

DESENVOLVIMENTO E RECOBRIMENTO DE *PELLETS* CONTENDO FUCSINA PARA FUTURA AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO MASTIGATÓRIA

Stéphanie Vieira Gonçalves¹; Luciane Franquelin Gomes de Souza²

¹ Aluna de Iniciação Científica da Escola de Engenharia Mauá (EEM/CEUN-IMT);

² Professora da Escola de Engenharia Mauá (EEM/CEUN-IMT).

Resumo. *A mensuração da função mastigatória de um indivíduo pode ser avaliada pelo método do fracionamento em peneiras ou pelo método calorimétrico. O primeiro é mais comum, enquanto que o segundo é um método simplificado, com poucos estudos realizados que avaliam sua acurácia, validade e confiabilidade. O presente trabalho visa contribuir com o estudo do método calorimétrico, para futura investigação da função mastigatória que será realizada pela pesquisadora Dr^a. Thais Marques Gonçalves, da Faculdade de Odontologia de Piracicaba, da UNICAMP. O objetivo do estudo é desenvolver e recobrir pellets contendo fucsina. Os microgrânulos foram desenvolvidos pelo processo de extrusão-esferonização. O recobrimento foi realizado com Eudragit® E PO, em leito fluidizado tipo Wurster. Os perfis de dissolução dos pellets sem recobrimento, com teores acima de 70% de MCC na formulação, apresentaram-se duas vezes mais lentos, quando comparados com os pellets com 47% de MCC, após uma hora de dissolução. Cerca de 70% dos microgrânulos apresentaram granulometria utilizada para revestimento. O perfil de dissolução dos pellets recobertos com 5% de ganho de camada apresentou perfil de dissolução mais lento quando comparado com o sem revestimento. Entretanto, o revestimento permitiu que nos primeiros 10 minutos de dissolução, 19% da fucsina fosse liberada.*

Introdução

No setor farmacêutico, *pellets* são definidos como aglomerado de pós finos ou grânulos contendo fármacos ou excipientes farmacêuticos. Sua produção, normalmente, se dá pelos seguintes processos: granulação, extrusão, esferonização e secagem (Campbell, 1999; Santos *et al.*, 2004). Em seguida, os microgrânulos são submetidos ao processo de recobrimento, recebendo uma camada polimérica adequada.

O método calorimétrico, desenvolvido por Nakasima *et al.* (1989), é baseado na mastigação de uma única cápsula de borracha contendo grânulos de fucsina básica, os quais se fraturam durante o processo mastigatório liberando um pigmento vermelho. Apesar desse método apresentar algumas vantagens relativas à padronização no volume e dimensões da cápsula, à estabilidade física dos materiais, ao baixo risco de contaminação durante o processamento e à recuperação total do material triturado, poucos estudos foram realizados avaliando a acurácia, validade e confiabilidade desse método (Murai *et al.* (2000) & Escudeiro *et al.* (2006)).

O presente trabalho visa contribuir com o estudo do método calorimétrico para avaliação mastigatória, ainda pouco utilizado e investigado. Dessa maneira, o objetivo do estudo é desenvolver *pellets* contendo fucsina, pelo processo de extrusão-esferonização, com diferentes excipientes base e investigar seus respectivos perfis de dissolução em meio contendo água destilada. Para conferir que a fucsina não seja liberada em meio aquoso, os microgrânulos receberam uma camada de revestimento com solução polimérica pH-dependente e o processo de recobrimento foi avaliado segundo sua eficiência e ocorrência de aglomerados.

Materiais e Métodos

Nesta seção serão descritos os processos de peletização, recobrimento, dissolução e a metodologia analítica utilizada para quantificação de fucsina nos *pellets*.

Matéria-prima:

A Tabela 1 relaciona as concentrações de fucsina em água utilizadas para a determinação da curva de calibração, utilizada para determinação do teor e perfil de dissolução.

Tabela 1 - Amostras utilizadas para curva de calibração.

Amostra	Mãe	Filha 1	Filha 2	Filha 3	Filha 4	Filha 5	Filha 6
C (mg.L ⁻¹)	31,0	7,75	9,3	12,4	15,5	18,6	24,8

Os materiais utilizados para o preparo dos *pellets* de fucsina estão apresentados na Tabela 2, enquanto que a Tabela 3 apresenta os excipientes utilizados no preparo da solução polimérica de revestimento dos microgrânulos.

Tabela 2 - Composição dos excipientes secos para produção dos *pellets* (batelada de 500 g)

Matéria-prima	Função	A (%)	B (%)	C (%)
MCC	Diluyente	75,24	70,24	47,92
Lactose	Diluyente	20,60	20,60	47,92
PVP K30	Ligante	4,00	4,00	4,00
Croscarmelose Sódica	Desintegrante	-	5,00	-
Fucsina	"Ativo"	0,16	0,16	0,16

Tabela 3 - Composição do recobrimento para um total de 300g.

Composto	%
Água	85,00
Sulfato de lauril	0,90
Ácido Esteárico	1,30
Eudragit ® E PO	8,60
Talco	4,30

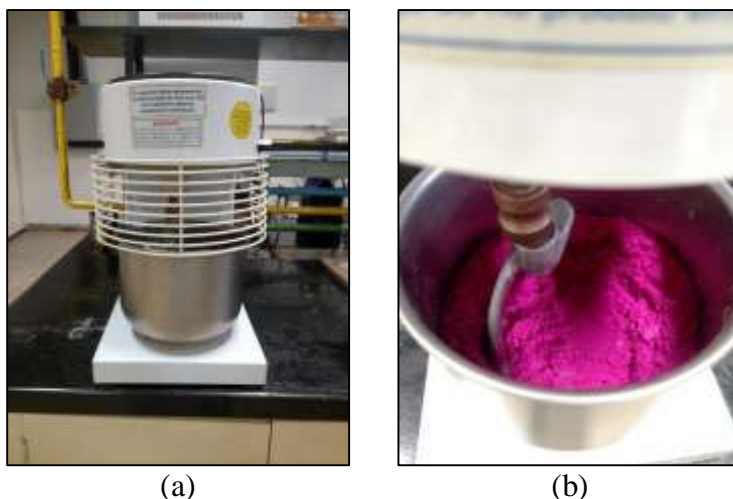
Métodos:

O princípio ativo dos *pellets* é a fucsina. O método da calorimetria implica em mensurar a quantidade de fucsina liberada, ou seja, sua concentração, conforme o provador mastiga. Essa medida é feita indiretamente pela absorbância do material, isso significa que amostras serão retiradas e a leitura da absorbância será feita no espectrofotômetro (Femto - Espectrofotômetro 800XL) e a partir da curva de calibração a concentração de fucsina poderá ser determinada.

A partir do comprimento de onda de maior absorbância de fucsina, preparou-se seis diferentes concentrações de fucsina. A partir de uma solução “*mãe*”, que apresentava uma concentração maior, foram feitas seis soluções “*filhas*”. Para cada solução era retirado uma amostra, que apresentava uma absorbância, esse valor foi lido no espectrofotômetro, no comprimento de onda previamente estabelecido. Plotando esses valores numa planilha Excel® gerou-se a curva de calibração que relaciona a absorbância em função da concentração de fucsina.

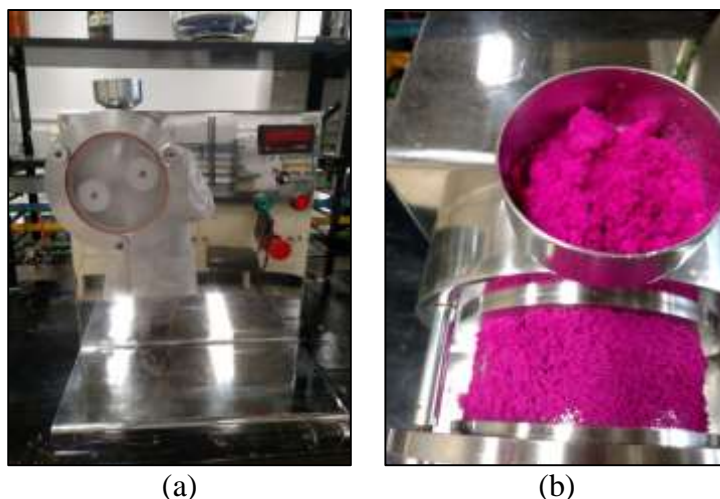
Para o preparo da granulação misturou-se a massa seca e a água destilada, que serve como via úmida dos *pellets*, ou seja, o líquido de granulação. Esse processo foi realizado na batedeira planetária, Figura 1. A primeira etapa consistiu na mistura dos pós no *bowl* por aproximadamente 5 minutos. Em seguida adicionou-se a água destilada, mantendo-se a agitação, até que a massa apresentasse a consistência adequada para produção de *pellets*. Essa etapa tinha como objetivo a completa homogeneização da fucsina para produção dos *pellets*, o mais uniforme possível.

Figura 1 - (a) Batedeira planetária. (b) Granulação.



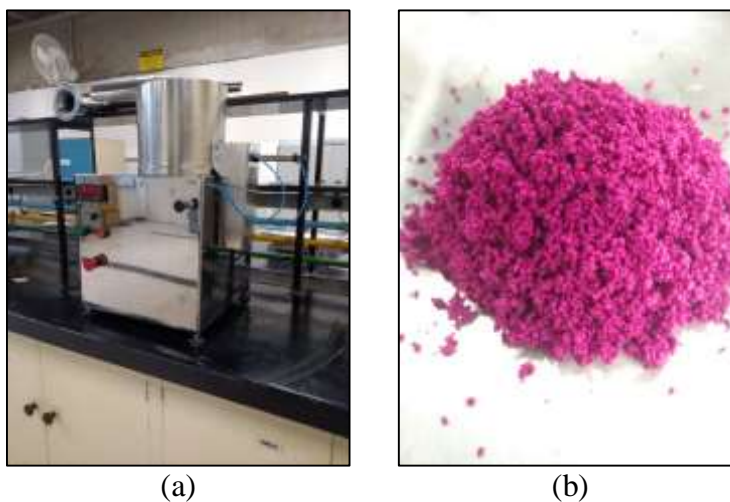
A etapa seguinte consistiu na extrusão da massa. Esse processo foi feito em extrusor (Zelus, Ex 30, Brasil) de rolos, que apresenta uma peneira de 1,00 mm de abertura. Com o equipamento montado, a mistura úmida foi colocada pelo funil que estava localizado na parte superior do equipamento. Com o auxílio de um bastão de plástico, direcionou-se a mistura para baixo e, enquanto isso, os rolos giratórios pressionaram o composto contra a peneira, produzindo, assim, cilindros. Esse processo foi efetuado na rotação de 57 rpm.

Figura 2 - (a) Extrusor. (b) Funil de entrada da massa úmida e cilindros extrudados.



Após a completa extrusão, seguiu-se para a esferonização. Previamente à essa etapa foi necessário colocar silício coloidal, numa relação de 0,07 g de dióxido de silício coloidal / g de material extrudado para auxiliar a etapa seguinte. O extrusor (Zelus - modelo ES 30), Figura 3 (a), consiste em um cilindro com um disco interno que apresenta ranhuras. Com o aparelho já ajustado na rotação de 340 rpm, dividiu-se a massa extrusada e esferonizou-se por, aproximadamente, 4 minutos cada batelada. Nesse processo obteve-se microgrânulos úmidos arredondos (Figura 3 (b)).

Figura 3 - (a) Esferonizador. (b) Microgrânulos de *pellets* obtidos na esferonização.



A última etapa no processo de fabricação dos *pellets* é a secagem. Esta foi feita na estufa de circulação forçada (Nova Ética, 420-4D, Brasil). Para tanto, separou-se a batelada em duas formas de alumínio do material já esferonizado e colocou-as em estufa a 50°C por 48 horas.

Com os *pellets* já secos, foi utilizado um conjunto de peneiras de 0,300 mm à 1,180 mm. Manteve-se a frequência de 15 Hz por 15 minutos, para que ocorresse a separação dos *pellets* em faixas granulométricas.

O recobrimento foi feito com o polímero da Eudragit® E PO, da Evonik. A solução polimérica foi preparada conforme recomendação do fabricante. O polímero foi adicionado em água destilada, laurel e ácido esteárico durante 1 hora, sob agitação mecânica. Em seguida adicionou-se talco e a homogeneização continuou por 15 minutos. Feito isso, peneirou-se a mistura e a solução polimérica estava pronta para o uso.

Para o recobrimento, separou-se as maiores porcentagens de faixa granulométrica obtidas pelos *pellets*. Com esse valor e com o objetivo de recobrir 300 g de *pellets* determinou-se quanto de cada abertura seria necessário para essa etapa. O processo foi conduzido em um leito fluidizado tipo Wurster (Figura 4).

Figura 4 - Leito fluidizando com os *pellets* e a bomba peristáltica à esquerda



Primeiramente colocou-se os *pellets* dentro do equipamento. Em seguida ligou-se a chave geral, além da regulação da vazão de entrada de ar pelas pressões de atomização e do ar. Essa vazão tem que ser suficiente para que o leito se mantivesse fluidizado. Após isso, aciona-se o medidor de vazão e de temperatura tanto a de entrada quanto a de saída. A temperatura de entrada é de 40°C. Após isso, ligou-se a bomba, que conduziu a solução polimérica para ser aspergida nos *pellets*, numa rotação de 1,9 rpm, garantindo uma vazão média de polímero de 1,62 g.min⁻¹, conforme recomendações do fabricante do polímero. O tempo de processo foi calculado para um ganho de camada teórico de 19%.

A determinação do teor foi realizada macerando-se cerca de 400 mg dos *pellets*. Transferiu-se 190,0 mg dessa amostra para um balão volumétrico de 20 mL e este foi completado com água destilada. A solução ficou em repouso por 1 dia para a completa liberação da fucsina. Coletou-se 5 mL para a leitura da absorbância em espectrofotômetro UV. Com esse valor e a partir da reta obtida na curva de calibração determinou-se o teor de fucsina experimental para cada batelada. Esse procedimento foi realizado em triplicata, vide Figura 5.

Figura 5 - Triplicata usada para determinação do Teor de fucsina



Para a determinação do perfil de liberação do ativo, ou seja, da fucsina, foi utilizado um dissolutor (Nova Ética - Dissolutor 299), Figura 6. Esse equipamento consiste em 6 cubas de 900 mL cada uma e, ficam acomodadas em um banho de água à 25°C.

Figura 6 - Dissolutor com os cestos cheios de *pellets*



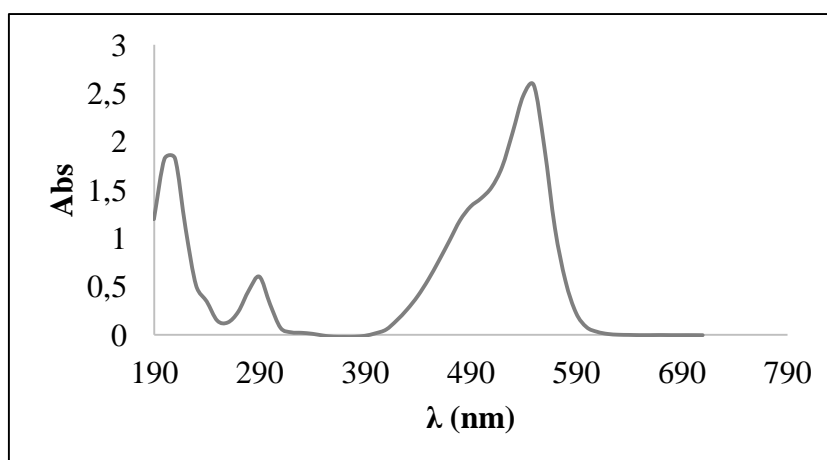
Na dissolução as cubas foram preenchidas com 900 mL de água destilada. Os cestos foram preenchidos com cerca de 6 g de *pellets* e mantidos com frequência de rotação de 100 rpm a 25°C. As amostras foram coletadas com uma seringa de 5 mL e lidas em espectrofotometria. As cubas eram preenchidas com 5 mL de água destilada após a retirada de cada amostra. Esse procedimento é repetido para os casos de *pellets* com e sem recobrimento.

A determinação da umidade dos microgrânulos foi feita em estufa de circulação forçada a 105 °C até massa constante, em triplicata.

Resultados e Discussões

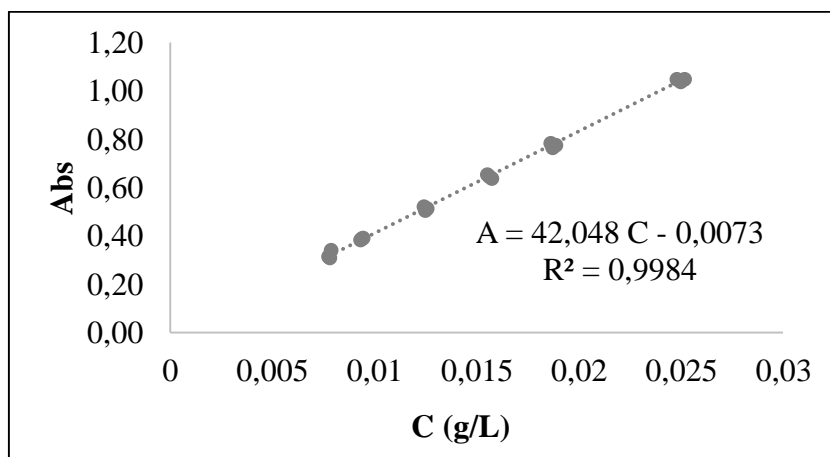
A Figura 7 representa o gráfico de varredura, realizado para identificar o comprimento de onda para determinação da fração de fucsina liberada em meio contendo água destilada. O comprimento de onda determinado analiticamente para o estudo dos *pellets* de fucsina foi de 290 nm. Esse valor difere do comprimento de onda utilizado por Nakasima A *et al.* (1989), que estabeleceu 546 nm para uma faixa de concentração de 0 a 0,0125 g.L⁻¹. Além disso, a concentração utilizada pelos autores para avaliar a liberação da fucsina em água destilada era de aproximadamente 0,23 g.L⁻¹, muito superior à determinada para a curva de calibração.

Figura 7 – Gráfico de varredura de fucsina em água destilada (0,008 g/L)



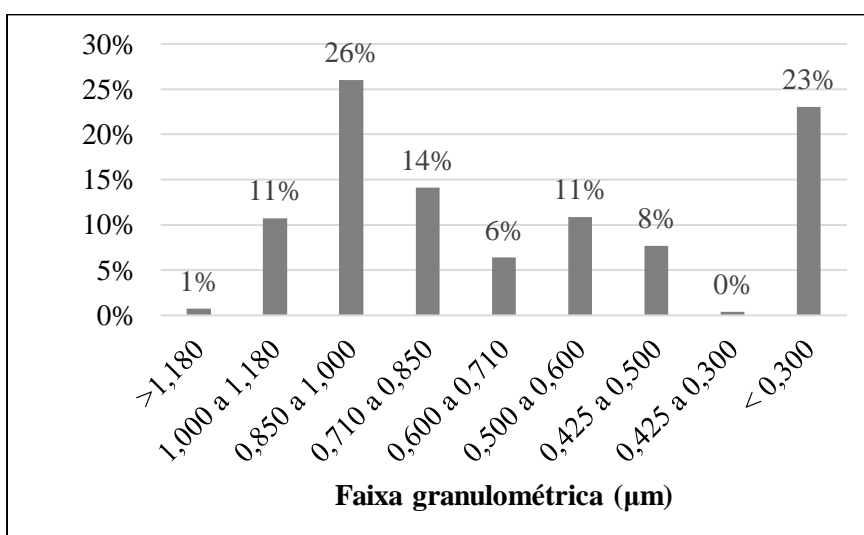
A Figura 8 representa a curva de calibração para liberação de fucsina em meio contendo água destilada.

Figura 8 - Curva de calibração de fucsina



Os *pellets* (C) apresentaram a faixa granulométrica conforme Figura 9. Observa-se que cerca de 70% dos *pellets* estão na faixa utilizada para o recobrimento dos microgrânulos, de 0,600 a 1,180 mm.

Figura 9 - Granulometria da formulação C



O teor de fucsina, encontrado nos *pellets* C, está apresentado na Tabela 4.

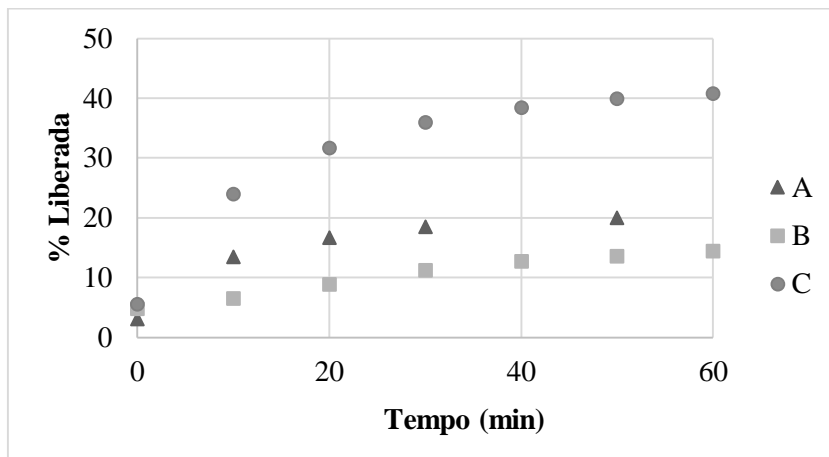
Tabela 4 - Teor experimental de fucsina nos *pellets*

<i>Pellet</i>	Teor de fucsina (%)
Formulação C	0,1328 ± 0,00003

A Figura 10 ilustra o perfil de dissolução dos *pellets* sem recobrimento com diferentes formulações. *Pellets* (A) e (B) apresentaram perfil de dissolução muito lento, cerca de apenas 20% de fucsina foi liberada em 1 hora de dissolução. A celulose microcristalina, utilizada como excipiente base nessas formulações e considerada um componente essencial no processo de extrusão-esferonização segundo Gandi *et al.* (1999), é insolúvel em água, contribuindo assim, para retardar a liberação da fucsina. Mesmo com a adição do superdesintegrante croscarmelose sódica (Rowe, Sheskey e Quinn, 2009), também insolúvel em água, o perfil de liberação manteve-se mais lento ainda nos *pellets* (B). Já *pellets* (C)

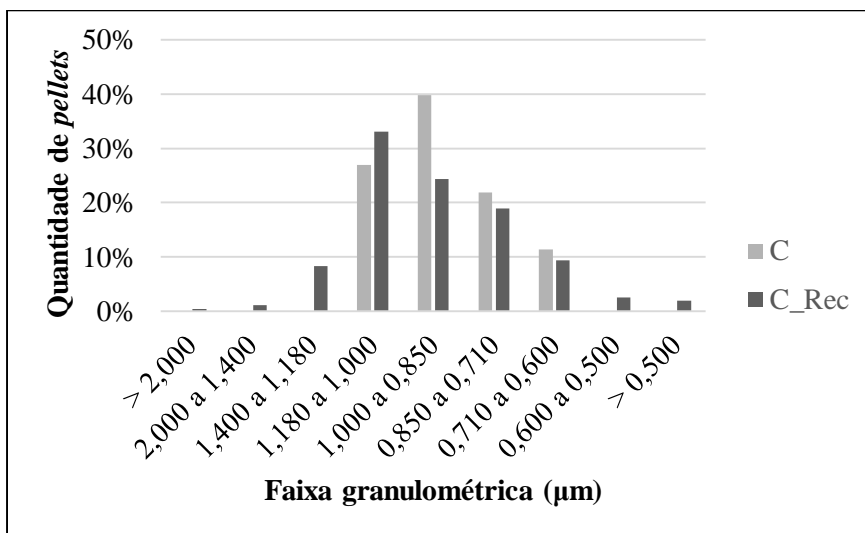
apresentaram perfil de liberação de fucsina duas vezes maior, depois de uma hora de dissolução em água destilada, quando comparados com pellets (A) e (B). Nessa formulação, parte do excipiente base MCC foi substituído pela lactose monohidratada, solúvel em água, provocando assim, um aumento na quantidade de fucsina liberada.

Figura 10 - Perfil de liberação de fucsina para *pellets* de 850 mm.



A granulometria dos pellets (C) utilizadas no processo de recobrimento e a granulometria obtida nos pellets recobertos estão apresentadas na Figura 11. Observa-se que houve um aumento da granulometria dos pellets recobertos em relação aos microgrânulos sem revestimento.

Figura 11 – Granulometria dos *pellets* recobertos.



O teor de fucsina obtido experimentalmente nos pellets (C) recobertos com ganho de camada real de 5,20% estão apresentados na Tabela 5. O teor de ativo que teoricamente deveria ter sido obtido para um ganho de camada real de 5,20% também está apresentado na Tabela 5. Os valores são muito próximos, apresentando um erro inferior a 1%.

O ganho de camada real dos pellets no processo de recobrimento deveria ser de 19,36%, porém, o ganho real foi muito inferior a esse valor. É importante ressaltar que a temperatura do ar de secagem utilizada não foi alta, fazendo com que a suspensão polimérica secasse antes de aderir ao pellet, mas também não foi baixa, fazendo com que a secagem não fosse adiabática e ocorresse a aglomeração dos microgrânulos, pois a porcentagem de

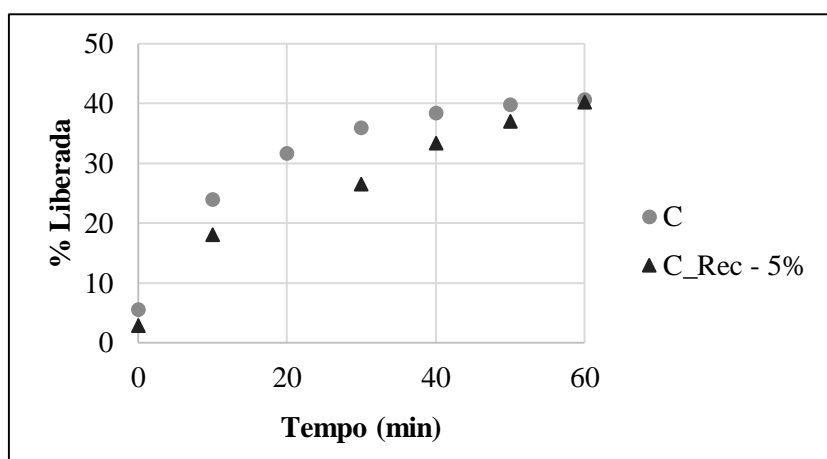
aglomerados foi de apenas 0,37%. Portanto, o baixo rendimento no processo de revestimento pode ser explicado por um problema apresentado na mangueira conectada à bomba peristáltica. Como a suspensão de revestimento deve ser mantida sob agitação constante durante todo o processo, a extremidade da mangueira que conduz a suspensão à bomba peristáltica permaneceu muito próxima da haste do agitador, diminuindo a vazão de alimentação programada. Esse problema deve ser corrigido e o processo repetido.

Tabela 5 - Teor de fucsina em *pellets* (C) recobertos.

<i>Pellet</i>	Teor de fucsina exp (%)	Teor de fucsina teórico (%)
Recobrimento (Eudragit [®] E PO)	0,1275 ± 0,0022	0,1266

Os perfis de liberação de fucsina nos *pellets* (C) com e sem revestimento estão apresentados na Figura 12. Os microgrânulos recobertos apresentaram perfil de dissolução mais lento que os *pellets* sem revestimento, entretanto, o revestimento com o polímero Eudragit E PO de pH dependente permitiu que após 10 min de dissolução em água destilada, 18% de fucsina fosse liberada.

Figura 12 - Perfil de dissolução de *pellets* com e sem revestimento.



Conclusões

Pellets contendo fucsina foram desenvolvidos por extrusão-esferonização e recobertos com um polímero pH-dependente Eudragit E PO, da Evonik. O estudo do perfil de liberação de fucsina nos microgrânulos mostrou que a celulose microcristalina retarda a liberação do ativo, mesmo na presença de desintegrante. Já a presença de lactose monoidratada na formulação, permitiu um aumento no teor de liberação do ativo. Comparando com o perfil de liberação encontrado em bibliográfica para o método calorimétrico, *pellets* desenvolvidos com lactose são os mais indicados para receberem revestimento com polímero pH-dependente.

O ganho de camada de 5,20% de suspensão polimérica nos *pellets* com lactose retardou o perfil de liberação da fucsina quando comparado com os microgrânulos sem revestimento, porém não o suficiente, pois após 10 minutos de dissolução em água destilada, cerca de 18% do ativo havia sido liberado. Dessa maneira, sugere-se um revestimento polimérico com ganho de camada superior a 5,20%.

A metodologia analítica desenvolvida para obtenção do teor de fucsina nos microgrânulos, possibilitou determinar valores de teores do ativo muito próximos aos calculados por meio de balanço material, evidenciando a confiabilidade do método.

Referências Bibliográficas

Campbell, R.J., Sackett G.L. *Film Coating*. In: Coating – Drug Manufacturing Technology Series. USA: Interpharm CRC, 1999, 348 p.

Escudeiro Santos C, de Freitas O, Spadaro AC, Mestriner-Junior W (2006) Development of a colorimetric system for evaluation of the masticatory efficiency. *Braz Dent J* 17 (2): 95-99.

GANDI R; KAUL C.L., PANCHAGNULA R. Extrusion and spheronization in the development of oral controlled-release dosage forms. *Pharm Sci Technol Today*, v. 2, p. 160-170, 1999.

Murai K, Okimoto K, Matsuo K, Terada Y (2000) Study on masticatory movement and its ability: efficacy of a test capsule in the evaluation of masticatory movement. *J Oral Rehabil* 21 (1): 64-69

Nakasima A, Higashi K, Ichinose M (1989) A new, Simple and accurate method for evaluating masticatory ability. *J Oral Rehabil* 16 (4): 373-380.

ROWE, R. C.; SHESKEY, P. J.; QUINN, M. E. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 6. ed., London: PhP, 2009, 888 p.

Santos, H. M. M., Veiga, F. J. B., Pina, M. E. T., Sousa, J. J. M. S. Obtenção de *pellets* por extrusão e esferonização farmacêutica – Parte I – Avaliação das variáveis tecnológicas e de formulação. *Ver. Bras, Cienc. Farm Braz J Pharm Sci*, v. 40, p. 455-470, 2004.