



GRANULAÇÃO E REVESTIMENTO EM LEITO FLUIDIZADO

PETROVICK, Gustavo. F.¹; PETROVICK, Pedro. R.²; BASSANI, Valquiria. L.²

¹ Mestrando, Bolsista CNPq; ² Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Faculdade de Farmácia, UFRGS

RESUMO: O sistema de leito fluidizado é de largo emprego na indústria farmacêutica, principalmente no desenvolvimento de granulados, como, também, no revestimento de formas farmacêuticas sólidas. Portanto, o conhecimento das características e dos fatores ligados aos processos neste tipo de equipamento é de fundamental importância. Este artigo descreve os processos de granulação e revestimento de formas farmacêuticas sólidas em leito fluidizado abordando tanto seus princípios de formação como os fatores que influenciam em ambos os processos.

UNITERMOS: granulação, granulados, revestimento, tecnologia, leito fluidizado

ABSTRACT: GRANULATION AND COATING IN FLUIDIZED BED. Fluidized bed systems are widely used in the pharmaceutical industry, especially in the development of granules and in coating of pharmaceutical dosage forms. Therefore, the knowledge of the characteristics and factors attached to the processes in this kind of equipment has a fundamental importance. This article describes the granulation and coating of pharmaceutical dosage forms processes in fluidized bed discussing the formation principles and the influence factors.

KEYWORDS: granulation, granules, coating, technology, fluidized bed

GRANULAÇÃO EM LEITO FLUIDIZADO

A compressão direta de pós necessita materiais que apresentem boas características de fluxo, compressibilidade, coesibilidade e desintegrabilidade. Estes parâmetros se tornam mais críticos quando a formulação contém grandes quantidades de substâncias com propriedades compressão muito pobres (DE SOUZA *et al.*, 2000).

O granulado é uma entidade farmacêutica sólida resultante da aglomeração de partículas sólidas primárias numa dispersão sólido-sólido-gás (SUMMERS, 2005) Tal definição torna implícito que as propriedades destes produtos são determinadas preponderantemente pela própria forma farmacêutica e, em menor intensidade pelos adjuvantes que os compõem. Granulados podem ser utilizados como forma intermediária na produção de comprimidos ou como material de enchimento de cápsulas, ou, ainda, como forma farmacêutica final (PETROVICK, 2006). A finalidade de uso destes produtos dita o planejamento das suas características.

Os objetivos principais da granulação são voltados à melhoria das propriedades de fluxo e das características de compressibilidade de uma mistura de pós, assim como, também, à prevenção da segregação dos constituintes, o manejo da densidade e da distribuição granulométrica, da forma e das estruturas internas e superficiais das partículas. Também, em geral, a granulação pode ser utilizada com a finalidade de produzir um aglomerado com propriedades específicas de velocidade de desintegração e de dureza, assim como adequar a velocidade de liberação de fármacos (AUGSBURGER e VUPPALA, 1997; TARDOS *et al.*, 1997; SUMMERS e AULTON, 2005). Porém, estes ganhos devem ser pesados contra o fato de que a granulação requer inúmeros processos unitários adicionais, os quais se apresentam mais custosos em termos de tempo, equipamentos, espaços físicos, recursos humanos e procedimentos. Adicionalmente, esta complexidade traz sua própria gama de complicações ligadas aos passos de validação e otimização de processo (AUGSBURGER e VUPPALA, 1997).

O sistema de leito fluidizado é de largo emprego na indústria farmacêutica, não somente na secagem de materiais particulados, como também na produção de grânulos e no revestimento de granulados e comprimidos (NEUMERKEL *et al.*, 1999). A fluidização é uma operação na qual partículas sólidas são movimentadas por meio do contato com um gás em corrente ascendente, cujo movimento corresponde a um estado dito fluido. Este gás, normalmente, é o ar, entretanto pode-se, dependendo das características do material a ser processado, utilizar outros gases inertes. Na granulação por leito fluidizado, os grânulos são produzidos por meio da aspersão de uma solução ou líquido aglutinante no leito fluidizado pulveréu (PARIKH *et al.*, 1997). Pode-se utilizar como líquido de aglutinação um aglutinante sólido em solução ou suspensão ou o aglutinante no estado fundido (HEMATI *et al.*, 2003). Em alguns casos a água pode atuar como aglutinante líquido, dependendo das características físico-químicas das partículas a serem aglomeradas. Da mesma forma que para a granulação via úmida clássica, um aglutinante pode ser adicionado de forma extemporânea ou formado *in situ*.

De uma forma geral, o leito fluidizado pode ser utilizado na aglomeração de partículas ou na produção de partículas, granulados, cápsulas e comprimidos revestidos (PARIKH, 1991a).

O equipamento de leito fluidizado, ou processador de leito fluidizado, consiste num sistema que envolve o processo de aquecimento do ar que incide diretamente sobre o material a ser processado (PARIKH *et al.*, 1997). As características dinâmicas deste equipamento fornecem informações imprescindíveis sobre as condições de operação e a capacidade do equipamento. O equipamento é formado por uma unidade de processamento de ar, câmara ou contêiner de contenção do material pulveréu, sistema distribuidor de ar, sistema de aspersão do líquido aglutinante, torre de processamento, sistema de filtros, sistema de exaustão, sistema de controle e sistema de bombeamento do líquido aglutinante. A figura 1 apresenta um esquema simplificado do equipamento.

Normalmente, o sistema distribuidor de ar é composto por uma tela metálica ou por uma placa crivada. As placas de distribuição, cobertas com telas com aberturas de 0,250 mm, ou mais finas, provêm meios apropriados de suprimento de ar ao leito. Junto com a distribuição de ar, estas placas também regulam o direcionamento do fluxo do gás na câmara de processamento. Estas placas são geralmente identificadas pela percentagem de

área aberta, sendo encontradas com valores que variam de 4 a 30 % (PARIKH, 1991a).

O sistema de aspersão determina a distribuição de tamanho das gotículas do líquido aglutinante, a velocidade de aspersão e o padrão da aspersão sobre a superfície do leito fluidizado. Geralmente, este sistema é composto por um aspersor do tipo duplo fluido, visto que propicia tamanho das gotículas independente do fluxo do líquido e apresenta, também, a vantagem da redução de entupimento do bocal (NIENOW, 1993¹ *apud* SCHAAFSMA *et al.*, 1999).

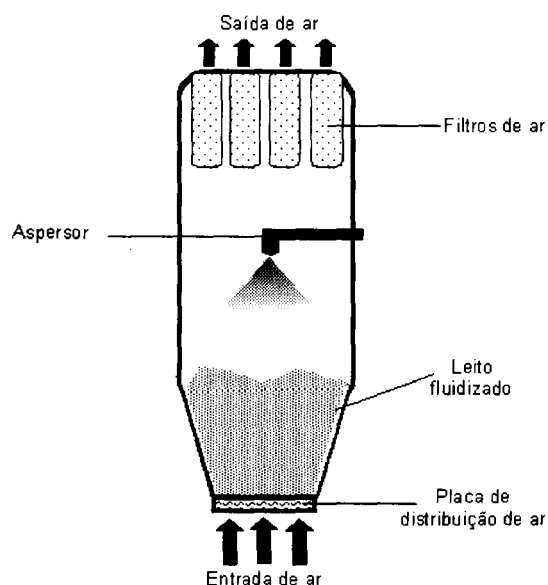


Figura 1. Esquema de um granulador de leito fluidizado clássico.

O aspersor pode estar disposto em diferentes posições dentro da câmara do leito fluidizado, de forma superior (*top spray*), tangencial (*tangencial spray*) e de foram inferior (*bottom spray*) (figura 2). Normalmente, para a granulação utiliza-se o aspersor superior, enquanto que para o revestimento os três tipos de aspersores podem ser utilizados. A escolha da localização do aspersor esta intimamente ligada com as características do processo e, assim, influencia diretamente nas características do produto final.

¹ NIENOW, A. W. Fluidized bed granulation and coating: applications to material, agriculture and biotechnology. **Proceedings of the International Symposium on Agglomeration**, 1993. Nagoya: Agglos, 1993. p. 1. *apud* SCHAAFSMA, 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. **American Institute of Chemical Engineers Journal**, v. 45, n. 6, p. 1202-1210, 1999.

Idealmente, as propriedades desejadas das partículas no material inicial para a granulação em leito fluidizado incluem baixa densidade, pequena dimensão, estreita variação granulométrica, forma próxima a esférica, falta de coesividade entre os núcleos e a ausência de adesividade durante o processo. A coesividade e a carga estática das partículas geram dificuldades no procedimento de fluidização, pois interferem na aproximação das partículas e modificam o padrão de fluidização. O mesmo problema é encontrado em formulações contendo material hidrofóbico ou uma mistura de material hidrofóbico e hidrofílico (PARIKH *et al.*, 1997). Além destes aspectos, a distribuição do tamanho de partículas, características de cristalinidade e molhabilidade também interferem durante o processo de aglomeração das partículas.

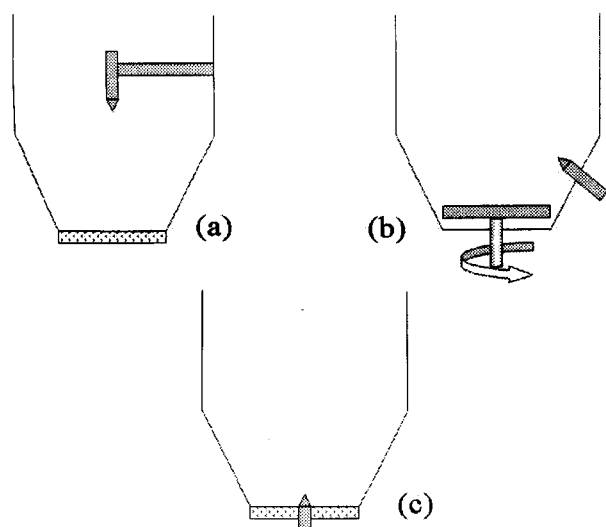


Figura 2. Tipos de aspersores: (a) *top spray*, (b) *tangencial spray* e (c) *botton spray*.

O material pulveréneo é, inicialmente, carregado no leito fluidizado sendo acondicionado na câmara de contensão. O ar (ou outro gás inerte) é forçado para dentro do granulador pela parte inferior do equipamento. Uma tela (ou placa crivada) impede que o pó passe para parte inferior do equipamento, enquanto que filtros no topo da torre permitem que o ar passe retendo o material particulado. Estes filtros são periodicamente agitados para deslocar as partículas que ficam retidas. Assim que as partículas encontram-se fluidizadas, o líquido aglutinante é aspergido em finas gotas antes de entrar em contato com o leito em movimento (CRYER e SCHERER, 2003).

A corrente do gás de entrada passa através do leito das partículas sólidas, numa velocidade suficiente para colocá-las em movimento, o que ocorre quando seu fluxo se iguala ao peso das

partículas. Estas condições são definidas como fluidização inicial e a velocidade do gás correspondente, de velocidade inicial (PARIKH *et al.*, 1997).

A granulação em leito fluidizado é considerada como uma granulação úmida, porque uma fase líquida é aspergida sobre o leito pulveréneo fluidizado. As partículas são umidificadas pelo líquido aglutinante, aspergido sobre o leito pulveréneo fluidizado, e unidas por pontes líquidas, para formar um aglomerado. Durante o processo, os aglomerados úmidos secam conforme o líquido ou solvente evapora, em função da passagem da corrente de ar aquecido, e o aglutinante solidifica nos pontos de contato entre as partículas, fornecendo a força de ligação entre as partículas internas dos grânulos (SCHAAF SMA *et al.*, 1999). Este processo, quando comparado aos demais tipos de granulação, requer menor número de etapas e reduz o tempo e o espaço físico necessário para a granulação, além de possibilitar a automação integral (AUGSBURGER e VUPPALA, 1997; SCHAAF SMA *et al.*, 1999).

O aumento do tamanho da partícula, nestes tipos de equipamento, está associado com inúmeras mudanças nas características de fluidização, sendo a mais importante nas propriedades de mistura e agitação do leito. Estes fenômenos de interação fazem da granulação em leito fluidizado, de longe, a mais complexa, enquanto que, ao mesmo tempo, a mais versátil, permitindo transformações de secagem e resfriamento ocorrendo simultaneamente com o aumento de tamanho (aglomeração) (TARDOS *et al.*, 1997).

Se a extensão da névoa líquida (expansão das gotículas no leito), formada pelo aspersor, for adequada, as gotas de aglutinante irão cobrir grande superfície do leito das partículas. Além da deposição sobre a superfície das partículas, causando, pelo choque, a formação de aglomerados, ao mesmo tempo, o líquido penetra, parcialmente, nos poros superficiais do grânulo, originando um período inicial de latência até que o líquido forme uma película na superfície da partícula. A existência desta superfície umidificada é essencial para a formação das pontes líquidas entre as partículas para a formação dos aglomerados iniciais. A penetração nos poros superficiais dos grânulos é, também, necessária para proporcionar maleabilidade e propriedades plásticas necessárias para a coalescência dos granulados (TARDOS *et al.*, 1997).

Durante o processo de granulação em leito fluidizado, quando duas partículas umidificadas aproximam-se, o primeiro contato ocorre através da camada líquida externa, a qual, devido às

forças provocadas pela movimentação das partículas e aglomerados, é subsequente repartida entre as duas superfícies sólidas, formando uma ponte fluida entre ambas. No caso do filme líquido não ter resistência suficiente, este se rompe e as partículas se separam. Por outro lado, quando o filme for suficientemente resistente (elástico), este ricochete não ocorre acontecendo a crescimento do aglomerado. Assim, a aglomeração depende, dentre outros fatores, da deformabilidade do sistema aglutinante (TARDOS *et al.*, 1997).

A formação dos grânulos, em leito fluidizado ocorre através, de dois mecanismos principais, que ocorrem sequencialmente: nucleação e coalescência. A nucleação pode ser definida como a união e fixação de partículas primárias devida à presença da camada do líquido aglutinante na superfície de partículas pulverosas sólidas. *Coalescência*, por outro lado, é o processo pelo qual dois aglomerados combinam-se para formar um grânulo maior. Na coalescência, a superfície porosa dos grânulos é saturada com o aglutinante fazendo com que os grânulos que colidem sejam suficientemente maleáveis para permitir a deformação e a sua união (TARDOS *et al.*, 1997).

Existem inúmeras transformações chave do produto, que ocorrem durante o processo de granulação, e que influenciam diretamente o crescimento particular, incluindo a aspersão do aglutinante, a fluidização, a umidificação e o espalhamento do aglutinante sobre a superfície do pó, a aglomeração (incluindo nucleação, coalescência e formação de camadas), a consolidação, a solidificação do aglutinante, a secagem e o atrito entre as partículas (TARDOS *et al.*, 1997).

O início da fluidização (ou expansão) do leito ocorre quando o fluxo do ar (ou do gás) é aumentado e as partículas começam a mover-se à parte. Uma pequena porção destas partículas apresenta uma vibração visível em regiões restritas. Com um aumento neste fluxo de ar, todas as partículas são, então, suspensas. Neste ponto, a força de fricção entre a partícula e o ar equivale ao peso das partículas; a força compressiva entre as partículas adjacentes, produzida pelo peso destas, desaparece. A variação de pressão através de qualquer seção do leito aproxima-se do peso do ar e das partículas naquela seção, com isso as partículas mais leves mantêm-se em seções mais altas e partículas mais densas, em seções inferiores. Em fluxo de ar ainda mais alto, a agitação torna-se mais violenta e o movimento dos sólidos mais vigoroso. Adicionalmente a esse efeito o leito não se expande mais do que seu volume na fluidização

máxima (determinado pela quantidade de partículas e pelo tamanho da câmara de expansão). Quando a taxa de fluxo de ar é excessivamente alta, a velocidade terminal dos sólidos é excedida e os sólidos são carregados para fora do leito com a corrente de ar (PARIKH, 1991a).

Quando o produto é fluidizado por um gás, a força friccional entre o gás e as partículas compensa o peso das partículas. A resistência gerada pelas partículas determina uma variação de pressão no leito, proporcional ao peso das partículas. Quando a variação da pressão é igual à força gravitacional, que age sobre as partículas, o leito é fluidizado e a velocidade do gás é chamada de velocidade mínima de fluidização (V_{mi}) ou velocidade incipiente de fluidização. A velocidade mínima de fluidização é uma função do quadrado do diâmetro das partículas e da diferença entre a densidade das partículas e a densidade do gás ou ar. Como resultado, a quantidade de ar necessária para atingir a velocidade de fluidização mínima varia conforme o tamanho das partículas do produto ou das variações de sua densidade (PARIKH, 1991a). De forma a definir, para um determinado material, qual a velocidade mínima de fluidização necessária, pode-se calcular a velocidade do ar através da equação:

$$\text{Velocidade (m.s}^{-1}\text{)} = \frac{\text{fluxo do ar (m}^3\text{ h}^{-1}\text{)}}{\text{área (m}^2\text{)} \times 3600}$$

A velocidade mínima de fluidização depende, também, da umidade residual das partículas. Como tanto a umidade residual como a dimensão das partículas e sua densidade mudam durante o processo de granulação, é necessário variar a velocidade do ar para manter a uniformidade da fluidização. Conforme o produto é seco, a densidade e a umidade modificam e um fluxo menor de ar é necessário (PARIKH, 1991a).

De acordo com as condições de operação e dependendo das propriedades físico-químicas da matéria-prima, o crescimento das partículas no leito é governado por dois mecanismos principais: aglomeração (figura 3a) e formação de camadas (figura 3b) (HEMATI *et al.*, 2003).

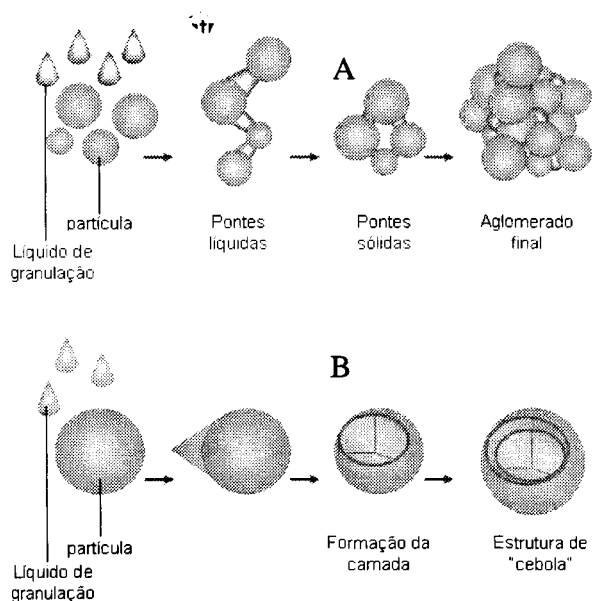


Figura 3. Mecanismos de aglomeração (A) e de formação de camadas (B) (Adaptado de GLATT, 2006).

Os mecanismos de formação dos grânulos, e o seu subsequente crescimento, acontecem, primeiramente, em três estágios: a nucleação, a transição e o crescimento em esfera. No início do estágio de aspersão do líquido aglutinante, as partículas primárias formam um núcleo e são mantidas unidas por pontes líquidas no estado pendular (figura 4a). O tamanho destes núcleos depende do tamanho das gotículas do líquido aglutinante disperso e pela força elástica do sistema aglutinante. Conforme o líquido continua a ser adicionado, mais destes núcleos são formados e acontece a transição do estado pendular para o estado capilar (figura 4c), passando por um estado intermediário funicular (figura 4b). Esta progressão ocorre de acordo com o aumento da quantidade do aglutinante sobre as partículas e, também, com a redução do volume de espaço interparticular disponível para o preenchimento pelo aglutinante, ocasionada pela consolidação dos grânulos. De modo geral, o estado capilar é necessário para a consolidação do grânulo, enquanto que a formação de camadas úmidas sobre os núcleos granulares também pode ocorrer, tanto no estado pendular como funicular (TARDOS *et al.*, 1997; HEMATI *et al.*, 2003). Caso a quantidade de líquido exceda o valor ótimo para granulação, ocorre a formação do estado de gota (figura 4d), ocorrendo assim a desfluidização do leito pulveroso, impossibilitando que o processo de granulação continue.

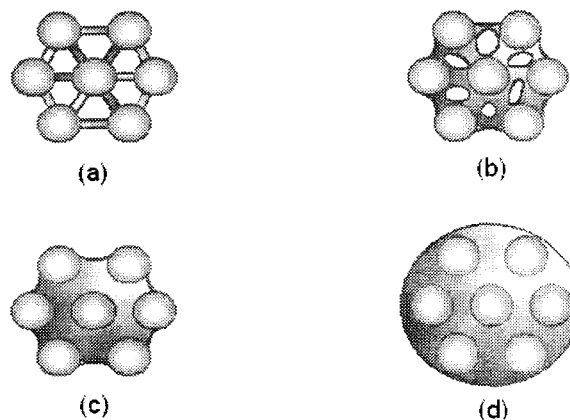


Figura 4. Estados do conteúdo líquido em um aglomerado durante a granulação por via úmida: (a) estado pendular, (b) estado funicular, (c) estado capilar, (d) estado de gota (Adaptado de AUGSBURGER e VUPPALA, 1997).

O mecanismo de formação de camadas, diferentemente, envolve a deposição de sucessivas camadas de componentes da formulação, aplicado na forma de solução, suspensão ou de pó seco, sobre os núcleos das partículas, as quais podem ser cristais ou grânulos do mesmo material ou núcleos iniciais inertes. Neste mecanismo de formação de camadas, o componente ativo encontra-se dissolvido ou em suspensão no líquido aspergido. Conforme o solvente evapora, em função da corrente de ar quente, as substâncias dissolvidas vão depositando-se na forma sólida. Em estágio de evaporação posterior, estes sólidos que foram inicialmente dispersos na solução aglutinante, arranjam-se sobre o núcleo inicial, sendo mantidos unidos por forças capilares. Devido à mistura íntima que ocorre entre os componentes ativos e o aglutinante na dispersão, e, também, devido à contribuição do produto depositado sobre a aglutinação geral, a concentração do aglutinante requerida para a coesão é usualmente menor (PARIKH, 1991b).

O crescimento dos grânulos também é influenciado pela absorção de umidade pelas partículas fluidizadas. Esta absorção é governada pela umidade relativa do gás intersticial, devido à intensificação das forças interparticulares e pela redução da intensidade de mistura (SCHAAFSSMA *et al.*, 1999). A velocidade de crescimento depende, também, do tamanho relativo das partículas individuais envolvidas. O mecanismo de coalescência e de nucleação envolve colisões de partículas de tamanhos similares que serão unidas em uma alta taxa de crescimento enquanto que o mecanismo de formação de camadas irá incorporar as partículas finas em grandes

grânulos, já que ambos os mecanismos atuam juntos no processo (TARDOS *et al.*, 1997).

Segundo SCHAAFSMA e col. (1999) existem duas zonas ou regiões diferentes no granulador de leito fluidizado, onde diferentes estágios no processo de granulação ocorrem; quando a aspersão é do tipo *top spray* (aspersor localizado na parte superior da câmara). A primeira região encontra-se na superfície superior do leito, chamada de “zona de umidificação” ou de aspersão, onde a concentração do líquido é mais alta e o pó é molhado pelas gotas do aglutinante líquido. A segunda região é a “zona de mistura massiva”, onde ocorre a mistura dos aglomerados e das partículas primárias no leito, na qual a concentração do líquido é baixa e os grânulos são secos. Na zona de umidificação, o grânulo pode ser originado por uma gota somente ou por inúmeras gotas, dependendo da distribuição do tamanho destas e do tempo de residência do grânulo na superfície superior do leito. A distribuição do tamanho das gotas, a densidade do leito de aspersão e a velocidade de aspersão determinam, junto com a taxa de renovação da superfície, o crescimento do grânulo. Na situação mais desfavorável, a superfície de aspersão será “supermolhada”, resultando na formação de grânulos muito grandes e ocorrendo com isso, a desfluidização do leito.

Considerando a mistura massiva, um grânulo úmido segregar-se-á do leito após estar seco e pode reaparecer na superfície do leito após um determinado período de tempo (tempo de rotação ou renovação). Um grânulo pode ser seco ou permanecer parcialmente umidificado quando aparecer na superfície de aspersão, dependendo da razão entre o tempo de rotação e o tempo de secagem. Se o grânulo estiver seco quando reaparecer na superfície de aspersão, ele “puxará” o líquido aglutinante para dentro de seus poros quando for reumidificado. Esta recarga de líquido é um processo muito rápido se a superfície da partícula for muito molhável. Caso o grânulo ainda esteja úmido quando reaparecer na superfície do leito, menos líquido será puxado para seu interior, resultando em mais líquido disponível na superfície para próxima granulação (SCHAAFSMA *et al.*, 1999).

A maioria dos produtos granulados, obtidos através de equipamento de leito fluidizado, requer uma umidificação menor das partículas do que, por exemplo, na granulação em misturadores-granuladores de alto cisalhamento e em torres de secagem por *spray drying*, o que expõem o produto a menores situações de risco (HEMATI *et al.*, 2003).

A suspensão e a movimentação das partículas, realizada pela corrente de ar, maximiza a exposição da superfície das partículas ao ar ou gás, produzindo, com isso, uma evaporação mais eficiente do solvente. Além disso, a área superficial das partículas fluidizadas é alta, o que promove maior transferência de calor e reduz o tempo de processo (PARIKH, 1991a).

O controle do processo de granulação em leito fluidizado é difícil. A umidificação, a secagem e a mistura das partículas ocorrem simultaneamente. Desta forma muitos fatores podem afetar o processo. Estes podem envolver as variáveis de processo, variáveis do equipamento e variáveis dos materiais de entrada (tabela 1). Além disso, as diferentes variáveis afetam umas as outras e é por essa razão que existe a dificuldade de se controlar, independentemente, cada uma delas sem afetar as outras (PARIKH *et al.*, 1997; SCHAAFSMA *et al.*, 1999; PLANINSEK *et al.*, 2000).

Tabela 1. Parâmetros que influenciam na granulação em leito fluidizado.

Pontos de controle	Variáveis
de processo	Temperatura do ar de entrada Temperatura do ar de saída Umidade do ar de entrada Volume e velocidade do ar de entrada Velocidade de aspersão do líquido Volume e pressão do ar de aspersão Temperatura do produto Frequência de limpeza dos filtros
do equipamento	Tamanho da câmara de expansão Posição do aspersor Número de cabeças de aspersão Porosidade do filtro Capacidade do bojo ou contêiner
dos materiais de entrada	Distribuição do tamanho de partículas Propriedades físico-químicas Concentração da solução aglutinante

Estes parâmetros são interdependentes e devem ser ajustados para a obtenção do produto desejado. A temperatura do ar na entrada do sistema é determinada pela escolha do veículo do aglutinante – aquoso ou orgânico – e pela termossensibilidade do produto a ser aglomerado.

Geralmente, veículos aquosos requerem o uso de temperaturas entre 60 a 100 °C. Por outro lado, veículos orgânicos permitem o uso de temperaturas de 50 °C até temperaturas abaixo de 25 °C. Altas temperaturas produzem rápida evaporação do solvente e por consequência, resultam na obtenção de grânulos menores e mais friáveis. Da mesma forma, baixas temperaturas resultam em grânulos maiores e mais densos (PARIKH *et al.*, 1997).

SCHAAFSMA e col. (1999) verificaram que em temperaturas mais baixas, como 40 °C, os grânulos crescem até seu tamanho final mais rapidamente do que em 60 °C. O tamanho médio final dos grânulos, no ponto onde há o colapso do leito, é aproximadamente o mesmo para as duas temperaturas do ar de entrada. Isto pode ser devido ao fato de que a velocidade de secagem, em altas temperaturas de entrada de ar, é aumentada uma vez que a velocidade de mistura permanece inalterada. Sendo a fração de grânulos úmidos pequena, a chance de reumidificação de uma partícula é reduzida, e pouco provável que afete o crescimento dos grânulos. Outra explicação pode ser que, em altas temperaturas, as gotas do líquido aglutinante sequecem mais rapidamente no seu trajeto do aspersor até a superfície do leito, reduzindo a quantidade de líquido que efetivamente umidifica o leito. Além disso, o crescimento primário pode ser reduzido devido à secagem excessivamente rápida dos grânulos. Assim uma grande quantidade de líquido aglutinante evapora antes de unir outras partículas.

A influência da umidade relativa sobre a velocidade de fluidização mínima depende de fatores como tamanho da partícula, rugosidade da superfície e das propriedades do material. Um aumento excessivo na velocidade mínima de fluidização pode resultar na diminuição da taxa de mistura das partículas. Em função destes fatores, eventualmente, o material no leito pode tornar-se tão coesivo que a fluidização torna-se impossível, resultando na formação de canais e no colapso do leito fluidizado. A desfluidização depende da velocidade do gás, de modo que o aumento de sua velocidade pode ser utilizado para sobrepujar as forças coesivas interparticulares (SCHAAFSMA *et al.*, 1999).

O processo de secagem, enquanto uma solução é aspergida, é uma operação unitária crítica. A temperatura, a umidade e o volume de ar no sistema determinam a capacidade de secagem. Se a temperatura do ar de entrada for muito alta, a solução aglutinante tenderá a secar antes de, efetivamente, formar as pontes entre as partículas primárias. Se, por outro lado, esta for muito baixa,

gerando, como consequência, um elevado nível de umidificação do leito, tornará incontrolável o crescimento das partículas. Além disso, a umidificação excessiva poderá resultar, também, num movimento inaceitável do leito resultando na desfluidização do sistema (PARIKH *et al.*, 1997).

Em processo típico de secagem, as partículas suspensas pela corrente de ar são mantidas relativamente frias pela evaporação do solvente, permitindo o uso de temperatura do ar de entrada maior do que a temperatura de degradação de alguns produtos (PARIKH, 1991a). Esta característica é uma das vantagens de utilização desta técnica a produtos de origem vegetal contendo componentes instáveis frente a altas temperaturas, como por exemplo, flavonóides.

REVESTIMENTO PELICULAR EM LEITO FLUIDIZADO

Revestimentos peliculares são utilizados, dentre suas inúmeras funções, para proteção dos núcleos frente a condições ambientais desfavoráveis como umidade excessiva e incidência de luz solar; para mascarar características organolépticas desagradáveis, modificar ou produzir coloração homogênea, aumentar a estabilidade mecânica (BAUER *et al.*, 1998; HOGAN, 2005) ou proteção frente a condições fisiológicas desfavoráveis de pH ou ação de enzimas do trato gastrointestinal. Adicionalmente, evitam efeitos indesejados de determinados constituintes ativos sobre o sistema fisiológico, tais como impacto gástrico, ou, ainda, possibilitam o mascaramento de características sensoriais, tais como sabor, odor ou cor. Apresenta influência sobre características tecnológicas como aumento da estabilidade mecânica durante a manufatura, acondicionamento e transporte. O revestimento, também, permite a modulação do perfil de liberação e o direcionamento da mesma quanto ao local de absorção e permite, também, otimizar a estabilidade de preparações, tendo em vista que alguns polímeros formam barreiras eficientes contra a permeabilidade de vapores de água ou de outros gases do ambiente (DÍAZ *et al.*, 1996; BAUER *et al.*, 1998; JEKÖ *et al.*, 1999; HOGAN, 2005).

O revestimento de formas farmacêuticas sólidas é descrito como a aplicação de materiais de revestimento no exterior de núcleos, como por exemplo, partículas, granulados, comprimidos e cápsulas, com a intenção de lhes conferir benefícios e propriedades diferenciadas das formas não revestidas. O revestimento pelicular pode ser explicado, também, como sendo a adição de uma película de composição homogênea, de

baixa espessura, formada por agentes filmógenos poliméricos sintéticos sobre formas farmacêuticas sólidas (TORRADO e AUGSBURGER, 1994; BAUER *et al.*, 1998; PEARNOCHOB e BODMEIER, 2003; HOGAN, 2005). As tecnologias de revestimento de formas farmacêuticas sólidas orais são, geralmente, baseadas no uso de materiais poliméricos, em soluções ou dispersões em veículos aquosos ou orgânicos. O uso de solventes orgânicos é associado com desvantagens toxicológicas, ambientais e de segurança, o que também impacta sobre os custos de produção (CEREA *et al.*, 2004).

Em torres de leito fluidizado, da mesma forma que no processo de granulação, os núcleos, (que podem ser pós, granulados ou comprimidos) a serem revestidos são mantidos em movimento, por uma corrente de ar aquecido, com o objetivo de atingir um estado fluido. Os núcleos não permanecem mais em contato permanente, mas tocam-se apenas por alguns breves instantes.

Os núcleos suspensos pela corrente de ar em ascensão recebem um jato de dispersão contendo o polímero de revestimento, resultando na formação pelicular em sua superfície. A principal vantagem consiste no fato de que, o revestimento e a secagem são realizados em modo contínuo, num único equipamento. O ar quente de fluidização, com uma velocidade maior do que a velocidade mínima de fluidização, é utilizado para secagem das partículas. As partículas movem-se de forma aleatória (randômica) entre zonas de umidificação e de secagem no leito, com trocas simultâneas de material e energia (PANDA *et al.*, 2001).

Da mesma forma que para a granulação, os parâmetros do processo apresentam crucial importância no revestimento. O entendimento e o controle, destas variáveis, devem ser estabelecidos para que se obtenha um revestimento com as características objetivadas. De acordo com LARSEN e col. (2003), o controle do processo de revestimento vem sendo baseado em pontos chave das variáveis críticas de processo, combinados com a experiência prática do operador. Tais variáveis incluem a taxa de aspersão, o fluxo de ar do processo, o fluxo de ar de aspersão, a temperatura e umidade do ar de entrada.

A síntese dos principais fatores que influenciam o processo de revestimento e o produto obtido em leito fluidizado é apresentada na tabela 2.

Tabela 2. Fatores que influenciam o processo de revestimento em leito fluidizado (LINK e SCHLÜNDER, 1997).

líquido	Tensão superficial Características de molhabilidade Viscosidade
núcleos	Tamanho da partícula Porosidade Solubilidade Características de penetração
processo	Características de aspersão Temperatura do gás Taxa de alimentação do gás e do líquido
equipamento	Posição do aspersor Volume do leito Características de fluidização

Durante o revestimento em leito fluidizado o líquido utilizado para formação do filme é aspergido sobre o leito de núcleos criando uma superfície úmida sobre estes. A taxa de evaporação desta superfície úmida para o ar que circula ao redor deste núcleo é determinada pela diferença entre a pressão de vapor da água na superfície líquida e da pressão de vapor da água no ar circundante (LARSEN *et al.*, 2003).

O líquido de revestimento (solução, suspensão ou emulsão), normalmente, contém um polímero, em meio líquido apropriado, junto com outros adjuvantes, como pigmentos e plastificantes. Esse líquido é aspergido sobre o leito do produto a revestir. As condições de operação permitem a remoção do solvente, de modo a deixar um depósito polimérico de espessura fina ao redor dos núcleos (HOGAN, 2005).

Durante a aspersão do líquido de revestimento, as partículas do polímero são depositadas sobre a superfície dos núcleos sólidos. As partículas entram em contato direto uma com as outras de forma a produzir uma disposição de empacotamento denso devida à evaporação do solvente e à tensão interfacial entre o líquido e o polímero. Com isso, forças capilares guiam as partículas à coalescência, unindo-as. Frequentemente, a adição de um plastificante é necessária para reduzir a temperatura mínima de formação do filme (TMF), aumentando a mobilidade das partículas poliméricas e facilitando a sua coalescência (ECKERSLEY e RUDIN, 1990).

O mecanismo de revestimento pelicular (figura 5) consiste na evaporação rápida do

solvente durante a aspersão do líquido de revestimento com subsequente incremento da concentração do polímero na superfície dos núcleos, e posterior coalescência e formação do filme de revestimento.

A cinética de revestimento está diretamente relacionada com a eficiência do processo e define o tempo para que a espessura desejada da película seja alcançada, a qual determinará as características do produto final (DE SOUZA, 2004).

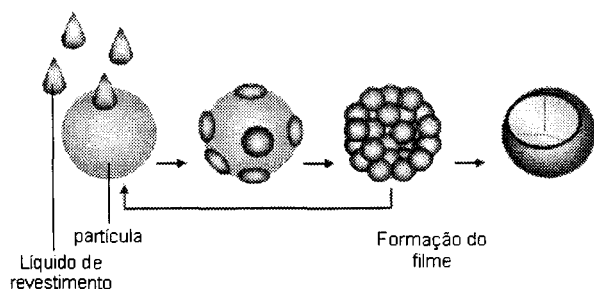


Figura 5. Mecanismo de formação do filme de revestimento (Adaptado de GLATT, 2006).

A adequabilidade dos núcleos ao processo de revestimento, em leito fluidizado, depende de determinadas características, tais como dureza, forma, superfície, tamanho, sensibilidade ao calor e capacidade de interação com o produto de revestimento. De forma geral, os núcleos devem apresentar resistência à abrasão - determinada pelos impactos e choques durante a fluidização - superfície lisa, mas com propriedades de molhabilidade adequadas e favoráveis à aderência do polímero de revestimento; e estabilidade ao calor, uma vez que o aquecimento, para a evaporação do solvente, pode representar a degradação de componentes termolábeis presentes (BAUER *et al.*, 1998).

As torres de leito fluidizado utilizadas para o processo de revestimento são as mesmas utilizadas para a granulação. Entretanto, existe um modelo de leito fluidizado específico para o revestimento pelicular, conhecido como leito fluidizado tipo Wurster (figura 6). Este tipo de equipamento apresenta uma coluna cilíndrica suspensa no interior da câmara de expansão do equipamento que apresenta a função de aumentar a eficiência da aspersão do líquido de revestimento sobre os núcleos a serem revestidos.

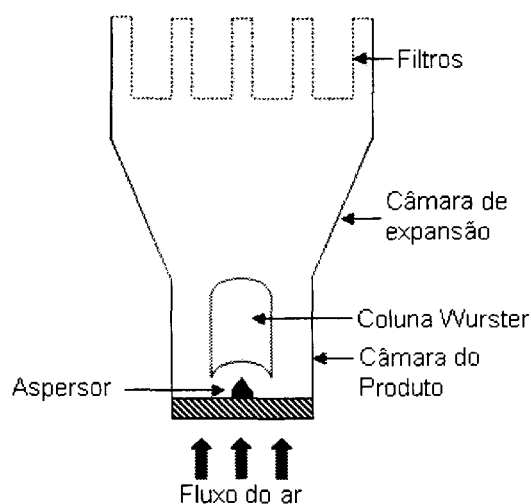


Figura 6. Equipamento de leito fluidizado tipo Wurster.

Os polímeros utilizados para o revestimento devem apresentar características adequadas para o processo como boa solubilidade em fluidos aquosos, para facilitar a dissolução das substâncias ativas a partir do produto final; apresentar, na concentração requerida, baixa viscosidade para permitir uma aspersão livre de problemas durante o processo, adequada permeabilidade e propriedades mecânicas ideais. O polímero de escolha para determinada formulação de revestimento deve possuir, também, uma elevada resistência ao impacto e à abrasão durante o manuseio do produto final (HOGAN, 2005).

Dentre os inúmeros agentes filmógenos de uso farmacêutico destacam-se os polimetacrilatos que apresentam como vantagens elevada estabilidade e características de solubilidade em meio ácido e alcalino de acordo com o tipo de substituinte (PETEREIT e WEISBROD, 1999; VOIGT, 2005). Os Eudragit® são resinas acrílicas que podem ser utilizadas como filmes de revestimento de acordo com a finalidade desejada.

Os Eudragit®, utilizados para o revestimento entérico, tipo L e S, são polímeros aniônicos derivados do ácido metacrílico apresentando o grupamento carboxila como grupo funcional, dissolvem-se em faixas de pH entre 5,5 a 7,0. Os Eudragit® utilizados para liberação prolongada, tipo RL, RS e NE, são de dois tipos, copolímeros de acrilato-metacrilato apresentando amônio quaternário como grupamento funcional (RL e RS), e copolímeros etilacrilato-metilmetacrilato com grupos ésteres neutros (NE); podem ser insolúveis e ou permeáveis e o perfil de liberação pode ser determinado pela proporção da mistura dos dois copolímeros, bem como da espessura ou da concentração do filme de revestimento (HOEPFNER *et al.*, 2002).

A figura 7 e a tabela 3 apresentam um resumo de alguns dos tipos de Eudragit® encontrados no mercado.

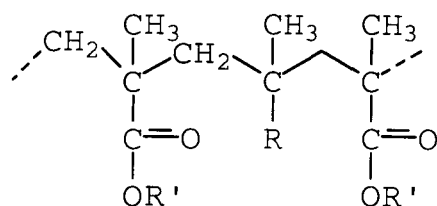


Figura 7. Fórmula estrutural do Eudragit® (R' = alquila e R = ver tabela 3).

O Eudragit® L 30 D-55 é um copolímero de ácido metacrílico e etilacrilato na proporção 1:1, disponível comercialmente como dispersão a 30 % em água, sendo indicado para conferir proteção ao meio gástrico. Apresenta uma temperatura mínima de formação de filme (TMF) de 27 °C, valor muito abaixo da temperatura de transição vítrea (T_g) de 110 °C. Evidentemente a água que está presente durante a formação do filme atua como um plastificante. Porém, para obter um filme livre de quebras, a adição de 10 a 20 % de um plastificante, em relação à quantidade de polímero, é necessária para garantir flexibilidade adequada ao revestimento. Com o objetivo de reduzir a adesão dos núcleos durante o processo de revestimento e, especialmente, quando estes núcleos são partículas pequenas, como granulados, um mínimo de 25 % (relativo ao polímero seco) de antiaderente, como por exemplo, talco, deve ser suspenso na dispersão de revestimento (BAUER *et al.*, 1998).

Tabela 3. Tipos de Eudragit® (VOIGT, 2005).

Denominação	R
E12,5 / E100	-CO-O-CH ₂ -CH ₂ -N(CH ₃) ₂
E30D	-CO-O-CH ₂ -CH ₂
L12,5 / L100	-COOH
L30D	-COOH
S12,5 / S90	-COOH
RL12,5 / RL100	-CO-CH ₂ -CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₃ Cl ⁻
RS12,5 / RS100	-CO-CH ₂ -CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₃ Cl ⁻

Outros agentes filmógenos empregados em revestimentos de formas farmacêuticas sólidas são comercializados sob a marca Opadry® (tabela 4).

O Opadry® II, assim como o Opadry® AMB, é constituído pelo álcool polivinílico (PVA) como polímero de revestimento. É um polímero sintético solúvel em água representado pela fórmula molecular (C₂H₄O)_n, cujo grau de polimerização

para materiais disponíveis no mercado é de 500 a 5000, equivalente à amplitude de massa molecular de 30.000 a 200.000 (KIBBE, 2000).

Tabela 4. Tipos de Opadry®.

Tipo	Polímero
Opadry®	hipromelose
Opadry® II	álcool polivinílico
Opadry® OY-A	acetofalato de polivinila
Opadry® AMB	álcool polivinílico

As características físicas do PVA são dependentes do método de preparação, a partir da hidrólise ou da hidrólise parcial do acetato de polivinila, sendo, então, classificado em dois grupos: parcialmente hidrolizados e totalmente hidrolizados.

Variando-se o comprimento do polímero inicial de acetato de vinila e o grau de hidrólise, sob condições alcalinas ou ácidas, ocorre a formação de produtos com diferentes pesos moleculares, solubilidade, flexibilidade, tenacidade e adesividade. O PVA é aprovado para o uso em inúmeras aplicações e formas farmacêuticas incluindo adesivos transdérmicos, preparação e géis para uso tópico e na formulação de comprimidos de liberação sustentada (DEMERLIS e SCHONEKER, 2003).

Cabe mencionar, também, que o polímero deve cumprir com os requisitos farmacopéicos e de órgãos regulatórios em vigor no âmbito mercadológico em questão.

REFERÊNCIAS

- AUGSBURGER, L. L. e VUPPALA, M. K. Theory of granulation. In: PARIKH, D. M. (Ed.) **The Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology**. New York: Marcel Dekker, 1997.
- BAUER, K. H.; LEHMANN, K.; OSTERWALD, H. P.; ROTHGANG, G. **Coated pharmaceutical dosage forms: fundamentals, manufacturing techniques, biopharmaceutical aspects, test methods and raw materials**. Stuttgart: Medpharm Scientific, 1998.
- CEREA, M.; ZHENG, W.; YOUNG, C. R.; MCGINITY, J. W. A novel powder coating process for attaining taste masking and moisture protective films applied to tablets. **International Journal of Pharmaceutics**. v. 279, p. 127-139, 2004.
- CRYER, S. A. e SCHERER, P. N. Observations and process parameter sensitivities in fluid-bed granulation. **American Institute of Chemical Engineers Journal**, v. 49, n. 11, p. 2802-2809, 2003.

- DE SOUZA, T. P. **Desenvolvimento tecnológico e otimização de formas farmacêuticas sólidas contendo alto teor de produto seco por aspersão de *Phyllanthus niruri* L. (Euphorbiaceae)**. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas) - Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, UFRGS, Porto Alegre, 2004.
- DE SOUZA, K. C. B.; PETROVICK, P. R.; BASSANI, V. L.; GONZÁLES ORTEGA, G. The adjuvants Aerosil 200 and Gelita-Sol-P influence on the technological characteristics of spray-dried powder from *passiflora edulis* var. *flavicarpa*. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 26, p. 331-336, 2000.
- DÍAZ, L. M.; SOUTO, C.; CONCEIRO, A.; DÓMEZ-AMOZA, J. L.; MARTÍNEZ-PACHECO, R. Evaluation of eudragit E as major excipient in tablet of dry plants extracts. **S.T.P. Pharma Sciences**, n. 6, v. 2, p. 105-109, 1996.
- ECKERSLEY, S. T. e RUDIN, A. Mechanism of film formation from polymer latexes. **Journal of Coatings Technology**, v. 62, n. 780, p. 89-100, 1990.
- GLATT. **Innovative technologies for granules and pellets**. Disponível em <http://www.glatt.com/e/16_downloads/pdf/technol_ogien_e.pdf>. Acesso em 10.06.2006.
- HEMATI, M.; CHERIF, R.; SALEH, K.; PONT, V. Fluidized bed coating and granulation: influence of process-related variables and physicochemical properties on the growth kinetics. **Powder Technology**, n. 130, p. 18-34, 2003.
- HOEPFNER, E. M.; RENG, A.; SCHMIDT, P. C. (Ed.) **Fiedler Encyclopedia of Excipients for Pharmaceutical, Cosmetics and Related Areas**. 5th ed., Aulendorf: Cantor, 2002. 2 v.
- HOGAN, J. Revestimento de comprimidos e multiparticulados. In: AULTON, M. E. (Ed.). **Delineamento de Formas farmacêuticas**. 2 ed. Porto Alegre: Artmed, 2005.
- JEKÖ, Z. B.; MÁTE, M.; KRAUSZ, E.; BENE, M. Development and scale up of new film coated tablet containing dry herbal extract. **Pharmazie**, v. 54, n. 2, p. 148-150, 1999.
- KIBBE, A. H. (Ed.). **Handbook of Pharmaceutical Excipients**. 3rd ed. Washington: American Pharmaceutical Association, 2000.
- LARSEN, C. C.; SONNERGAARD, J. M.; BERTELSEN, P.; HOLM, P. A new process control strategy for aqueous film coating of pellets in fluidized bed. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, n. 20, p. 273-283, 2003.
- LINK, K. C. e SCHLÜNDER, E. U. Fluidized bed spray granulation: Investigation of the coating process on a single sphere. **Chemical Engineering and Processing**, v. 36, p. 443-457, 1997.
- NEUMERKEL, O.; SAKR, A.; SÜS, W. Studies of the production and testing of fluidized-bed rotor granules with modified release. **Pharmazie**, v. 54, s. n., p. 837-839, 1999.
- PANDA, R. C.; ZANK, J.; MARTIN, H. Modeling the droplet deposition behavior on a single particle in fluidized bed spray granulation process. **Powder Technology**, n. 115, p. 51-57, 2001.
- PARIKH, D. M. Airflow in batch fluid-bed processing. **Pharmaceutical Technology**, n. 15, v. 3, p. 100-110, 1991a.
- PARIKH, D. M. Layering in rotary fluid bed: a unique process for the production of spherical pellets for controlled release. In: **INTERPHEX - USA**, 1991, New York. New York: Jacob Javits Convention Center, 1991b.
- 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.
- PEARNOCHOB, N. e BODMEIER, R. Dry polymer powder coating and comparison with conventional liquid-based coating for Eudragit RS, ethylcellulose and shellac. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 56, p. 363-369, 2003.
- PETEREIT, H. U. e WEISBROD, W. Formulation and process considerations affecting the stability of solid dosage forms formulated with methacrylate copolymers. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 47, p. 15-25, 1999.
- PETROVICK, P. R. **Tecnologia Farmacêutica I: Polígrafo de Acompanhamento**. Ed. 2006. Porto Alegre: Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2006.
- 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.
- SCHAAFSMA, 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.

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

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

TARDOS, G. I.; KHAN, M. I.; MORT, P. R. Critical parameters and limiting conditions in binder granulation of fine powders. **Powder Technology**, v. 94, p. 245-258, 1997.

TORRADO, J. J. e AUGSBURGER, L. L. Effect of different excipients on the tableting of coated

particles. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 106, p. 149-155, 1994.

VOIGT, R. **Pharmazeutische Technologie**. 10. überarb. und erweit. Aufl., Stuttgart: Deutscher Apotheker, 2005.

AGRADECIMENTOS:

Ao CNPq pelo financiamento e bolsa de estudos (primeiro autor) concedidos.

Endereço para correspondência:

Prof.^a Dr. Valquiria Linck Bassani
Faculdade de Farmácia da UFRGS
Av. Ipiranga, 2752
90610-000 – Porto Alegre RS/Brasil
e-mail: valqui@farmacia.ufrgs.br

Recebido em 20.10.2006

Aceito em 28.12.2006