

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

DESENVOLVIMENTO E CARACTERIZAÇÃO DE PELLETS DE METFORMINA
UTILIZANDO O *MIXER TORQUE RHEOMETER*

Bruna Favotto do Rosário

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

2022

AGRADECIMENTOS

É nessa caminhada turbulenta que compartilhamos nos últimos anos que gostaria de dedicar este trabalho a todos aqueles que fizeram diferença em minha vida e tornaram minha jornada mais amena, instigante e em muitas vezes, divertida.

Agradeço primordialmente ao Prof. Humberto Ferraz por ter me aceitado como aluna de tcc e dado a oportunidade de integrar parte da sua equipe no laboratório Deinfar. Laboratório este, repleto de novos e velhos colegas, que tornam cada dia de trabalho mais feliz pela solicitude e senso de comunidade. Em especial a Professora Michele Issa por todas as discussões que me trouxeram tanto aprendizado.

Aos professores de farmacotécnica que tive aula durante a graduação, Vladi Consiglieri, Cristina Serra e novamente, Humberto Ferraz por terem se dedicado ao ensino dessa disciplina tão instigante e que faz cada dia mais, eu me encontrar numa carreira profissional, meus sinceros agradecimentos.

Aos meus pais, Patrizia e Carlos e irmãos, Giulia e Lucas, que sempre ofereceram suporte durante os anos de graduação e que ajudaram a tornar o sonho de entrar e me formar na USP ser algo possível.

Agradeço ao Marcus, meu companheiro por toda a graduação, pelo incentivo nos momentos difíceis, horas de estudo compartilhadas e suporte incondicional às minhas escolhas. Sem você, essa estrada seria com certeza, mais tortuosa.

Não poderia deixar de lembrar daqueles que compartilharam das mesmas dores e alegrias que a USP é capaz de proporcionar, com amizade e lealdade. Ao Renan, Allef, Fernando, Mônica, Artur, Gustavo, Leonardo, Henrique, Gian, Andrea, Victor e Raisal, muito obrigada.

Juntos, caminhamos mais longe.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS	1
RESUMO	2
1.Introdução.....	4
2. Objetivo	6
3. Materiais e Métodos	6
3.1. Fármaco	6
3.2. Excipientes	6
3.3. Delineamento Experimental.....	6
3.4. Experimentos no reômetro	8
3.5. Produção das Formulações.....	9
3.5.1. Granulação	9
3.5.2. Extrusão	9
3.5.3. Esferonização	9
3.5.4. Secagem em leito fluidizado	10
3.6. Caracterização dos pellets	10
3.6.1. Distribuição granulométrica	10
3.6.2. Friabilidade	10
3.6.3. Densidade Verdadeira	10
3.6.4. Microscopia Ótica	11
4. Resultados e Discussão	11
4.1. Experimentos no Reômetro	11
4.2. Formulações.....	16
4.3. Caracterização	21
4.3.1. Distribuição granulométrica	21
4.3.2. Friabilidade	22
4.3.3. Densidade verdadeira.....	22
4.3.4. Microscopia ótica	23
5. Conclusão.....	25
6. Referências	26

LISTA DE ABREVIATURAS

MTR	Mixer Torque Rheometer
DOE	<i>Design of experiments</i>
HPMC K200M	Hidroxipropilmetilcelulose K200M
PVP K30	Polivinilpirrolidona K30
MCC 101	Celulose Microcristalina 101
(q.s.p.)	Quantidade Suficiente Para
L/S	Líquido/Sólido
T _{máx}	Torque Máximo
L/S T _{máx}	Líquido/Sólido no Torque Máximo
DP	Desvio Padrão

RESUMO

ROSÁRIO, B.F. DESENVOLVIMENTO E CARACTERIZAÇÃO DE PELLETS DE METFORMINA UTILIZANDO O MIXER TORQUE RHEOMETER. 2022. Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia-Bioquímica – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2022. Palavras-chave: Mixer Torque Rheometer, Reologia, Pellets, Metformina.

INTRODUÇÃO: Técnicas baseadas no estudo do comportamento reológico de massas úmidas com o equipamento *Mixer Torque Rheometer* têm ganhado destaque e popularidade nos últimos anos pois podem oferecer economia de tempo e recursos no processo de desenvolvimento de pellets. O desenvolvimento de uma forma farmacêutica num sistema multiparticulado pode contribuir para o aprimoramento da terapia com metformina, que é fármaco de primeira escolha para o tratamento de diabetes mellitus tipo 2. **OBJETIVO:** Este trabalho tem como objetivo avaliar perfil reológico de formulações de metformina através do *Mixer Torque Rheometer*, a fim de investigar parâmetros que possam influenciar no desenvolvimento e caracterização física de pellets produzidos por extrusão e esferonização. **MATERIAL E MÉTODOS:** Foi realizado o DoE fatorial fracionado 3^{3-1} com o intuito de descobrir a quantidade máxima de metformina que poderia ser incorporada na formulação, bem como investigar a influência da MCC 101, HPMC K200M e PVP K30 nos valores de torque máximo obtidos no MTR. Em seguida a produção dos pellets foi feita de acordo com a razão L/S resultante do $T_{\text{máx}}$ e submetida às etapas de extrusão, esferonização e secagem em leito fluidizado. Os pellets foram avaliados quanto a distribuição granulométrica, friabilidade, densidade verdadeira e microscopia ótica. **RESULTADOS:** Não houve correlação linear observada entre a influência dos excipientes e torque máximo obtido. A metformina pode ser um fator que não foi considerado no DoE e que desempenha papel importante no perfil reológico. Quanto a parâmetros de extrusão, F3 teve melhor extrusabilidade, porém no geral houve baixo rendimento que se atribui em parte a viscoelasticidade do HPMC. O PVP pode ter influência na melhora da extrusão. Formulações que tiveram rendimento maior que 20g foram submetidas a esferonização. Apenas F2, F2 + 25% água, F3 e F10 resultaram em pellets que foram analisados. Quanto à distribuição granulométrica houve larga faixa de distribuição para as formulações, porém todas apresentaram

baixíssima friabilidade. Adicionar 25% a mais de água a formulação F2 foi eficiente para melhorar a densidade dos pellets. Na microscopia ótica F3 tem melhor aspecto, seguida de F2 + 25% de água, F2 e F10. Tamanhos selecionados pela malha 0,71 mm da distribuição granulométrica mostraram ter melhor esfericidade. CONCLUSÃO: O aspecto reológico das 12 formulações de pellets foi avaliado de acordo com o torque máximo obtido para os métodos testados e mostrou-se inconclusivo para termos da avaliação dos efeitos dos excipientes propostos no delineamento experimental. Há indícios de que um fármaco bastante solúvel, como é o caso da metformina, possa acrescentar um fator determinante na avaliação do torque, e por isso, deve ser avaliado num futuro DoE. Trabalhar com o fármaco na condição q.s.p. permitiu obter a formulação F3 com 57% de fármaco com parâmetros de extrusão, densidade verdadeira, friabilidade e esfericidade aprimorada entre seus pares, sendo considerada a melhor formulação final.

1. Introdução

Quando se trata de formas farmacêuticas sólidas orais, podem ser exploradas diversas estratégias e técnicas para melhorar o desempenho de formulações, impactando de forma significativa no produto final. Em contrapartida aos tradicionais sistemas monolíticos que possuem uma única unidade funcional de liberação, existem os sistemas multiparticulados, com unidades múltiplas funcionais de liberação (FONSECA, 2015).

Em sistemas multiparticulados, a dose do fármaco é dividida em pequenas subunidades que se espalham pelo trato gastrointestinal (ISSA *et. al.*, 2018) e apresentam uma série de vantagens em relação aos sistemas monolíticos. Dentre elas, podem-se destacar possibilidade de veicular substâncias incompatíveis em subunidades, facilidade na obtenção de diferentes dosagens do fármaco, (PEZZINI *et. al.* 2007; FONSECA, 2015, IBRAHIM *et. al.*, 2019) Como exemplos de multiparticulados podemos citar granulados, pellets e minicomprimidos (ISSA *et. al.*, 2018). No caso dos pellets, devido à forma esférica, apresentam ótimas propriedades de fluxo, características favoráveis ao revestimento, estreita faixa de distribuição de partícula, possibilidade de incorporação de grande quantidade de substância ativa, baixa friabilidade, além de terem menor potencial de irritação do TGI e menor chance de efeito adverso devido a *dose dumping* (ISSA *et. al.*, 2012; SAKR *et. al.*, 2012; SANTOS *et. al.*, 2004).

Os pellets consistem em pequenas unidades esféricas, obtidas através da aglomeração de pós com solução aglutinante (SANTOS *et. al.*, 2004) e podem ser administrados dentro de cápsulas de gelatina ou dentro de comprimidos (MULEY *et. al.*, 2016). A produção de pellets pode ser realizada por diferentes processos, dentre eles, os mais amplamente utilizados consistem na extrusão e esferonização (ISSA *et. al.*, 2012; SANTOS *et. al.*, 2004; KUHS *et. al.*, 2017; ISSA, *et. al.*, 2018). Esse processo pode ser dividido em quatro etapas: (i) Preparação da massa por granulação; (ii) Moldagem do granulado em cilindros por extrusão; (iii) Quebra dos cilindros extrusados em partículas esféricas por esferonização; (iv) Secagem dos pellets (MULEY *et. al.*, 2016).

Técnicas baseadas no comportamento reológico dos pós em resposta a adição de líquidos podem ser exploradas para a produção de pellets. Dentre as técnicas, destaca-se o uso do *Mixer Torque Rheometer*, que tem ganhado destaque e popularidade nos últimos anos (KUHS *et. al.*, 2017; IBRAHIM *et. al.*, 2019, Da Silva

et al., 2022). Este equipamento realiza a adição automatizada de líquido aglutinante a uma pequena quantidade de pós enquanto duas pás homogeneizam a amostra. Conforme adiciona-se líquido à mistura, a interação líquido-sólido é gradualmente aumentada, gerando crescente resistência mecânica às pás, que é traduzida em unidade de torque (HANCOCK *et. al.*, 1994 BELEM, FERRAZ, 2020). A partir dos dados que o equipamento fornece, é possível acompanhar o perfil reológico resultante da interação entre o líquido e os sólidos, de modo a gerar um gráfico com valores de torque médio em N.m em função da adição de líquido aglutinante por grama de formulação em mL/g.

Durante o processo de umectação, são observados quatro estágios na interação líquido-sólido que refletem diferentes estágios de aglutinação. No estágio pendular inicia-se a interação entre partículas e líquido aglutinante, que é refletida num aumento inicial de torque. Em seguida esse aumento se pronuncia, representando o estado funicular. Conforme mais líquido é adicionado, se atinge o estado de resistência máxima, chamado de estágio capilar. As adições de líquido seguintes a este estágio proporcionam diminuição na resistência devido a uma dispersão das partículas e é chamado de estágio *droplet*. (BELEM, FERRAZ, 2020). Utilizar um ponto onde o torque resultante seja máximo é uma estratégia amplamente aceita para atingir o ponto onde a massa úmida terá consistência ótima, como descrito por diversos autores (KUHS *et. al.*, 2017; IBRAHIM *et. al.*, 2019; MAHROUS *et. al.*, 2010; LY *et. al.*, 2021).

O MTR pode oferecer economia de tempo e de recursos no processo de desenvolvimento, por sua capacidade de oferecer dados que ajudam a prever condições ideais para produção de pellets por extrusão e esferonização com características desejadas (KUHS *et. al.*, 2017). Adicionalmente, é uma ferramenta que permite obter parâmetros mais assertivos para o escalonamento industrial (SAKR *et. al.*, 2012). Dados obtidos com o MTR foram fortemente associados a atributos finais de pellets produzidos por extrusão e esferonização com diferentes tipos de celulose microcristalina, polivinilpirrolidona e manitol (SOH *et. al.*, 2006; KUHS *et. al.*, 2017; IBRAHIM *et. al.*, 2019). Sabe-se então que o monitoramento do torque na determinação da melhor razão líquido/sólido para produção de pellets é uma ferramenta útil para a pré-formulação, entretanto, ainda é pouco explorado o poder de predição de características físicas e o impacto do uso de diferentes polímeros com fármacos altamente solúveis no MTR.

O cloridrato de metformina é um antidiabético oral, de alta solubilidade pertencente à classe das biguanidas. Possui alta eficácia clínica e baixa toxicidade, sendo o fármaco de primeira escolha para tratamento da diabetes mellitus tipo 2. A eficácia terapêutica da metformina é obtida com altas doses, apesar da posologia ser bastante individualizada de acordo com características individuais e tolerância, sendo encontrada no mercado com concentrações de 500 mg, 850 mg e 1000 mg (NETO *et. al.*, 2015; ANVISA, 2021). Assim, o desenvolvimento de uma forma farmacêutica num sistema multiparticulado, pode contribuir para o aprimoramento da terapia com metformina, e aprendizados decorridos deste desenvolvimento, poderão ser aplicados para outros fármacos com características semelhantes.

2. Objetivo

Este trabalho tem como objetivo avaliar o perfil reológico de diferentes formulações de metformina através do equipamento *Mixer Torque Rheometer*, a fim de investigar parâmetros que possam influenciar no desenvolvimento e caracterização física de pellets produzidos por extrusão e esferonização.

3. Materiais e Métodos

3.1. Fármaco

O fármaco cloridrato de metformina utilizado neste trabalho foi gentilmente fornecido pela Genix Indústria Farmacêutica Ltda.

3.2. Excipientes

Os excipientes utilizados nas formulações de pellets foram Hypromellose HPMC K200M (Ashland, Estados Unidos), PVP Plasdone K30 (Ashland, Estados Unidos), Celulose Microcristalina Avicel 101 (FMC, Estados Unidos).

3.3. Delineamento Experimental

O Minitab® Versão 19 (Minitab LLC, Estados Unidos) foi utilizado para planejar o delineamento experimental fatorial fracionado (DoE) 3^{3-1} , variando as concentrações de cada excipiente conforme representado na Tabela 1. Foram adicionados 3 pontos centrais, de forma a obter 12 ensaios que estão representados individualmente na Tabela 2.

Tabela 1: DOE proposto com três fatores e três níveis para avaliação dos perfis reológicos e parâmetros de extrusão e esferonização de pellets de metformina

Fatores	Níveis		
	-1	0	1
HPMC K200M (%)	5	10	15
PVP K30 (%)	4	6	8
MCC 101 (%)	15	30	45

Tabela 2: Descrição dos experimentos propostos no DOE, para avaliação do perfil reológico e parâmetros de extrusão e esferonização e caracterizações.

Formulações	HPMC (%)	PVP (%)	MCC (%)	Metformina q.s.p. (%)
2	5	6	45	44
12	10	6	30	54
6	10	8	15	67
8	15	6	15	64
5	10	6	30	54
4	10	4	45	41
11	10	6	30	54
1	5	4	15	76
10	10	6	30	54
3	5	8	30	57
7	15	4	30	51
9	15	8	45	32

As formulações propostas foram avaliadas quanto ao seu perfil reológico no *Mixer Torque Rheometer* (Caleva, Reino Unido) e quanto a parâmetros para os processos de extrusão e esferonização. O fármaco foi completado (q.s.p.) a cada experimento a fim de investigar a quantidade máxima de metformina que poderia ser utilizada e que mantivesse parâmetros adequados para a forma farmacêutica proposta.

3.4. Experimentos no reômetro

Para efeitos de investigação da razão L/S necessária para atingir o $T_{\text{máx}}$, cada formulação foi adicionada a um recipiente próprio MTR onde a amostra fica em contato com duas pás que promovem a homogeneização da formulação durante todo o processo. A quantidade de formulação tem que ser tal que consiga cobrir as pás durante todo o processo. Pensando nisso, foram utilizados 25g de cada formulação, de modo a compensar a diminuição de volume que ocorre quando a metformina é em parte solubilizada pela adição de líquido aglutinante.

No software Caleva MTR®, foi selecionado o modo de “adição múltipla”, que consiste na adição de pequenos volumes de água em ciclos programados, para observação do sinal de torque característico de cada formulação. No mesmo software é possível programar diferentes métodos que podem variar de acordo com a velocidade de rotação das pás, duração do ciclo e volume de líquido a ser adicionado. Para definir o método que traria o maior valor de torque, foram empregados 2 métodos distintos de adição múltipla para cada formulação:

- Método 1: 20 adições de 1 mL de líquido aglutinante, com ciclo de 80 s, sendo 60 s de tempo de mistura e 20 s de tempo de coleta de dados para calcular o torque médio.
- Método 2: 10 adições de 2 mL de líquido aglutinante, com ciclo de 65 s, sendo 60 segundos de tempo de mistura e 5 s de tempo de coleta de dados para calcular o torque médio.

Para os dois métodos, a velocidade de rotação das pás foi de 50 rpm. Na Tabela 3 se encontra uma esquematização dos métodos empregados.

Tabela 3: Métodos empregados no MTR para a avaliação do perfil reológico de formulações de pellets de metformina.

Método	Volume adicionado por ciclo	Tempo de mistura	Coleta de dados	Ciclo	Volume total
1	1 mL	60s	20s	80s	20 mL
2	2 mL	60s	5s	65s	20 mL

3.5. Produção das Formulações

3.5.1. Granulação

Os excipientes e o fármaco foram pesados em balança semi-analítica Marte BL3200H ®; (Shimadzu Corporation, Kyoto, Japão) de forma a obter 100g de cada formulação seca. Em seguida os conteúdos foram tamisados em malha com abertura de 0,5 mm. Os pós secos foram homogeneizados manualmente por 2 minutos e mecanicamente em um misturador planetário (Arno, Brasil) por 1 minuto. A mistura foi então submetida ao processo de granulação no misturador planetário para atingir o ponto final de granulação. O volume de líquido para cada formulação que foi adicionado de forma gradativa, foi escolhido de acordo com a razão L/S que proporcionasse maior torque no MTR. O tempo de mistura para cada formulação foi também determinado de forma mais fidedigna possível ao realizado no MTR, levando em conta o número de adições até alcançar a etapa capilar, de acordo com cada método escolhido.

3.5.2. Extrusão

Após alcançar o ponto final de granulação as formulações foram imediatamente adicionadas a uma bandeja superior que precede o alimentador do extrusor de rolos CALEVA® Extruder 20 (Caleva, Reino Unido). As massas foram então despejadas pouco a pouco através do alimentador até o compartimento interno onde os rolos do equipamento, num movimento rotacional a 18 rpm, exerciam pressão sobre a formulação que forçava a passagem através de uma malha com 1mm de abertura. A massa proveniente dessa passagem através da malha foi então coletada numa bandeja inferior para prosseguir às etapas seguintes.

3.5.3. Esferonização

Os extrusados provenientes ainda úmidos, foram imediatamente submetidos ao processo de esferonização no CALEVA® Spheronizer 250 (Caleva, Reino Unido). Nele, foi utilizado o disco hachurado com velocidade de 1700 rpm e tempos de esferonização de 3 minutos.

3.5.4. Secagem em leito fluidizado

Após a esferonização, os pellets resultantes foram submetidos a secagem em leito fluidizado HÜTTLIN® Mycrolab fluid bed (Steinen, Alemanha), com fluxo de ar a 6 m³/h e temperatura de 45 graus por 40 minutos.

3.6. Caracterização dos pellets

3.6.1. Distribuição granulométrica

As formulações foram submetidas a distribuição granulométrica com o agitador de peneiras Haver & Bocker EML Digital Plus (Westfalen, Alemanha). A amplitude programada foi de 2mm em 6 minutos com intervalo de 4 segundos entre as agitações. Os tamises selecionados tiveram suas massas prévias anotadas e tinham os tamanhos 1,25mm, 1,18mm, 1,12mm, 1,00mm, 0,90mm, 0,80mm, 0,71mm e coletor. Após a classificação dos pellets, os tamises foram novamente pesados com o intuito de descobrir a massa, expressa em porcentagem, retida em cada diferente tamanho de malha.

3.6.2. Friabilidade

O teste de friabilidade foi realizado de acordo com o mencionado em Issa *et.al.* (2012), onde 10 g de cada formulação foram adicionados ao friabilômetro Logan® FAB-2 (Logan Instruments Corp., Somerset, Estados Unidos) junto com 200 esferas de vidro com 4 mm de diâmetro. Os pellets foram então submetidos a 25 rpm durante 8 minutos e passaram novamente pela distribuição granulométrica. A diferença de massa antes e após o ensaio de friabilidade foi expressa em porcentagem.

3.6.3. Densidade Verdadeira

As amostras foram comparadas com relação a densidade verdadeira no equipamento Ultrapic (Anton Paar, Graz, Áustria). Para isso, cerca de $\frac{3}{4}$ da célula do equipamento foi completada com cada formulação e devidamente pesada em balança analítica Marte AUW220D® (Shimadzu Corporation, Kyoto, Japão). Ao final, foi considerada a média de 5 medições no equipamento para cada amostra nas faixas de 0,90 mm, 0,81mm e 0,71mm provenientes da distribuição granulométrica.

3.6.4. Microscopia Ótica

As formulações resultantes em pellets foram analisadas quanto a sua morfologia e respectivos tamanhos em microscópio ótico Motic SMZ-168® (Motic, Xiamen, China). Os tamanhos aproximados foram selecionados nas faixas de 0,90 mm, 0,81mm e 0,71mm provenientes da distribuição granulométrica e analisados a partir do software Motic Images Plus 2.0 (MIP-2.0) com objetiva 0,75x.

4. Resultados e Discussão

4.1. Experimentos no Reômetro

O MTR foi utilizado na otimização das condições requeridas para as etapas de granulação, de modo a contribuir para a obtenção de pellets com qualidade ótima pelo processo de extrusão e esferonização. Assim, o torque obtido durante o processo está fortemente ligado a atributos finais dos pellets (IBRAHIM *et. al.*, 2019).

De forma a obter os pellets com melhor qualidade, a estratégia utilizada foi atingir o chamado “estágio capilar”. KHUS *et. al.* (2017), descreveu ainda que em algumas formulações, o uso da L/S $T_{máx} + 25\%$ de líquido aglutinante é eficiente para melhorar aspectos de esfericidade dos pellets.

A partir dos dados obtidos através do software do MTR, foi possível plotar a Tabela 4 com valores de torque e razão L/S relativos aos dois métodos empregados.

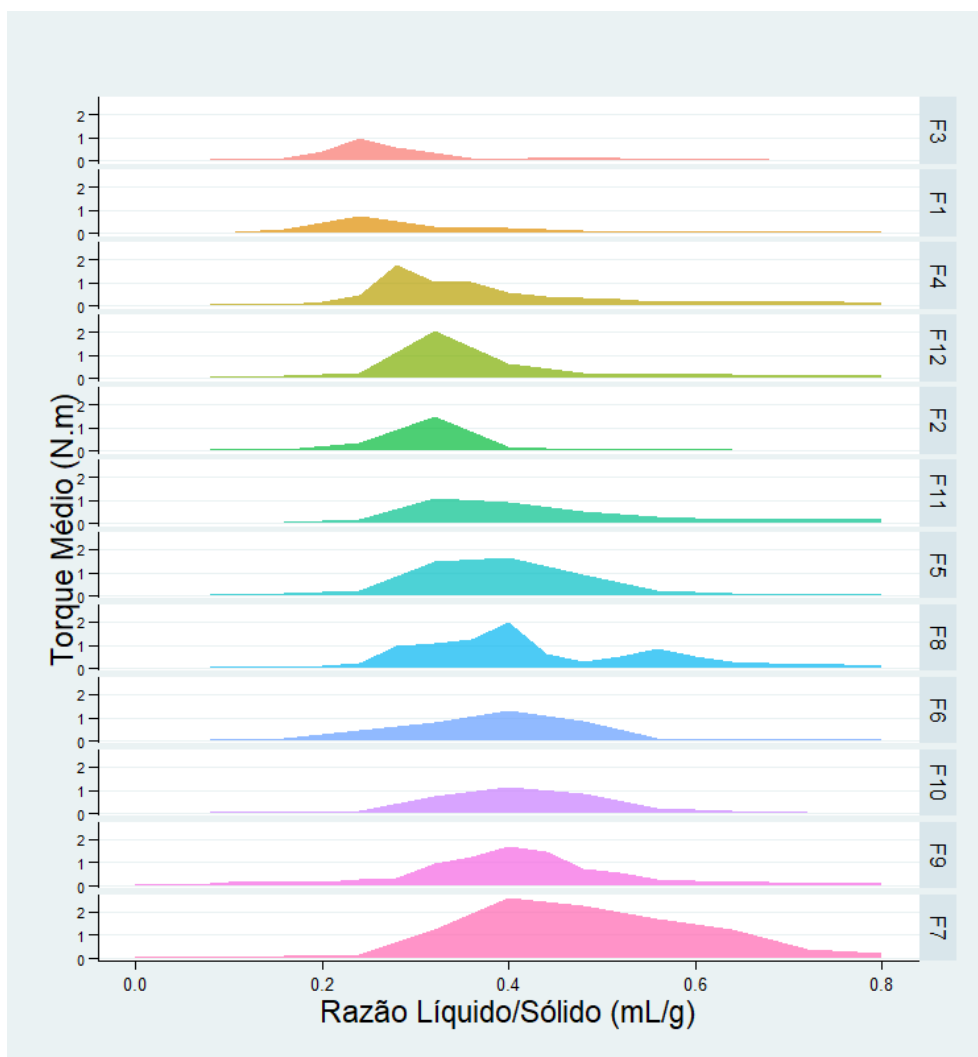
Tabela 4: Razão L/S correspondente ao torque máximo de cada formulação em relação aos dois métodos empregados no MTR.

Formulação	Método 1		Método 2		Método com maior torque
	Razão L/S (mL/g)	Torque máximo (N.m)	Razão L/S (mL/g)	Torque máximo (N.m)	
F1	0,200	0,518	0,24	0,776	2
F2	0,280	1,265	0,32	1,476	2
F3	0,240	1,004	0,4	0,451	1
F4	0,280	1,797	0,4	1,191	1
F5	0,280	0,923	0,4	1,682	2
F6	0,280	0,728	0,4	1,295	2
F7	0,360	2,538	0,4	2,591	2

F8	0,400	1,979	0,4	1,942	1
F9	0,400	1,681	0,48	2,589	2
F10	0,400	1,163	0,4	1,129	1
F11	0,240	0,966	0,32	1,099	2
F12	0,400	1,8530	0,32	2,048	2

As formulações F5, F10, F11 e F12, correspondentes ao ponto central do DoE, tiveram resultados de valor de torque bastante variados e até mesmo a razão L/S foi diferente, ora 0,320 mL/g, ora 0,400 mL/g. Fato este, pode ser explicado por três fatores: intumescimento do HPMC, formulação aderida às paredes do recipiente e diferenças na nucleação. No primeiro caso, conforme a água era adicionada, o polímero era hidratado e intumescia de tal forma a criar uma camada que envolvia parte da formulação ainda seca na parte interior, refletindo num perfil resultante de má homogeneização. Como o HPMC K200M tem alta viscosidade, essa camada era resistente e não conseguia ser quebrada pela fricção exercida pela homogeneização das pás do equipamento. O segundo fator que pode explicar essa variação de torque é que em vezes, durante o processo, parte da formulação ficava aderida às paredes do recipiente, fazendo com que o perfil observado não fosse mais proporcional à massa inicialmente adicionada. Isso aconteceu principalmente com as formulações contendo mais HPMC, que formavam um material mais aderente. Por último, um fator importante é a questão da diferença na nucleação, descrita por Kuhs *et. al.* (2017). No início da granulação úmida, a formação do primeiro núcleo de grânulo é determinante para as etapas seguintes e pode influenciar no resultado. Visualmente, são apenas poucas gotas sendo injetadas pelo equipamento por ciclo, porém em algumas etapas a última gota fica presa a região do dispensador da mangueira e é então despejada no próximo ciclo, impactando tanto no torque máximo quanto na razão L/S. A seguir é apresentada a Figura 1 resultante do perfil reológico proveniente do método (1 ou 2) que com maior relação de torque máximo médio em função da adição de líquido aglutinante para cada formulação.

Figura 1: Perfil reológico das formulações de 1 a 12, com torque máximo médio em função da razão L/S proveniente do método com maior $T_{\text{máx}}$.



No programa Minitab® foi analisada estatisticamente a influência dos excipientes presentes no DoE em relação ao torque máximo para os métodos 1 e 2. Também foi analisada a influência dos excipientes compilando entre os dois métodos os que apresentaram maior torque máximo, que será chamado de 1 ou 2.

Nesse contexto foi observado para todos os métodos um modelo com fraca correlação e, portanto, não é possível estabelecer uma linearidade entre os fatores. Os modelos apresentaram valor de p superior a 0,05, o que indica que não há correlação significativa que implique numa relação linear entre uso dos excipientes e o torque. Para os métodos 1 e 2, o valor de p foram 0,162 e 0,155 respectivamente. Quando foram selecionados apenas os torques máximos entre os métodos 1 ou 2, esse valor passou para 0,079. Abaixo encontra-se a Tabela 5 com os valores de p do modelo e dos excipientes individualmente.

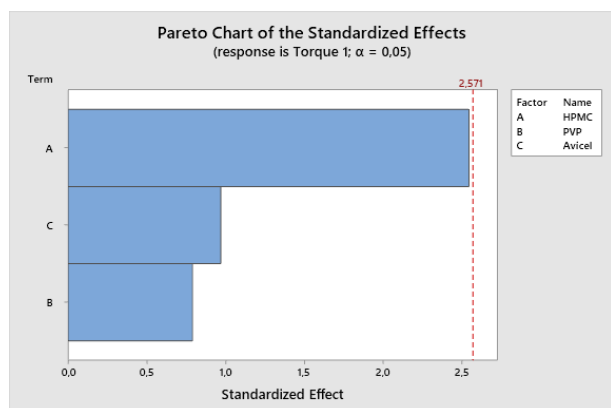
Tabela 5: R^2 , R^2 predito e p valor obtidos com o software Minitab® para o modelo e para os excipientes individualmente.

Método 1		Método 2		Método 1 ou 2	
	P-valor		P-valor		P-valor
Modelo	0,162	Modelo	0,155	Modelo	0,079
HPMC	0,051	HPMC	0,033	HPMC	0,020
PVP	0,465	PVP	0,837	PVP	0,942
MCC	0,376	MCC	0,614	MCC	0,235
R^2	R^2 pred	R^2	R^2 pred	R^2	R^2 pred
75,35%	0,00%	75,86%	0,00%	82,31%	41,96%

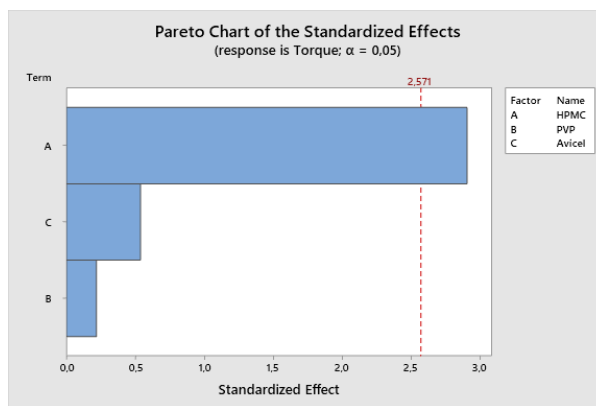
Também é válido observar os dados relativos ao valor R^2 e o R^2 predito. R^2 é a porcentagem de variação na resposta que é explicada pelo modelo e o R^2 predito é calculado com uma fórmula equivalente a remover sistematicamente cada observação do conjunto de dados para estimar a equação de regressão e determinar quão bem o modelo prevê a observação removida. Nos dois casos, quanto mais próximo de 100%, maior a correlação linear. Quando o R^2 predito é menor que o R^2 , significa que o modelo pode estar sobreajustado, ou seja, possui termos que não são importantes para essa população de dados e consequentemente, não é útil para fazer previsões sobre a população (Minitab®, LLC Suport, 2022).

A partir da análise dos diagramas de Pareto obtidos na Figura 2, foi identificada correlação entre torque e HPMC considerando os métodos 2 e 1 ou 2, o que indica que caso o modelo seja ajustado, ele provavelmente continuaria exercendo influência sobre esse aumento. Este fato já era esperado uma vez que o HPMC é também um modificador reológico (Handbook of pharmaceutical excipients, 2009). Com relação ao PVP e MCC, não é possível dizer que estes são significativos para a resposta com os modelos utilizados.

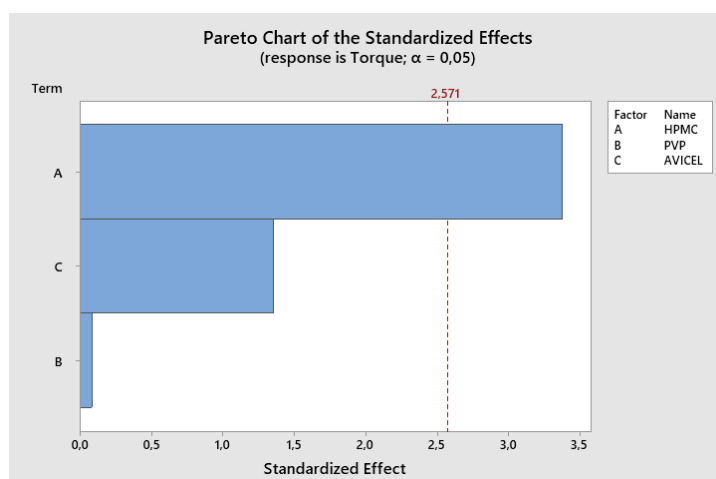
Figura 2: Diagrama de Pareto observado para os diferentes métodos empregados.



Método 1



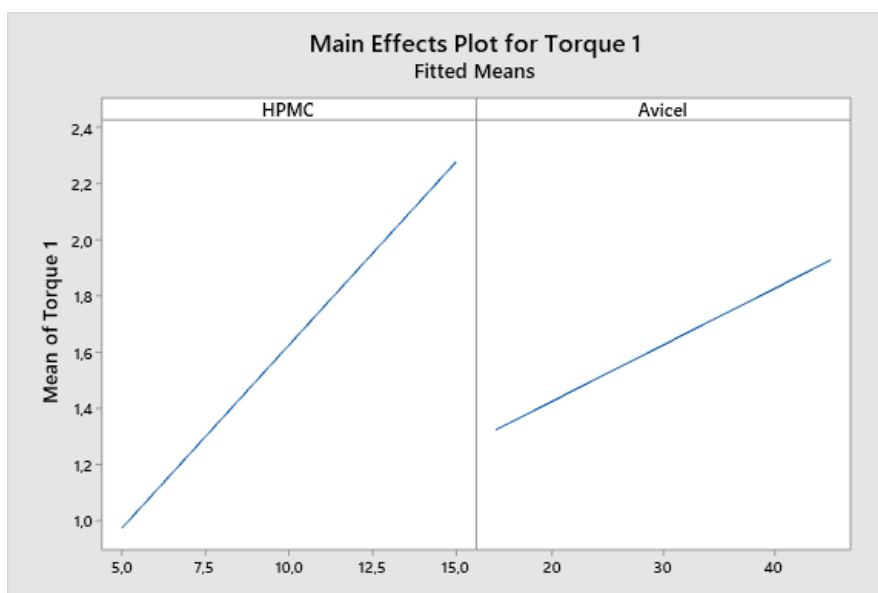
Método 2



Método 1 ou 2

Ainda no minitab[®], foi possível selecionar um ajuste automático do modelo. Assim, foram considerados apenas os excipientes HPMC 5% e 10% e MCC 30% e 45% como mais relevantes para o aumento de torque e mesmo assim, atingindo um valor de p significativo apenas para o HPMC. A influência dos fatores isolados para o modelo ajustado pode ser observada na Figura 3. A linha que apresenta maior inclinação, representa ter maior influência na resposta em relação a de menor inclinação. Em todos os modelos analisados foi possível apenas avaliar os termos lineares isolados, sem as interações entre os excipientes.

Figura 3: Gráfico fatorial para análise linear de influência no torque.



Algo que pode explicar a falta de significância para os modelos é a ausência de um fator importante sendo considerado no delineamento experimental, como o próprio fármaco. Para efeitos da descoberta da quantidade máxima de metformina que pode ser incorporada à formulação, deixar o fármaco na condição q.s.p. é uma boa estratégia. Entretanto, por se tratar de um fármaco altamente solúvel e em grandes quantidades, há chances dele ter influência no torque de forma que sem esse controle de correlação linear, é difícil analisar seu efeito.

4.2. Formulações

Para a produção das formulações foi utilizada a razão L/S e tempo de mistura proveniente do método que resultou em maior torque. Durante o processo produtivo utilizando o misturador planetário era possível observar que conforme o líquido era adicionado, havia a formação de alguns aglomerados que eram dificilmente quebrados pela agitação fornecida pelo equipamento. Houve durante todo o processo preocupação com a homogeneização da distribuição de líquido na massa, e por esse motivo, foi necessário parar o equipamento diversas vezes para que então os aglomerados pudessem ser quebrados com espátula de silicone. Essa característica foi presente no preparo de todas as formulações e pode ser fruto das propriedades do HPMC, assim como descrito no item 4.1 sobre os ensaios no reômetro. Ao atingir o ponto final do processo de granulação, era notável que algumas formulações apresentavam aspecto excessivamente úmido, como foi o caso da F1, F6, F8, F9 e

F10. Apesar disso, F8 e F10 foram extrusadas em quantidades razoáveis. Em contrapartida a este aspecto úmido, a formulação F2 aparentava ser excessivamente seca, então foi produzida uma décima terceira formulação, com acréscimo de 25% de água na formulação F2. Para essa formulação, o acréscimo teve efeito benéfico na quantidade de material extrusado.

De forma geral o processo de extrusão foi desafiador. Para quase a totalidade das formulações houve grande perda de massa dentro do extrusor devido à material retido. Conforme os rolos iam pressionando a formulação contra a malha e a quantidade de material na parte interna ia aumentando, havia um momento em que parte da formulação formava uma espécie de calço na parte anterior rolos e também uma camada de formulação compactada aderida na parte interna, impedindo que mais formulação fosse extrusada.

Foram testadas estratégias relativas à velocidade de alimentação e velocidade de rotação, mas estas não foram efetivas para evitar a formação desse aglomerado que impedia a rotação dos rolos. Isso pode ser explicado pela propriedade viscoelástica de alguns materiais poliméricos, como é o caso do HPMC (DING *et. al.*, 2014). Enquanto materiais viscosos resistem a deformação de modo linear quando a tensão é aplicada, os materiais elásticos retornam a sua forma original quando a tensão é removida (NAVARRO, 2017). De fato, essa característica pode explicar o comportamento do material dentro do extrusor, pois a medida em que a tensão era aplicada pelos rolos, o material ofereceu resistência devido à alta viscosidade, e adicionalmente, apresentou recuperação a tensão que era aplicada a cada passagem dos rolos. O resultado era a observação de uma quantidade grande de formulação retida na parte anterior dos rolos, juntamente com uma camada de formulação compactada em toda a circunferência da parte interna da malha. Como os rolos não exercem pressão contínua sobre essa camada, depois de cada passagem o material era sujeito a retornar ao seu estado recuperado e não era passível de ser extrusado.

Mais uma informação que corrobora com esse comportamento é o fato da produção não ser escalável em lotes maiores que 100g. Para F3, que apresentou o melhor parâmetro de extrusão dentre as formulações, foi produzido um lote maior, com 500g. A princípio houve quantidade extrusada similar ao lote anterior, porém conforme mais formulação foi adicionada, houve o mesmo desafio que impossibilitava a desejada extrusão.

Um teste que pode ser realizado em etapa futura, seria alterar o tipo de extrusor, com o objetivo das formulações serem submetidas à tensão para a deformação contínua por dois motivos: Redução da recuperação elástica e diminuição da viscosidade devido ao comportamento tixotrópico do material (DING *et. al.*, 2014).

Ao longo da produção das formulações algumas apresentaram características mais ou menos favoráveis a extrusão e esferonização. O parâmetro do rendimento da formulação bruta está mostrado na Tabela 6.

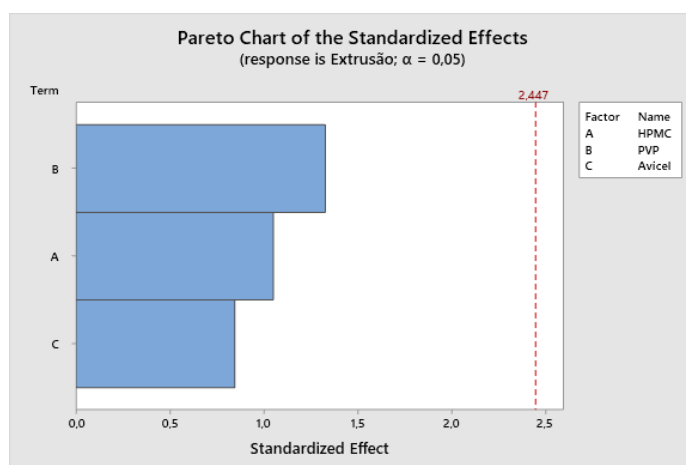
Tabela 6: Rendimento da extrusão calculado para cada formulação após processo de secagem.

Formulação	Rendimento (%)
F1	18,75
F2	20,82
F2 + 25% água	28,00
F3	44,50
F4	14,41
F5	14,63
F6	17,43
F7	7,84
F8	26,82
F9	17,52
F10	29,95
F11	32,21
F12	35,21

Todas as formulações resultaram em alguma quantidade de extrusado, apesar de em muitos casos, esse rendimento ser extremamente baixo e não adequado para ser levado aos processos adiante. É importante comentar que conhecidamente, há uma perda de formulação considerada normal dentro do equipamento.

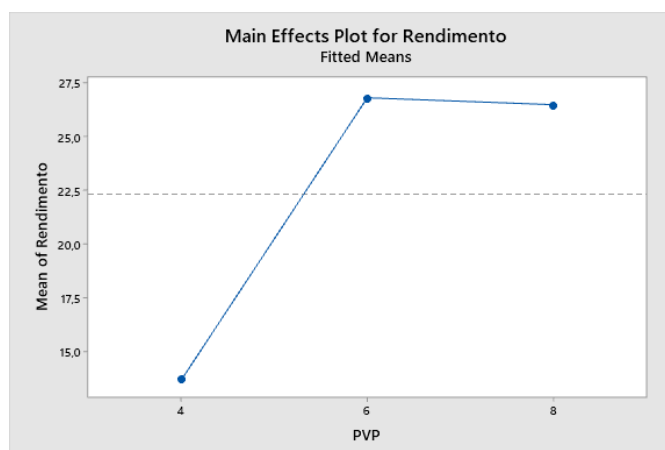
Assim como a relação entre torque e excipientes, não houve correlação significativa entre o DoE e a massa de formulação extrusada, como evidenciado na figura 4.

Figura 4: Diagrama de Pareto analisado para efeito dos excipientes na resposta de extrusão



Novamente, vale ressaltar que a metformina pode estar exercendo um papel bastante significativo nos parâmetros avaliados. Entretanto, utilizando um método de ajuste, há indícios que o PVP (p valor = 0,03) exerça função de melhorar a extrusão, principalmente entre em concentrações de 6%, como pode ser observado na Figura 5:

Figura 5: Gráfico fatorial para influência do pvp no rendimento da extrusão.



As formulações que tiveram rendimento aproximado acima de 20g foram submetidas a próxima etapa de esferonização. As formulações F2, F2 + 25% de água, F3 e F10 formaram em quantidade razoável pellets, enquanto outras apenas foram quebradas em filamentos menores e mantinham aparência concisa. As formulações esferonizáveis apresentavam superfície do extrusado enrugada ou imperfeita, com regiões que poderiam sofrer quebra para então formar as estruturas esféricas. Uma superfície enrugada pode facilitar a formação de grânulos esféricos por possuir rachaduras onde haverá quebra, enquanto uma superfície imperfeita, pelo excesso de

rachaduras, pode causar quebras irregulares resultado em esferas de diâmetros diferentes (SELLASSIE e KNOCH, 2007). Por outro lado, uma superfície com aparência lisa, pode prejudicar a esferonização por ser dura e difícil de ser partida (SELLASSIE e KNOCH, 2007).

Durante a esferonização, o extrusado com formato cilíndrico é convertido em esfera devido a deformação plástica do material, como mostrado na Figura 6. Segundo o mecanismo proposto por Rowe *et. al.* (1995) podem ser observadas diferentes fases no processo, partindo do cilindro, passando para um cilindro com bordas arredondadas, halteres, partículas elípticas e esferas. Porém, Baert e Remon (1995) sugeriram haver outro mecanismo de formação de pellets, onde ocorre a formação do cilindro de bordas arredondadas (semelhante a uma corda), halter torcido, esferas com cavidade e esferas (Sagar *et. al.*, 2016).

Figura 6: Mecanismo de formação de pellets descrito por Rowe *et. al.* (A) e Baert e Remon (B). Adaptado de (Sagar *et. al.*, 2016).



Dentre as formulações peletizáveis, apenas uma continha 10% de HPMC, e não foi reprodutível como observado entre as replicatas. De forma superficial é possível dizer que para esta formulação, utilizar quantidade média ou alta de HPMC pode dificultar o processo.

Analisando o torque obtido para as formulações que resultaram em pellets, observou-se que o valor se manteve entre 1 N.m e 1,5 N.m. Há outras formulações que apresentaram valores dentro dessa faixa e que não sucederam, como o caso da F6 que tinha aspecto excessivamente úmido e F11 que mesmo sendo repetida, tinha

bastante variação nos resultados tanto de perfil reológico quanto no aspecto final, e por esse motivo, será excluída dessa comparação. O aspecto úmido da formulação F6 pode ser devido à alta quantidade de fármaco (67%), então pode ser que haja uma faixa de torque e quantidade máxima de fármaco onde seja possível prever se a formulação resultará em pellets, porém com esse DoE fracionado não há dados para comprovar essa afirmação.

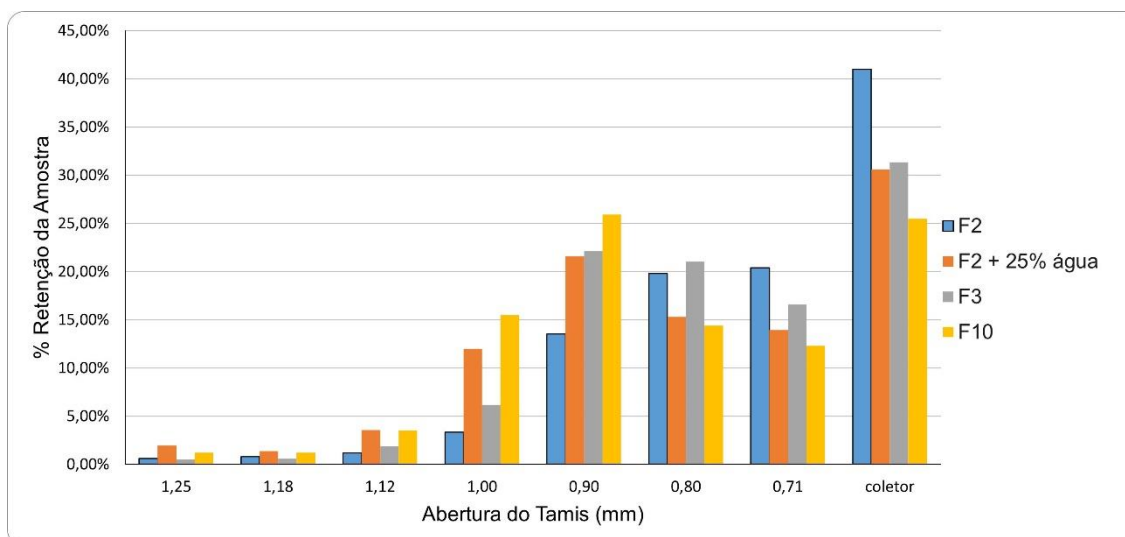
As formulações resultantes em pellets foram submetidas ao processo de secagem em leito fluidizado e logo em seguida pesadas e armazenadas. Para aquelas que não resultaram em pellets, a secagem foi realizada na estufa de esterilização universal Mod 219 (Fabbe-Primar, São Paulo, Brasil), também pesadas e armazenadas.

4.3. Caracterização

4.3.1. Distribuição granulométrica

A Figura 7 mostra a distribuição granulométrica obtida para as quatro amostras produzidas. É possível perceber que com exceção da F2, a maior parte da distribuição dos pellets se concentrou no tamis com malha de abertura 0,90 mm.

Figura 7: Distribuição granulométrica das quatro formulações de pellets produzidas.



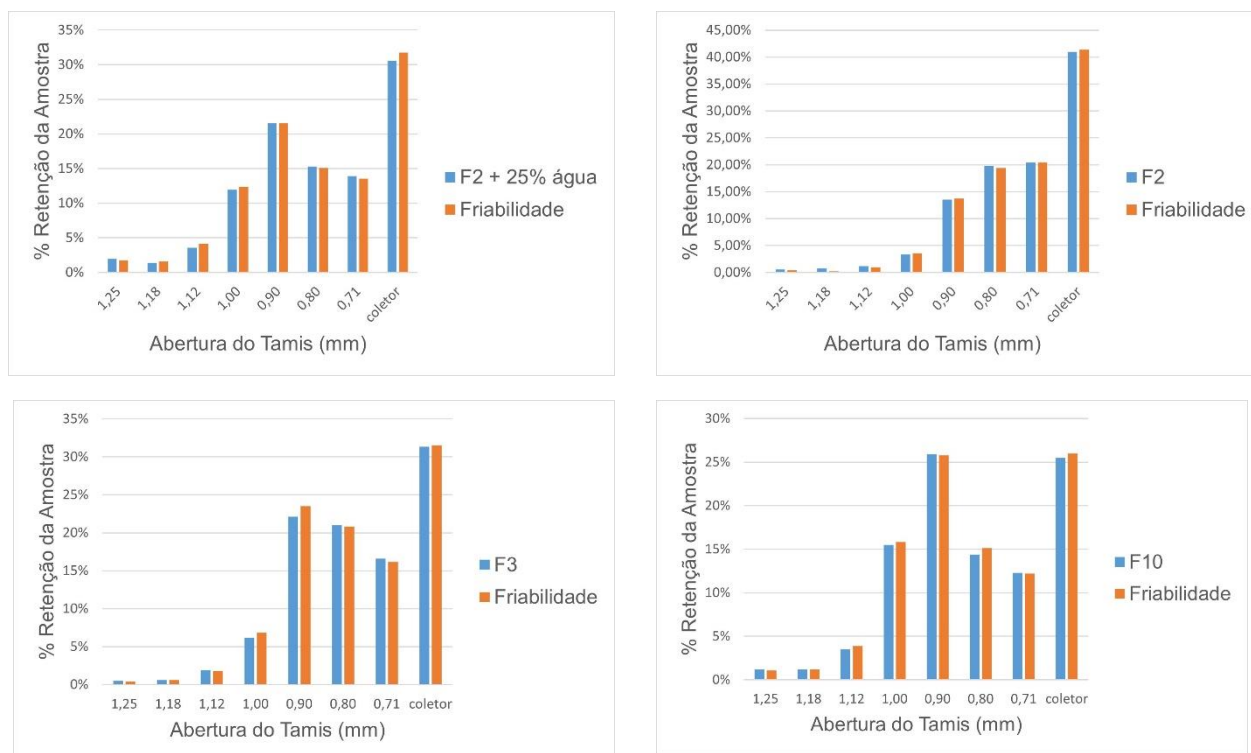
A formulação F2 teve grande parte do material com um tamanho bastante reduzido, o que pode ser explicado pelo aspecto excessivamente seco que a formulação apresentava. Durante seu processo produtivo houve grande formação de pós soltos, principalmente na esferonização e secagem em leito fluidizado. Com a

adição de mais 25% de água, esse perfil foi alterado e a quantidade no coletor foi diminuída também. Dentre as formulações, F10 foi a que apresentou maior retenção em um tamanho de abertura da malha e teve menor porcentagem de formulação no coletor.

4.3.2. Friabilidade

Os gráficos seguintes comparam a retenção de amostra nos tamises antes e depois do ensaio de friabilidade. É possível observar que as formulações apresentaram friabilidades bastantes baixas, fato que pode ser explicado também pela presença do HPMC.

Figura 8: Comparação da distribuição granulométrica das formulações antes e depois do teste de friabilidade.



4.3.3. Densidade verdadeira

A densidade verdadeira dos pellets foi avaliada, mostrando que para fins de se aumentar a densidade do material, a adição de mais 25% de água à formulação F2 foi uma estratégia bastante efetiva, tornando esta, a amostra de maior densidade verdadeira, seguida de F3, F10 e F2.

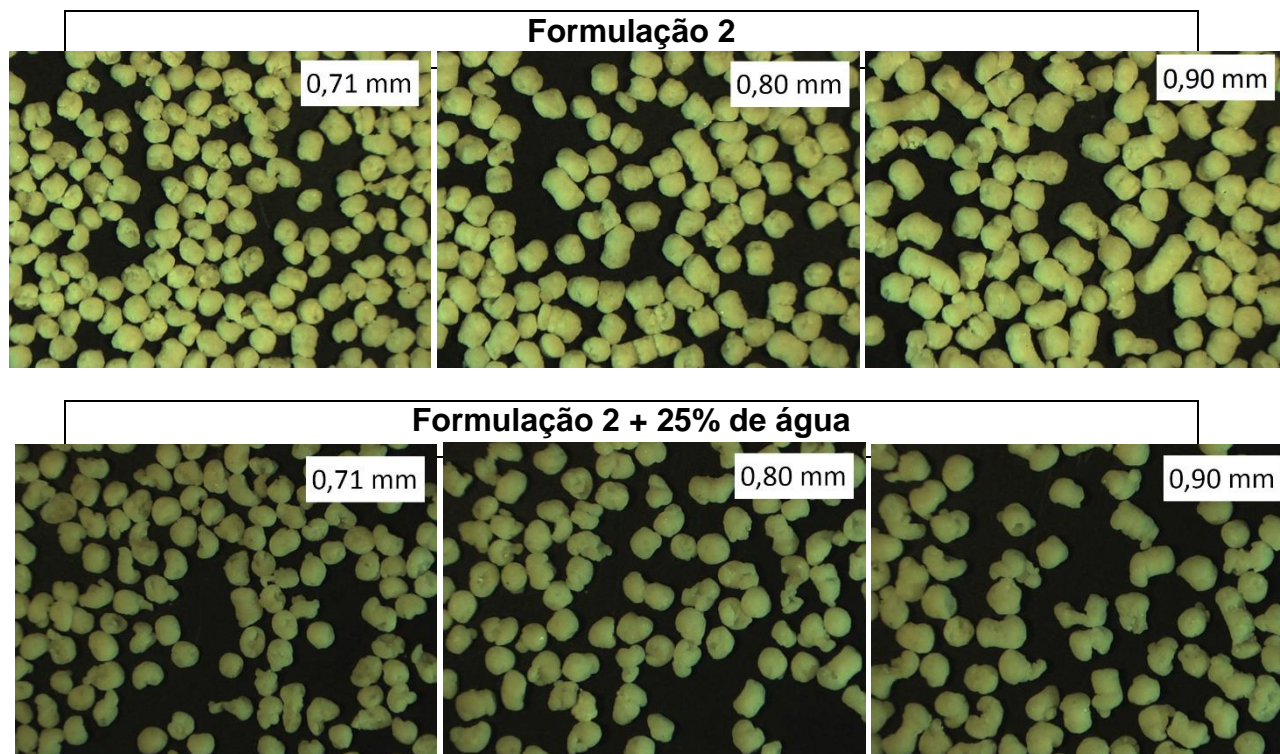
Tabela 7: Densidade verdadeira das formulações F2, F2 + 25% de água, F3 e F10.

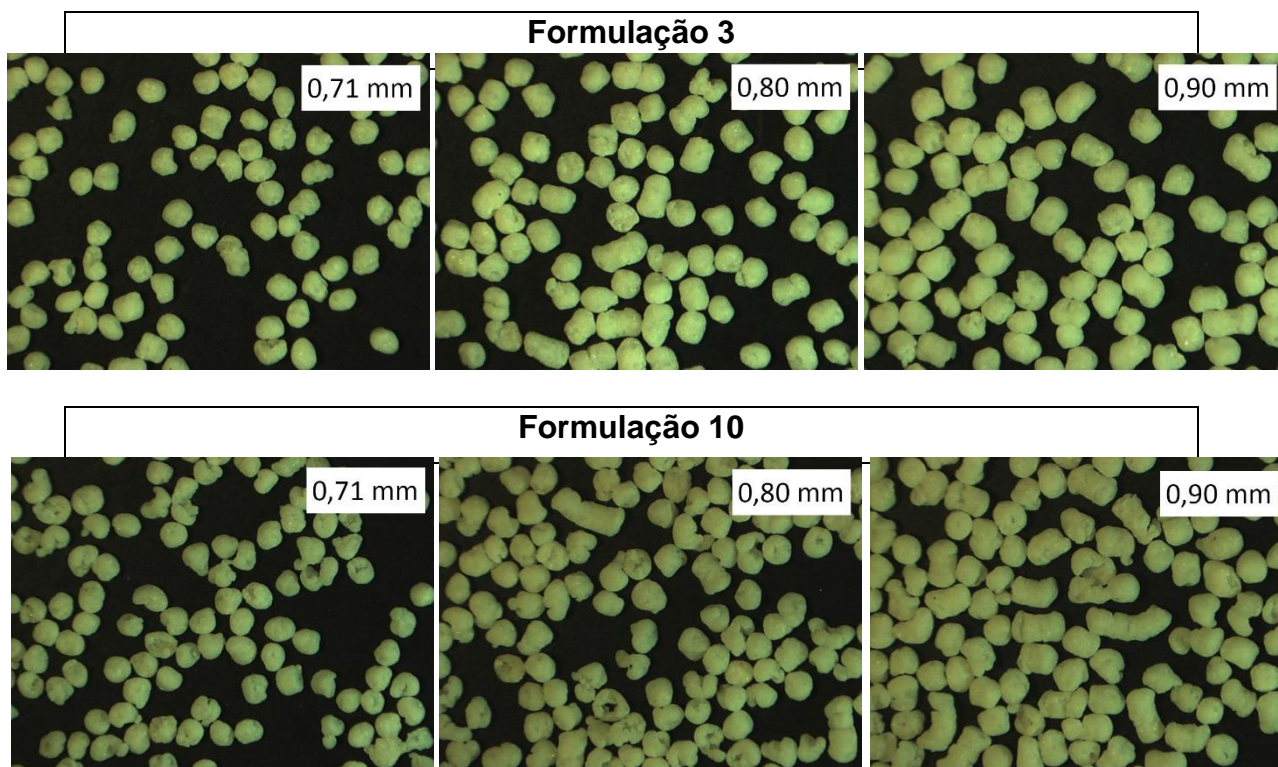
Formulação	Massa de amostra (g)	Volume Médio (cm ³)	Densidade Verdadeira (g/cm ³)	Variância Percentual (%)
F2	1,4035	7,462	0,1881	0,0026
F2 + 25% água	2,2574	8,159	0,2767	0,0386
F3	2,1638	8,032	0,2694	0,0277
F10	1,7614	7,794	0,2260	0,0447

4.3.4. Microscopia ótica

Como parâmetro importante para avaliar a qualidade de pellets, é necessário fazer a análise morfológica (KUHS *et. al.*, 2017). Para este efeito, foi analisada a aparência e esfericidade por microscopia ótica de cada amostra nos tamanhos previamente selecionados pela distribuição granulométrica, como mostrado na Figura 9.

Figura 9: Microscopia ótica de pellets selecionados por diferentes malhas.





É possível perceber que para todos os tamanhos selecionados na distribuição granulométrica, há bastante irregularidade na superfície dos pellets. Em F10, F2 e F2 +25% de água, houve formação de pellets que aparentam serem esferas com cavidades, principalmente em F10. Ainda sobre essas formulações, na seleção com tamis 0,90 mm há presença de praticamente todas as morfologias descritas por Baert e Remon (1995) e Rowe *et. al.* (1995) alguns cilindros com borda arredondada, halteres, esferas com cavidade, quase-esferas e esferas. Já em F3 para este mesmo tamanho, há presença sobretudo de halteres, esferas e quase-esferas. Para o tamanho 0,80 mm, há presença de halteres, quase-esferas e esferas, porém em F10 ainda há adicionalmente, alguns cilindros. Já para a menor seleção de malha, 0,71 mm, houve maior presença de pellets com aspecto mais esférico e oval apesar da manutenção do aspecto irregular de superfície.

Na Tabela 8 foi compilada a razão de esfericidade média para cada faixa de tamanho selecionado de cada formulação. Foram realizadas medidas no maior e no menor eixo do pellet, e então calculada a razão entre as duas medidas. Quanto mais próximo de 1, mais esférico o pellet. O valor de desvio padrão também consegue dizer se houve maior discrepância entre os tamanhos avaliados.

Tabela 8: Razão de esfericidade média para cada faixa de tamanho selecionado e para média geral da formulação.

Formulação	0,90 mm	0,80 mm	0,71 mm	Média Geral
F2	1,396	1,299	1,138	1,278
DP	0,504	0,286	0,075	0,343
F2 + 25% água	1,332	1,329	1,089	1,250
DP	0,348	0,310	0,137	0,294
F3	1,306	1,294	1,140	1,247
DP	0,289	0,319	0,060	0,254
F10	1,314	1,388	1,184	1,296
DP	0,357	0,501	0,182	0,368

Dentre as formulações, a F3 mostrou-se mais esférica e com menor desvio padrão na média. A formulação F2 apresentou uma melhora discreta no aspecto esfericidade com a adição de mais água e F10 foi a que obteve pior resultado no que diz respeito a esfericidade e desvio padrão. Num geral os pellets apresentaram aspecto irregular e esfericidade abaixo do esperado.

5. Conclusão

O aspecto reológico das 12 formulações de pellets foi avaliado de acordo com o torque máximo obtido para os métodos testados e mostrou-se inconclusivo para termos da avaliação dos efeitos dos excipientes propostos no delineamento experimental. Há indícios de que um fármaco bastante solúvel, como é o caso da metformina, possa acrescentar um fator determinante na avaliação do torque, e por isso, deve ser avaliado num futuro DoE. O HPMC K200M desempenha um papel importante no comportamento reológico da formulação e para concentrações superiores a 5%, começa a haver dificuldades para os processos que sucedem a granulação. Há indícios também de que o PVP consiga impactar nos parâmetros de extrusão dessa formulação, entretanto é necessária investigação mais aprofundada com o aprimoramento do modelo estatístico contendo controle sobre a influência do fármaco.

As formulações tiveram baixíssima friabilidade durante os testes, porém larga faixa de distribuição granulométrica. Apesar da inconclusão na avaliação da influência

dos excipientes no perfil reológico, trabalhar com o fármaco na condição q.s.p. permitiu obter a formulação F3 com 57% de fármaco com parâmetros de extrusão, densidade verdadeira, friabilidade e esfericidade aprimorada entre seus pares, sendo considerada a melhor formulação final. Num futuro momento, é interessante investigar o aprimoramento das características finais desses pellets utilizando doses acima das usualmente trabalhadas (máximo 40% como citado em Kuhs *et.al*, 2017)

Outro fator que pode ajudar a aprimorar o processo produtivo é realizar as corridas no MTR em triplicata para cada formulação e estabelecer uma razão L/S proveniente do torque máximo médio entre as corridas. O aspecto da variação na nucleação pode ser um fator importante na determinação do ponto final de granulação e deve ser considerado.

De qualquer forma, o uso do MTR mostra-se uma ferramenta quantitativa útil para se estabelecer um processo produtivo mais robusto e minimizando os erros experimentais, como mencionado por outros autores. É importante enfatizar que essa ferramenta passa a ser mais poderosa quando conciliada a avaliação de experimentos de triagem e conhecimento sobre características da formulação que se deseja trabalhar.

6. Referências

FONSECA, Mafalda Sofia Barbosa. **Sistemas multiparticulados sólidos para a administração oral de fármacos**. 2015. Tese de Doutorado. Universidade Fernando Pessoa

PEZZINI, Bianca Ramos; SILVA, Marcos Antônio Segatto; FERRAZ, Humberto Gomes. Formas farmacêuticas sólidas orais de liberação prolongada: sistemas monolíticos e multiparticulados. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 43, n. 4, p. 491-502, 2007.

ISSA, Michele Georges et. al. 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.

SANTOS, Helton Max Massaranduba et. al. Obtenção de pellets por extrusão e esferonização farmacêutica: parte I. avaliação das variáveis tecnológicas e de

formulação. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 40, n. 4, p. 455-470, 2004.

KUHS, Manuel et. al. 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, 2017.

SOH, J. L. P.; LIEW, C. V.; HENG, P. W. S. Torque rheological parameters to predict pellet quality in extrusion-spheronization. **International journal of pharmaceutics**, v. 315, n. 1-2, p. 99-109, 2006.

BELEM, Bruna R.; FERRAZ, Humberto G. Rheological profile in mixer torque rheometer of samples containing furazolidone and different binders. **Chemical Engineering Research and Design**, v. 160, p. 533-539, 2020.

IBRAHIM, Mohamed A. et. al. Utilizing mixer torque rheometer in the prediction of optimal wet massing parameters for pellet formulation by extrusion/spheronization. **Saudi Pharmaceutical Journal**, v. 27, n. 2, p. 182-190, 2019.

NETO, Edilson Martins Rodrigues et. al. Metformina: uma revisão da literatura. **Saúde e Pesquisa**, v. 8, n. 2, p. 355-362, 2015.

ANVISA. Bulário eletrônico. CLORIDRATO DE METFORMINA. Alexandre Canellas de Souza. MERCK, 2020. Bula de remédio. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/detalhe/2698?nomeProduto=cloridrato%20de%20metformina>> Acesso em: 08/03/2022.

MAHROUS, G. M. et. al. Indomethacin sustained release pellets prepared by extrusion-spheronization. **Journal of drug delivery science and technology**, v. 20, n. 2, p. 119-125, 2010.

NAVARRO, Romulo Feitosa. Modelos viscoelásticos aplicáveis a materiais reais: uma revisão. **Rev. Eletronica Mater. Processos**, v. 12, n. 1, p. 1-20, 2017.

DING, Cuicui; ZHANG, Min; LI, Guoying. Rheological properties of collagen/hydroxypropyl methylcellulose (COL/HPMC) blended solutions. **Journal of Applied Polymer Science**, v. 131, n. 7, 2014.

GHEBRE SELASSIE, I.; KNOCH, A. Pelletization technique. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, New York: Informa Healthcare, 2007, v.3, p.2651–2663.

NEWTON, J. M.; CHAPMAN, S. R.; ROWE, R. C. The influence of process variables on the preparation and properties of spherical granules by the process of extrusion and spheronisation. **International journal of pharmaceutics**, v. 120, n. 1, p. 101-109, 1995.

VERVAET, Chris; BAERT, Lieven; REMON, Jean Paul. Extrusion-spheronisation A literature review. **International journal of pharmaceutics**, v. 116, n. 2, p. 131-146, 1995.

ISSA, Michele Georges et. al. Physical characterization of multiparticulate systems. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 53, 2018.

SAKR, Walid F.; ALANAZI, Fars K.; SAKR, Adel A. Influence of Mixing Torque Rheometry on Pellets Performance and Scale-up. **Pharmacologia**, v. 3, p. 264-272, 2012.

MULEY, Sagar; NANDGUDE, Tanaji; PODDAR, Sushilkumar. Extrusion–spheronization a promising pelletization technique: In-depth review. **Asian journal of pharmaceutical sciences**, v. 11, n. 6, p. 684-699, 2016.

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.

LY, Abdoulah et. al. Wet granulation end point prediction using dimensionless numbers in a mixer torque rheometer: Relationship between capillary and Weber numbers and the optimal wet mass consistency. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 605, p. 120823, 2021.

Minitab, LLC Support, 2022. Model summary table for Fit Regression Model - Minitab. Acesso dia 15/05/2022. Disponível em: <<https://support.minitab.com/en-us/minitab/18/help-and-how-to/modeling-statistics/regression/how-to/fit-regression-model/interpret-the-results/all-statistics-and-graphs/model-summary-table/>>.

DA SILVA, Rosana Pereira et al. Wet powder rheometry: The best conditions for wet granulation using diluent and binder in calcium carbonate samples. **Powder Technology**, v. 397, p. 117087, 2022.



Bruna Favotto do Rosário

20 de maio de 2022



Prof. Dr. Humberto Gomes Ferraz

20 de maio de 2022