

REVESTIMENTO DE *PELLETS* DE IBUPROFENO COM POLÍMERO DE LIBERAÇÃO ENTÉRICA

Julianne Magalhães Andrade¹; Felipe Valverde Rocha²; Kaciane Andreola³; Tatiana Guinoza Matuda Masaoka³; Marcello Nitz³; Luciane Franquelin Gomes de Souza³

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

²Aluno de Mestrado do Instituto Tecnológico de Aeronáutica (ITA);

³ Professor da Escola de Engenharia Mauá (EEM/CEUN-IMT);

Resumo. *Microgrânulos (pellets) são aglomerados de pós finos ou grânulos formados por diferentes matérias-primas. Comumente, apresentam agente aglutinante e substância diluente. Na área farmacêutica, os pellets são amplamente utilizados por serem apropriados para a aplicação de camada de revestimento além de apresentarem vantagens biofarmacêuticas. Ibuprofeno é um fármaco que apresenta baixa interação e solubilidade em água (11,3 mg/L). Atualmente, no Brasil, é comercializado nas formas farmacêuticas de cápsulas e comprimidos por grande parte dos laboratórios, mas não na forma de microgrânulos. O presente trabalho tem o objetivo de determinar o ganho mínimo de camada de revestimento polimérico aos pellets que confira um perfil de liberação entérico. Os microgrânulos foram produzidos pelo processo de extrusão-esferonização. O processo de recobrimento foi realizado com Eudragit® L100 em leito fluidizado. Os pellets recobertos apresentaram granulometria adequada para utilização farmacêutica. Os testes de liberação in vitro do ativo, simulando o estômago (ácido - pH 1,2) e o intestino (básico - pH 7,2), foram realizados para verificação do menor ganho de camada de revestimento requerido para conferir aos microgrânulos o perfil de liberação entérico. O ganho de camada mínimo necessário para conferir o perfil entérico foi de 27,45 %, com eficiência de processo de 84,50 %.*

Introdução

Pellets são produzidos com diferentes tipos de matérias-primas. No setor farmacêutico são definidos como aglomerados de pós-finos. São necessários quatro processos para a sua produção: granulação, extrusão, esferonização e secagem (Campbell, 1999; Santos et al., 2004). Na aplicação farmacêutica a distribuição granulométrica típica dos *pellets* varia de 500 a 1500 µm (Ghebre-Sellassie, 1989; Chien, 2001). A celulose microcristalina foi introduzida no mercado como excipiente farmacêutico em 1963 e é considerada um componente essencial para o sucesso da extrusão-esferonização, o que se deve à modificação que provoca nas propriedades reológicas da massa úmida (Gandi et al., 1999). É o excipiente base mais utilizado na produção de *pellets*. Dentre suas funções estão: adsorvente, agente de suspensão, desintegrante de comprimidos e diluente de comprimidos e cápsulas (Rowe, Sheskey e Quinn, 2009). *Pellets* apresentam lenta dissolução devido à contração pronunciada dos microgrânulos durante o período de secagem, levando a redução na porosidade, dificultando, assim, a penetração do meio de dissolução no *pellet* (Souto et al., 2005).

Leitos fluidizados estão sendo amplamente utilizados na indústria farmacêutica para realizar o recobrimento de partículas sólidas tais como *pellets*, pós e grânulos. A primeira etapa consiste nas partículas serem fluidizadas pelo ar quente, enquanto a suspensão, ou solução de revestimento, é aspergida sobre as partículas. Devido ao ar quente, o solvente evapora e forma-se uma película sólida que envolve o material do núcleo. O grande desafio desse procedimento é formar uma camada contínua e uniforme de recobrimento na superfície dos microgrânulos uma vez que existem muitas variáveis envolvidas no processo, tornando os estudos sobre os processos de recobrimento relevantes para a indústria farmacêutica (Kranz e Gutsche, 2009). O equipamento Wurster (Wurster, 1966) é visto como o mais adequado para recobrimento por película de partículas pequenas (Kushaari et al., 2006).

O ibuprofeno é um fármaco do grupo dos anti-inflamatórios não esteroides que tem a capacidade de combater a inflamação, a dor e a febre. Sendo assim, faz parte da lista de fármacos essenciais da Organização Mundial de Saúde. Foi sintetizado pela primeira vez em 1961 no Reino Unido e nesse mesmo ano foi patentado, mas apenas em 1969 aparece comercializado no Reino Unido e posteriormente nos EUA, em 1974. Hoje é comercializado no mundo todo e utilizado por milhões de consumidores (Ferraz, 1993). O fármaco está relativamente contraindicado para indivíduos com pólipos nasais, angioedema e reatividade broncoespática ao ácido acetilsalicílico (Katzung, 1994). Os efeitos colaterais costumam ser bastante semelhantes para todos os AINEs (Anti-inflamatórios não esteroides) provocando também dispepsia (queimação no estômago). Para o sistema nervoso central: cefaleias, zumbido, tontura e, raramente, meningite asséptica. Cardiovasculares: retenção hídrica, hipertensão, edema e, raramente, infarto do miocárdio e insuficiência cardíaca (Katzung, 1994). Dessa forma, os pacientes que apresentam dores crônicas e precisarem ingerir a droga com uma frequência maior podem fazer o uso dos *pellets* de liberação entérica desenvolvidos nesse trabalho, uma vez que o ativo é liberado apenas no intestino, preservando o estômago.

Atualmente, alguns laboratórios brasileiros produzem *pellets* de liberação entérica contendo ibuprofeno, porém não na forma farmacêutica de microgrânulos. Dessa maneira, o presente trabalho tem como objetivo estudar o ganho mínimo de camada polimérica requerida que confira aos *pellets* de ibuprofeno um perfil de liberação entérico, além de avaliar a eficiência do processo de revestimento e o comportamento reológico da solução polimérica de revestimento.

Material e Métodos

Os equipamentos utilizados para a produção e recobrimento de *pellets* foram: bateadeira planetária (Arno, modelo Ciranda Chrome Automatic, Brasil), extrusor laboratorial (Zelus, modelo EX 30, Brasil), esferonizador laboratorial (Zelus, modelo ES 30, Brasil), estufa com controle de temperatura (Nova Ética, modelo 420.4D, Brasil), leito fluidizado tipo Wurster (Zelus, R-060, Brasil), base vibratória para granulometria (A bronzinox) e bomba (ISM 931C - ISMATEC). Para pesagem das matérias-primas foram utilizadas balança semianalítica (Santorius, ED3202S0CE, Brasil) e balança analítica (Shimadzu do Brasil Comércio LTDA., AY220, Brasil). Para a dissolução dos *pellets* foi utilizado o dissolutor Nova Ética (modelo 299/ATTS). O analisador de umidade utilizado foi Shimadzu, MOC63U. Para o estudo da reologia do polímero foi utilizado o reômetro Brookfield, modelo LV-DVIII (Brookfield Engineering Laboratories, Inc, USA). Foi utilizado o Microscópio Eletrônico de Varredura com Detector de Energia Dispersiva de raios X (Leo 440i - LEO Electron Microscopy/Oxford) para estudar a morfologia dos *pellets* com e sem recobrimento. A formulação utilizada para a obtenção dos *pellets* está apresentada na Tabela 1.

Tabela 1 – Formulação dos *pellets*.

Pós Secos	%
PEG 4000 (Plastificante e Lubrificante)	15,0
MCC 101 (Diluyente)	65,0
Croscarmelose sódica (Desintegrante)	5,0
PVP K30 (Ligante)	4,0
Methocel (Ligante)	1,0

A granulação é a primeira etapa na produção dos *pellets* e tem a finalidade de produzir uma massa úmida adequada para uma boa extrusão. Primeiramente foi adicionado 500 g de pós secos (conforme Tabela 1) e cerca de 230 mL de água em uma bateadeira planetária ajustada na mínima velocidade de agitação, por aproximadamente 10 minutos. Posteriormente a massa úmida obtida foi submetida ao processo de extrusão a fim de obter cilindros de diâmetro uniforme. A velocidade de rotação na operação do extrusor laboratorial foi de 51 rpm. Foram adicionados sobre os cilindros obtidos 0,04 g de dióxido de silício/ g de material extrusado de maneira uniforme. Na

esferonização, os cilindros foram modificados por meio de um esferonizador de disco rotatório corrugado obtendo-se assim esferas. O tempo de esferonização foi de 150 segundos e a rotação de 850 rpm para uma carga de 250 gramas de material extrusado. Posteriormente, o produto foi submetido ao processo de secagem por 48 horas à 50 °C. A faixa granulométrica dos *pellets* foi obtida em peneiras vibratórias que operam a 15 Hz por 15 minutos, nas seguintes faixas 2,00-1,40mm; 1,40-1,18 mm; 1,18-1,00 mm; 1,00-0,850 mm; 0,850-0,700 mm; 0,600-0,500 m.

O recobrimento foi realizado em leito fluidizado tipo Wurster com a suspensão polimérica Eudragit ® L100 (preparada conforme recomendação do fabricante, Evonik), vazão de 3,02 g/min, temperatura do ar de entrada de 40 °C, vazão do ar de 3,5 kg/min e pressão de ar de atomização de 2 bar. Na determinação do perfil de dissolução, foram pesados aproximadamente 60 mg de *pellets* em balança analítica no cesto apropriado. Estes foram imersos em cubas contendo 900 ml das soluções ácida ou básica. O cesto contendo os *pellets* foram mantidos em uma rotação de 50 rpm e a temperatura das cubas em 37 °C. A dissolução foi feita para um tempo de 120 minutos no meio ácido, e 60 minutos no meio básico. As amostras de 5 mL foram retiradas das cubas com o auxílio de uma seringa e, em seguida, filtradas em um filtro para amostra em seringa. As leituras foram realizadas em espectrofotômetro no comprimento de onda de 221 nm, tanto para o meio ácido como para o meio básico, baseado na farmacopeia americana USP XXXII (2009).

O teor de Ibuprofeno a ser incorporado nos *pellets*, ou seja, a porcentagem de ativo no microgrânulo, foi determinada com base na quantidade de ibuprofeno presente em comprimidos de liberação entérica disponíveis no mercado. Dessa maneira, para uma cápsula preenchida com microgrânulos conter 200 mg de ativo, ela deve pesar 2,0 g e, portanto, deve conter 10 % do ativo. Para determinar o teor de ativo presente nos microgrânulos, cerca de 3,2 mg de *pellets* macerados foram pesados em balança analítica e transferidos quantitativamente para balão volumétrico de 25 mL e o volume completado com metanol, em triplicata. Para a leitura em espectrofotômetro a amostra foi filtrada em um filtro para amostra em seringa. A leitura foi realizada no comprimento de onda de 221 nm e confrontada com a curva de calibração previamente preparada com metanol, a fim de determinar a concentração e o teor de ibuprofeno (C_{exp}) presente nos *pellets* (Equações 1 e 2).

$$Abs = m \cdot C_{exp} + n \quad (1)$$

$$\frac{M_{pm} \cdot Teor_{exp}}{V} = C_{exp} \quad (2)$$

Em que: M_{pm} : massa de *pellets* macerados (mg); V: volume (mL); Abs: absorvância (UA); m: coeficiente angular da reta; n: coeficiente linear; C_{exp} : concentração experimental de ibuprofeno (mg.mL⁻¹); Teor_{Exp}: teor experimental de ibuprofeno (%).

Realizou-se o estudo de reologia da solução polimérica Eudragit ® L100 (15% sólidos, 21 °C) com o intuito de estudar o comportamento da tensão de cisalhamento em função taxa de deformação. O equipamento utilizado foi o reômetro Brookfield, modelo LV-DVIII (Brookfield Engineering Laboratories, Inc, USA), com banho termostático para controle de temperatura das amostras em 21 °C. As suspensões foram mantidas sob agitação constante, o spindle utilizado foi SC4-18. A Lei da potência (Equação 3) foi o modelo reológico utilizado para o ajuste dos pontos experimentais.

$$\tau = m \left(\frac{du}{dy} \right)^n \quad (3)$$

Sendo que: τ : tensão de cisalhamento (kg.m⁻¹.s⁻²); m: índice de consistência (kg.m⁻¹.s⁻²⁺ⁿ); du/dy : taxa de deformação (1.s⁻¹); n: índice de comportamento (adimensional).

O ganho de camada polimérica teórico (φ_{teo}), calculado conforme a Equação 4, corresponde à quantidade de polímero calculada, sem considerar as perdas, que deveria aderir ao microgrânulo após o processo de recobrimento.

$$\varphi_{teo} = \frac{M_{teo}}{M_i(1-U_i)} \cdot 100 \quad (4)$$

Em que: M_{teo} é a massa de polímero teórica aplicada; M_i é a massa de *pellets* antes do recobrimento e U_i é a umidade dos *pellets* antes do recobrimento em base úmida.

Já o ganho de camada polimérica real (φ_{real}), calculado de acordo com a Equação 5, corresponde à quantidade de polímero que efetivamente aderiu ao microgrânulo após o recobrimento.

$$\varphi_{real} = \frac{M_{adreal}}{M_i(1-U_i)} \cdot 100 \quad (5)$$

Em que M_{adreal} é a massa de polímero real aderida.

A eficiência do processo (η) foi calculada conforme a Equação 6.

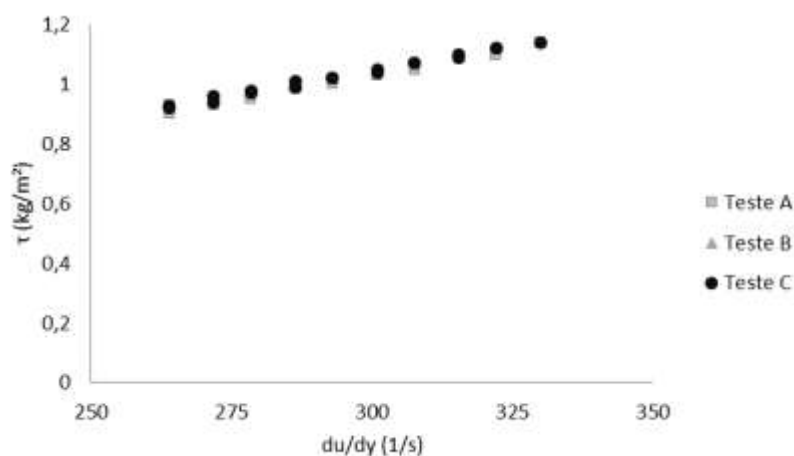
$$\eta = \frac{\varphi_{real}}{\varphi_{teo}} \cdot 100 \quad (6)$$

Para a análise morfológica dos microgrânulos com e sem recobrimento, utilizou-se o Microscópio Eletrônico de Varredura (MEV), com detector de energia dispersiva de raios X Modelo MEV: Leo 440i Modelo EDS: 6070 Marca MEV/EDS: LEO *Electron Microscopy/Oxford* (Cambridge, Inglaterra). As amostras contendo os *pellets* foram dispersas em lâmina de vidro e uma pequena porção foi fixada com fita dupla face de C no stub. Fez-se a retirada do excesso de amostra no stub e, então, foi levada para metalização com Au.

Resultados e Discussão

A reologia da suspensão polimérica foi realizada em triplicata e os resultados obtidos estão apresentados na Figura 1.

Figura 1 - Curva experimental da tensão de cisalhamento em função da taxa de deformação com Eudragit® L100 (15% sólidos)



É possível notar que para a suspensão de revestimento estudada, a tensão de cisalhamento varia linearmente com a taxa de deformação, apresentando assim uma proporcionalidade entre a tensão de cisalhamento e o gradiente de velocidade. Dessa forma é possível classificar a suspensão como sendo um fluido Newtoniano. Na Tabela 2 observa-se os valores de viscosidade dinâmica obtidos, bem como a sua média e desvio padrão.

Tabela 2 – Viscosidade do polímero realizada em triplicata.

Teste	Viscosidade (mPa.s)
A	3,357
B	3,249
C	3,306
Média = 3,304 ± 0,054	

A baixa viscosidade da suspensão polimérica facilita a atomização no leito fluidizado, resultando em tamanhos adequados e uniformes de gotículas. Esse resultado pode ser comparado com outros polímeros (Opadry® e Opadry® II) utilizados no estudo de revestimento de *pellets* de Nifedipino (Souza et al., 2014.). Os autores obtiveram viscosidades superiores e eficiência de processo menores que as obtidas no presente estudo, para *pellets* com granulometrias semelhantes.

Foi avaliado o ganho mínimo de revestimento polimérico que confere aos *pellets* o perfil de liberação entérica desejado. Para isso realizou-se seis ensaios em que se variou o tempo de recobrimento e a vazão da suspensão polimérica, e os resultados estão apresentados na Tabela 3. A dissolução dos *pellets* foi realizada em duplicata, sendo as primeiras 2 horas em meio ácido e a hora seguinte em meio básico. Os resultados obtidos antes e depois do recobrimento são apresentados na Figura 2 e na Figura 3. Nota-se que sem o recobrimento polimérico, ocorre a liberação do ativo ibuprofeno em ambos os meios (pH 1,2 e pH 7,2).

Tabela 3 – Resultados obtidos de recobrimento polimérico.

Ensaio	Ganho de camada polimérica teórica (%)	Ganho de camada polimérica real (%)	Vazão Polimérica (g.min ⁻¹)	Eficiência do Processo (%)
1	16,0	10,6	2,1	66,1
2	22,5	21,4	2,5	77,9
3	32,5	27,4	3,0	84,5
4	10,8	9,9	3,1	91,0
5	15,8	15,5	3,1	98,0
6	24,7	23,6	3,1	96,0

Figura 2 - Dissolução dos *pellets* sem recobrimento em meio ácido (pH 1,2) e meio básico (pH 7,2).

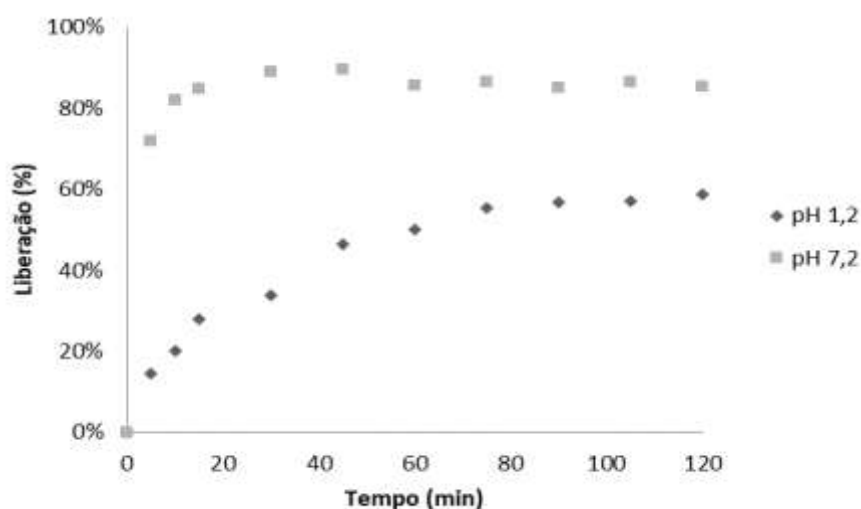
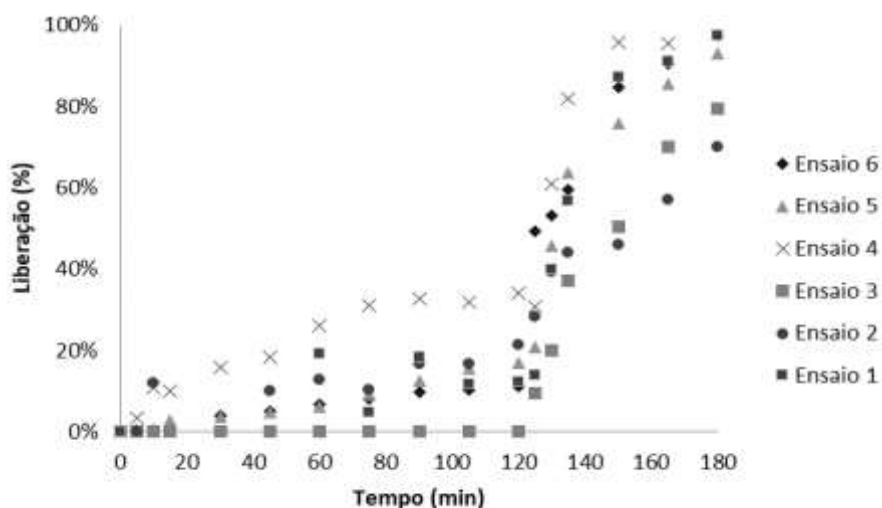


Figura 3 - Dissolução dos *pellets* recobertos em meio ácido (pH 1,2) e em meio básico (pH 7,2).



De acordo com NITZ *et al* (2008) para que o recobrimento proporcione um perfil de liberação entérica, o ativo deve liberar até 10 % quando dissolvido no meio ácido. É possível observar que no ensaio 6, onde os *pellets* ganharam 23,6 % de camada polimérica, a dissolução em meio ácido apresentou 13,3 % de liberação depois de duas horas. Para que o microgrânulo apresentasse teor de liberação em meio ácido menor que 10 % foi necessário conferir um ganho mínimo de camada polimérico de 27,4 %. Na Tabela 3 é possível observar que maiores eficiências de processo foram obtidas para uma vazão de solução polimérica em torno de 3,1 g/min.

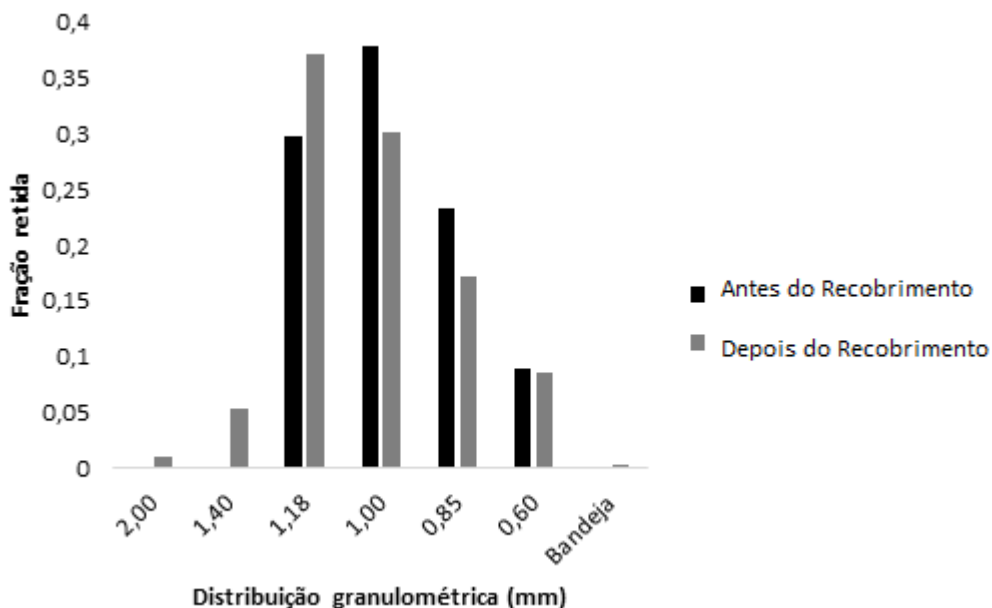
A Tabela 4 mostra a média dos teores de ativo dos *pellets* nos ensaios 1 a 6, com e sem o revestimento polimérico. Observa-se uma diferença entre o teor de ativo dos *pellets* recobertos e não recobertos de uma mesma formulação. Tal fato pode ser justificado pelo ganho de camada adquirido no processo de recobrimento.

Tabela 4 – Teor de ibuprofeno dos *pellets* com e sem recobrimento polimérico.

Ensaio	Teor nos <i>pellets</i> não recobertos (%)	Teor nos <i>pellets</i> recobertos (%)
1	11,1 ± 0,8	9,8 ± 0,3
2	10,7 ± 0,1	8,4 ± 0,1
3	10,7 ± 0,1	9,2 ± 0,1
4	10,5 ± 0,3	9,7 ± 0,7
5	10,5 ± 0,3	9,5 ± 0,1
6	10,5 ± 0,3	9,7 ± 0,1

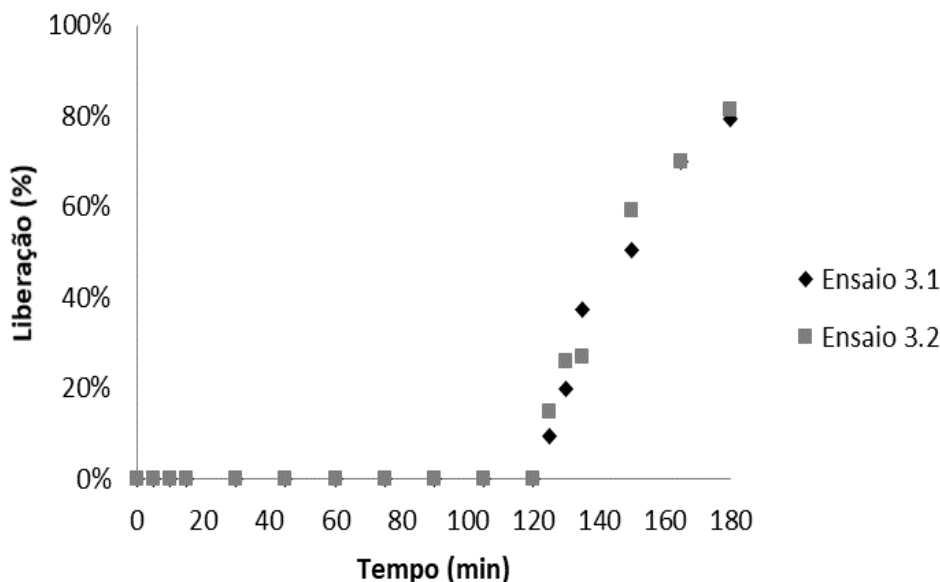
Na Figura 4 se observa a distribuição granulométrica obtida para o ensaio com o ganho mínimo de camada (Ensaio 3). É possível observar que mais de 90 % dos microgrânulos estão na faixa adequada para aplicação farmacêutica, de acordo com Ghebre-Sellassie (1989) e Chien (2001).

Figura 4 - Distribuição granulométrica dos *pellets* com ganho de camada real 27,4 % (Ensaio 3)



Na Figura 5 observa-se o perfil de liberação do ativo dos *pellets* recobertos do Ensaio 3. A dissolução foi feita em duplicata. Nos primeiros 120 minutos a solução estava inserida no meio ácido (pH = 1,2), e nos 60 minutos seguintes foi submersa no meio básico (pH = 7,2). O perfil de liberação entérica foi alcançado uma vez que não houve liberação do ativo em meio ácido, ocorrendo liberação de pelo menos 80% no meio básico em uma hora, segundo Farmacopeia Americana USP XXXII (2009).

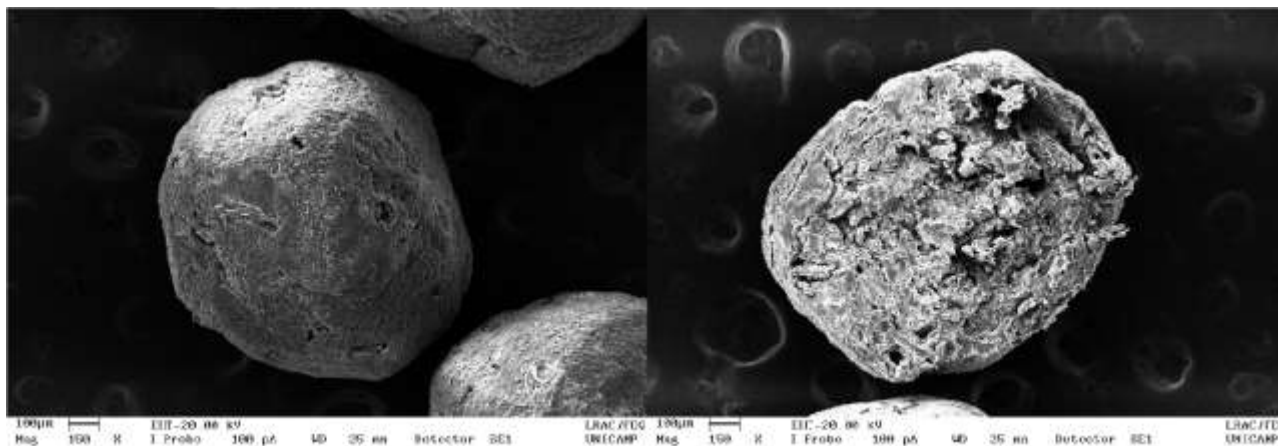
Figura 5 - Dissolução dos *pellets* recobertos no Ensaio 3.



A Figura 6 mostra as imagens da análise morfológica dos *pellets* sem revestimento. É possível verificar que os *pellets* antes do recobrimento polimérico apresentam formato esférico, superfície rugosa e porosa. Segundo Sun (2005), a presença de poros grandes facilita a rápida penetração da água no interior do *pellet* com a posterior ruptura das ligações, seguida da desintegração do microgrânulo. Tal fato também foi observado nesse trabalho uma vez que sem o

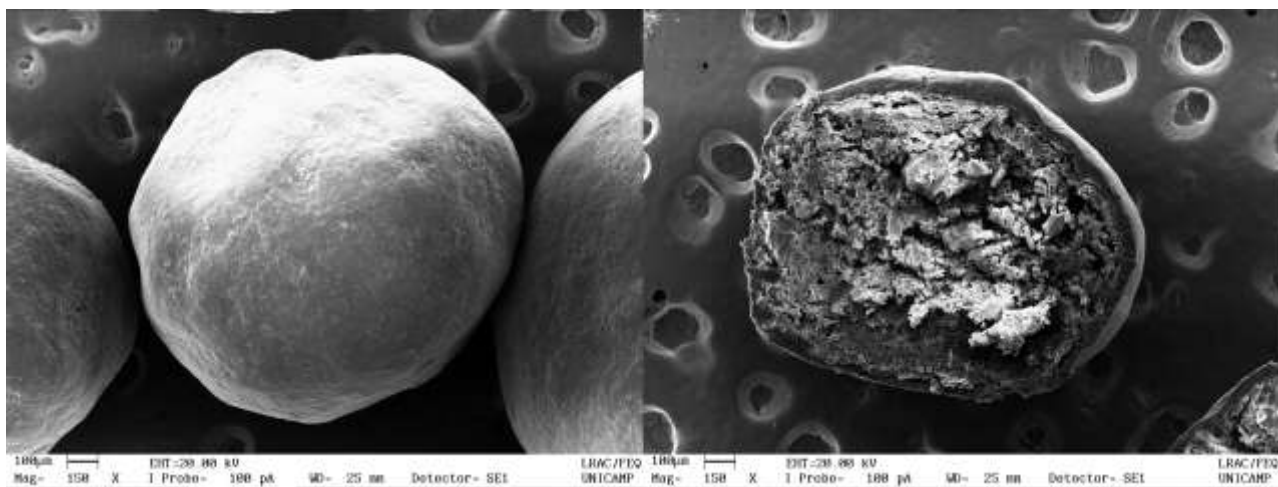
recobrimento polimérico houve a liberação do ativo nas dissoluções de pH 1,2 e 7,2, após uma hora de dissolução *in vitro*.

Figura 6 - Morfologia dos *pellets* antes do recobrimento.



Após o recobrimento com o polímero Eudragit® L100 notou-se que os *pellets* apresentaram formato esférico com superfície lisa e menos porosa. A espessura do ganho de camada real também pode ser vista na Figura 7.

Figura 7 - Morfologia dos *pellets* recobertos com o ganho de camada 27,4 %.



Conclusões

A granulometria dos *pellets* recobertos contendo ibuprofeno, produzidos pelo processo de extrusão-esferonização, é adequada para aplicação farmacêutica. O perfil de liberação dos *pellets* contendo ibuprofeno, em meio ácido, mostrou que o recobrimento polimérico é necessário para conferir o perfil entérico aos microgrânulos, uma vez que, mais de 10 % do ativo foi liberado em menos de 2 horas de dissolução. O ganho mínimo de camada de revestimento do polímero Eudragit® L100 requerido para conferir o perfil de liberação entérica aos *pellets* de ibuprofeno foi de 27,4 %, com uma eficiência de processo de 84,5 %. A solução polimérica contendo o polímero Eudragit® L100, teor de sólidos de 15%, a 21 °C, apresentou características de fluido newtoniano.

Agradecimentos

Agradecemos à Evonik pelo fornecimento do polímero Eudragit® L100 e ao Instituto Mauá de Tecnologia pelo suporte durante o andamento da pesquisa.

Referências Bibliográficas

- Campbell, R.J., Sackett G.L. Film Coating. In: *Coating – Drug Manufacturing Technology Series*. USA: Interpharm CRC, 348 p., 1999.
- Chien, Y.W. Novel drug delivery system: Fundamentals, Development concept. *Biomedical Assessments*. 1 st edition. Marcel Dekker Inc, p. 126-132, 2001.
- Ferraz, H. G. Comprimidos de Ibuprofeno: Formulação e Avaliação do Perfil de dissolução, 1993.
- Filkova, I.; Cedik, P. Nozzle atomization in spray drying In: Mujundar, A. S. *Advances in Drying*, Hemisphere Publishing Corporation, v.3, cap. V, p. 181 – 214, 1984.
- 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.
- Ghebre-Sellassie, I. *Pellets: A general overview*. *Pharmaceutical Pelletization Technology*., 1989. 1-13.
- Katzung, B. G. *Farmacologia Básica E Clínica*. [S.L.]: Guanabara Koogan, 1994.
- Kranz, H.; Gutsch, S. Evaluation of the drug release patterns and long term stability of aqueous and organic coated *pellets* by using blends of enteric and gastrointestinal insoluble polymers. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 380, p. 112-112, 2009.
- Nitz, M., Calafe, L., Moffa, M. Microgrânulos de liberação modificada. *Revista Química e Derivados*, ed 479, 2008.
- 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.
- Souto, C., Rodríguez, A., Parajes, S., Pacheco, R. A comparative study of the utility of two superdisintegrants in microcrystalline cellulose *pellets* prepared by extrusion-spheronization. *Eur. J. Pharm. Biopharm*, v. 61, p. 94-99, 2005.
- Souza, L.F.G; Nitz, M; Taranto, O.P. Film coating of nifedipine extended release *pellets* in a fluid bed coater with a Wurster Insert. *BioMed Research International*, v.2014, 2014.
- SUN, C.C. Critical roles of porosity in tableting properties characterization and solids formulation development. *American Pharmaceutical Review* 8, p. 102-107, 2005.
- USP XXXII. The United States Pharmacopeia, NF 27, 3rd ed, p. 3083-3089, 2009.