

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Curso de Graduação em Farmácia-Bioquímica

**PERFIL REOLÓGICO EM *MIXER TORQUE RHEOMETER* DE MISTURAS
CONTENDO FURAZOLIDONA E DIFERENTES AGLUTINANTES PARA
FORMULAÇÃO DE GRÂNULOS E COMPRIMIDOS**

Bruna Rodrigues Belem

Trabalho de Conclusão do Curso de
Farmácia-Bioquímica da Faculdade de
Ciências Farmacêuticas da
Universidade de São Paulo.

Orientador:

Prof. Dr. Humberto Gomes Ferraz

São Paulo

2018

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Humberto Gomes Ferraz, que me aceitou como integrante de sua equipe no laboratório DEINFAR, permitindo que eu crescesse tanto profissionalmente, quanto pessoalmente. Muito obrigada!

Aos meus pais, Sérgio e Ivone, que sempre me apoiaram, muitas vezes deixando de lado os próprios sonhos para sonhar os meus. Tudo o que eu tenho, tudo o que eu sou, tudo o que conquistei até hoje é graças a vocês. Muito obrigada!

À minha família, principalmente aos meus irmãos Fabiana e Rafael e ao meu sobrinho Miguel, que sempre estiveram ao meu lado me oferecendo momentos de descontração e boas risadas mesmo quando o estresse falava mais alto.

À equipe do DEINFAR – FCF/USP pelas oportunidades de aprendizado, pelos momentos e risadas compartilhadas, pela parceria, pela troca de experiências, pela ajuda essencial para a conclusão desse trabalho e por terem me recebido tão bem desde o meu primeiro dia no laboratório.

Às minhas amoras, Naomi e Marina, que desde 2008 tornam as adversidades da vida mais doce, caminhando lado a lado mesmo quando escolhemos rumos diferentes.

Às duas outras integrantes da tríade catalítica, Débora e Rafaela, que me ajudam a encontrar o equilíbrio perfeito entre reatividade e acidez para catalisar as reações que a vida nos proporciona.

Às amigas e rivais, Ana, Flávia, Julia, Karoliny, Renata e Pedro, que se mantiveram unidas apesar das mudanças, sempre visando alcançar o título de “the champions”. Mesmo sendo o pior grupo da história, é o melhor que eu poderia ter.

SUMÁRIO

	Pág.
Lista de Abreviaturas	1
RESUMO	2
1. INTRODUÇÃO	4
2. OBJETIVOS	7
3. MATERIAIS E MÉTODOS	7
3.1 Materiais	7
3.1.1 Fármaco	7
3.1.2 Excipientes	7
3.2 Métodos	7
3.2.1 Avaliação do perfil reológico	7
3.2.2 Produção do granulado	9
3.2.3 Caracterização do granulado	10
3.2.3.1 Propriedades de fluxo	10
3.2.3.2 Densidade verdadeira	10
3.2.3.3 Distribuição granulométrica	11
3.2.3.4 Friabilidade	11
3.2.3.5 Microscopia	11
3.2.4 Produção dos comprimidos	11
3.2.5 Caracterização dos comprimidos	13
3.2.5.1 Peso médio	13
3.2.5.2 Dureza	13
3.2.5.3 Friabilidade	13
3.2.5.4 Tempo de desintegração	13
3.2.5.5 Perfil de dissolução	13
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	14
5. CONCLUSÃO	32
7. BIBLIOGRAFIA	33

LISTA DE ABREVIATURAS

MTR	Mixer Torque Rheometer
L/S	Razão Líquido/Sólido
L/S _{máx}	Razão Líquido/Sólido máxima
T _{máx}	Torque máximo
FZD	Furazolidona
MCC 101	Celulose microcristalina 101
PVP K30	Polivinilpirrolidona K30
LSS	Lauril sulfato de sódio
MCC 102	Celulose microcristalina 102
IC	Índice de Carr
PH	Proporção de Hausner
DP	Desvio Padrão
QD	Quantidade de fármaco dissolvida

RESUMO

BELEM, B.R. **PERFIL REOLÓGICO EM *MIXER TORQUE RHEOMETER* DE MISTURAS CONTENDO FURAZOLIDONA E DIFERENTES AGLUTINANTES PARA A FORMULAÇÃO DE GRÂNULOS E COMPRIMIDOS**. 2018. no. 729-18. Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia-Bioquímica – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2018.

O objetivo do presente trabalho é avaliar a habilidade do *Mixer Torque Rheometer* em prever condições de granulação via úmida e a melhor relação fármaco, aglutinante e diluente por meio do estudo do perfil reológico de misturas contendo furazolidona. O equipamento fornece a razão líquido-sólido ideal para que se atinja o grau máximo de aglutinação entre as partículas, definido como estágio capilar ou ponto final da granulação. Através de um delineamento experimental fatorial fracionado, observa-se que a presença de celulose microcristalina 101 e de alginato na formulação levam ao aumento do valor de torque, enquanto que a presença de lauril sulfato de sódio, à diminuição. Nesse sentido, a formulação com celulose microcristalina 101 e alginato de sódio e sem lauril sulfato de sódio foi escolhida. Em seguida, testou-se diferentes concentrações do aglutinante e, por meio do *Mixer Torque Rheometer*, foi possível observar que existe uma tendência de aumento do valor do torque com o aumento da concentração do aglutinante, o que pode ser explicado pela capacidade do alginato em formar géis resistentes, levando a um maior grau de aglutinação entre as partículas. Granulados de furazolidona contendo 1%, 2% e 3% de alginato de sódio foram produzidos e caracterizados, evidenciando que a maior concentração de aglutinante leva a obtenção de granulados com fluxo bom, menos friáveis e de morfologia mais regular. Os granulados foram produzidos seguindo a razão líquido-sólido indicada pelo equipamento e, por possuírem características adequadas, resultaram em comprimidos de boa qualidade quanto ao peso médio, dureza, friabilidade e desintegração, segundo as especificações da Farmacopeia Brasileira. Dessa forma, foi possível concluir que o *Mixer Torque Rheometer* é uma excelente ferramenta a ser explorada durante o desenvolvimento de formas

farmacêuticas sólidas por granulação via úmida, pois os estudos prévios realizados neste equipamento permitiram a produção de formulações otimizadas.

Palavras-chave: Mixer Torque Rheometer, granulação, furazolidona

1. INTRODUÇÃO

Durante o desenvolvimento de novas formulações, o profissional farmacêutico depara-se com problemas relacionados às características físico-químicas dos fármacos, impactando diretamente na qualidade de seus produtos. No caso de formas farmacêuticas sólidas, as matérias-primas disponíveis para a sua produção apresentam-se, majoritariamente, na forma de pós que podem apresentar baixa densidade, problemas de escoamento e de compressibilidade. Dessa forma, o processo de granulação se faz necessário para a correção dessas características (COUTO; GONZÁLEZ ORTEGA; PETROVICK, 2000).

O processo de granulação consiste na adesão de pequenas partículas de pó, conferindo a elas maior tamanho, maior resistência e porosidade variada. As novas partículas obtidas possuem propriedades físicas diferentes do material original, permitindo a formulação de produtos mais complexos e comprimidos contendo altas concentrações de fármaco (SURESH et al., 2017; COUTO *et al.*, 2000).

A obtenção de grânulos pode ser feita por via seca ou por via úmida. A granulação via úmida consiste na adição de um agente aglutinante que promoverá a ligação e a adesão entre as partículas, formando pequenos aglomerados, que viabilizam a produção de formas farmacêuticas sólidas (ENNIS, 2016).

SAKR *et al.*, (2011) observou que a etapa de umectação da mistura pode influenciar na redistribuição das partículas, sendo imprescindível determinar o ponto final da granulação. Apesar de ser um método empírico cujos resultados são subjetivos à variação individual e à experiência do formulador, o teste “hand squeeze” ainda é muito utilizado para a determinação do ponto final da granulação por meio da consistência da massa úmida e muitas vezes requer grandes quantidades de matéria-prima.

A literatura mostra o desenvolvimento de técnicas baseadas na reologia dos pós para o desenvolvimento de grânulos. Uma dessas técnicas é o uso do *Mixer Torque Rheometer* (MTR) no processo de granulação úmida voltada à área farmacêutica. O funcionamento deste equipamento consiste na adição automatizada de um líquido aglutinante à uma pequena quantidade de amostra

que é misturada por duas pás. Conforme o líquido é incorporado ao pó a consistência do material aumenta, conferindo resistência à rotação das pás, o que gera um torque medido pelo equipamento (HANCOCK; YORK; ROWE; PARKER, 1994; SAKR et al., 2012).

A aglutinação das partículas pela adição de líquido ocorre de acordo com as etapas pendular, funicular, capilar e “droplet”, observadas na Figura 1. Os resultados fornecidos pelo MTR originam uma curva de intensidade do torque médio em função da razão líquido/sólido (L/S), que demonstra o mecanismo das variações reológicas durante o processo de umectação da amostra, descrito matematicamente por Hancock *et. al.* (1994). Este mecanismo configura o perfil reológico da mistura e sua relação com as etapas de aglutinação pode ser observado na Figura 2.

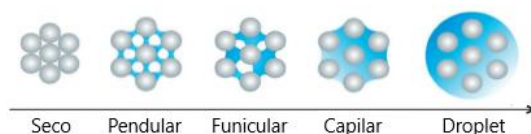


Figura 1: Etapas da granulação úmida. Adaptado de Yang, 2015.

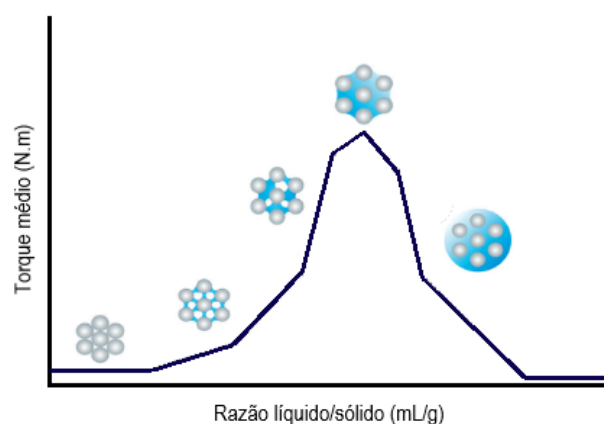


Figura 2: Perfil reológico - Curva de intensidade do torque médio em função da razão líquido/sólido utilizada. Adaptado de Yang, 2015.

A primeira etapa é denominada pendular e indica o início do processo. Nesta, a quantidade de aglutinante adicionada é pequena, levando a um aumento sutil no torque das pás. Em seguida, na etapa funicular, a quantidade de aglutinante é maior, implicando maior interação líquido-sólido e, conseqüentemente, maior resistência às pás (SAKR; ALANAZI; SAKR, 2012; KUHS *et al.*, 2016).

A constante adição de líquido à amostra implica a etapa capilar, na qual as pás encontram resistência máxima, pois as partículas do pó estão no estágio máximo de aglutinação. Esta etapa é representada pelo pico do gráfico, mostrando que a razão L/S obtida neste ponto é a ideal para a granulação úmida e, portanto, fica definido o ponto final do processo. A partir deste estágio, a adição de aglutinante causa dispersão das partículas, diminuindo a consistência do material e, conseqüentemente, diminuindo o torque, o que pode ser observado na etapa “droplet” da curva (SAKR; ALANAZI; SAKR, 2012; KUHS *et al.*, 2016).

Portanto, o estudo do mecanismo das variações reológicas durante o processo de umectação da amostra é uma excelente ferramenta para desenvolver o processo de granulação de fármacos e avaliar qualitativa e quantitativamente a relação fármaco, aglutinante e diluente.

A furazolidona (FZD) é um agente pertencente à família de compostos nitrofuranos, utilizada no tratamento de giardíase, de enterite e de disenteria causada por microrganismos, cuja eficácia terapêutica é alcançada com altas doses, sendo encontrada comercialmente na concentração de 200 miligramas (CARVALHO *et al.*, 2018; UPTODATE, 2018). Apresenta-se na forma de pó cristalino amarelo e é praticamente insolúvel em água (ANVISA, 2016). Possui também fluxo pobre e baixa compressibilidade. Dessa forma, o processo de granulação é uma importante estratégia para o otimizar a produção de comprimidos contendo esse fármaco.

2. OBJETIVO

O presente trabalho tem como objetivo avaliar a habilidade do *Mixer Torque Rheometer* em prever as condições de granulação via úmida e a melhor relação fármaco, aglutinante e diluente por meio do estudo do perfil reológico de misturas contendo furazolidona.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 Materiais

3.1.1 Fármaco

Furazolidona, fornecido pela empresa Shandong Fangxing.

3.1.2 Excipientes

Para a formulação dos granulados utilizou-se celulose microcristalina Microcel[®] MC-101 (Colorcon, Cotia, Brasil), alginato de sódio CR8223 (FMC, Estados Unidos), polivinilpirrolidona (PVP) K30 (BASF, Alemanha), crospovidona Polyplasdone[®] XL (ISP Pharmaceutical Technologies, New Jersey, Estados Unidos) e lauril sulfato de sódio (LSS) (Tedia[®], Ohio, Estados Unidos).

Para formulação dos comprimidos utilizou-se celulose microcristalina Microcel[®] MC-102 (Colorcon, Cotia, Brasil), estearato de magnésio (Meggle Pharma, Wasserburg, Alemanha), croscarmelose sódica Ac-Di-Sol[®] (FMC, Estados Unidos) e dióxido de silício coloidal Aerosil 200 (Henrifarma Produtos Químicos e Farmacêuticos Ltda., São Paulo, Brasil).

3.2 Métodos

3.2.1. Avaliação do perfil reológico

Os ensaios realizados no *Mixer Torque Rheometer* (MTR – 3, Caleva, Reino Unido) foram planejados segundo um delineamento experimental fatorial fracionado 2³ obtido pelo software Statistica[®] 13 (Dell Softwares, Estados Unidos), descrito na Tabela 1, gerando um conjunto de experimentos randomizados, a fim de evitar tendências na obtenção de resultados, observado na Tabela 2.

Tabela 1: Fatores e níveis empregados no delineamento experimental fatorial fracionado para a avaliação dos perfis reológicos de misturas de FZD com diferentes aglutinantes, na presença ou ausência de MCC 101, crospovidona e LSS.

Fatores	Níveis	
	-1	1
Microcel® MC-101	20%	0%
Aglutinante	Alginato 1%	PVP K30 1%
Crospovidona	2%	0%
Lauril sulfato de sódio	1%	0%

Tabela 2: Descrição dos experimentos obtidos pelo delineamento experimental fatorial fracionado 2³ para os estudos realizados no MTR.

Ensaio	Microcel® MC-101 (%)	Aglutinante	Crospovidona (%)	LSS (%)
Run 8	20	Alginato 1%	2	1
Run 2	20	PVP K30 1%	0	1
Run 6	20	PVP K30 1%	2	0
Run 1	0	PVP K30 1%	0	0
Run 3	0	Alginato 1%	0	1
Run 7	0	Alginato 1%	2	0
Run 4	20	Alginato 1%	0	0
Run 5	0	PVP K30 1%	2	1

O MTR conta com um software próprio (CalevaMTR®), responsável por controlar todas as condições experimentais, calcular o torque obtido pela força de rotação das pás e a razão L/S. Selecionou-se o método de adição múltipla, que consiste na adição de pequenos volumes de água diversas vezes, gerando a curva de intensidade do torque médio em função da quantidade de aglutinante adicionada.

Inicialmente, escolheu-se de maneira aleatória uma formulação presente no delineamento experimental para determinar o volume de água necessário para atingir a etapa “droplet”. Hariharan e Mehdizadeh (2002) observaram que a adição de grandes volumes de água durante o processo de granulação resultava em

grânulos mais friáveis, enquanto que adição de pequenos volumes levava à formação de grânulos mais resistentes. Nesse sentido, programou-se o software para realizar 30 adições de 1 mL de líquido. Observou-se que a etapa “droplet” foi alcançada com 12 mL de aglutinante, então o método foi reduzido para 15 adições de 1 mL de água.

Preparou-se quantidade suficiente de amostra para cobrir completamente as hélices do equipamento. Estabeleceu-se tempo de 60 segundos para a homogeneização da amostra e de 20 segundos para a leitura dos dados após cada etapa, além de uma velocidade de rotação das pás de 50 RPM. O processo contou com 17 etapas, sendo a primeira a medição do torque com o compartimento vazio, o qual é definido como branco. Na segunda etapa, adicionou-se a amostra ao compartimento e mediu-se o valor do torque do pó seco.

As etapas subsequentes consistiram na adição de 1 mL de água por vez através de uma seringa acoplada em uma bomba controlada pelo software. Ao fim do estudo com todas as formulações, escolheu-se a melhor com base no valor do torque máximo. Para complementação do estudo, a formulação escolhida foi analisada novamente no MTR e testada com diferentes concentrações de aglutinante, segundo a Tabela 3.

Tabela 3: Composição das formulações com diferentes concentrações do agente aglutinante alginato de sódio a serem testadas no MTR.

Ensaio	Microcel® MC-101 (%)	Alginato (%)
Run 4.1	20	1
Run 9	20	2
Run 10	20	3

3.2.2 Produção do granulado

Uma vez definida a formulação, os granulados foram produzidos em agitador planetário orbital (Arno, Brasil) utilizando-se a quantidade de água estipulada pelo MTR. Foram passados em malha 2,00mm (Bronzinox, São Paulo, Brasil) e então submetidos à secagem em estufa de esterilização universal Mod

219 (Fabbe-Primar, São Paulo, Brasil). Após o processo de secagem, o granulado foi calibrado em tamis malha 1,18mm (Bronzinox, São Paulo, Brasil).

3.2.3 Caracterização do granulado

3.2.3.1 Propriedades de fluxo

A avaliação das propriedades de fluxo do pó e do granulado foi realizada pelo cálculo do Índice de Carr e da Proporção de Hausner, segundo as fórmulas:

$$IC = \frac{\rho_c - \rho_a}{\rho_c} \times 100 \quad (1)$$

$$PH = \frac{\rho_c}{\rho_a} \quad (2)$$

Nas quais:

IC = índice de Carr

PH = proporção de Hausner

ρ_c = densidade compactada

ρ_a = densidade aparente

A densidade aparente foi calculada por meio da transferência de 15,28 gramas de granulado para uma proveta de 100 mL de maneira sutil e posterior verificação do volume aparente. A densidade compactada foi definida com auxílio do equipamento Tap Density (Ethik Technology, Brasil), no qual a amostra foi submetida a séries de 500, 750 e 1250 quedas.

3.2.3.2 Densidade verdadeira

Para este teste utilizou-se o equipamento Ultrapycnometer 1000 (Quantachrome Instruments®, Boynton Beach, Estados Unidos). Cerca de 3 gramas de amostra foram pesadas em balança analítica Marte AUW220D® (Shimadzu Corporation, Kyoto, Japão) e transferidas para o amostrador de volume nominal de 10,8 cm³. Cinco medições de volume foram obtidas após a purga do gás hélio (He), determinando-se o valor médio de densidade.

3.2.3.3 Distribuição granulométrica

O equipamento Sieve Shaker – EML 200 Digital Plus (Haver & Boecker, Westfalen, Alemanha) é composto por tamises de 1,25mm, 1,18mm, 1,12mm, 1,00mm, 0,90mm, 0,80mm, 0,71mm e coletor e foi utilizado para conduzir o ensaio de distribuição granulométrica. Aplicou-se uma amplitude de 0,4 mm em 6 minutos, com intervalo de 2 segundo entre as agitações.

3.2.3.4 Friabilidade

Avaliou-se a resistência do granulado de acordo com método descrito por Issa *et.al.* (2012), no qual 10 gramas de amostra foram submetidas à distribuição granulométrica nas mesmas condições do item 3.2.3.3 e posteriormente transferidas para o Friabilômetro Logan® FAB-2 (Logan Instruments Corp., Somerset, Estados Unidos) juntamente com 200 esferas de vidros de 4,3mm de diâmetro. Programou-se o equipamento para 25 RPM. A duração do ensaio foi de 8 minutos, totalizando 200 rotações. Em seguida, submeteu-se a amostra novamente à distribuição granulométrica. O resultado é avaliado pela comparação entre a porcentagem de retenção de massa em cada tamis antes e depois do teste de friabilidade.

3.2.3.5 Microscopia

A comparação entre a morfologia da FZD e do granulado foi feita em microscópio Motic SMZ-168® (Motic, Xiamen, China) por imagens obtidas através da câmera digital Moticam10, CMOS (Motic, Xiamen, China), com aumento de 3 vezes, utilizando o software Motic Images Plus 2.0 (MIP-2.0).

3.2.4 Produção de comprimidos

As formulações foram planejadas segundo delineamento experimental fatorial 3² obtido pelo software Statistica® 13 (Dell Softwares, Estados Unidos), descrito na Tabela 4, resultando nas formulações observadas na Tabela 5.

Tabela 4: Fatores e níveis empregados no delineamento experimental fatorial 3^2 para a produção dos comprimidos de FZD.

Fatores	Níveis		
	-1	0	1
Granulado	Run 4.1	Run 9	Run 10
Desintegrante	1%	2%	3%

Tabela 5: Descrição das formulações obtidas pelo delineamento experimental fatorial 3^2 para a produção de comprimidos de FZD.

Formulação	Granulado	Desintegrante (%)
2	Run 4.1	2
3	Run 4.1	3
5	Run 9	2
6	Run 9	3
1	Run 4.1	1
9	Run 10	3
8	Run 10	2
4	Run 10	1
7	Run 9	1

Para a produção dos comprimidos, utilizou-se quantidade de granulado suficiente para fornecer 200 mg de FZD, além dos excipientes celulose microcristalina Microcel[®] MC-102, estearato de magnésio, croscarmelose sódica Ac-Di-Sol[®] e dióxido de silício coloidal Aerosil 200. Todos os elementos foram pesados em balança semi-analítica ARD110 (Mettler Toledo, Ohio, Estados Unidos) e transferidos para um saco de polietileno para mistura. Com exceção do granulado, todos os materiais foram passados em malha 600 μm (Bertel, Caieiras, Brasil). Por fim, as nove formulações foram produzidas em máquina de comprimir LM08D (Lemaq, Diadema, Brasil) com punção de 12,0 mm.

3.2.5 Caracterização dos comprimidos

3.2.5.1 Peso médio

O peso médio foi determinado através da pesagem de dez comprimidos de cada formulação em balança analítica Shimadzu AUW 220D (Shimadzu Corporation, Kyoto, Japão).

3.2.5.2 Dureza

Para a determinação da dureza, foram utilizados dez comprimidos de cada formulação, os quais foram colocados individualmente no equipamento durômetro de bancada modelo 298 (Ethik Technology, Brasil), responsável por medir a força (kgf) necessária para partir o comprimido.

3.2.5.3 Friabilidade

Para a avaliação da resistência dos comprimidos, dez unidades de cada formulação foram pesadas e transferidas para o Friabilômetro Logan® FAB-2 (Logan Instruments Corp., Somerset, Estados Unidos). O equipamento foi programado para 25 RPM e o ensaio teve duração de 4 minutos, totalizando 100 rotações. Em seguida, os comprimidos foram novamente pesados e, então, calculou-se a porcentagem de perda de massa.

3.2.5.4 Tempo de desintegração

O teste de desintegração dos comprimidos foi realizado em equipamento desintegrador 301-1 (Ethik Technology, Brasil), utilizando 750 mL de água a 37°C como líquido de imersão. Quatro comprimidos de cada formulação foram submetidos ao ensaio e observou-se o tempo necessário para a desintegração total dos comprimidos através de um cronômetro acoplado ao equipamento.

3.2.5.5 Perfil de dissolução

Os ensaios de dissolução *in vitro* foram realizados em equipamento 708-DS 2L Dissolution Apparatus (Agilent Technologies Inc., Santa Clara, Estados Unidos), utilizando o aparato II da Farmacopeia Americana, a 100 RPM, e 2000

mL de água com 3% de LSS a 37°C como meio de dissolução. Alíquotas de 5 mL foram coletadas nos tempos 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 90 e 120 minutos, filtradas com filtro de cânula de 45µm, diluídas e avaliadas em espectrofotômetro Evolution 201 (Thermo Fisher Scientific, Massachusetts, Estados Unidos) a 367 nm.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Uma vez definido o volume de água necessário para que a amostra alcance a etapa “droplet” do mecanismo de umectação, prosseguiu-se com a avaliação dos perfis reológicos das misturas de furazolidona com diferentes aglutinantes, com e sem MCC 101, crospovidona e LSS. Os valores máximos de torque e de razão L/S obtidos para cada ensaio podem ser observados na Tabela 6, enquanto que a Figura 3 mostra os perfis reológicos das respectivas corridas.

Tabela 6: Valores máximos de torque e de razão L/S obtidos para as corridas Run 1 – Run 8, utilizando método de 15 adições de 1 mL de água.

Ensaio	L/S_{máx} (mL/g)	Torque_{máx} (Nm)
Run 1	0,395	0,139
Run 2	0,273	0,134
Run 3	0,458	0,079
Run 4	0,387	0,240
Run 5	0,256	0,055
Run 6	0,380	0,190
Run 7	0,519	0,157
Run 8	0,591	0,155

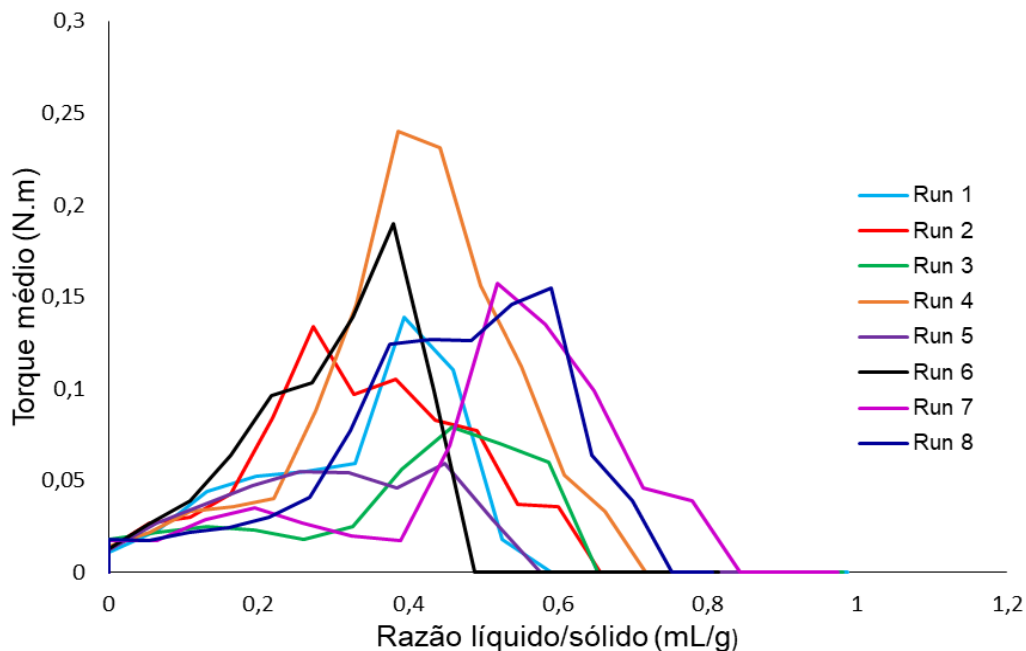


Figura 3: Perfis reológicos obtidos para as corridas Run 1 – Run 8, utilizando método de 15 adições de 1 mL de água.

De maneira geral, é possível notar que as corridas Run 2, Run 3, Run 5 e Run 8 apresentaram perfis reológicos com oscilação dos valores de torque, indicando uma irregularidade nas etapas de umectação. As quatro formulações citadas possuem LSS em sua composição, podendo indicar influência deste agente na granulação. Além disso, as formulações correspondentes à Run 3 e à Run 5 apresentaram os menores valores de torque máximo, corroborando a hipótese de que o LSS interfere no processo.

A análise do perfil reológico demonstra também uma possível influência da presença de MCC 101 no processo de granulação, pois as formulações que apresentaram maior valor de torque máximo possuem esse excipiente em sua composição. Os fatores anteriormente citados foram avaliados estatisticamente, comprovando a significância da presença de LSS e MCC 101, como observado Figura 4.

Para os fatores serem considerados significantes, os seus valores de p devem ser superior a 0,05, ultrapassando a linha vermelha do gráfico de Pareto. O valor positivo ao lado da barra do fator LSS indica que o nível mais alto foi

significativo para o valor de torque máximo do perfil reológico, de maneira que a ausência de LSS na formulação implica aumento do valor de torque.

No caso da MCC 101, o valor obtido é negativo, indicando influência do nível mais baixo do delineamento experimental. Dessa forma, a presença de MCC 101 na formulação implica aumento do valor de torque. Nota-se também que a utilização de alginato de sódio é significativa para o aumento do valor de torque máximo, dado que o nível mais baixo do fator aglutinante apresentou uma certa significância. Por fim, é possível observar que a presença ou ausência de desintegrante na formulação não influenciou os resultados obtidos.

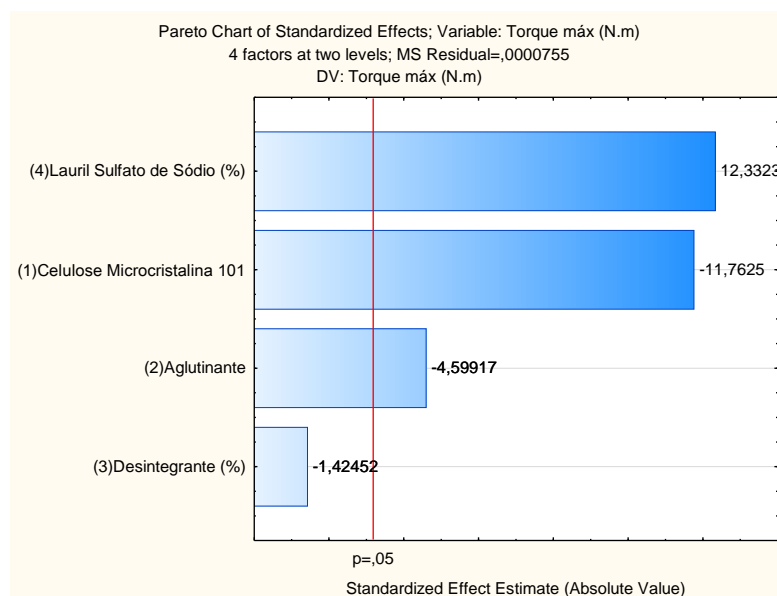


Figura 4: Gráfico de Pareto obtido pelo software Statistica® 13, demonstrando o efeito da presença ou da ausência de LSS, de MCC 101 e de desintegrante e do tipo de aglutinante sobre o torque máximo dos perfis reológicos obtidos para as formulações F1-F8.

KUHS *et al.*, 2016 descreveu que o torque está diretamente relacionado à consistência da amostra e, conseqüentemente, com o grau de aglutinação entre as partículas. Nesse sentido, pode ser considerado como o fator mais relevante para a escolha da formulação. Dentre os ensaios realizados, a Run 4 (MCC 101 20%, Alginato 1% e 79% de FZD) apresentou o maior valor de torque máximo

($T_{\text{máx}} = 0,240 \text{ N.m}$) e um perfil reológico mais regular, indicando que interação partícula-partícula na etapa capilar da granulação desta formulação é mais forte do que nas demais. Combinando este fato à análise estatística, escolheu-se a formulação correspondente à Run 4 para a continuidade do estudo.

Então, esta foi novamente preparada e analisada no MTR. A comparação entre o perfil reológico do primeiro ensaio com sua replicata pode ser observada na Figura 5. A razão $L/S_{\text{máx}}$ obtida para Run 4.1 manteve-se em $0,387 \text{ mL/g}$, o perfil reológico foi semelhante ao obtido anteriormente, porém o valor de torque máximo caiu para $0,199 \text{ N.m}$, como observado na Tabela 7. Essa variação no valor do torque pode estar relacionada à amostra, pois a presença de partículas de diferentes tamanhos, por exemplo, podem alterar o resultado. Apesar desta queda no valor do torque, a formulação Run 4 ainda é aquela que apresenta o maior valor de torque máximo.

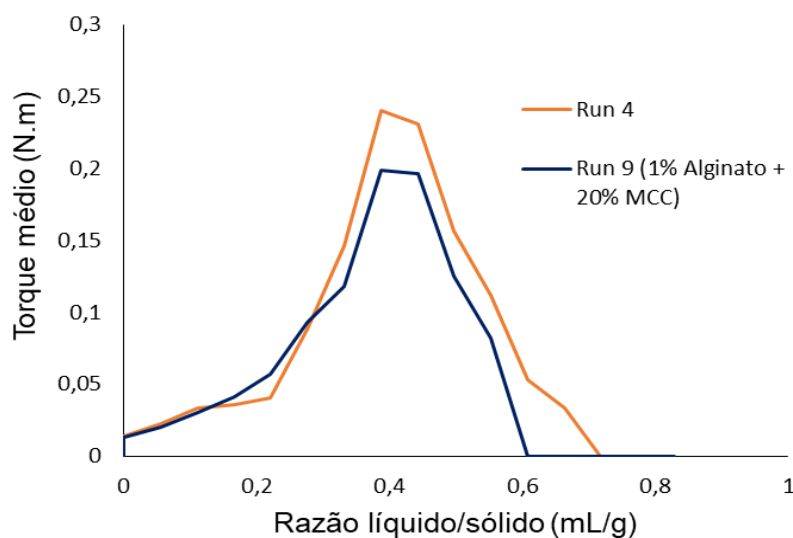


Figura 5: Perfis reológicos obtidos para as corridas Run 4 e sua replicata Run 4.1, utilizando método de 15 adições de 1 mL de água.

Posteriormente, utilizou-se a formulação correspondente à Run 4 como base para o teste com diferentes concentrações de aglutinante. Dessa forma, definiu-se como Run 9 a formulação composta por 20% de MCC 101, 2% de alginato de sódio e 78% de FZD e, como Run 10, a formulação de 20% de MCC

101, 3% de alginato de sódio e 77% de FZD. Os resultados obtidos para a avaliação da concentração de aglutinante estão contidos na Tabela 7, enquanto que seus respectivos perfis reológicos podem ser observados na Figura 6. É possível notar que há uma tendência de aumento do valor de torque máximo conforme a concentração de aglutinante aumenta. O alginato de sódio é um polímero aniônico capaz de formar géis resistentes quando em contato com a água. Nesse sentido, uma maior concentração deste aglutinante na amostra proporciona uma massa úmida de maior consistência, implicando maior torque (LEE; MOONEY, 2012).

Tabela 7: valores máximos de torque e razão líquido/sólido obtidos para as corridas Run 4.1, Run 9 e Run 10, utilizando método de 15 adições de 1 mL de água.

Ensaio	L/Smáx (mL/g)	Tmáx (Nm)
Run 4.1	0,387	0,199
Run 9	0,437	0,222
Run 10	0,435	0,282

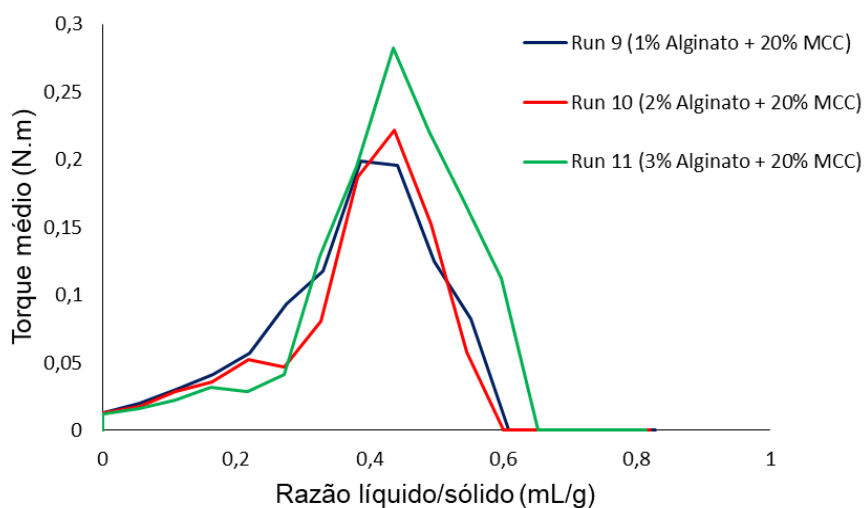


Figura 6: Perfis reológicos obtidos para as corridas Run 4.1, Run 9 e Run 10, utilizando método de 15 adições de 1 mL de água.

A fim de verificar a capacidade do MTR em predizer as condições ideais para a granulação úmida, levando a produção de um granulado resistente, com tamanho e propriedades de fluxo desejáveis, os granulados correspondentes à Run 4.1, Run 9 e Run 10 foram produzidos e caracterizados. Os valores de densidades aparente, compactada e verdadeira estão contidos na Tabela 8. A análise destes valores demonstra um aumento das densidades dos granulados em comparação com o fármaco em sua apresentação original de pó. Dentre os granulados, a formulação com apenas 1% de alginato apresentou menor densidade verdadeira e maior densidade aparente e compactada.

Tabela 8: valores de densidade aparente, densidade compactada e densidade verdadeira obtidos para FZD pó, granulado 4.1, granulado 4.2 e granulado 10.

	Densidade aparente (g/cm ³)	Densidade Compactada (g/cm ³)	Densidade Verdadeira (g/cm ³)
FZD	0,3056	0,5877	1,6575
Granulado 4.1	0,6044	0,7028	1,6216
Granulado 9	0,6008	0,6827	1,6832
Granulado 10	0,5836	0,6632	1,6553

O índice de Carr (IC) e a proporção de Hausner (PH) permitem avaliar as propriedades de fluxo de pós por meio de uma comparação entre a densidade aparente e a densidade compactada. Valores de IC de 11 a 15% indicam fluxo bom, enquanto que valores superiores a 32% indicam fluxo muito pobre; valores de PH de 1,12 a 1,18 indicam fluxo bom, enquanto que valores superiores a 1,50 indicam fluxo muito pobre (GARCIA; PEREIRA; DIAS, 2012).

O IC e a PH foram calculados por meio das fórmulas (1) e (2), respectivamente, e seus resultados podem ser observados na Tabela 9. Nota-se que a FZD apresenta fluxo muito pobre, tornando inviável a produção de comprimidos por compressão direta. Para o granulado 4.1, se obteve valores de IC e de PH um pouco maiores que os demais granulados, mas ainda assim todos apresentaram fluxo bom, viabilizando a produção de comprimidos.

Tabela 9: Valores de IC e PH calculados para a FZD e para os granulados correspondentes às Run 4.1, Run 9 e Run 10.

	IC (%)	PH
FZD	48	1,92
Granulado 4.1	14	1,16
Granulado 9	12	1,14
Granulado 10	12	1,14

A Figura 7 demonstra os gráficos de distribuição granulométrica para os três granulados produzidos. É possível notar que a maioria dos grânulos, para as três formulações, apresentam tamanho menor ou igual a 0,71 mm.

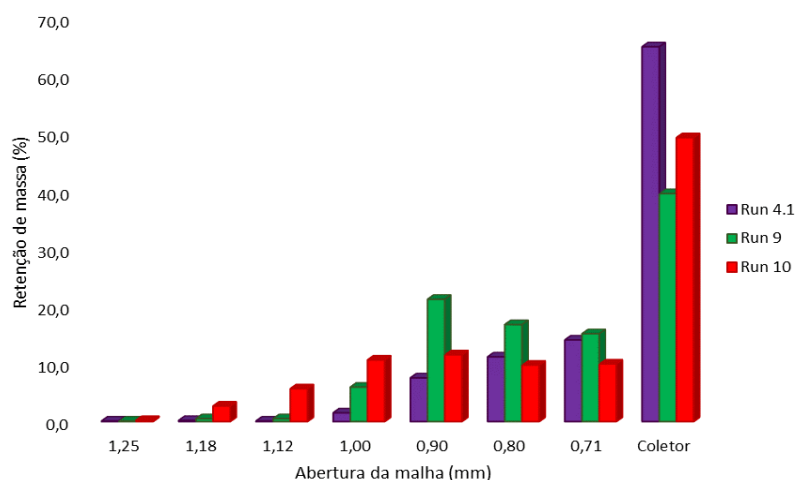


Figura 7: Distribuição granulométrica dos granulados correspondentes à Run 4.1, Run 9 e Run 10.

A resistência mecânica dos grânulos foi avaliada pelo teste de friabilidade e os resultados podem ser observados na Figura 8. Dentre os três granulados, aquele cuja a composição corresponde à Run 4.1 se apresentou menos resistente, dado que, após o teste de friabilidade, houve um maior deslocamento das partículas para o coletor, totalizando 91,1% de retenção de massa neste

recipiente. Esta formulação contém a menor concentração de aglutinante, o que pode ter levado a formação de ligações mais fracas entre as partículas, aumentando os espaços internos e diminuindo a resistência dos grânulos, condizendo com os resultados de densidade e do MTR, uma vez que a formulação 4.1 apresentou a menor densidade verdadeira e o menor valor de torque máximo (RAHMANIAN *et. al.*, 2011). Observa-se também que o granulado com 2% de alginato apresentou um deslocamento de massa para o coletor um pouco maior que o granulado com 3%, indicando uma menor resistência dessa formulação.

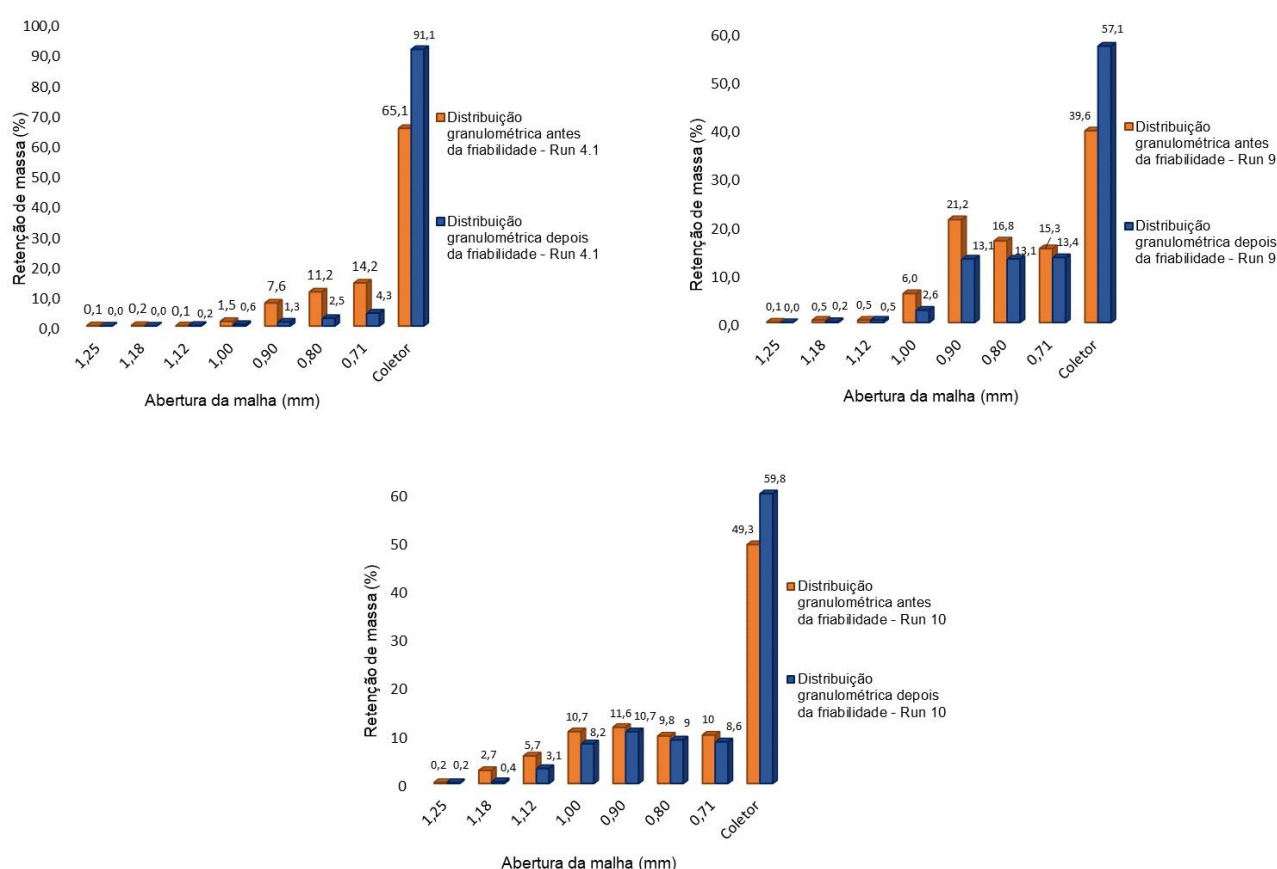


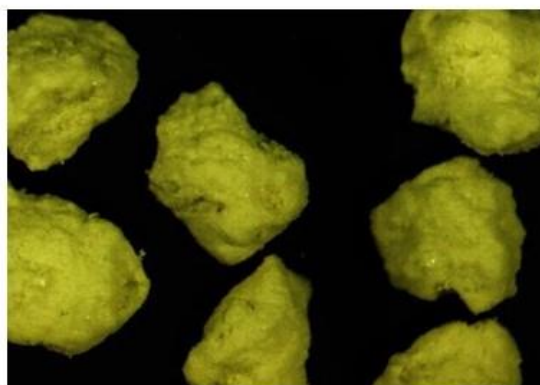
Figura 8: Gráficos de comparação de distribuição granulométrica antes e depois do teste de friabilidade para os granulados Run 4.1, Run 9 e Run 10.

As imagens obtidas por microscopia óptica da FZD e seus respectivos granulados podem ser observadas na Figura 9. Nela, fica evidente a alteração das propriedades físicas da matéria-prima original após o processo de granulação. É

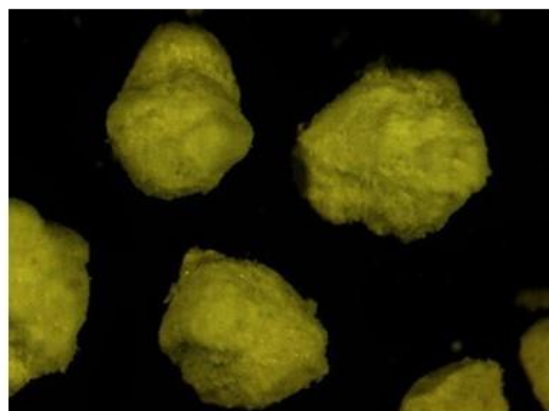
possível observar também que a morfologia dos granulados se tornou mais regular conforme a concentração de aglutinante empregada aumentou, corroborando os resultados obtidos no MTR, nos quais os valores do torque máximo se apresentaram maiores com o aumento da concentração de alginato de sódio, indicando um maior grau de aglutinação entre as partículas da formulação com 3% deste agente.



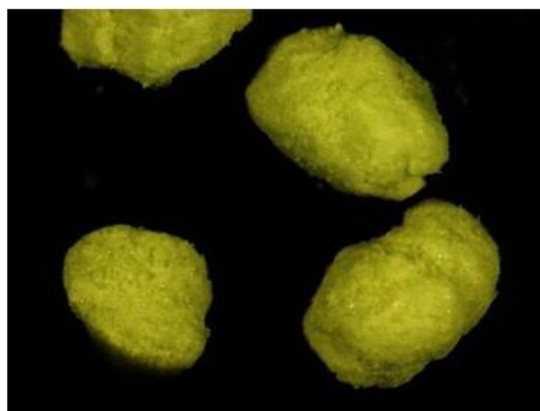
Furazolidona em pó.



Granulado de furazolidona com 1% de alginato de sódio.



Granulado de furazolidona com 2% de alginato de sódio.



Granulado de furazolidona com 3% de alginato de sódio.

Figura 9: Imagens obtidas por microscopia óptica da FZD e seus granulados com 1%, 2% e 3% de alginato, respectivamente, com aumento de 3 vezes.

Então, nove formulações de comprimidos contendo os diferentes granulados de FZD foram produzidas e caracterizadas. Os resultados obtidos estão contidos na Tabela 10. A Farmacopeia Brasileira estipula limites aceitáveis

nos testes de caracterização física para que as formas farmacêuticas sólidas sejam consideradas adequadas. Para o peso médio, é permitida uma variação de $\pm 5,0\%$ em comprimidos com 250mg ou mais. Dessa forma, para as formulações de FZD serem consideradas adequadas, o peso médio deve estar entre 475 mg e 525 mg. Quanto à dureza dos comprimidos, o mínimo aceitável é 3 kgf. Já para o teste de friabilidade, a formulação não pode apresentar perda de massa superior a 1,5% após o processo de abrasão. Por fim, no teste de desintegração, o limite de tempo estabelecido para a desintegração total dos comprimidos é de 30 minutos (1800 segundos) (ANVISA, 2008).

Assim, pode-se considerar que todas as formulações produzidas foram satisfatórias, uma vez que os resultados se encontram dentro das especificações.

Tabela 10: Resultados e seus respectivos erros obtidos para a caracterização física dos comprimidos de FZD, nos testes de peso médio, dureza, friabilidade e desintegração.

	Peso Médio (mg) + DP	Dureza (kgf) + DP	Friabilidade (%)	Desintegração (s) + DP
F1	489,2 \pm 6,6	10,25 \pm 1,73	0,32	280,25 \pm 44,92
F2	490,4 \pm 5,2	12,23 \pm 0,78	0,13	277,25 \pm 41,77
F3	492,4 \pm 2,3	10,92 \pm 1,87	0,26	200,50 \pm 17,54
F4	501,2 \pm 11,3	10,56 \pm 1,66	0,18	620 \pm 48,18
F5	500,7 \pm 8,5	9,65 \pm 2,35	0,03	56,75 \pm 4,57
F6	496,6 \pm 7,7	10,66 \pm 1,66	0,07	64,00 \pm 2,83
F7	496,6 \pm 4,1	8,05 \pm 1,41	0,08	54,75 \pm 6,29
F8	503,0 \pm 8,9	9,64 \pm 1,91	0,04	327,25 \pm 6,60
F9	501,0 \pm 9,1	11,70 \pm 2,05	0,06	258,75 \pm 12,07

Os resultados da caracterização física também foram submetidos à análise estatística, observada nas Figuras 10 e 11. A Figura 10 mostra a influência dos fatores granulado e concentração de desintegrante nos testes de caracterização

física através do gráfico de Pareto, enquanto que a Figura 11 mostra uma tendência da influência dos fatores por meio do gráfico de superfície de resposta.

As formulações contendo o granulado com 3% de aglutinante apresentaram peso médio maior que as formulações com granulado de 1% e 2% de alginato. Dessa forma, a concentração de aglutinante no granulado se mostrou um fator significativo para os resultados de peso médio, uma vez que, o valor de p é maior que 0,05. Pela Tabela 10 notamos que as formulações com o granulado de 1% de alginato (F1, F2 e F3) apresentaram os menores pesos médios. Apesar do fluxo desse granulado ser classificado como bom, os valores de IC e PH foram maiores que os demais, o que pode ter influenciado no preenchimento das matrizes durante a compressão, levando a um menor peso médio.

Quanto à dureza dos comprimidos, todos apresentaram valores superiores a 3 kgf, seguindo as especificações da Farmacopeia Brasileira. Pela análise estatística, não é possível observar influência significativa de nenhum dos fatores avaliados sobre esse fator. Porém, nos testes de friabilidade, tanto a concentração de aglutinante no granulado quanto a porcentagem de desintegrante na formulação mostraram-se significativas, de modo que os comprimidos compostos pelo granulado com 1% de alginato apresentaram maior friabilidade que os demais.

Em relação ao tempo de desintegração, a composição do granulado também se mostrou significativa. As formulações contendo o granulado com 3% de alginato levaram mais tempo para desintegrar em comparação com as demais. Este resultado coincide com o que foi observado no MTR, uma vez que, um maior grau de aglutinação entre as partículas dificulta a entrada do líquido de imersão no comprimido, demandando mais tempo para a sua desintegração completa.

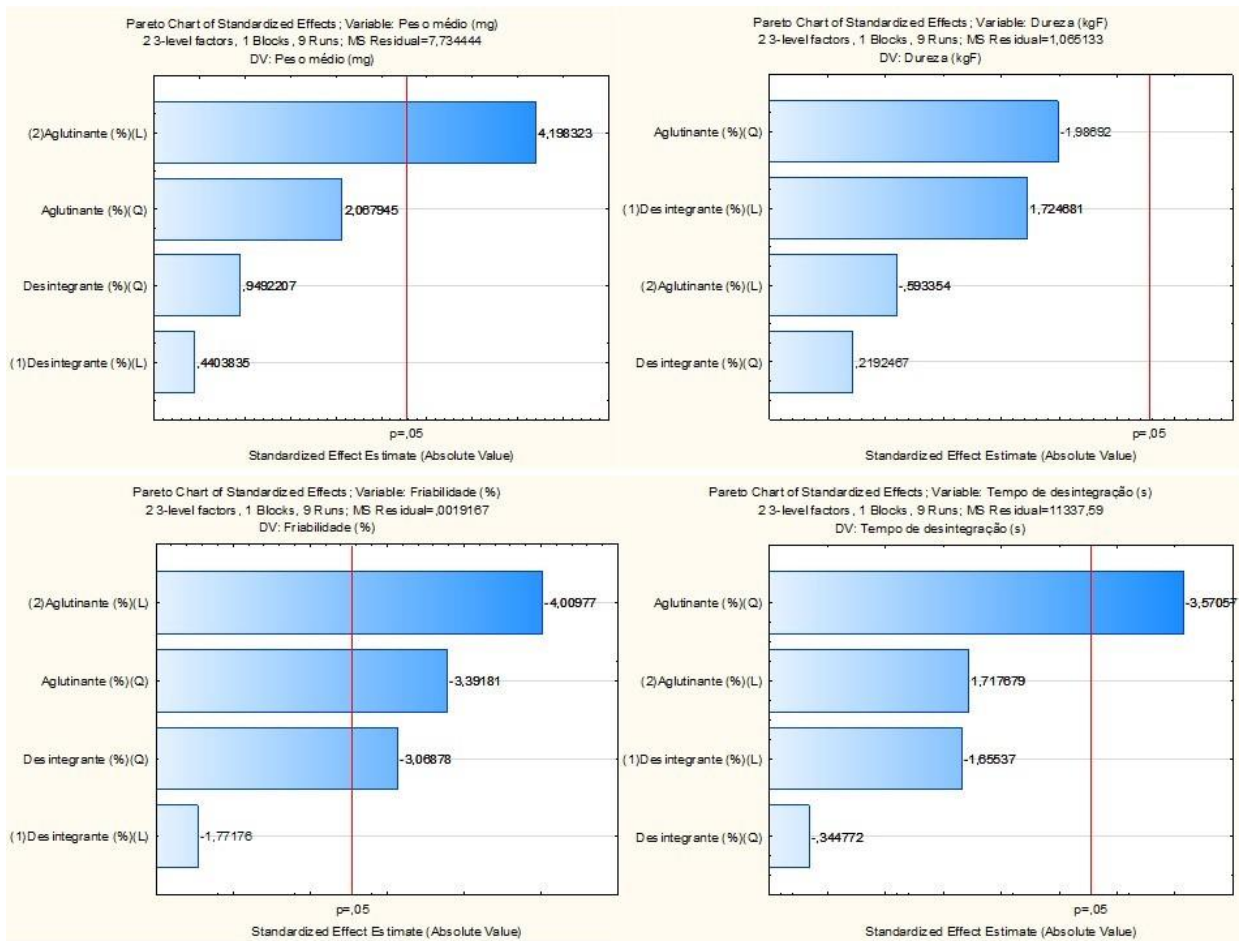


Figura 10: Gráficos de Pareto obtidos pelo software Statistica[®] 13, demonstrando a influência do tipo de granulado e da concentração de desintegrante nas formulações de comprimidos sobre os ensaios de peso médio, dureza, friabilidade e tempo de desintegração.

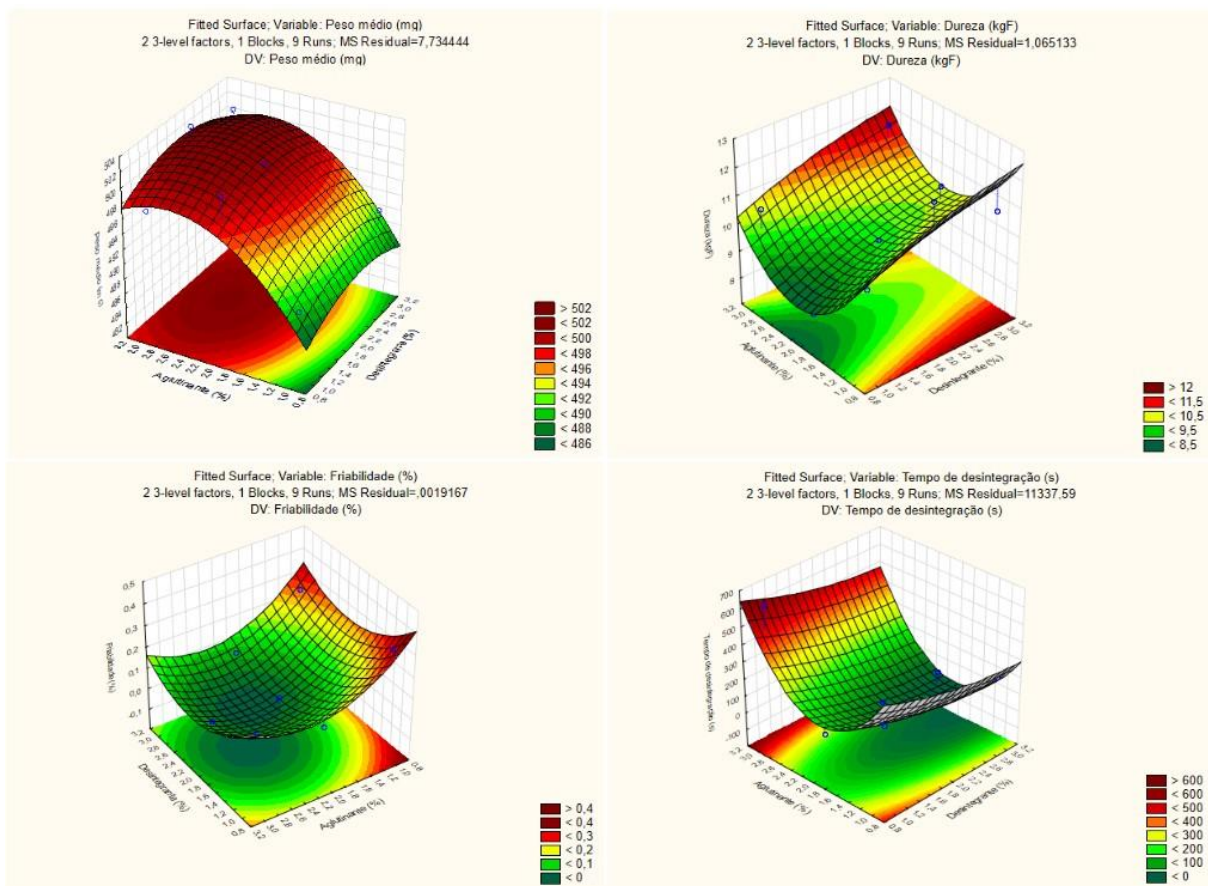


Figura 11: Gráficos de superfície de resposta obtidos pelo software Statistica® 13, demonstrando a influência do tipo de granulado e da concentração de desintegrante nas formulações de comprimidos sobre os ensaios de peso médio, dureza, friabilidade e tempo de desintegração.

Para finalizar os ensaios de caracterização dos comprimidos, as formulações foram submetidas ao ensaio de dissolução. Os perfis de dissolução podem ser observados na Figura 12 e a quantidade de fármaco dissolvida (QD) nos tempos de 30, 60, 90 e 120 minutos, na Tabela 11.

É possível observar que, após 30 minutos de ensaio, os perfis de dissolução apresentam comportamento similar. Os resultados obtidos na Tabela 11 foram submetidas à análise estatística observada nas Figuras 13 e 14. A Figura 13 comprova que após 30 minutos de ensaio nenhum dos fatores avaliados exerce influência significativa sobre a dissolução. Porém, no tempo de 30 minutos há influência da concentração de aglutinante no granulado. A Figura 14 mostra

que as maiores porcentagens de fármaco dissolvido nos tempos analisados foram obtidas com o granulado de 2% de alginato de sódio. É importante destacar também que o fator concentração de desintegrante na formulação não exerce influência na dissolução, indicando que o Ac-Di-Sol® é um desintegrante de alta performance, de modo que apenas 1% deste componente na formulação já apresenta resultados satisfatórios.

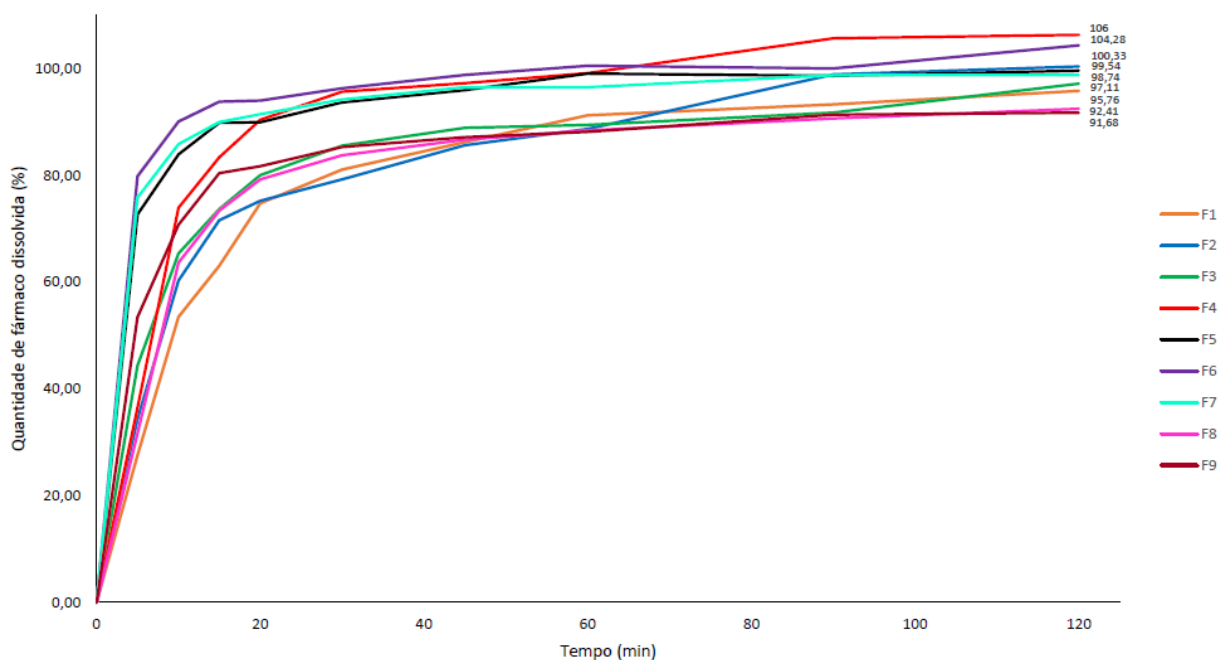


Figura 12: Perfis de dissolução das formulações de comprimidos F1 – F9 de FZD, obtidos com 2000 mL de água com LSS 3%, em aparato II, na velocidade de 100 RPM e tempo de ensaio de 120 minutos.

Tabela 11: Resultados de quantidade de fármaco dissolvida (QD), em porcentagem, nos tempos de 30, 60, 90 e 120 minutos de ensaio, para as formulações de comprimidos F1 – F9 de FZD, obtidos com 2000 mL de água com LSS 3%, em aparato II, na velocidade de 100 RPM e tempo de ensaio de 120 minutos.

	QD 30 min	QD 60 min	QD 90 min	QD 120 min
F1	81,02	91,19	93,24	95,76
F2	79,20	88,65	98,82	100,33
F3	85,52	89,39	91,7	97,11
F4	95,60	99,1	103,88	105,33
F5	93,62	99,02	98,57	99,57
F6	96,23	100,47	99,95	104,28
F7	94,16	93,83	98,72	98,74
F8	83,71	88,33	90,62	92,41
F9	85,27	88,1	91,31	91,68

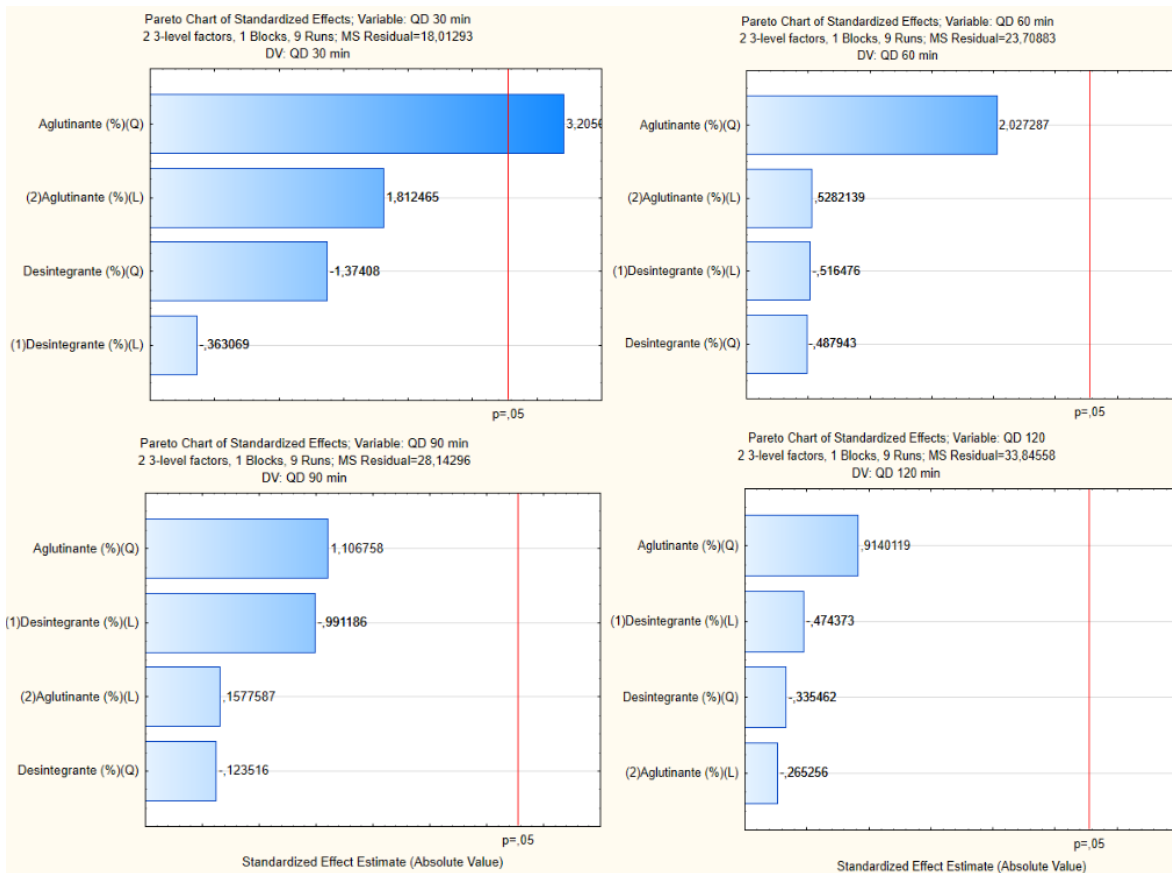


Figura 13: Gráficos de Pareto obtidos pelo software Statistica[®] 13, demonstrando possível influência do tipo de granulado e da concentração de desintegrante nas formulações de comprimidos sobre a quantidade de fármaco dissolvida nos tempos de 30, 60, 90 e 120 minutos do ensaio de dissolução.

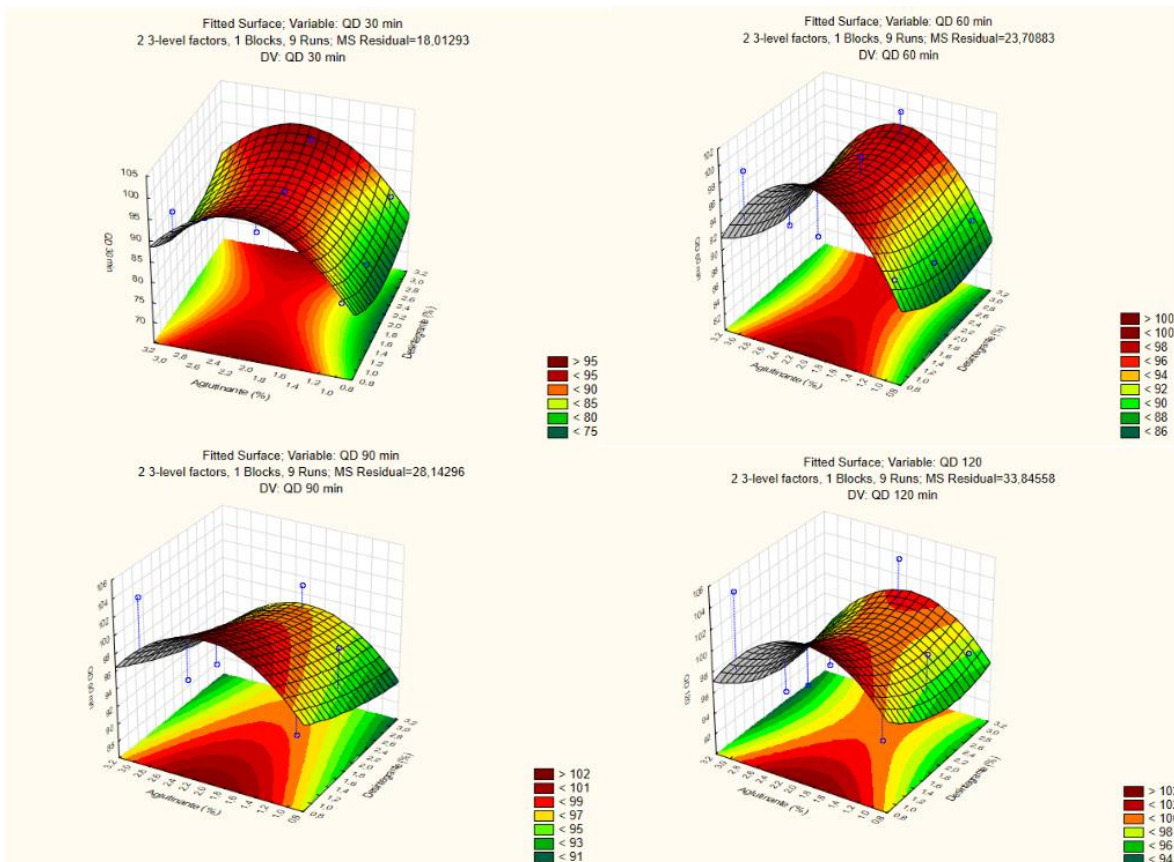


Figura 14: Gráficos de superfície de resposta obtidos pelo software Statistica® 13, demonstrando possível influência do tipo de granulado e da concentração de desintegrante nas formulações de comprimidos sobre a quantidade de fármaco dissolvida nos tempos de 30, 60, 90 e 120 minutos do ensaio de dissolução.

A análise dos perfis de dissolução mostra que as formulações F5, F6 e F7 liberaram o fármaco de maneira mais rápida que as demais. As três são compostas pelo granulado de FZD com 2% de alginato, variando apenas a concentração de desintegrante entre elas. A F6 possui 3% de desintegrante e mostrou uma liberação mais rápida do fármaco, enquanto que a F5 e a F7, com 2% e 1% de desintegrante, respectivamente, apresentaram comportamento similar. Em contrapartida, as formulações F1, F2, F3, compostas pelo granulado de 1% de alginato, e F8, composta pelo granulado de 3% de alginato, levaram mais tempo para liberar a FZD.

Como o MTR mostrou um menor grau de aglutinação entre as partículas do granulado correspondente à Run 4.1 e os ensaios de caracterização o apontaram

como mais friável, esperava-se que a liberação do fármaco acontecesse primeiro na dissolução dessas formulações. Nesse sentido, esperava-se também que as formulações contendo o granulado de FZD com 3% de alginato de sódio levassem mais tempo para liberar o fármaco. Contudo, não foi o observado.

A FZD é um fármaco insolúvel em água e a literatura sobre sua dissolução é bastante escassa, oferecendo diversos desafios durante o desenvolvimento do método de dissolução, principalmente na etapa de escolha do meio, o que pode estar relacionado com os resultados inesperados obtidos. Devido a essas dificuldades, a realização de novos estudos se faz necessária.

5. CONCLUSÃO

De acordo com os perfis reológicos obtidos no MTR, é possível concluir que a presença de lauril sulfato de sódio na formulação provoca diminuição do valor de torque, enquanto que a presença de celulose microcristalina 101 e alginato de sódio aumentam esse valor. Por ser um polímero aniônico capaz de formar géis resistentes, o aumento da concentração de alginato de sódio levou a um aumento do torque máximo das amostras, demonstrando um maior grau de aglutinação entre as partículas, o que resultou na obtenção de granulados com fluxo bom, menos friáveis e de morfologia mais regular. Os parâmetros fornecidos pelo MTR levaram a produção de granulados com características adequadas, resultando em comprimidos de boa qualidade quanto ao peso médio, dureza, friabilidade e desintegração, segundo as especificações da Farmacopeia Brasileira. Dessa forma, conclui-se que o MTR é uma excelente ferramenta a ser explorada, pois estudos prévios nesse equipamento permitem o desenvolvimento de formulações otimizadas.

6. BIBLIOGRAFIA

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil). **Consulta Pública nº 240, de 01 de agosto de 2016.** Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2718376/CP+240-2016+-+Proposta+de+norma+em+discussão.pdf/d5d29229-eb9c-4cff-b49d-70f0528c6829>>. Acesso em: 22 fev. 2018.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Consulta Pública N°50: Métodos Gerais da Farmacopeia Brasileira.** Brasília: Diário Oficial da União, 2008. Disponível em: <<http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/CP/CP%5B23764-1-0%5D.PDF>>. Acesso em: 22 ago. 2018.

CARVALHO, S.G. et al. Obtenção e caracterização do complexo de inclusão furazolidona:beta-ciclodextrin. **Univap**, Espírito Santo, v. 22, n. 40. 2016. Disponível em: <http://www.inicepg.univap.br/cd/INIC_2016/anais/arquivos/0457_0650_01.pdf>. Acesso em: 22 fev. 2018.

COUTO, A. G.; ORTEGA, G.; PETROVICK, P. R. Granulação. **Caderno de Farmácia UFRGS**, Rio Grande do Sul, v. 16, n. 1, p.13-20. 2000.

ENNIS, B. Theory of granulation: a engineering perspective. In: PARIKH, D. M. (Ed.). Handbook of pharmaceutical granulation technology. 3. ed. CRC Press, 2016. p.676.

GARCIA, A. Q. R.; PEREIRA, T. C.; DIAS, I. L. T. Estudo das propriedades de fluxo no desenvolvimento de paracetamol pó veiculado em sachê. **Revista Brasileira de Farmácia**, São Paulo, v. 93, n. 4, p.469-475, nov. 2012.

HANCOCK, B.C.; YORK P.; ROWE, R.C.; PARKER, M.D. Characterization of wet

masses using a mixer torque rheometer: 1. Effect of instrument geometry. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 102, n. 1-3, p. 167-176, 1994.

HARIHARAN, M.; MEHDIZADEH, E. The use of mixer torque rheometry to study the effect of formulation variables on the properties of wet granulations. **Drug development and industrial pharmacy**, v. 28, n. 3, p. 253–263, 2002.

ISSA M.G; PESSOLE, L.; TAKAHASHI A.I.; ANDRÉO FILHO, N.; FERRAZ, H.G. Physicochemical and dissolution profile characterization of pellets containing different binders obtained by the extrusion-spheronization process. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v.48, n.3, p 379-388, 2012.

KUHS, M.; MOORE, J.; KOLLAMARAM, G.; WALKER, G.; CROKER, D. Predicting optimal wet granulation parameters for extrusion-spheronisation of pharmaceutical pellets using a mixer torque rheometer. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 517, n. 1–2, p. 19–24, 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2016.11.057>>.

LEE, Kuen Yong; MOONEY, David J.. Alginate: Properties and biomedical applications. **Progress In Polymer Science**, [s.l.], v. 37, n. 1, p.106-126, jan. 2012. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2011.06.003>.

RAHMANIAN, N.; NAJI, A.; GHADIRI, M. Effects of process parameters on granules properties produced in a high shear granulator. **Chemical Engineering Research and Design**, v. 89, p. 512-518, 2011.

SAKR, W. F.; ALANAZI, F. K.; SAKR. Influence of mixing torque rheometry on pellets performance and scale-up. **Pharmacologia**, v. 3, n. 8, p. 264–272, 2012.

SAKR, W. F.; IBRAHIM, M. A.; ALANAZI, F. K.; SAKR, A. A. Upgrading wet granulation monitoring from hand squeeze test to mixing torque rheometry. *Saudi Pharmaceutical Journal*, Vol. 20(9-19), 2011.

SURESH, P.; SREEDHAR, I.; VAIDHISWARAN, R.; VENUGOPAL, A. A comprehensive review on process and engineering aspects of pharmaceutical wet granulation. *Chemical Engineering Journal*, v. 328, p. 785–815, 2017.

UPTODATE. **Furazolidone**: International drug information (concise). 2018. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/furazolidone-international-drug-information-concise?search=furazolidone&source=search_result&selectedTitle=1~9&usage_type=default&display_rank=1#F11372048>. Acesso em: 22 fev. 2018.

YANG, Liangbao et al. A dynamic surface enhanced Raman spectroscopy method for ultra-sensitive detection: from the wet state to the dry state. **Chemical Society Reviews**, [s.l.], v. 44, n. 10, p.2837-2848, 2015. Royal Society of Chemistry (RSC). <http://dx.doi.org/10.1039/c4cs00509k>.



Bruna Rodrigues Belem
27 de setembro de 2018



Prof. Dr. Humberto Gomes Ferraz
27 de setembro de 2018