (MORIN *et al.*, 2014). Além disso, a solução aglutinante pode conter o ativo, melhorando sua distribuição nos excipientes.

Na granulação por alto cisalhamento (*high-shear*), os pós secos são misturados pelo rotor giratório antes que o líquido aglutinante seja adicionado. A agitação é mantida pelo *mixer* e o *tritador* é responsável pela quebra dos grânulos maiores, auxiliando na homogeneidade de tamanho do granulado final. À medida que as gotas de líquido se dispersam através do pó, formam-se núcleos de grânulos e estes crescem até atingirem um ponto final previamente determinado e que pode

variar produto a produto. Em seguida, os grânulos são transferidos para o leito fluidizado e ocorre o processo de secagem. A granulação de alto cisalhamento costuma ser concluída dentro de um curto período de tempo (BRIENS et al., 2011) e diferentes desenhos de equipamento podem ser aplicados, variando não só o formato da hélice como também a posição do triturador.

Diante destes diferentes processos com mesma finalidade, a obtenção de um material granulado, o presente trabalho tem por objetivo avaliar dados de processos de granulação via úmida em leito fluidizado e em reator de alto cisalhamento (*high shear*) identificando suas vantagens e desvantagens e os impactos no granulado final e no processo de produção de formas farmacêuticas sólidas orais.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

A revisão de literatura aqui apresentada tem por objetivo comparar processos de granulação via úmida por alto cisalhamento, aplicando o uso de *high-shear*, e por leito fluidizado na produção de medicamentos sólidos orais. Considerações sobre as vantagens e desvantagens de cada processo foram relacionadas, assim como as variabilidades no granulado final e processo.

2.1 Processo de fabricação de comprimidos

Dentre os medicamentos administrados por via oral, os comprimidos são os que possuem maior estabilidade, adesão e facilidade de transporte, além disso permitem fácil manuseio, alta produtividade e baixo custo. Essa forma farmacêutica oferece vantagens tanto para fabricantes quanto para pacientes, portanto, correspondem a forma farmacêutica mais difundida (BARBA *et al.*, 2009).

No processo de fabricação de comprimidos, diversos fatores impactam no desenvolvimento como os equipamentos e matérias-primas empregadas, tempo de mistura, ordem de adição dos elementos, umidade e força de compressão (NÄRVÄNEN *et al.*, 2008). Na forma de pó, os sólidos, individualmente ou em misturas simples, na maioria das vezes não apresentam propriedades farmacotécnicas, reológicas e tecnológicas necessárias para sua manipulação e administração ao paciente, desta forma, é necessário realizar processos para melhorar a fluidez da mistura, dissolução e compressibilidade. Uma das possíveis mudanças consiste na aplicação de processos de granulação para proporcionar a produção de formas sólidas derivadas dos pós (PARIKH *et al.*, 1997).

A manipulação de aglomerados de partículas minimiza a variação das características físicas dos componentes individuais desses pós tornando-os mais uniformes. Muitas tecnologias e diferentes técnicas para produzir grânulos têm sido utilizadas pela indústria para aumentar a eficiência do processo, promover melhora na qualidade e segurança dos medicamentos, garantindo maior uniformidade de dose (PARIKH *et al.*, 1997).

2.1.1 Importância da granulação

Os granulados representam um produto intermediário crucial na formulação de formas farmacêuticas sólidas orais. O conhecimento das características do

fármaco e das matérias-primas empregadas na formulação constitui fator decisivo no momento da escolha da técnica a ser empregada. O processo de granulação é frequentemente utilizado para melhoria das propriedades dos ativos em combinação com diversos excipientes. No processo de granulação, pequenas partículas se aglomeram dando origem a partículas de maiores dimensões (SUMMERS, 2005)

2.2 Granulação úmida

No processo de granulação por via úmida, ocorre a transformação das partículas de pós cristalinos ou amorfos em agregados sólidos com maior ou menor resistência e porosidade, denominado granulado. A formação de grânulos é resultante de três diferentes mecanismos. A primeira etapa é a molhagem e nucleação, a segunda é a consolidação e a terceira o atrito e quebra/desgaste (SANTOS et al., 2004).

2.2.1 Molhagem e nucleação

Essas propriedades desempenham papel fundamental na granulação, pois determinam a composição das pontes líquidas que se formam entre as partículas e também a distribuição do aglutinante durante a fase de molhagem. A molhagem e a nucleação são necessárias para produção da massa final do granulado total oriunda do aumento da dimensão das partículas, condição que garante a diminuição da quantidade de pós finos e otimizam o fluxo durante o processo. Estas etapas ocorrem com a adição de um líquido de granulação que pode ser utilizado sozinho ou contendo um aglutinante dissolvido.

O líquido aplicado no processo de granulação úmida pode ser água, solvente orgânico ou soluções, podendo ser adicionado a quente ou a frio com a mistura em constante movimento. O líquido ideal deve ser atóxico, volátil e possibilitar uma fácil remoção após a secagem.

Esta primeira etapa do processo tem por objetivo homogeneizar o líquido à mistura de pós para obtenção de uma massa final coesa e úmida (Figura 1). Deve-se garantir o mínimo de perda deste líquido por evaporação durante este processo, principalmente quando o preparo da solução aglutinante exige aquecimento. A velocidade e o tempo de adição e mistura devem ser controlados para que não ocorra um aumento exacerbado da temperatura do produto ou que este seja

molhado demais, causando a formação de uma pasta ao invés de grânulos (SANTOS et al., 2004)

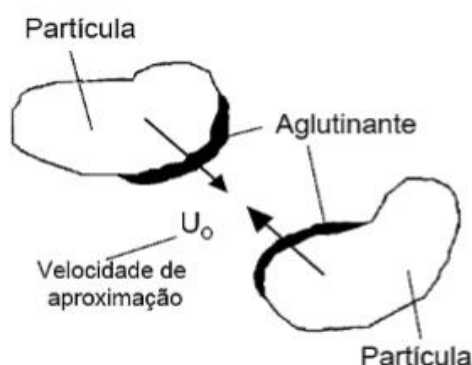


Figura 1- Coalescência de duas partículas revestidas pelo aglutinante (Extraído de SWARBRICK, 2007).

2.2.2 Consolidação

A massa é forçada a passar através de uma placa perfurada denominada malha. A mesma possui tamanho definido ao tipo de grânulo o qual se deseja obter. A densidade final dos grânulos, a forma e o tamanho determinam a dureza, o escoamento e desagregação do produto final (KRISTENSEN et al., 1995). Os grânulos finais calibrados normalmente são conduzidos a um processo de secagem e posterior mistura e compressão ou embalagem dependendo da forma farmacêutica final.

2.3 Granulação por alto cisalhamento (high-shear)

Neste tipo de granulação de alta velocidade, as hélices do granulador e do misturador agitam e densificam o pó. As hélices mantêm a agitação em um recipiente fechado e o líquido de granulação é adicionado através da abertura presente na tampa do equipamento (Figura 2). Através da ação das lâminas rotatórias ocorre a mistura do líquido de granulação à mistura de pós. As forças geradas pelas hélices do granulador e do misturador influenciam na consolidação entre as partículas e coesão e tamanho do granulado. O aglutinante pode ser adicionado na forma seca, no qual é incluído como parte da mistura de pós e apenas a água é utilizada como líquido de granulação. A adição de aglutinante seco elimina etapas adicionais de processamento, melhorando o processo de dispersão do líquido e reduzindo perdas. (SUMMERS, 2005).

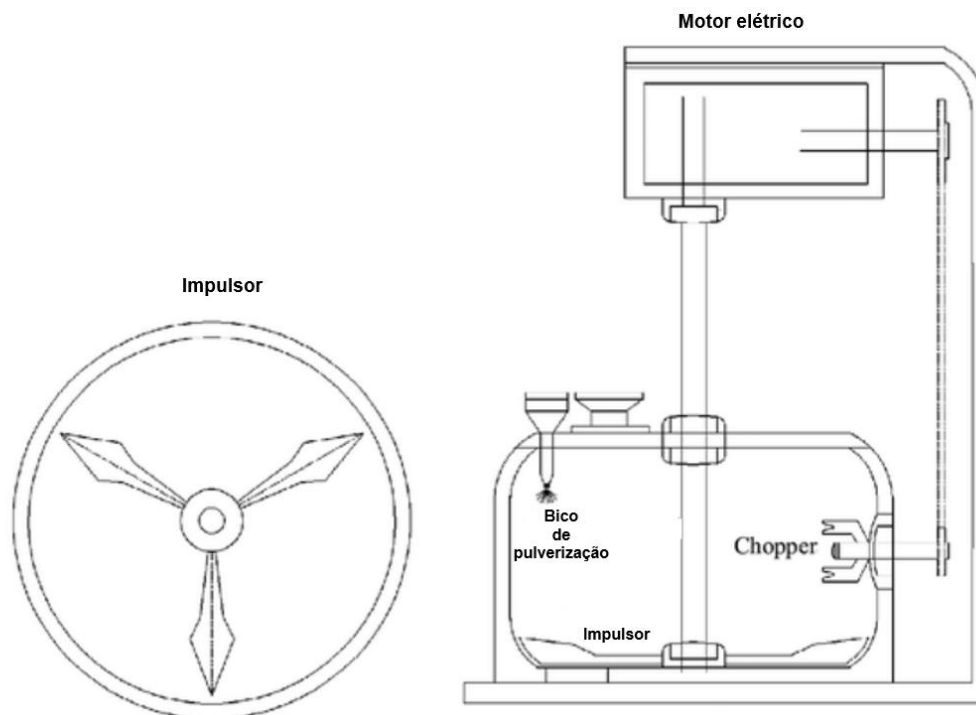


Figura 2 - Granulador misturador de alto cisalhamento *high-shear* (Extraído e adaptado de Oulahna et al. 2003).

O cutelo auxiliar (*tritador*) é acionado após a formação da massa úmida e sua função é quebrar a mesma para produção de um leito de material granular e mais homogêneo. Uma vez formado, o granulado é descarregado sobre um tamis de malha apropriada auxiliando na desaglomeração de qualquer aglomerado grande. A calibração dos grânulos é seguida por um passo de secagem num secador de leito fluidizado ou em uma estufa. Em geral, a secagem em leito fluidizado é o método de escolha para lotes produzidos em escala industrial. O método de secagem em leito fluidizado resulta em grânulos mais finos do que o método de secagem em estufa devido ao atrito dos grânulos no equipamento e entre si (PANDEY e BADAWAY, 2016).

A consolidação do grânulo na fase da compressão está relacionada com a tendência do granulado à fragmentação, o que está diretamente ligado a porosidade do grânulo oriundo do processo de granulação (PARIKH et al., 1997).

Os granuladores de alto cisalhamento (*high-shear*) são utilizados na indústria farmacêutica com frequência devido a sua capacidade de produzir grânulos de tamanhos menores e densos. Essas características os tornam ideais para mistura e compressão (STAHL, 2004).

Os equipamentos de granulação por alto cisalhamento podem apresentar diferentes configurações como as demonstradas nas figuras abaixo (Figuras 3 e 4). Geralmente, estes são constituídos de um recipiente de mistura, um impulsor de três pás e uma hélice auxiliar. O formato do recipiente de mistura pode ser cilíndrico ou cônico, podendo ser encamisado para aquecimento ou resfriamento do conteúdo, que ocorre através da circulação de líquido quente ou frio ou vapor através do camisamento. Além disso, um rotor é empregado para misturar o pó seco e espalhar o líquido de granulação. O impulsor do granulador de alto cisalhamento normalmente gira a uma velocidade que varia de 100 a 500 rpm. O triturador tem como função quebrar a massa úmida para produzir grânulos e sua velocidade de rotação varia de 1000 a 3000 rpm. O granulador pode ser classificado como vertical ou horizontal, com base na orientação e na posição do rotor. Os granuladores verticais podem ser dos tipos *top-driven* (Figura 3) ou *bottom-driven* (Figura 4). No primeiro, o triturador encontra-se no topo e, no segundo, ao longo o corpo do equipamento (EMMIS, 2005).

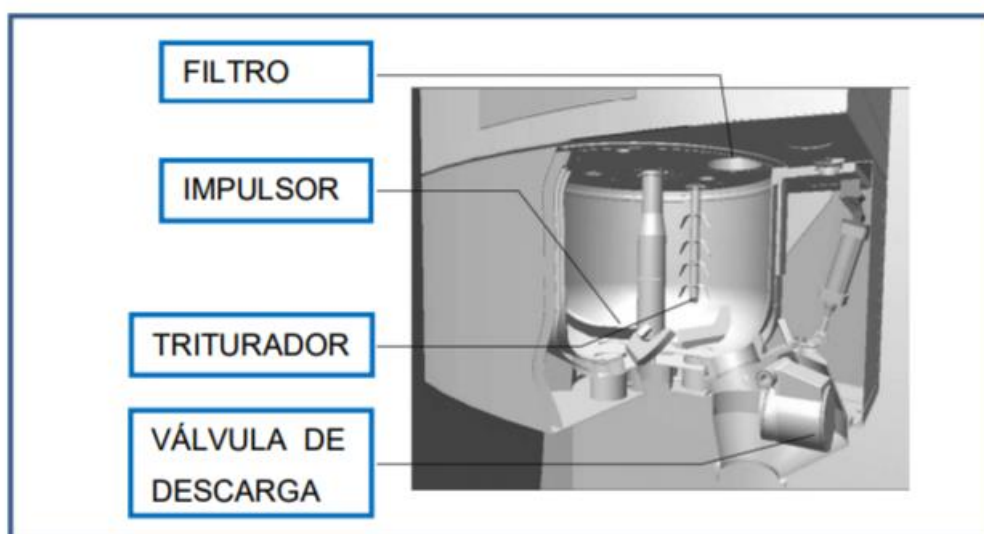


Figura 3- Visão esquemática de um granulador por alto cisalhamento vertical tipo *top-driven*, onde se descreve, de cima para baixo, o filtro, impulsor, triturador e válvula de descarga (Extraído e adaptado de GOKHALE; SUN; SHUKLA, 2005).

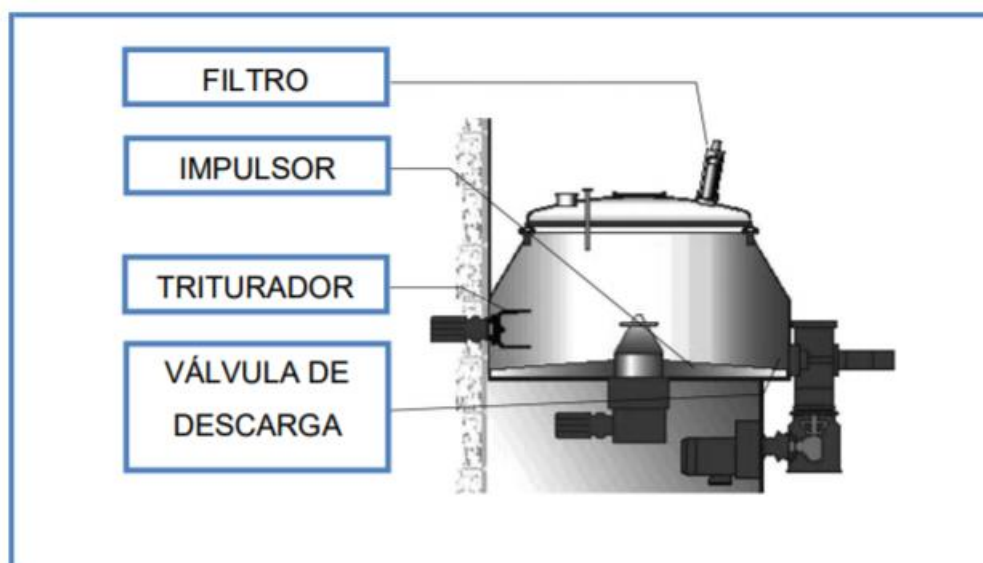


Figura 4- Visão esquemática de um granulador por alto cisalhamento vertical tipo *bottom-driven*, onde se descreve, de cima para baixo, o filtro, impulsor, triturador e válvula de descarga (Extraído e adaptado de GOKHALE; SUN; SHUKLA, 2005).

2.3.1 Variáveis inerentes aos insumos e à formulação

O tamanho de partícula, excipiente, ângulo de contato com o líquido de granulação, área superficial e porosidade são atributos críticos no processo de granulação de alto cisalhamento e afetam os processos subsequentes, como mistura, compressão ou desempenho final do produto. Componentes da formulação que possuem maior área de superfície tendem a produzir grânulos porosos, já que a absorção de água pelo material o torna menos disponível na superfície da partícula. A baixa molhabilidade do pó pelo líquido de granulação produz grânulos porosos e menos resistentes. Em geral, essas propriedades de insumos têm papel importante no resultado final da granulação (PANDEY e BADAWAY, 2016).

Insumos farmacêuticos de alta solubilidade tendem a um crescimento descontrolado, pois uma maior superfície de contato gera uma granulação mais polidispersa e a quantidade de água tem o maior impacto na porosidade dos grânulos e tamanho de partícula (MORIN e BRIENS, 2014).

Os parâmetros típicos do processo que são avaliados incluem a quantidade de água, velocidade do impulsor, taxa de adição de água, tempo de granulação e modo de adição de água. A quantidade de água é diretamente dependente da formulação e é quase impossível prever isso a priori, com base unicamente nas propriedades do pó.

O aumento da velocidade do impulsor diminui a porosidade dos grânulos, o que resulta na diminuição da compressibilidade do granulado. Desta forma, as propriedades dos grânulos e também da distribuição do líquido no granulador dependem da velocidade do impulsor que está diretamente relacionada ao cisalhamento aplicado aos grânulos (VROMANS et al., 1999).

O tempo durante o qual o misturador do granulador é operado depois de ter sido adicionada toda a água /aglutinante requerido fornece uma distribuição uniforme da água, consolidação e atrito de grânulos. Durante esta fase, os grânulos formados durante a adição do solvente são consolidados, o que resulta em reduzida porosidade dos grânulos. A taxa de consolidação também pode depender de outras condições do processo, incluindo a quantidade de solvente usado durante a granulação. Uma vez que a maior porosidade é geralmente uma propriedade desejada, o tempo de operação do granulador ao final da adição de líquido aglutinante é geralmente mantido curto (PANDEY e BADAWAY, 2016).

2.4 Granulação em Leito fluidizado

Pode-se citar como uma das principais vantagens deste processo o fato de ser possível combinar várias etapas no mesmo equipamento: pré-mistura, granulação com a solução aglutinante e a secagem dos grânulos (HEMATI et al., 2003).

Na granulação em leito fluidizado, conforme ilustrado na figura 5, as partículas são fluidificadas pelo uso de uma corrente de ar filtrado, que normalmente é aquecido. O ar é insuflado para misturar e fluidizar as partículas e sua velocidade permite o livre movimento das partículas sem que as mesmas toquem nos filtros localizados no topo do equipamento. Os filtros presentes no leito fluidizado tem por objetivo regular a pressão e evitar a saída de partículas (CRYER e SCHERER, 2013). Todo esse processo é acompanhado da aspersão de solução aglutinante a partir de pistolas de aspersão (PARIKH et al., 1997) presentes no bocal do leito de pó que pode estar localizado no topo ou mais próximo da base, *top* e *bottom* spray, respectivamente. Contudo, a técnica *bottom-spray* é mais aplicada a técnicas de revestimento, seja de grânulos, pellets ou mini comprimidos.

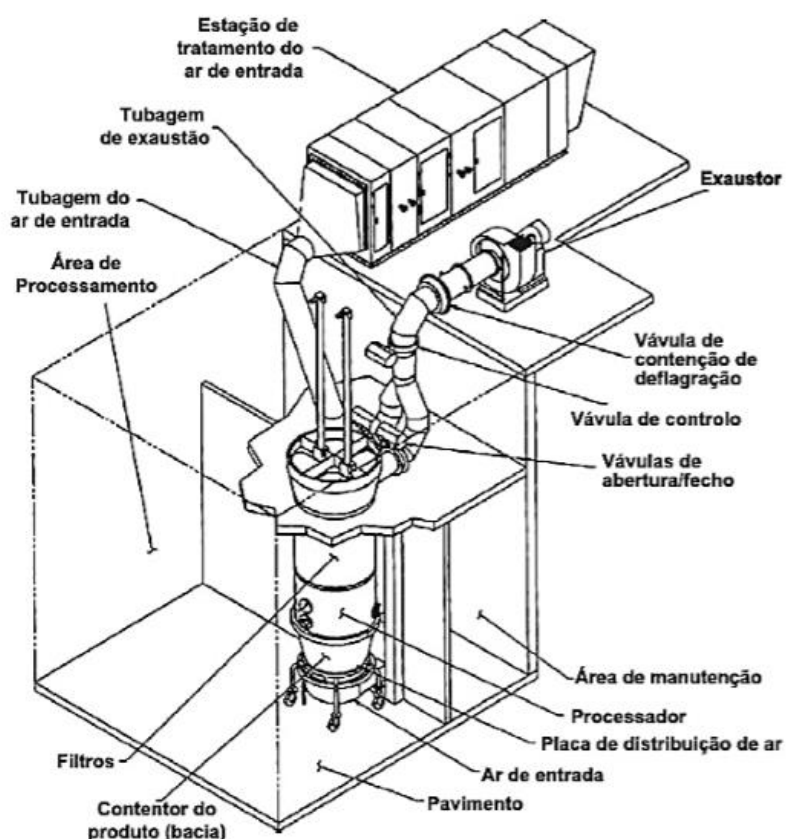


Figura 5 - Granulador de leite fluidizado industrial (Extraído de PARIKH et al., 1997)

A granulação em leite fluidizado envolve diversas etapas o que torna o processo bastante complexo. Se torna necessário conhecer os mecanismos envolvidos e a relação entre eles no processo de desenvolvimento deste tipo de granulação. De acordo com esquema abaixo (Figura 6) podemos observar algumas variáveis envolvidas neste processo de granulação (SUMMERS, 2005).

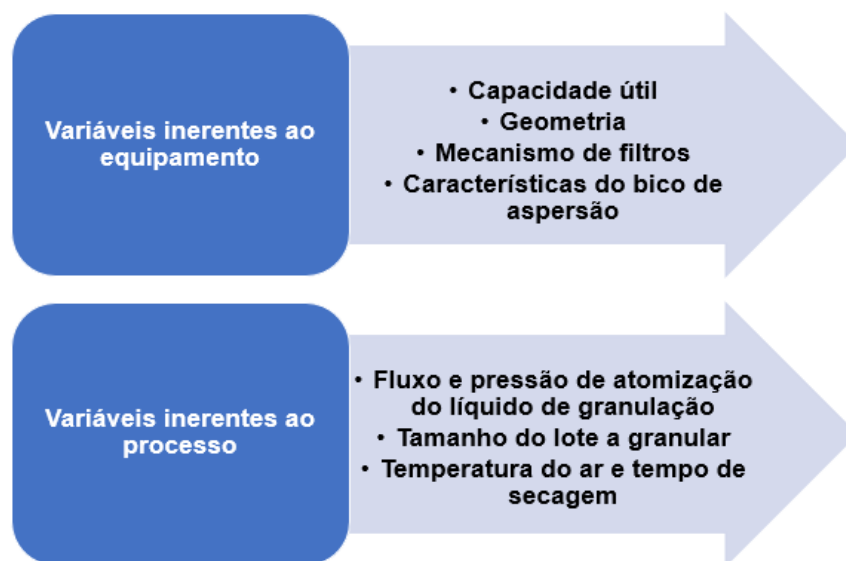


Figura 6 - Esquema representativo das variáveis envolvidas no processo de granulação em leito fluidizado.

O tipo e a proporção de cada insumo utilizado na formulação, as propriedades físico-químicas (distribuição do tamanho das partículas, solubilidade) e os constituintes do líquido de granulação, também influenciam nessas variáveis. A taxa de aspersão do aglutinante sobre o substrato também desempenha um papel importante na granulação em leito fluidizado (PETROVICK et al., 2006).

As fases do processo devem ser controladas para o alcance da reprodutibilidade do processo de granulação em leito fluidizado. A eficácia do processo resulta da forma como os passos de adição de líquido e de secagem ocorrem (SUMMERS, 2005).

2.4.1 Descrição do equipamento de leito fluidizado

Esquemáticamente, a figura 7 representa o leito fluidizado. De um modo geral, o equipamento é composto por uma base que pode ser chamada de panela ou caçamba, onde os excipientes e/ou ativo da formulação serão inseridos, uma malha na base que permite a passagem do ar de fluidização e evita a perda do material, um aspersor, que apresenta um ou mais bicos de saída para a aspersão do líquido granulante, e filtros no topo do equipamento, que permitem a saída do ar de fluidização e retêm os pós que compõem a formulação. Além disso, sondas de

temperatura e sensores de pressão presentes no equipamento permitem o controle e a monitorização dos processos (PETROVICK et al., 2006).

No processo de granulação, os componentes da formulação são colocados na panela e o ar no sentido ascendente é pressionado a passar pela massa dos constituintes através de uma placa perfurada de malha muito pequena localizada na parte inferior da panela que impede a saída das partículas. A saída do ar é permitida por sistemas filtrantes localizados na parte superior da bacia e uma vibração periódica nesses sistemas permite que as partículas se soltem e não fiquem retidas no material que constitui os filtros, evitando assim a perda de componentes da formulação.

No momento da fluidização, pode ocorrer a adição de uma solução atomizada em finas gotas através do bico de aspersão sobre a massa dos componentes da formulação, essa taxa de aplicação pode ser controlada e deve ser definida para cada produto de forma a garantir que ocorra uma distribuição homogênea sem que os componentes fiquem molhados demais, dificultando a fluidização e formando grandes aglomerados, assim como as gotículas não podem secar antes de atingir a mistura de pós em fluidização, pois desta forma os grânulos não serão formados.

O fluxo do ar de fluidização pode ser ajustado em função da densidade e massa dos componentes da formulação e pode ser aquecido através da entrada de ar e da sua capacidade de promover o aquecimento do ar de entrada (PETROVICK et al., 2006).

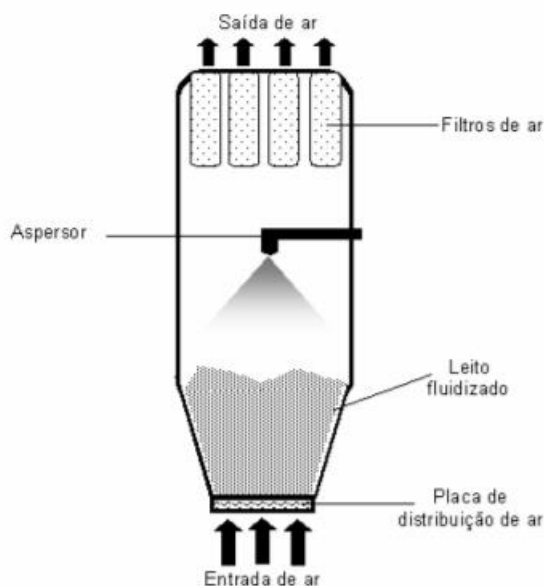


Figura 7- Esquema de um granulador de leito fluidizado com aplicação de solução *top-spray* (PETROVICK et al., 2006).

Após finalizada a aspersão do líquido aglutinante, é imprescindível que o material permaneça no equipamento para garantir sua secagem e que alcance a umidade final necessária para permitir processos posteriores e garantir adequada compressibilidade e fluidez.

2.5 Escolha do processo de granulação

Em processos de granulação úmida de alto cisalhamento é utilizado o misturador com uma cuba e um impulsor que realiza a agitação do pó no momento que o líquido de granulação é adicionado. Antes dos misturadores de alto cisalhamento (*high-shear*) se tornarem disponíveis para as indústrias farmacêuticas, a granulação de baixo cisalhamento era um método bastante difundido para realização do processo de granulação. A principal diferença entre essas técnicas é o método de agitação e o mecanismo de crescimento dos grânulos (HAUSMAN, 2004).

Dentre as técnicas mais comuns e aos poucos sendo substituída, está a granulação úmida de baixo cisalhamento (*low shear*), que consiste na densificação do pó e/ou aglomeração pela incorporação de um líquido de granulação, através de rotação de hélices de baixo cisalhamento. Podem apresentar-se em diferentes conformações e possuem versatilidade. Possuem menor vigor na promoção da

incorporação do líquido na mistura de pós e por este motivo necessitam, geralmente, de quantidade maior de agente aglutinante se comparados aos granuladores de alto cisalhamento. Dentre as desvantagens do método está a dificuldade de visualização do ponto final da granulação e o escalonamento (CHIRKOT; PROPST, 2005).

Granuladores de alto cisalhamento são amplamente utilizados na indústria farmacêutica para a granulação úmida. Vários estudos têm investigado os parâmetros empregados neste processo (BADAWY et al., 2000). A ampla utilização destes equipamentos ocorre devido estes fornecerem grânulos com uma densidade elevada e uma intensa força de coesão entre as partículas, obtidos em um curto tempo de granulação. Visto as desvantagens da técnica de low shear, é compreensível que a migração para tecnologias mais modernas de granulação seja inevitável e o objetivo de quase a totalidade das empresas, que se utilizam dessa técnica para a obtenção de formas farmacêuticas sólidas (STAHL, 2004).

O processo de granulação em leito fluidizado proporciona uma exposição curta ao líquido de granulação em comparação com a granulação no *high-shear*. Também proporciona um menor cisalhamento e densificação na granulação resultando em grânulos mais porosos que podem ter maior taxa de dissolução e melhores propriedades de compactação. A escolha do processo de granulação pode ser feita através do conhecimento prévio da formulação, como sensibilidade do princípio ativo à umidade e/ou temperatura e outros diversos fatores (HAUSMAN, 2004).

2.6 Vantagens e desvantagens de cada processo

De acordo com a tabela abaixo se pode analisar algumas das vantagens e desvantagens inerentes aos processos de granulação em leito fluidizado e no equipamento de alto cisalhamento (Tabela 1).

Tabela 1 - Vantagens e desvantagens dos processos de granulação em leito fluidizado e no high-shear (Extraído e adaptado de Hausman, 2004).

Granulação úmida	Vantagens	Desvantagens
Leito fluidizado	Grânulos mais porosos, maior compressibilidade, maior dissolução.	Segregação ou potencial aderência (filtros)
	Uma etapa para o processo de granulação e secagem	
	Tempo mínimo de exposição a água (secagem contínua)	Grânulos de baixa densidade pode ser desvantajoso para formulações de alta dosagem
	Facilidade de escalonamento	
High-shear	Mistura mais homogênea	Equipamentos distintos para granulação e secagem
	Melhor uniformidade de conteúdo	Maior tempo de contato com a água
	Maior densificação (vantagem para formulações de alta dosagem)	Maior densificação pode influir na redução da taxa de dissolução

A escolha e a aplicação de cada técnica irão variar de acordo com o ativo utilizado na fabricação, sendo dependente de suas características físico-químicas, e com as dosagens a serem desenvolvidas de cada medicamento.

3 JUSTIFICATIVA

Os granulados representam um produto intermediário de suma importância para elaboração de formas farmacêuticas sólidas e possuem impacto direto na etapa de compressão e na dissolução do produto. Desta forma, conhecer as diferentes metodologias de produção para obtenção dos granulados se torna necessário no momento de decidir a técnica a ser utilizada. Esse estudo faz um comparativo entre as técnicas de granulação por *high-shear* e leito fluidizado, suas vantagens e desvantagens para a indústria farmacêutica e avalia diferentes características dos granulados associadas a cada técnica aplicada.

4 OBJETIVOS

4.1 Geral

Levantar dados do uso de *high-shear* e leito fluidizado em processos de granulação via úmida para a produção de medicamentos e identificar diferenças nos granulados obtidos em cada um dos processos.

4.2 Específicos

- Abordar as vantagens e desvantagens do uso de *high-shear* e leito fluidizado no processo de granulação via úmida para as indústrias farmacêuticas
- Comparar o uso do *high-shear* e leito fluidizado na formação dos grânulos.
- Avaliar as diferenças e características dos granulados obtidos nos diferentes processos e seus impactos na produção de comprimidos.

5 METODOLOGIA

A metodologia envolve consulta em artigos, livros, revistas científicas e trabalhos de dissertação. PubMed, Web of Science, SciELO, LILACS, Google acadêmico livros serão algumas das plataformas de pesquisa utilizadas. Para pesquisa serão utilizadas palavras chaves como “leito fluidizado”, “*fluid bed*”, “granulação úmida”, “*wet granulation*”, “*granules*”, “*high shear*” e “troca processo de granulação”.

Serão analisados diferentes artigos com objetivo de avaliar os impactos do uso de *high-shear* e leito fluidizado no processo de granulação via úmida para a produção de medicamentos. Foram utilizados artigos contendo dados de caracterização dos grânulos formados e/ou contendo resultados de compressão que foram afetados pela técnica de granulação aplicada. Os artigos que abordavam apenas uma das técnicas para uma formulação específica sem informar características dos grânulos formados ou os que focavam apenas em desenvolvimento de novos processos foram excluídos.

6 RESULTADOS E DISCUSSÃO

6.1 Total de artigos avaliados

Foram avaliados um total de 23 artigos científicos, onde 6 abordavam o uso do *high-shear*, 9 sobre leito fluidizado e outros 5 artigos abordavam ambos os processos de granulação no *high-shear* e no leito fluidizado, somados a 3 livros consultados.

Os trabalhos envolveram discussões sobre ambas as técnicas e apenas 5 artigos focaram na comparação entre os métodos com avaliações dos granulados finais formados através da caracterização de forma, tamanho, densidade e porosidade. Demais etapas de produção não foram abordadas.

6.2. Variáveis que auxiliam na escolha do processo de granulação via úmida

6.2.1. Características físico-químicas dos princípios ativos

Conhecer a estabilidade do insumo farmacêutico, assim como suas propriedades físico-químicas, é de suma importância durante o desenvolvimento do medicamento, principalmente para definir o processo de fabricação. De um modo geral, a granulação por via úmida é selecionada quando os insumos farmacêuticos

ativos apresentam baixa biodisponibilidade, estabilidade em presença de água/solventes, ativos que apresentam problemas de fluxo, baixa densidade e alta adesividade.

Ativos que apresentam tamanho de partícula muito pequeno tendem a apresentar mais eletrostática e adesividade, o que muitas vezes dificulta sua granulação em leito fluidizado, principalmente por essa técnica promover maior contato dos materiais com a parede do equipamento e com os filtros presentes no sistema, condição esta que pode comprometer a homogeneidade do granulado.

Contudo, tratando-se de IFAs mais sensíveis à presença de água, a granulação em leito fluidizado pode ser mais vantajosa em função de um menor tempo de contato do ativo com água/solventes, além disso, permite o uso de temperaturas mais brandas, uma vez que os processos de molhagem e secagem ocorrem concomitantemente (Pandey e Badawy, 2015).

A granulação em leito fluidizado também pode ser mais vantajosa quando IFAs de baixa biodisponibilidade são utilizados. Neste caso, a formação de grânulos menos densos e mais porosos favorece os processos de dissolução e compactabilidade.

Tratando-se de características dos IFAs, ainda é importante levar em consideração suas formas polimórficas e avaliar se transformações de fase podem ocorrer durante o processo, seja por consequência da adição de solução granulante ou impacto físico ou aquecimento decorrentes dos processos de granulação. Em muitos sistemas de estado sólido, duas formas polimórficas podem existir com diferentes estabilidades termodinâmicas. Portanto, estabelecer a estabilidade do estado sólido (sem alteração da forma cristalina) sob várias condições ajuda a determinar o melhor modelo de granulação (NEWMAN; BYRN, 2003).

6.2.2. Concentração de ativo no medicamento

Durante o desenvolvimento de sólidos orais, a dosagem é um dos pontos críticos que pode ter impacto significativo na formulação. Variações na dosagem dos fármacos podem causar consequências graves e fatais. Formulações de baixa dosagem possuem alta taxa de excipientes em relação a quantidade de insumo ativo e por isso as propriedades físicas da droga (tamanho, forma e densidade) e a má mistura do insumo ativo com excipientes pode causar falta de uniformidade nos

grânulos e conseqüentemente no medicamento final.. Desta forma, a formulação de medicamentos de baixa dosagem pode ser muito desafiadora.

Considerando os processos de granulação por via úmida, a granulação em alto cisalhamento é mais adequada para medicamentos de baixa dosagem por sua capacidade de garantir melhor uniformidade de conteúdo (Pandey e Badawy, 2015). Contudo, os resultados podem ser otimizados em granulação em leite fluidizado quando o princípio ativo encontra-se em solução (na solução granulante). Nestes casos, a otimização da atomização associada com uma fluidização adequada permite melhor distribuição do princípio ativo nos grânulos formados, podendo então a granulação ser mais eficiente e controlada do que a realizada em high shear (Jambhekar, 2010).

6.2.3 Melhorias nas características da formulação

O escoamento de um granulado ou pó é uma propriedade que assume muita importância nos processos industriais, em particular durante a compressão. Um mau escoamento é responsável por variações inaceitáveis na massa dos comprimidos produzidos (JAMBHEKAR et al., 2010). Além disso, um escoamento não uniforme poderá levar ao aprisionamento de ar em excesso entre as partículas provocando, em algumas situações, o descabeçamento e/ou a laminação dos comprimidos (PROPST et al., 2010).

Quando se trata de granulação úmida, a forma das partículas do granulado afeta seu escoamento e a cinética de secagem, interferindo nas características finais do comprimido, como variação de peso, dureza, friabilidade e tempo de desintegração. Tais efeitos dependem das matérias-primas utilizadas na formulação, da sua concentração, bem como do tipo do equipamento de granulação e das condições de processamento usadas (BANKER; ANDERSON, 2001).

Desta forma, a granulação via úmida tem papel importante em melhorar a fluidez de IFAs através da formação de grânulos e muitas vezes também por sua capacidade de promover alterações morfológicas no ativo. De um modo geral, a granulação de alto cisalhamento (*high shear*) garante a formação de grânulos mais densos por conta de um contato mais intenso da solução granulante com o ativo e os demais componentes da formulação e apresenta a formação de grânulos com

uma distribuição de partícula mais uniforme (Jambhekar, 2010). Portanto, o fluxo tende a ser melhor quando comparado com o processo realizado em leito fluidizado. Esta condição deve-se também a presença de menos finos em processos de alto cisalhamento (Pandey e Badawy, 2015)

Contudo, é importante ressaltar ainda que os atributos dos materiais de partida também assumem papel muito importante na aplicação das técnicas. Materiais solúveis em água tendem a formar grânulos mais rápido e mais densos, assim como são mais vulneráveis a ficarem mais molhados (*overwetting*). Neste caso, materiais mais solúveis na solução granulante podem ter melhor resposta em processos realizados em leito fluidizado do que em equipamentos de alto cisalhamento, onde ficam mais vulneráveis às alterações nas velocidades do impulsor e chopper (Pandey e Badawy, 2015).

6.3. Variáveis avaliadas

6.3.1. Efeito na densidade e no ângulo de repouso estático dos grânulos

Através de resultados de análises em microscopia eletrônica de varredura, o trabalho dos autores MORIN e BRIENS (2014) demonstra que os grânulos formados pela granulação em *high-shear* apresentaram aspecto menos poroso e mais esférico quando comparados com os produzidos em leito fluidizado. Além disso, ensaios de densidade dinâmica demonstraram que os grânulos produzidos em *high shear* proporcionaram aumento da densidade da formulação de 0,50 para cerca de 0,57 g/mL enquanto os grânulos formados no leito fluidizado possuíam densidade muito baixa, de cerca de 0,3 g/mL.

Além disso, as granulações em leito fluidizado resultaram numa distribuição de tamanho mais ampla, com aglomerados maiores do que a granulação por *high-shear*. Na granulação em leito fluidizado, foram utilizadas velocidades de fluidização de 0,95 m/s e 1,35 m/s. A distribuição mais favorável foi alcançada na granulação em leito fluidizado a 1,35 m/s, pois com uma menor vazão de ar de entrada para fluidização foram produzidos muitos aglomerados superdimensionados. Observou-se ainda um crescimento dos grânulos mais contínuo para as granulações de leito fluidizado, especialmente a uma velocidade de fluidização (vazão do ar) de

1,35 m/s. Na granulação por *high-shear* esse processo só ocorreu após a umidade 20% em peso (MORIN e BRIENS 2014)..

Ensaio de ângulo de repouso estático também demonstraram diferenças entre os granulados. Considerando que o ângulo de repouso estático é uma característica própria do material particulado e é uma função da densidade da partícula, este tem sido utilizado como um método indireto de quantificar a fluidez de um pó, em função da sua relação com a coesão entre as partículas. O ângulo de repouso estático é um indicativo da capacidade de escoamento e é afetado pela morfologia do material granulado. Além disso, a atração eletrostática da água na superfície dos grânulos resulta no aumento do ângulo de repouso estático.

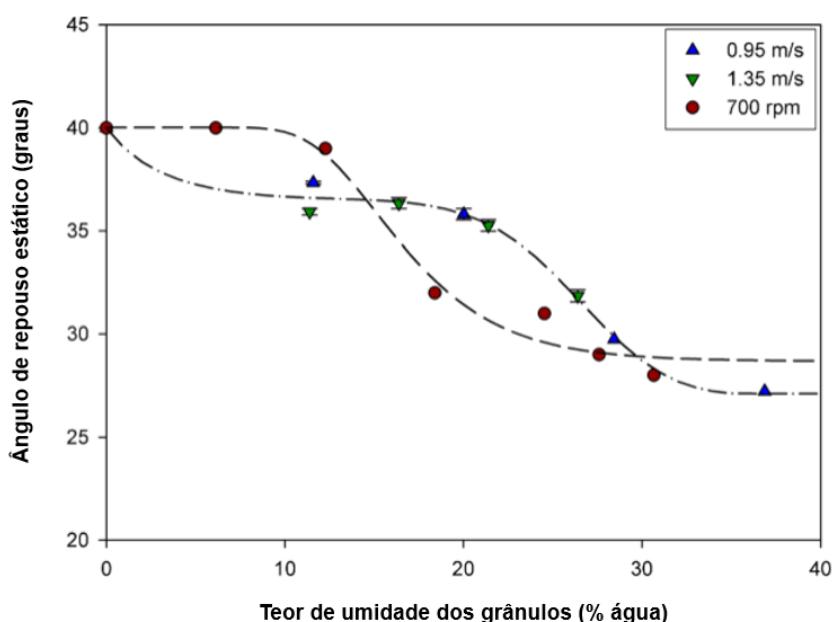


Figura 8 - Ângulo de repouso estático dos grânulos obtidos em ensaios de granulação (Extraído e Adaptado de MORIN e BRIENS, 2014).

O ângulo de repouso estático (Figura 8) demonstra que a formulação não granulada era muito coesa e exibia pouca fluidez. Este ângulo diminuiu para ambos tipos de granulação devido ao aumento do tamanho das partículas por conta da formação dos grânulos. O ângulo de repouso estático diminuiu para aproximadamente 28 ° após a granulação de alto cisalhamento e diminuiu para 27 ° para as granulações de leito fluidizado, indicando que a fluidez foi excelente tanto para grânulos produzidos pelo leito fluidizado quanto os produzidos por alto cisalhamento (MORIN e BRIENS 2014).

Estes resultados indicam que a formação dos grânulos é que tem impacto na fluidez independente do tipo de granulação realizada, pois o ângulo de repouso estático diminui conforme o crescimento dos grânulos ocorre com o aumento da umidade (adição de solução granulante). A melhora no fluxo também foi observada no trabalho de Jarvinen e colaboradores (2015) para ambos os tipos de granulação.

6.3.2. Efeito na morfologia granular e compressibilidade dos grânulos

Os grânulos formados na granulação por *high-shear* exibem morfologias de superfície menos porosas (Figura 9 C-D) quando comparados com os obtidos em leito fluidizado (Figura 9 A-B). Essa condição foi observada no trabalho de JARVINEN e colaboradores (2015) e também destacado por Morin e Briens (2014).

No caso da granulação em leito fluidizado, o crescimento dos grânulos ocorre lentamente formando pontes mais fracas decorrentes da coalescência do núcleo e adição lenta e constante de solução, gerando grânulos mais porosos e irregulares. Já na granulação por *high shear* a colisão mais intensa das partículas permite a formação de pontes líquidas que com o crescimento mais rápido dos grânulos gera menos porosidade. Além disso, a ação do impulsor promove a formação de partículas mais esféricas (Morin e Briens, 2014).

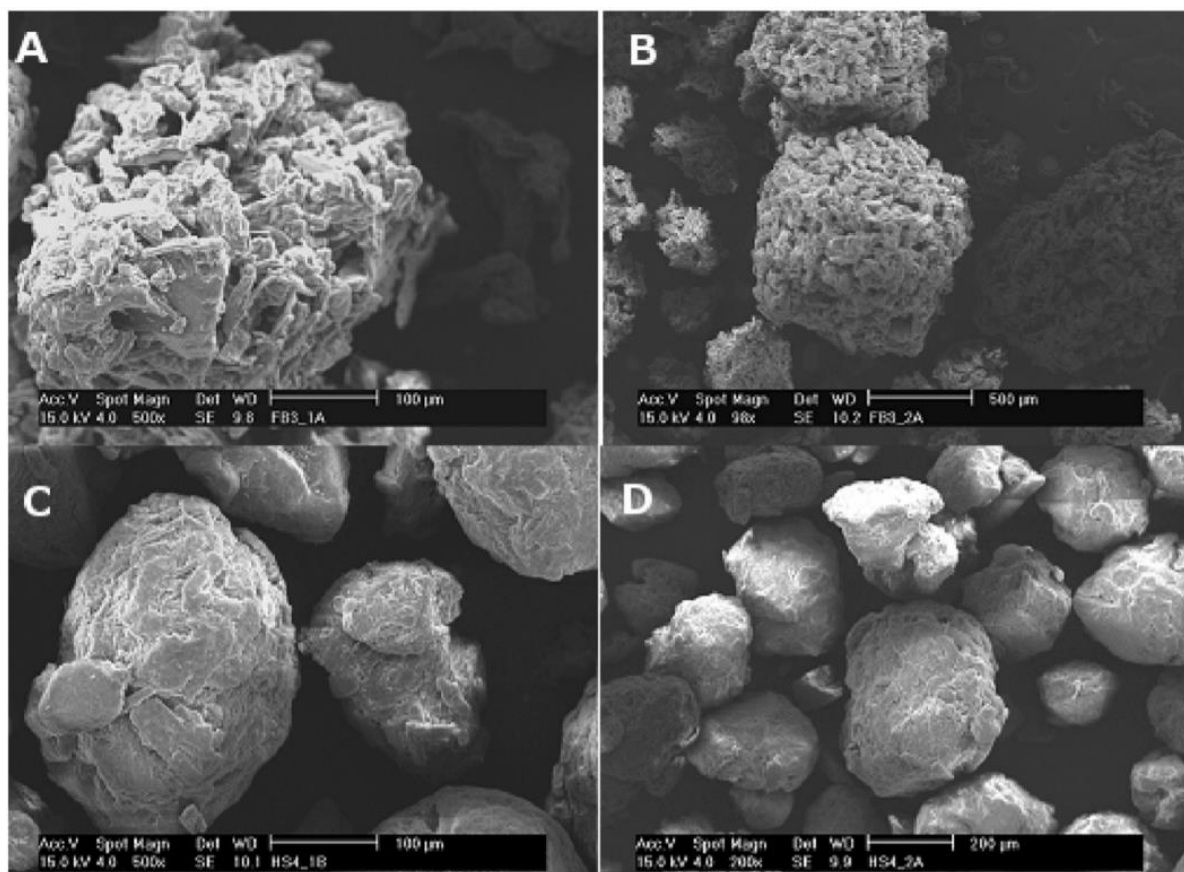


Figura 9- Imagens de microscopia eletrônica de varredura de grânulos. A – B: granulação em leito fluidizado (temperatura de granulação 65 ° C, aglutinante vazão 22 g/min), C – D: granulação em *high-shear* (velocidade do rotor 400 rpm e velocidade do chopper de 3000 rpm). Extraído de JARVINEN et al., 2015).

Desta forma, a presença de grânulos menos densos na granulação em leito fluidizado pode ser resultante do menor tempo de exposição a água no processo de granulação o que resulta em grânulos mais porosos. Já no processo de granulação em *high-shear* são utilizados equipamentos distintos para as etapas de granulação e secagem, desta forma, a mistura se torna mais homogênea e há uma maior densificação.

A diferença na compressibilidade na granulação pode ser atribuída à diferença da porosidade dos grânulos, como indicado na figura 10. Grânulos produzidos por *high-shear* são mais arredondados e mais densos (Fig. 10A). Geralmente, durante a granulação no *high-shear*, a aglomeração das partículas por ligação líquida ocorre inicialmente, enquanto o crescimento adicional dos grânulos resulta do corte, compactação e adesão dos aglomerados que levam ao endurecimento e à densificação. Por outro lado, a figura 10B mostra que os grânulos formados na granulação em leito fluidizado são fragilmente agregados, mais

irregulares, e parecem mais porosos. Neste processo, o crescimento dos grânulos é iniciado pela formação de pequenos núcleos (GAO et al., 2002).

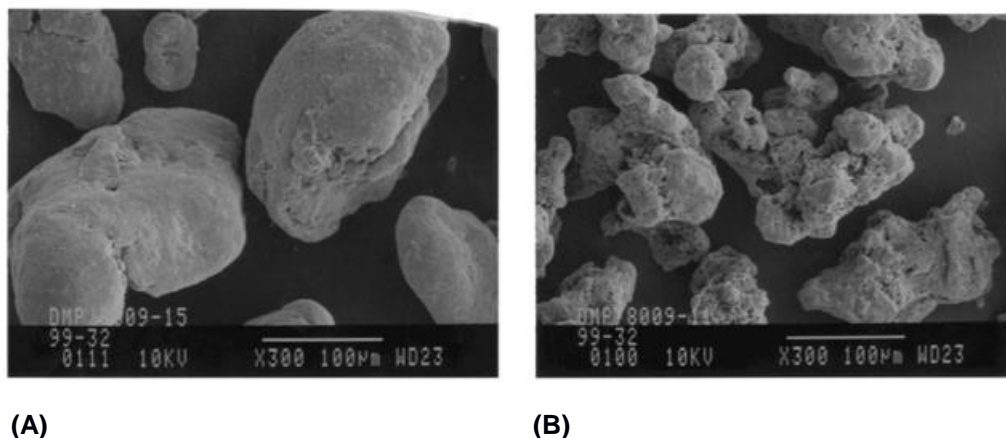


Figura 10- Características da superfície dos grânulos produzidos pelo método de granulação por *high-shear* (A) e pela técnica do leito fluidizado (B). Adaptado (GAO et al., 2002).

No processo de granulação em leito fluidizado, as etapas de umidificação, secagem e mistura das partículas ocorrem de forma simultânea. A suspensão das partículas e a movimentação das mesmas, que ocorre devido ao ar ser insuflado, aumenta a exposição da superfície das partículas ao ar promovendo maior transferência de calor (tempo mínimo de exposição a água) o que pode resultar em grânulos mais porosos. No *high-shear* o maior tempo de exposição a água resulta em uma mistura mais homogênea e grânulos mais densos. Diversos foram os parâmetros experimentais para cada técnica de granulação para obtenção de três lotes com diferentes distribuições de tamanhos dos grânulos (GSDs). As técnicas de granulação utilizadas foram: compactação por rolo / granulação a seco (RCDG) e granulação úmida, aplicando a granulação de alto cisalhamento (HSG), a granulação em leito fluidizado (FBG) e a rosca dupla (TSG). Um lote de 5000,0 g foi misturado por 20 min a 35 rpm em um misturador em escala de laboratório para preparar a mistura de pó para RCDG, TSG e mistura física (PM).

De acordo com a figura 11 as diferentes técnicas de granulação resultaram em grânulos com diferentes distribuições de tamanho de grânulos (GSD). Os grânulos formados através do compactador de rolos (Figura 11b) demonstrou uma distribuição bimodal, originada do processo de moagem e também de material não compactado. Os grânulos formados por granulação de rosca dupla mostraram também uma distribuição bimodal (Figura 11d). Porém, a distribuição de tamanho

dos grânulos de alto cisalhamento e grânulos de leito fluidizado foi predominantemente monomodal, que foi um resultado potencialmente impactado pelo processo de secagem em leito fluidizado.

Quanto ao HSG, é possível afirmar que uma quantidade elevada de grânulos grossos (> 1250 μm) é característica para este processo. Uma possível razão pode ser a distribuição do líquido de granulação adicionado por uma bomba peristáltica com um bocal grande, promovendo a formação de gotas mais densas. (ARNDT et al., 2018).

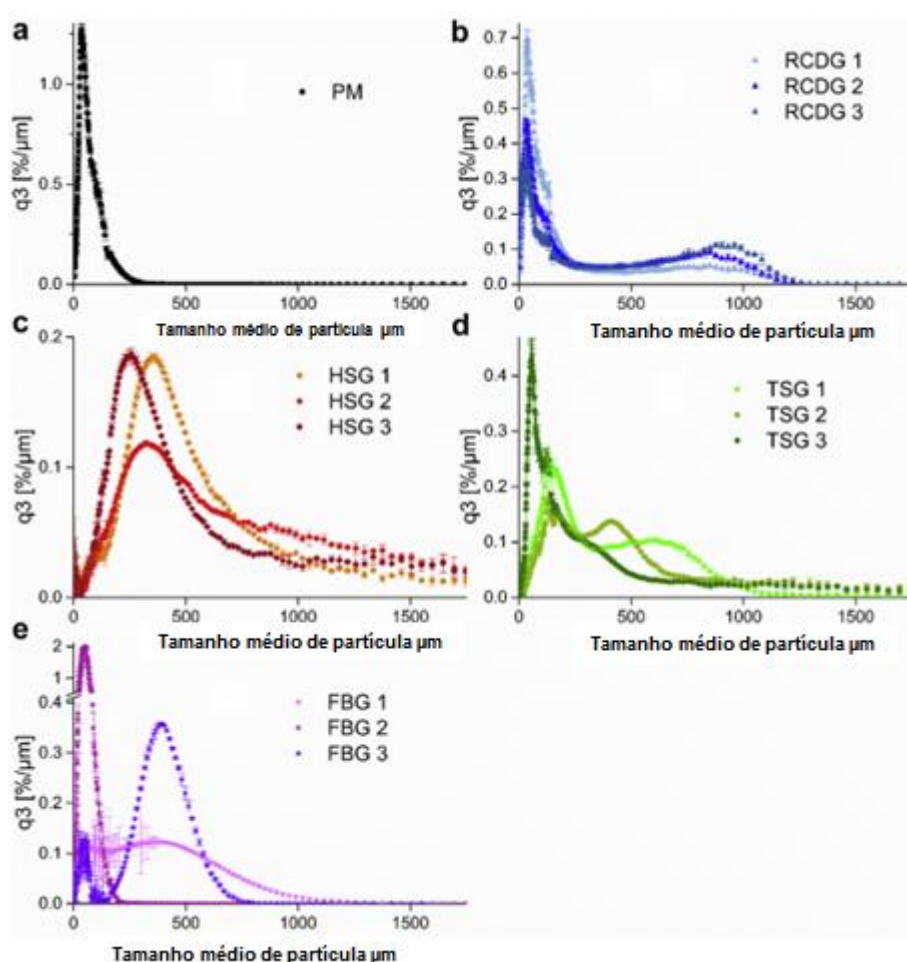


Figura 11 - Distribuição do tamanho dos grânulos da mistura física (a) e diferentes técnicas de granulação (b-e); média \pm s, n $\frac{1}{3}$. (Extraído de ARNDT et al., 2018).

Na figura 12, cada método de granulação exibe uma imagem representativa de microscopia eletrônica de varredura (SEM). Os grânulos formados por HSG pareciam relativamente densos (Fig. 12b) e o aumento de tamanho dos grânulos foi causado pela recristalização da lactose durante o processo HSG. Grânulos fabricados por RCDG, TSG e FBG consistem visualmente em grânulos mais

porosos. O grânulo RCDG demonstrou ter uma superfície mais áspera. Isto pode ser devido à uma menor quantidade de líquido aplicado durante o processo de granulação (ARNDT et al., 2018).

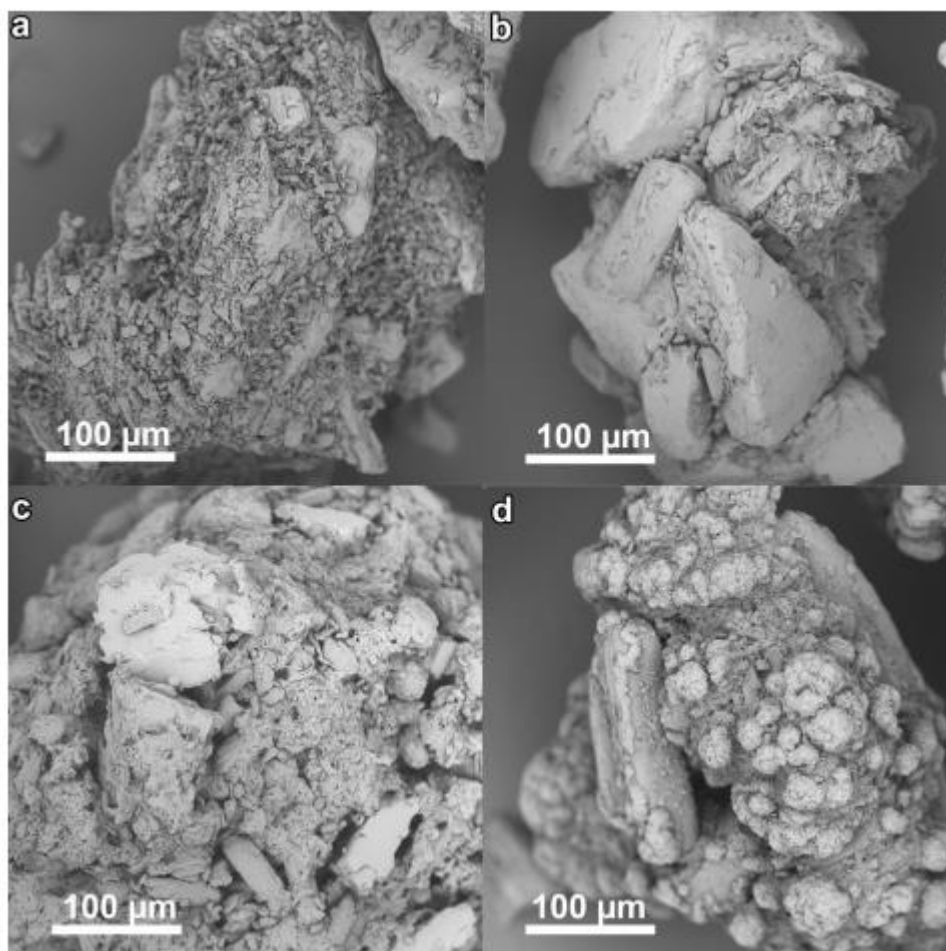


Figura 12- Imagens SEM de grânulos: RCDG 3 (a), HSG 1 (b), TSG 1 (c) e FBG 3 (d) (Extraído de ARNDT et al., 2018).

6.3.3. Tamanho dos grânulos

Em estudo de Verônica e colaboradores (2018) bicos de aspersão com diferentes aberturas foram usados para introduzir o líquido aglutinante no processo de granulação úmida em *high shear*. Diferentes aberturas classificadas como SP02, SP03 e SP04 proporcionavam vazões de $70,3 \pm 0,7$, $199,7 \pm 5,0$ e $300,3 \pm 7,8$ g/min, respectivamente.

De acordo com os resultados observados, houve uma tendência geral decrescente nos tamanhos dos grânulos (D10, D50 e D90) (Figura 13a-c) assim como uma distribuição de tamanho mais heterogênea com o aumento do tamanho

da abertura do bico (Figura 13d). Porém, em geral, os grânulos tinham proporções de aspecto comparáveis (Figura 13e).

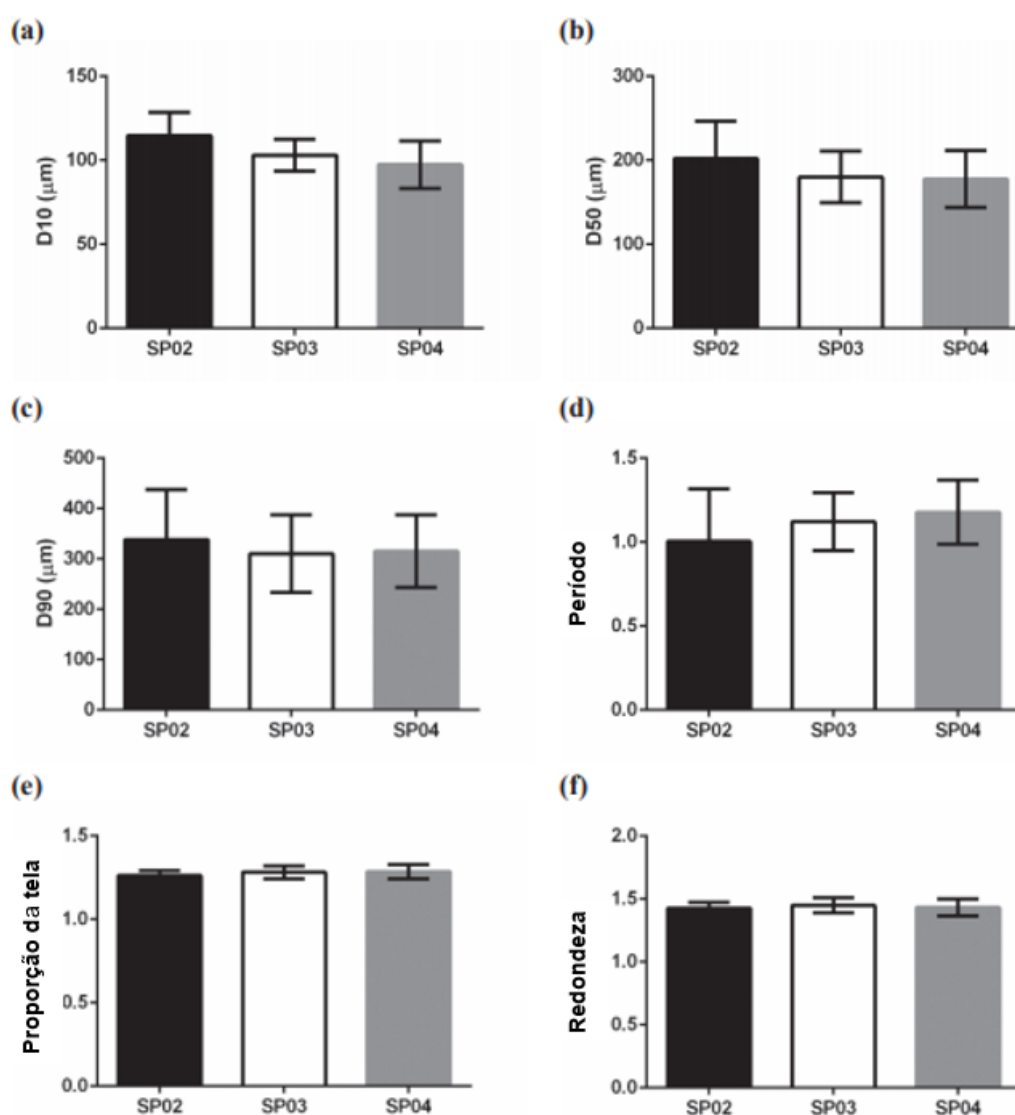


Figura 13 - Comparativo do tamanho dos grânulos, distribuição de tamanho e forma dos grânulos produzidos a partir de diferentes tamanhos de abertura do bico de aspersão. (a) D10, (b) D50, (c) D90, (d) Período, (e) Proporção, (f) Arredondamento (Adaptado de VERONICA et al., 2018).

Além disso, diferenças na forma (Figura 13f) dos grânulos puderam ser observadas e os grânulos produzidos a partir do SP02 (menor vazão) apresentaram-se ligeiramente mais redondos do que os produzidos com as aberturas SP03 e SP04 (VERONICA et al., 2018).

O tamanho dos grânulos produzidos por um bocal de tamanho de abertura maior foi mais afetado por alterações nas variáveis do processo. Esse fator pode ter sido proveniente das diferenças na taxa de alimentação do líquido de granulação e

dos tamanhos das gotas durante a pulverização. Neste caso, uma abertura menor promove uma taxa inferior de adição de líquido, aumentando o tempo de distribuição desse líquido na mistura de pós e, conseqüentemente, a nucleação e o crescimento dos grânulos ficam mais controlados, sendo então esse processo menos impactado pelas variáveis como a velocidade do agitador ou do *chopper* (Verônica et al., 2018).

Tratando-se de granulação em leito fluidizado, as variáveis temperatura e ar de entrada, responsável pela fluidização do material, têm mais impacto no tamanho dos grânulos. De acordo com Jarvinen e colaboradores (2015) temperaturas mais altas diminuem o tamanho das partículas assim como a maior velocidade de fluidização. Altas temperaturas tendem a secar mais rápido o líquido aglutinante diminuindo a formação de pontes que tornarão o grânulo maior e mais coeso e aumentam sua retenção nas paredes do equipamento, enquanto maior fluidização promove quebra dos granulados. No caso de granulações em high shear, a velocidade do agitador maior levou a formação de grânulos menores.

De um modo geral, a distribuição granulométrica para ambos os processos de granulação varia bastante, podendo ser com mais ou menos finos e também com maior variabilidade de tamanho em relação a média, provavelmente por conta dos diversos parâmetros que podem ser aplicados em ambos os processos (Morins e Biens, 2014).

6.3.4. Compressão e liberação do medicamento

Em um estudo realizado com a fabricação de comprimidos de paracetamol a partir de grânulos produzidos por granulação via úmida em *high-shear* e leito fluidizado (Jarvinen et al., 2015) foi observado que a força de compressão necessária para a formação dos comprimidos foi maior para os grânulos produzidos por granulação em *high-shear*. Esta condição pode ser consequência da baixa porosidade dos grânulos, exigindo um maior trabalho para garantir uma compactação eficiente do material. Apesar disso, neste estudo, os comprimidos que sofreram compressão a partir de grânulos produzidos por *high-shear* apresentaram uma liberação imediata do medicamento, ou seja, cerca de 85% de liberação do conteúdo dentro de 30 minutos, não foram exibidos resultados de dissolução para comprimidos fabricados com grânulos oriundos do processo realizado em leito fluidizado (JARVINEN et al., 2015).

6.4. Comparação entre técnicas de granulação

Em trabalho executado por GAO e colaboradores (2002) a comparação foi realizada aplicando um fármaco micronizado pouco solúvel em água. A determinação de tamanho foi definida através do ensaio de granulometria considerando a percentagem de grânulos que passaram através de uma peneira de malha 140 mesh (definido como finos), a percentagem de grânulos retidos em malha de 35 mesh (definida como partículas grossas) e o diâmetro.

Os resultados demonstram através da análise de variância dos dados de distribuição do tamanho dos grânulos que as variáveis do processo mais importantes foram a pressão do ar de atomização e a taxa de pulverização da solução aglutinante, enquanto a temperatura do ar de entrada e o fluxo de ar de entrada tiveram pouco efeito no tamanho do grânulo. O aumento na pressão do ar de atomização resultou em uma diminuição no tamanho dos grânulos, condição esta decorrente do maior atrito interpartículas proporcionado ao sistema.

A Figura 14 ilustra o efeito da pressão do ar de atomização na percentagem de grânulos que passa através da malha de 140 mesh. Independentemente das outras variáveis do processo, a granulação preparada a uma pressão de atomização de 1,5 bar, que correspondia a uma maior razão entre massa ar-líquido, produziu mais finos (20,0 – 34,5% de grânulos \pm 105 μ m) do que aquela fabricada a 0,5 bar (< 11% finos) (GAO et al., 2002).

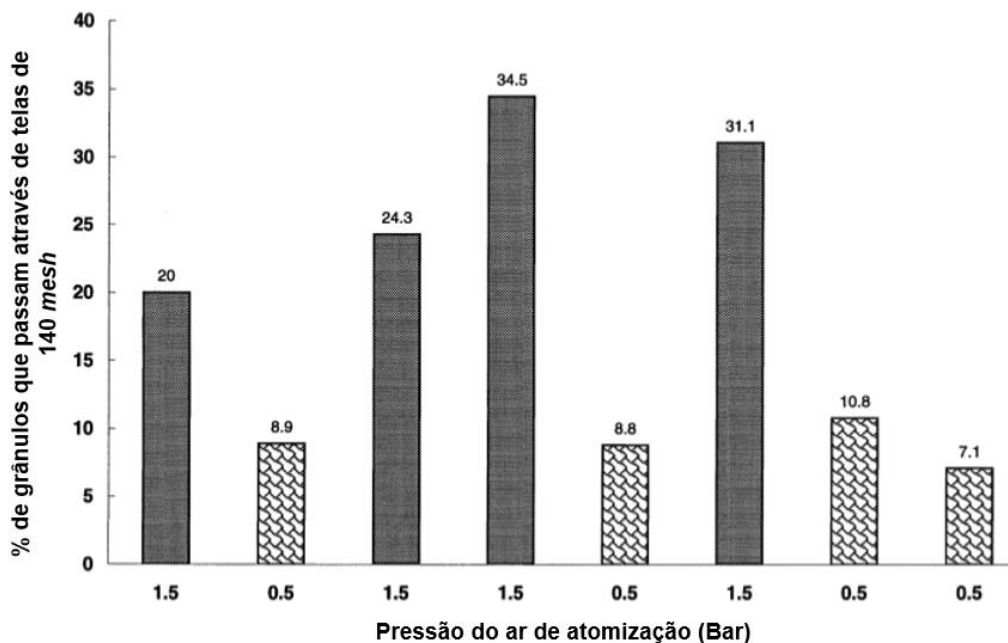


Figura 14 - Efeito da pressão do ar de atomização na porcentagem dos grânulos que passam através da malha de 140 mesh. (Extraído de GAO et al., 2002).

Neste caso, o aumento das porcentagens de finos é atribuído à formação de gotículas menores de pulverização da solução aglutinante no pó, resultando na formação de pontes mais fracas.

No geral, um aumento na taxa de adição do líquido na pulverização da solução aglutinante levou a um aumento correspondente no tamanho dos grânulos. Uma maior taxa de pulverização permite que um maior número de gotas se deposite sobre o material de partida por unidade de tempo. Isso resulta em um aumento no número de pontes líquidas e, portanto, maior tamanho de grânulos. Com uma taxa de pulverização mais baixa, a solução aglutinante evaporou mais rapidamente e a ligação das partículas foi reduzida. Além disso, o maior tempo de granulação como resultado de uma baixa taxa de pulverização expôs os grânulos às forças de atrito, resultando em grânulos menores (GAO et al., 2002).

6. CONCLUSÃO

A avaliação deste levantamento bibliográfico confirma a necessidade de serem realizadas análises durante os estudos de desenvolvimento de uma possível formulação. Pode-se estabelecer uma relação entre as propriedades dos granulados e as variáveis do processo (temperatura do ar de fluidização, aspersão do líquido de granulação e volume do líquido de granulação). O conhecimento das características do insumo ativo e dos excipientes empregados na formulação constitui fator decisivo no momento da escolha da técnica a ser empregada. As propriedades físico-químicas do insumo ativo e dos excipientes utilizados na formulação devem ser bem estabelecidas para que as variáveis que afetam a granulação não causem impactos no produto final.

A granulação em leito fluidizado, em alguns casos pode oferecer a vantagem de utilizar um menor tempo de fabricação, pois a mistura dos pós, a granulação e a secagem ocorrem dentro de um único equipamento. Além disso, ocorre a redução do tempo de manuseio das matérias-primas e, portanto, reduz a exposição do operador aos compostos irritantes e tóxicos.

O processo realizado no leito fluidizado resulta na formação de grânulos com maior capacidade de escoamento. Por outro lado, a exposição da mistura de pós ao líquido de granulação em relação ao *high-shear* é menor, resultando em grânulos mais porosos, geralmente com maior taxa de dissolução e melhores propriedades de compressibilidade. Contudo, devido a granulação em leito fluidizado envolver diversas etapas, o processo comumente se torna mais complexo.

A granulação no *high-shear*, por sua vez, demanda um maior tempo de processo, entretanto, resulta em uma mistura mais homogênea, uma maior densificação do pó e melhor uniformidade de conteúdo. Neste processo, há um maior tempo de contato da mistura de pós com o líquido de granulação e pode ocorrer uma redução na taxa de dissolução.

Portanto, a determinação do processo de granulação via úmida deve ser baseado nas características físico-químicas dos componentes das formulações e nos resultados das análises feitas previamente pelo farmacotécnico.

7. REFERÊNCIAS

- ARNDT, O. R.; BAGGIO, R.; ADAM, A. N.; HARTING, J.; FRANCESCHINIS, E.; KLEINEBUDDE, P. Impact of Different Dry and Wet Granulation Techniques on Granule and Tablet Properties: A Comparative Study. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, p. 1-10, 2018
- BADAWY, S. I. F.; MEENING, M. M.; GORKO, M. A.; GILBERT, D. L. Effect of process parameters on compressibility of granulation manufactured in a high-shear mixer, **International Journal Pharmaceutics**, v:198, p.51-61, 2000
- BANKER, G. S.; ANDERSON, N. R. Comprimidos. In: LACHMAN, L., LIEBERMAN, H. A., KANIG, J. L. **Teoria e prática na indústria farmacêutica**. Lisboa: Fundação Calouste, 2001, p.552.
- BARBA, A. A.; D'AMORE, M.; CHIRICO, S.; LAMBERTI, G.; TITOMANLIO, G. Swelling of cellulose derivative (HPMC) matrix systems for drug delivery. **Carbohydrate Polymers**, v. 78, p. 469-474, 2009.
- BRIENS, L. e LOGAN, R. The Effect of the Chopper on Granules from Wet High-Shear Granulation Using a PMA-1 Granulator. **AAPS Pham. Sci. Tech.**, v.12, n.4, p. 1358-1365, 2011.
- BURGGRAEVE, A.; MONTEYNE, T.; VERVAET, C.; REMON, J. P.; DE BEER, T. Process analytical tools for monitoring, understanding, and control of pharmaceutical fluidized bed granulation: A review. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v:83 (1), p. 2–15, 2013.
- CHAUDHURY, A., et al., A mechanistic population balance model for granulation processes: Effect of process and formulation parameters. **Chemical Engineering Science**, 2014. 107(0): p. 76-92.
- CHIRKOT, T.; PROPST, C. Low-Shear Granulation. In: PARIKH, D. M. **Handbook of pharmaceutical granulation technology**. New York: Marcel Dekker, 2005, p. 229-245.
- CRYER, S. A. e SCHERER, P. N. Observations and process parameter e sensitives in fluid-bed granulation. **American Institute of Chemical Engineers Journal**, v.49, n.11, p. 2802-2809, 2003.
- EMMIS, B. J. Theory of granulation. In: PARIKH, D. M. **Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology**, New York: Taylor e Francis Group, 2005, p. 8-16.
- FIESE, E.F.; HAGEN, T.A. Pré-formulação. In: LACHMAN, L.; LIEBERMAN, H.A.; KANIG, J.K. **Teoria e prática na indústria farmacêutica**. Lisboa: Fundação Calouste, 2001. p.295- 345.
- GAO, J. Z. H.; JAIN, A.; MOTHERAM, R.; GRAY, D. B.; HUSSAIN, M. A. Fluid bed granulation of a poorly water soluble, low density, micronized drug: comparison with high shear granulation. **International Journal of Pharmaceutics**, v:237, p. 1-14, 2002.

GOKHALE, R.; SUN, Y.; SHUKLA, A. J. High-Shear Granulation. In: PARIKH, D. M. **Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology**, New York: Taylor e Francis Group, 2005, p. 191-224.

HAUSMAN, D.S. Comparison of Low Shear, High Shear, and Fluid Bed Granulation During Low Dose Tablet Process Development. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v.30, n.3, p. 259-266, 2004.

HEMATI, M.; CHERIF, R.; SALEH, K.; PONT, V. Fluidized bed coating and granulation: influence of process-related variables and physicochemical proprieties on the growth kinetics, **Powder Technology**, n. 130, p. 18-34, 2003.

Jambhekar, S.S., Bioavailability and Granule Properties, **Handbook of pharmaceutical granulation technology**, D.M. Parikh, Editor. 2010, Informa Healthcare USA: New York. p. 487-496.

JARVINEN, M. A.; PAAVOLA, M.; POUTIAINEN, S.; ITKONEN, P.; PASANEN, P.; ULJAS, K.; LEIVISKA, K.; JUUTI, M.; KETOLAINEN, J.; JARVINEN, K. Comparison of a continuous ring layer wet granulation process with batch high shear and fluidized bed granulation processes, **Powder Technology**, n. 275, p.113-120, 2015.

KRISTENSEN, H. G. Particle Agglomeration, In: GANDERTON, D.; JONES, T. M.; MCGINITY, J. W. **Advances in Pharmaceutical Sciences**. London: Academic Press, p. 221-228, 1995.

KRISTENSEN, H.G. and T. Schaefer, Granulation: A Review on Pharmaceutical Wet-Granulation. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, 1987. 13(4-5): p. 803-872.

L.Nogueira Prista, A.C.A., Rui Morgado, Formas Farmacêuticas obtidas por Divisão Mecânica, **Tecnologia Farmacêutica**, F.C. Gulbenkian, Editor. 2011, Fundação Calouste Gulbenkian: Lisboa.

MORIN, G.; BRIENS, L. A comparison of granules produced by high-shear and fluidized-bed granulation methods. **AAPS Pharm. Sci. Tech.**, v. 15, n.4, p. 1039-1048, 2014.

NÄRVÄNEN, T.; LIPSANEN, T.; ANTIKAINEN, O.; RÄIKKÖNEN, H.; YLIRUUSI, J. Controlling granule size by granulation liquid feed pulsing. **International Journal of Pharmaceutics**, v: 357, p. 132-138, 2008.

NEWMAN, A. W. and BYRN, S. R. Solid -state analysis of the active pharmaceutical ingredient in drug products, *Researc focus.*, v. 8, n.19, p. 898- 905, 2003.

Oulahna, F. Cordier, L. Galet, J.A. Dodds, Wet granulation: the effect of shear on granule properties, **Powder Technol.** 130 (1) (2003) 238–246.

PANDEY, P; BADAWEY, S. A quality by design approach to scale-up of high-shear wet granulation process. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v.42, n.2, p. 175-189, 2015.

PARIKH, D. M.; BONCK, J.A.; MOGAVERO, M. Batch fluid bed granulation. In: PARIKH, D. M. (Ed.) **The Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology**. New York: Marcel Dekker, 1997.

PARIKH, D.M. and D.M. Jones, Batch Fluid Bed Granulation, **Handbook of pharmaceutical granulation technology**, D.M. Parikh, Editor. 2010, Informa Healthcare USA: New York. p. xvi, 659 p.

PETROVICK, G. F.; PETROVICK, P. R.; BASSANI, V. L. Granulação e revestimento em leito fluidizado. **Caderno de Farmácia**, v. 22, n.2, p. 107-118, 2006.

PONT, V.; SALEH, K.; STEINMETZ, D.; HÉMATI, M. Influence of the physicochemical properties on the growth of solid particles by granulation in fluidized bed. **Powder Technology**., vol 120, p.97- 104, 2001.

PLANINSEK, O.; PISEK, R.; TROJAK, A.; SRCIC, S. The utilization of surface free energy parameters for the selection of a suitable binder in fluidized bed granulation. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 207, p. 77-88, 2000.

Propst, C.W., Granulation Characterization, **Handbook of pharmaceutical granulation technology**, D.M. Parikh, Editor. 2010, Informa Healthcare USA: New York. p. 469-484.

SANTOS, H. M. M.; VEIGA, F. J. B.; PINA, M. E. T.; SOUZA, J. J. M. S. Obtenção de pellets por extrusão e esferonização farmacêutica- Parte I- Avaliação das variáveis tecnológicas e de formulação. **Rev. Bras. Cien. Farm.**, Dez 2004, vol. 40, n.4, p. 455-470.

SHAAFSMA, S.H.; KOSSEN, N. W. F.; MOS, M. T.; BLAUW, L.; HOFFMANN, A.C. Effects and control of humidity and particle mixing in fluid-bed granulation. **Institute of Chemical Engineers Journal**, v. 45, n. 6, p. 1202- 1210, 1999.

SHARMA, K.; AHUJA.; SONY, P.; AHLAWAT, S.; CHAUDHARY, H.; GARGA. Fluidized bed granulation: A novel strategy for development of low dose formulations. **Journal of pharmacy Research**, v. 11, n.5, p. 4991- 4997, 2012.

STAHL, H. **Comparing different granulation techniques**, **Pharmaceutical Technology**, v.11, p.23-33, 2004.

SUMMERS, M. e AULTON, M. E. (Ed.). **Delineamento de formas farmacêuticas**. 2 ed. Porto Alegre: Artmed, 2005.

Swarbrick, J., **Encyclopedia of Pharmaceutical Technology**. 3rd ed. 2007, New York: Informa Healthcare.

VERONICA, N.; GOH, P. H.; KANG, C. Y. X.; LIEW, C. V.; HENG. P. W. S. Influence of spray nozzle aperture during high shear wet granulation on granule properties and its compression attributes. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 553, p. 474 - 482, 2018.

VROMANS, H.; JANSSEN, H. G. M. P.; EGERMANN, H. Effects of High Shear Granulation on Granulate Homogeneity. **Pharmaceutical Development and Technology**, v.4, n.3, p. 297-303, 1999.