

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	Diluente	75,24	70,24	47,92
Lactose	Diluente	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

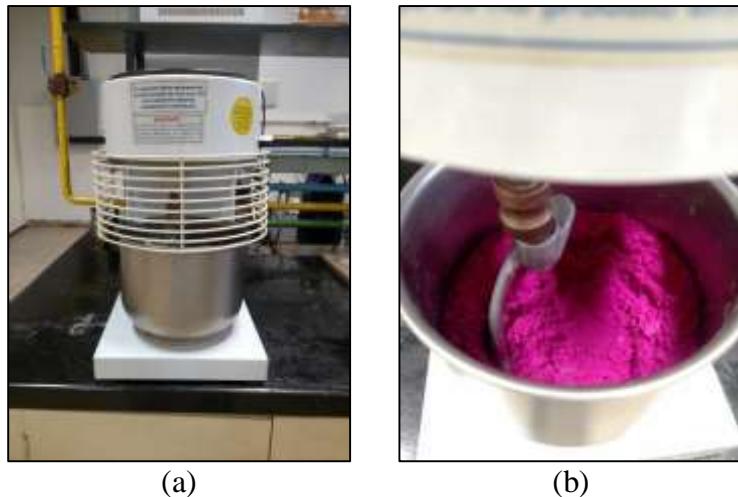
Métodos:

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 retirada 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.

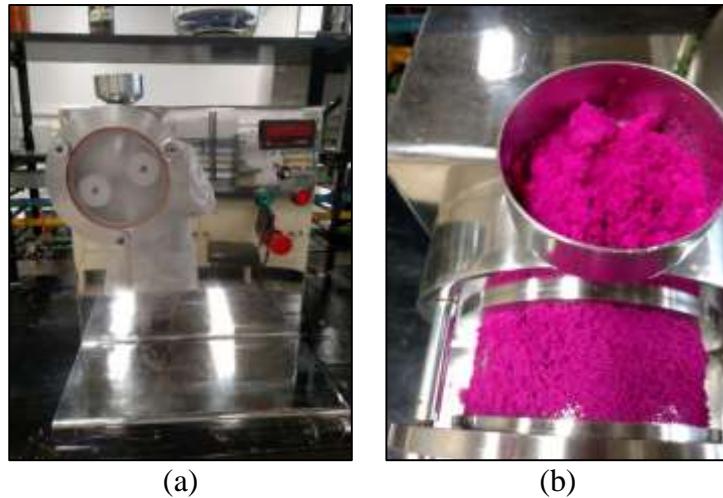
Para o preparo da granulação misturou-se a massa seca e a água destilada, que serve como via úmida dos *pellets*, ou seja, o líquido de granulação. Esse processo foi realizado na batedeira planetária, Figura 1. A primeira etapa consistiu na mistura dos pós no *bowl* por aproximadamente 5 minutos. Em 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.



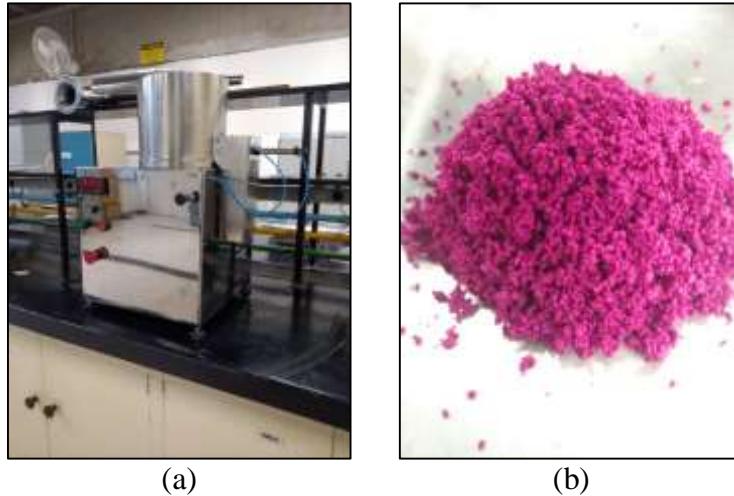
A etapa seguinte consistiu na extrusão da massa. Esse processo foi feito em extrusor (Zelus, Ex 30, Brasil) de rolos, que apresenta uma peneira de 1,00 mm de abertura. Com o equipamento montado, a mistura úmida foi colocada pelo funil que estava localizado na parte superior do equipamento. Com o auxílio 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 arredondados (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*



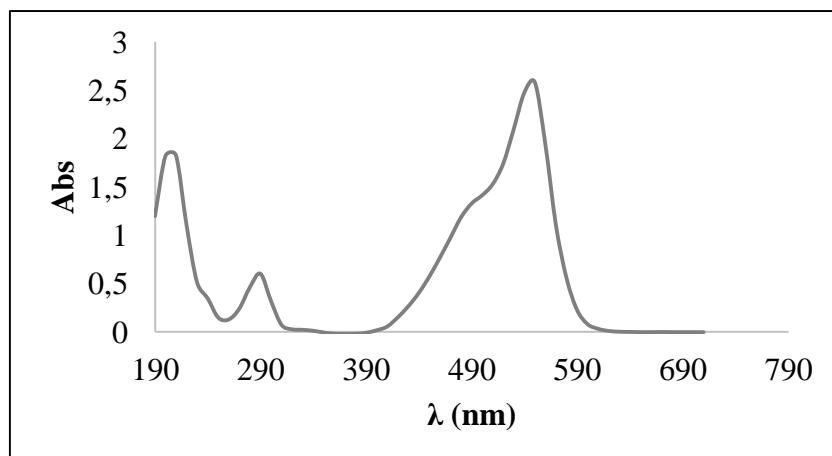
Na dissolução as cubas foram preenchidas com 900 mL de água destilada. Os cestos foram preenchidos com cerca de 6 g de *pellets* e mantidos com frequência de rotação de 100 rpm a 25°C. As amostras foram coletadas com uma seringa de 5 mL e lidas em espectrofotometria. As cubas eram preenchidas com 5 mL 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

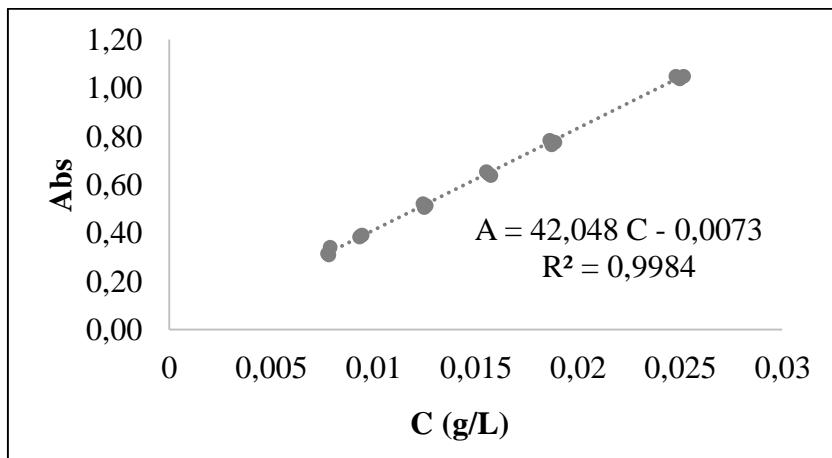
A Figura 7 representa o gráfico de varredura, realizado para identificar o comprimento de onda para determinação da fração de fucsina liberada em meio contendo água destilada. O comprimento de onda determinado analiticamente para o estudo dos *pellets* de fucsina foi de 290 nm. Esse valor difere do comprimento 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)



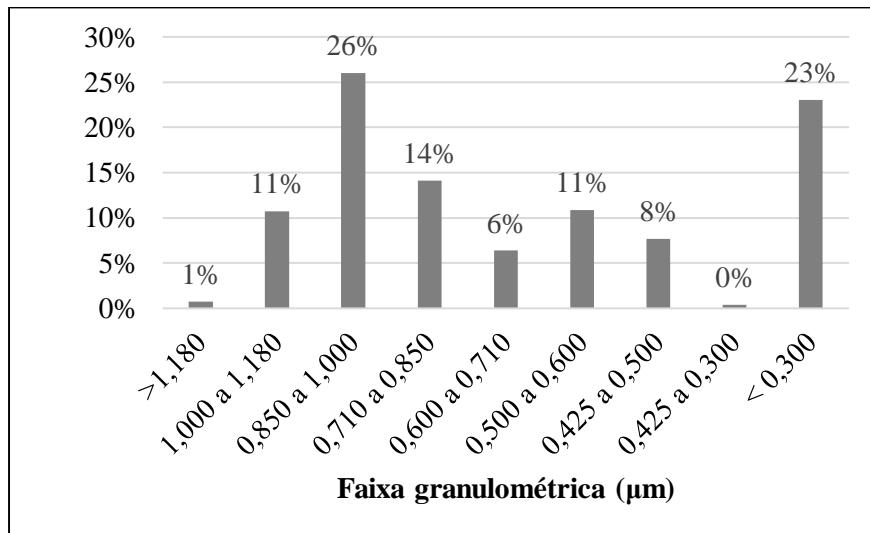
A Figura 8 representa a curva de calibração para liberação de fucsina em meio contendo água destilada.

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.

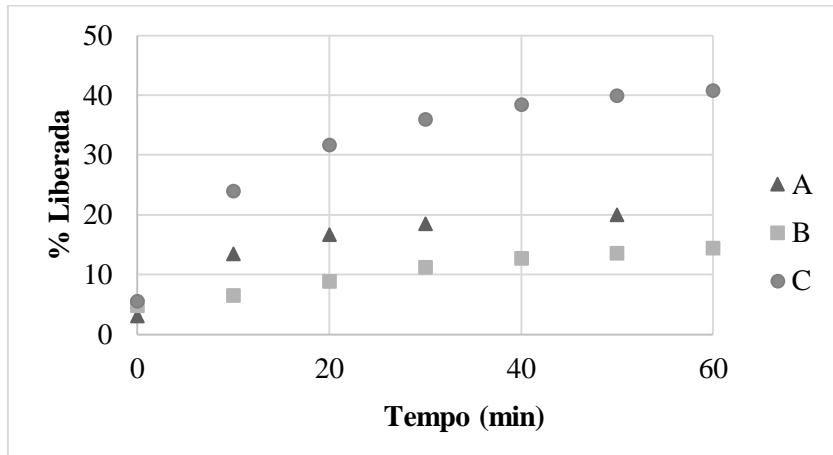
Tabela 4 -Teor experimental de fucsina nos *pellets*

Pellet	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)

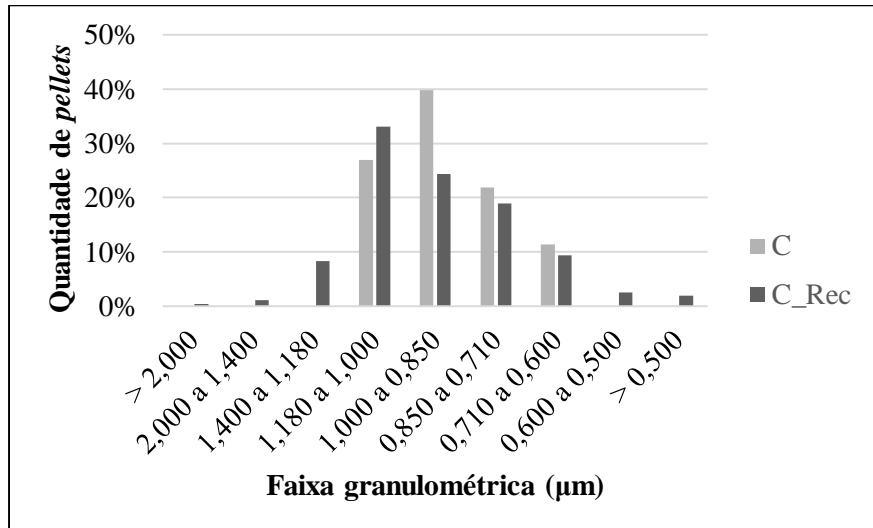
apresentaram perfil de liberação de fucsina duas vezes maior, depois de uma hora de dissolução em água destilada, quando comparados com pellets (A) e (B). Nessa formulação, parte do excipiente base MCC foi substituído pela lactose monohidratada, solúvel em água, provocando assim, um aumento na quantidade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

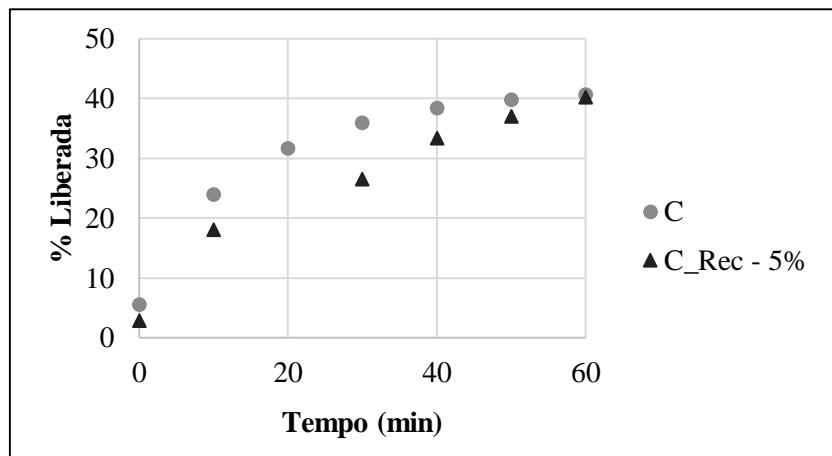
aglomerados foi de apenas 0,37%. Portanto, o baixo rendimento no processo de revestimento pode ser explicado por um problema apresentado na mangueira conectada à bomba peristáltica. Como a suspensão de revestimento deve ser mantida sob agitação constante durante todo o processo, a extremidade da mangueira 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.

Pellet	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 recobrimento, 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 recobrimento.



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 recobrimento 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 recobrimento 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.