

GRANULAÇÃO

COUTO, A.G.; GONZÁLEZ ORTEGA, G; PETROVICK, P.R.

Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Faculdade de Farmácia, UFRGS

RESUMO: Granulados podem representar um produto intermediário decisivo na elaboração de formas farmacêuticas sólidas. O conhecimento das características ligadas às diversas metodologias de produção constitui, portanto, fator necessário no momento de escolha da técnica a ser empregada. Este artigo descreve os principais métodos de granulação, abordando também os princípios de formação e as propriedades dos produtos formados.

UNITERMOS: granulação, granulados, tecnologia

ABSTRACT: GRANULATION. Granules represent a decisive intermediary product in the manufacture of solid dosage forms. The knowledge of the methodological characteristics involved with any granulation technique constitutes therefore an important factor in the management and as the element of choice for the most appropriated method. This paper describes the main granulation technologies, reviewing also the granule formation principles and describing the properties of the formed products.

KEYWORDS: Granulation, Granules, Technology

A granulação tem por objetivo transformar partículas de pós cristalinos ou amorfos em agregados sólidos de resistência e porosidade variadas. Em comparação a uma simples mistura de pós, o granulado apresenta algumas vantagens:

- melhor conservação da homogeneidade de distribuição dos componentes e das fases granulométricas;
- maior densidade;
- facilidade superior de escoamento;
- maior reprodutibilidade em medições volumétricas;
- maior compressibilidade; e
- resistência mecânica superior (LE HIR, 1997).

O granulado ideal deve apresentar forma e cor as mais regulares possíveis, estreito grau de distribuição granulométrica, menos que 10 % de partículas primárias livres ou aglomerados de baixa granulometria, boa fluidez, suficiente resistência mecânica, determinado grau de umidade, não inferior a 3 %, e solubilidade em água ou fluidos biológicos. Estas características, assim como a forma e textura da superfície e a porosidade, são influenciadas pelos constituintes da formulação e pelas

metodologias e equipamentos empregados (VOIGT e FAHR, 2000).

As metodologias de granulação podem ser classificadas quanto aos passos tecnológicos ou quanto ao agente de aglutinação (tab. 1) (BAUER *et al.*, 1999). No primeiro caso, considera-se a formação ou não de um produto intermediário agregado. A granulação por desagregação conduz a obtenção de uma massa que será dividida em granulados, enquanto a granulação por agregação leva a formação do granulado diretamente a partir da mistura de pós (fig. 1).

Com relação ao agente efetor da aglomeração, a granulação por via úmida pressupõe a ação de um meio líquido,

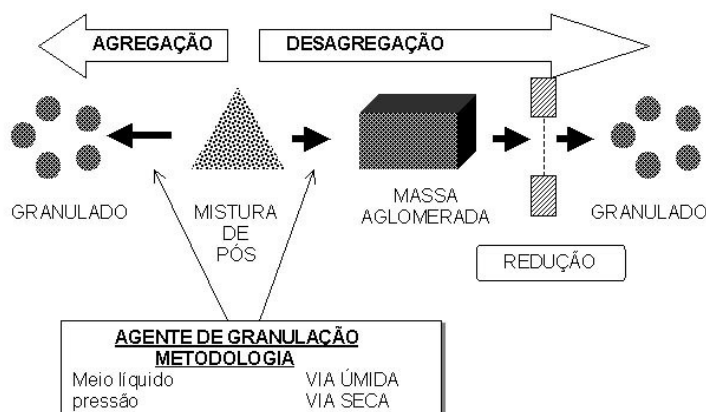


Figura 1. Esquema geral da granulação (PETROVICK, 2000)

Tabela 1. Diferenças tecnológicas entre os métodos convencionais de granulação (PETROVICK, 2000)

Característica	Metodologia		
	VSD	VUD	VUA
Passo tecnológico			
Mistura seca	✓	✓	✓
Molhagem	–	✓	✓
Formação de massa aglomerada	✓	✓	–
Divisão	✓	✓	–
Secagem	–	✓	✓
Calibração	✓	✓	✓
Forma	irregular	esferóide	esferóide
Densidade	+++	++	+
Superfície	irregular	rugosa	lisa

VSD= via seca por desagregação; VUD= via úmida por desagregação; VUA= via úmida por agregação. ✓ existente; – = não existente.

representado por um solvente, uma dispersão de um adjuvante aglutinante ou ainda de vapores de solvente, para promover a adesão das partículas. Na granulação por via seca a pressão é responsável pela coesão das partículas primárias. A granulação por via seca tem aplicação frequente na indústria farmacêutica. Nesta metodologia, a mistura do componente ativo e dos adjuvantes é submetida a uma compactação prévia, originando grandes aglomerados, denominados compactos, briquetes ou lingotes, que devem possuir elevada resistência mecânica, distribuída homogeneamente, a fim de evitar quantidade excessiva de partículas finas durante a operação de cominuição.

Apesar dos inconvenientes deste procedimento, como a demanda de tempo, desgaste das máquinas e maior liberação de pó para o ambiente, elevando os custos frente a outros procedimentos, a produção de granulados por via seca consome menos tempo e energia, sendo, portanto, mais econômica que a granulação por via úmida (LE HIR, 1997).

Este procedimento é mais adequado para a produção de comprimidos a partir de substâncias sensíveis à temperatura e à umidade ou muito solúveis em água (LE HIR, 1997; VOIGT e FAHR, 2000).

Granulação por via seca

Nesta metodologia o agente efetor é a pressão, que origina uma densificação do leito pulveroso. Na granulação, a rigidez ou coesividade é representada pela resistência mecânica dos

grânulos e traduz a intensidade e a efetividade das forças coesivas no seu interior. Estas forças podem ser ativas, agindo durante a compactação contribuindo para o processamento, ou residuais, que atuam na manutenção da forma após a cessão da força de compactação.

A força empregada na compactação conduz à modificação do sistema de empacotamento das partículas e a deformações elásticas ou plásticas, isotrópicas ou anisotrópicas, assim como à ruptura da estrutura das partículas, reduzindo o tamanho das mesmas, com conseqüente aumento das áreas de contato (HERZOG, 1991). Este fato faz com que proliferem as zonas de ligação, de tal modo, que as

interações entre as partículas, favorecidas também pela redução da distância entre elas, tornam-se ativas através de forças de ligação intermoleculares, dentre as quais destacam-se as forças de *Van der Waals*. O entendimento deste fenômeno pode ser expresso através da equação abaixo:

$$Cf = \frac{k_b \cdot \phi}{6 \cdot d^3}$$

onde, **Cf** é a coesividade; **k_b**, a constante material; **φ**, contribuição da superfície de contato entre as partículas em relação à sua superfície total e **d** representa a distância entre as superfícies (ZIMERMANN, 1998)

Além disto, pontes líquidas, que podem se estabelecer pela condensação da umidade contida nos espaços vazios interparticulares, durante o exercício da pressão, contribuem para o fortalecimento da coesividade.

Outra possibilidade de ligação entre partículas sob pressão é dada pela formação de pontes sólidas materiais, formadas por fusão a frio. Como origem destas ligações aceita-se a hipótese da existência de focos puntuais de alta temperatura, oriundos da deformação plástica e do atrito interparticular das protuberâncias da superfície das partículas, que causam a transformação desta energia em calor (DITTGEN *et al.*, 1980). Nestes pontos de contato, também denominados de pontos de soldagem, acontecem, prioritariamente, processos de difusão, que

conduzem à formação de pontes materiais sólidas. Na compactação de partículas filiformes ou volumosas, que apresentam zonas de tensão, existe a possibilidade, devido ao entrelaçamento das fibras ou ruptura estrutural das partículas, da formação de ligações de encaixe (SUCKER *et al.*, 1991).

Para o entendimento da coesividade de pós ou de aglomerados, sob a ação de forças de compressão, devem ser analisados os fenômenos moleculares envolvidos. Sob este aspecto, o aumento da energia de ativação pode ser considerado a fonte da intensificação das forças de adesão (ZIMMERMANN, 1998). O nível de energia de cada formulação é dependente da redução da cristalinidade e do correspondente aumento das regiões amorfas, causados pela força de compactação exercida (VOGEL, 1992).

O exercício desta força, aliado aos fenômenos de atrito, causados pela movimentação forçada das partículas, assim como as deformações estruturais, traduzem-se em energia que, por sua vez, é transformada em calor. A situação momentânea no ponto de pressão máxima estabelece um sistema fechado, com um mínimo de troca de calor. Este calor pode, por sua vez, agir sobre os constituintes da formulação presentes de modo a responder a este fenômeno, causando modificações físicas.

A sinterização é resultante de temperaturas instantâneas que atinjam cerca da metade a dois terços da temperatura de fusão dos constituintes ou de um dos constituintes da formulação. Isto permite, nas condições daquele momento, uma difusão entre os materiais, que, após a retirada da pressão e restauração das condições termodinâmicas iniciais, levam a formação de pontes sólidas.

Substâncias com baixo ponto de fusão são expostas, nos pontos de contato entre as partículas, durante a presença da pressão, facilmente, à temperatura de fusão, liquëfazendo-se e, pelo contato com outras camadas, à formação de uniões líquidas. Quando a pressão cessa de agir no sistema, há modificação das condições térmicas e, com isto, ocorre a solidificação dos pontos de contato, havendo a formação de pontes materiais sólidas de alto poder coesivo (STRICKER, 1987).

A compactação é realizada com auxílio de prensas, podendo ser utilizadas prensas hidráulicas, máquinas de comprimir alternativas, compactadores de cilindros ou rolos, lisos, denteados ou perfurados.

A cominuição dos compactos, que conduz à formação dos grânulos, pode ser realizada através de moinhos, granuladores rotatórios ou oscilantes ou tamisadores-granuladores (VOIGT e FAHR, 2000).

As especificações dos equipamentos empregados nesta técnica irão determinar as características do granulado obtido. HERVIEU e DEHONT (1994) desenvolveram um compactador-granulador estudando de que modo as variáveis da operação, como pressão e velocidade de compactação, podem alterar as propriedades do granulado.

Um dos problemas da granulação por via seca consiste na perda de pó para o meio ambiente de produção. INGHELBRECHT e REMON (1998) propuseram um método de umedecimento da mistura seca, controlado através de um sistema contínuo de leito fluidizado, antes da passagem pelos rolos compactadores, que resultou na distribuição mais homogênea do agente aglutinante na mistura pulveréa, em comparação à utilização dos agentes secos micronizados, e conseqüente melhoria das propriedades tecnológicas dos grânulos e comprimidos.

Para garantir uma coesão adequada, é necessário adicionar ao pó a ser granulado adjuvantes primários tecnológicos com capacidade coesivas, denominados de aglutinantes, sob a forma de pós secos. Para tanto, existem inúmeros adjuvantes. Dentre eles, destacam-se a celulose microcristalina, lactose, dextrose, sacarose, sulfato de cálcio, políglol 4000 e trifosfato de cálcio. Desde sua introdução no mercado, como adjuvante farmacêutico, em 1963, a celulose microcristalina (CMC) e suas propriedades, especialmente como aglutinante seco para compressão direta, têm sido extensivamente investigadas (DOELKER *et al.*, 1995, LIMA NETO e PETROVICK, 1997).

A CMC é um polímero da celulose, mais precisamente da celobiose, parcialmente despolimerizada, obtida da α -celulose. Apresenta-se como pó branco ou quase branco, fino ou granuloso, ou como pó cristalino composto por partículas porosas, inodoro e insípido. De acordo com a fonte originária da celulose e a técnica de transformação são encontrados diversos tipos de CMC possuindo diferentes propriedades (LIMA NETO e PETROVICK, 1997; FIEDLER, 1981). A granulometria, um dos fatores que pode ser modificado, é escolhida em função da utilização à qual a substância se destina (WADE e WELLER, 1994; MOREIRA, 1997).

Os derivados de CMC de maior utilização no mercado farmacêutico são representados pelos produtos Avicel[®] (FMC, 2000). Segundo DOELKER e col. (1995), por mais de 20 anos, somente quatro tipos de Avicel[®] eram disponíveis no mercado, obtidos por condições diferenciadas de hidrólise, cisalhamento e secagem (tab. 2). Com exceção da PH 102, os outros tipos (PH 101; PH 103; PH 105) apresentavam propriedades de fluxo deficientes, e, com exceção de PH 103, teor

de umidade muito alto para produção de comprimidos contendo fármacos sensíveis.

Tabela 2. Tipos de celulose microcristalina (Avicel[®]) e suas principais especificações (WADE e WELLER, 1994; MUÑOZ-RUIZ *et al.*, 1994)

Tipos	Tamanho médio de partícula (µm)	Máximo de umidade (%)
PH 101	50	5,0
PH 102	100	5,0
PH 103	50	3,0
PH 105	20	5,0
PH 112	100	1,5
PH 200	200	5,0

Nos últimos anos, outros tipos de Avicel[®] foram lançados no mercado: PH 112 e PH 200. De acordo com os resultados de MUÑOZ-RUIZ e col. (1994), as propriedades de fluxo e empacotamento dos tipos granulados, como PH 112 e PH 200, mostraram-se superiores aos tipos convencionais e exibiram maior deformação plástica sob compressão. Estes autores propuseram que a forma alongada das partículas da CMC não é determinante da compressibilidade.

Devido à existência de vários produtos similares e considerando as várias etapas envolvidas na tecnologia de obtenção da celulose microcristalina, é possível que haja variação quanto à qualidade deste adjuvante entre os diferentes fabricantes, e, conseqüentemente, um impacto sobre as características dos produtos obtidos a partir destas, sendo imperativo o conhecimento de suas propriedades mecânicas, para o desenvolvimento de qualquer formulação (DOELKER *et al.*, 1987).

SONAGLIO e col. (1995b) compararam Avicel[®] PH 101 e Microcel[®] MC 101, com a finalidade de avaliar a reprodutibilidade das características físicas ente produtos de fabricantes diferentes. Apesar da área superficial específica e forma das partículas, bem como as densidades bruta e de compactação terem se mostrado semelhantes, os autores observaram variação no grau de cristalinidade, diferenças quanto ao tamanho médio de partícula, entre Avicel PH 101 (75,32 µm) e Microcel MC 101 (101,47 µm), constatando, no entanto, histogramas da frequência de distribuição semelhantes. As variações da compactabilidade foram atribuídas ao rearranjo espacial diferenciado, devido à dimensão particular para cada tipo de celulose microcristalina analisado.

WILLIAMS e col. (1997) avaliaram comparativamente diferentes lotes de cinco marcas de celulose microcristalina, disponíveis no

mercado, com diâmetro médio de 50 e 100 µm, sob diversas condições controladas de umidade, armazenamento e compressão. Os resultados demonstraram que os produtos não são diretamente substituíveis, baseando-se nas diferenças das propriedades físicas e mecânicas observadas pelos índices de compressibilidade.

O elevado grau de cristalinidade da CMC confere boas propriedades de deformação plástica às partículas a comprimir e certo grau de elasticidade, dependente do tempo de armazenamento (DOELKER *et al.*, 1987). A natureza porosa, associada às boas propriedades de escoamento e à elevada área superficial, fazem da CMC o melhor aglutinante seco para comprimidos, podendo, inclusive, ser utilizada na granulação por via úmida. É também usada como desagregante e lubrificante (WADE e WELLER, 1994; MOREIRA, 1997).

A próxima fase da granulação consiste no desmonte da massa compactada e conseqüente formação dos grânulos. Esta desaglomeração é realizada, usualmente, em granuladores rotativos, oscilantes ou em moinhos. As características de dureza e friabilidade dos compactos, assim como a homogeneidade da distribuição do grau de densificação no compacto, além das propriedades materiais desta unidade monolítica, participam, decisivamente, na qualidade da operação. Dependendo se as deformações, durante a compactação, foram anisotrópicas ou isotrópicas, os padrões de fratura poderão variar, resultando em grânulos com características diferenciadas (KOPP-KUBEL *et al.*, 1990). A produção de grânulos com uma faixa granulométrica estreita dependerá tanto destas características materiais, como do princípio de funcionamento dos equipamentos e do procedimento operacional empregados (EHRHARDT e SCHINDLER, 1979a, b; 1980a, b, c).

Defeitos observados na distribuição do tamanho particular da massa dos granulados, em especial, altas concentrações nas faixas extremas, podem causar alterações na ação de transformação subseqüente e desvios de qualidade do produto resultante (VOIGT e FAHR, 2000).

A etapa de calibração, que consiste na seleção de grânulos com dimensões uniformes, dentro de uma faixa granulométrica determinada, permite reduzir aquelas variações (LE HIR, 1997; ANSEL *et al.*, 1999).

Granulação por via úmida

Na granulação por via úmida convencional, o líquido de umedecimento, mais usualmente a água ou outros solventes orgânicos voláteis, isolados ou contendo substâncias aglutinantes, são adicionados à mistura pulveréa em

misturadores ou malaxadores, devendo promover dissolução apenas parcial de um ou mais constituintes da mistura de pós. A substância aglutinante pode ser adicionada à mistura de pós à seco, ou dispersa num solvente. Ao avaliarem comparativamente os dois métodos, D'ALONZO e col. (1990) constataram uma forte correlação linear positiva entre o tamanho do grânulo de celulose microcristalina e a concentração de povidona, como aglutinante, quando o mesmo foi previamente misturado à celulose microcristalina, antes do umedecimento, e associaram a maior formação e crescimento dos grânulos à resistência mecânica exercida pela pá de agitação durante a adição de água, como líquido de granulação.

Baseando-se em resultados preliminares (D'ALONZO *et al.*, 1990), BECKER e col. (1997) utilizaram diferentes tipos de aglutinantes, a povidona, hidróxi-propilmetilcelulose, amido pré-gelatinizado e maltodextrina, adicionados, à seco, em misturas contendo alto teor de paracetamol (75 %), antes da umidificação com água. A obtenção de grânulos com maior resistência mecânica foi possível na presença de 10 % de maltodextrina. Observou-se uma diminuição da densidade bruta e de compactação com o aumento da concentração dos aglutinantes, provavelmente devido a maior quantidade de espaços vazios entre os grânulos.

O emprego de umidade e calor na granulação por via úmida exige que o produto se apresente suficientemente insolúvel no líquido utilizado para umedecimento, e estabilidade química durante o tempo de exposição ao calor nas faixas de temperatura adequadas para a secagem dos grânulos obtidos por desagregação.

De acordo com o veículo de granulação utilizado, os granulados podem ser classificados em granulados de crosta, aglutinados e de concreção. O primeiro caso ocorre quando o pó é parcialmente dissolvido pelo líquido de aglutinação, dando origem a uma solução saturada superficial que exerce força aglutinante, promovendo a união das partículas e formando, após a eliminação do solvente, uma crosta sólida. Os granulados aglutinados são formados pela adição de dispersões fluidas que tenham propriedades aglutinantes. Dentre os adjuvantes utilizados em dispersões aquosas aglutinantes, destacam-se a celulose microcristalina (1 a 6 %), amido (5 a 20 %), fosfato de cálcio, povidona (0,5 a 3 %), gelatina (2 a 5 %), goma arábica (10 a 15 %), pectina (1 a 2 %), dextrina, alginatos, entre outros. Os granulados de concreção são formados a partir da presença de componentes com baixo ponto de fusão, ação que participa do mecanismo de aglutinação (VOIGT e FAHR, 2000).

A mistura demasiadamente úmida proporciona maior resistência à passagem da massa pelo crivo do granulador e à obtenção de

grânulos mais duros após a secagem. A secagem excessiva, por sua vez, pode interferir na eficiência de coesão entre as partículas, caso a atividade do agente aglutinante seja dependente de umidade residual, e, com isso, afetar a friabilidade dos grânulos. Assim, os parâmetros envolvidos nesta técnica, como o volume e a formulação da dispersão aglutinante, a velocidade de rotação da pá do granulador, o tempo de granulação, a quantidade de pó (MIYAMOTO *et al.*, 1995), consistência da massa úmida (ACHANTA, *et al.*, 1997; FAURE *et al.*, 1998), entre outros, devem ser precisamente controlados para a produção uniforme de granulados, cujas características devem ser favoráveis às finalidades de uso, como a compressão, encapsulação, entre outras. Para cada formulação, em específico, devem ser efetuados estudos para determinar os fatores críticos para a obtenção de granulados com propriedades desejadas (MIYAMOTO *et al.*, 1995).

O umedecimento pode ser realizada em malaxadores tipo amassador, planetários, misturadores com parafuso helicoidal e movimento planetário, misturador de projeção e tubilhonamento, granuladores centrífugos (LE HIR, 1997; ANSEL *et al.*, 1999; RASHID *et al.*, 1999).

LEUENBERGER (1982) demonstrou a viabilidade de relacionar, qualitativamente, a interpretação da curva de consumo de energia dos equipamentos destinados a todos os tipos de granulação por via úmida, em função do consumo de líquido ou tempo de granulação, com as forças coesivas desenvolvidas durante o processo de mistura da massa úmida, tornando possível estimar, teoricamente, a quantidade de líquido de granulação requerida no processo de granulação, através dos sinais elétricos emitidos pelo equipamento dotado de unidade de controle. A interpretação das curvas permite visualizar três fases típicas do processo de granulação: umedecimento dos pós sem aumento de consumo de energia, início da aglomeração das partículas, com a adição de líquido, coincidente com um pico de energia, seguido de um platô que demarca a terceira fase, quando o granulado é efetivamente formado. Se o volume do líquido de granulação for inferior ao correspondente na terceira fase, as partículas aglomeradas tornam-se pouco coesas e desintegram na secagem.

Outra tendência é o emprego de misturadores-granuladores que executam as fases de mistura seca, molhagem e formação do granulado em um único aparelho (ANSEL *et al.*, 1999).

Além dos métodos de granulação convencionais, há também o procedimento chamado de granulação a seco ativada pela umidade. Segundo estudos realizados por CHEN e col. (1990), é possível obter comprimidos com

maior uniformidade de conteúdo, a partir da mistura de pós submetida a esta técnica de granulação, em comparação com os métodos convencionais de granulação. Porém as outras características, como variação de peso, friabilidade e dissolução foram similares para todas as formulações obtidas pelas diferentes metodologias. Esta técnica de granulação por agregação, introduzida por ULLAH e col. (1987)¹, consiste de dois estágios: o de aglomeração, quando da aspersão de determinada concentração de água sobre a mistura de sólidos sob rotação, e após, a adição gradual dos outros adjuvantes sólidos da formulação à seco. Esta técnica é especialmente empregada para substâncias altamente solúveis, para as quais a granulação por via úmida promoveria o endurecimento dos grânulos obtidos, se as condições de secagem não fossem rigorosamente controladas. RAILKAR e SCHWARTZ (2000) obtiveram maior tamanho de partícula dos granulados da mistura contendo lactose, celulose microcristalina, polivinilpirrolidona e paracetamol, a partir da granulação a seco ativada pela umidade, em relação à compressão direta, e semelhantes aos resultados obtidos com a granulação convencional por via úmida, sugerindo, inclusive, sua aplicação no desenvolvimento de formulações de liberação controlada.

Há também outras técnicas especiais que utilizam os fundamentos gerais da granulação por via úmida. Dentre elas, a peletização, que consiste de um número sucessivos de etapas: mistura úmida; extrusão; esferonização ou marumerização e secagem; que convertem os pós ou grânulos de fármacos e/ou adjuvantes, em unidades esféricas ou esferóides, tipicamente com tamanho na faixa de 0,5 a 1,5 mm, podendo conter mais do que 90 % do fármaco, sendo conhecidas por *pellets* (GHEBRE-SELASSIE, 1989). Durante o processo de umedecimento, a mistura de materiais particulados sofre aglomeração por ação das forças de capilaridade. Durante a extrusão, é obtido um produto de alta densidade, o extrusado, que é também aglomerado por capilaridade e pontes interparticulares sólidas, e finalmente, o processo de esferonização, onde forças mecânicas contribuem para o aumento da coesividade e da formação de partículas esféricas. Nestas condições, a densidade das *pellets*, em experimentos com celulose microcristalina mostrou-se dependente da interação entre o conteúdo de umidade e velocidade do esferonizador (SONAGLIO *et al.*, 1995a).

A celulose microcristalina, granulada com água, resulta em *pellets* com elevada resistência mecânica (GAZZANIGA *et al.*, 1998). SONAGLIO

e col. (1995b) produziram *pellets* com propriedades biofarmacêuticas adequadas, utilizando, como polímero, a celulose microcristalina e, água, como líquido de granulação, enquanto MILLILI e SCHWARTZ (1990) utilizaram misturas de etanol e água. Neste trabalho, os diferentes líquidos de granulação e suas misturas provocaram variações no tamanho, forma, porosidade, friabilidade, compressibilidade e perfil de dissolução dos *pellets*.

No disco ou prato de granulação, a densificação dos aglomerados ocorre sob efeito do peso das partículas, durante o rolamento na superfície lisa do equipamento. Segundo LEUENBERGER (1982), esta técnica seria mais adequada para produtos de alta densidade. *Pellets* também podem ser obtidos por esta técnica, na etapa de esferonização dos extrusados. O controle das variáveis de produção, como o tempo e a velocidade de rotação dos pratos na etapa de esferonização, bem como das velocidades de alimentação e agitação durante a extrusão, foi efetuado por GAZZANIGA e col. (1998) para a obtenção de *pellets* contendo diferentes proporções de β -ciclodextrina e celulose microcristalina, avaliando seus efeitos sobre a friabilidade e tamanho dos *pellets*. Tanto a presença de celulose microcristalina, em quantidades suficientes para conferir plasticidade à massa úmida, quanto a quantidade do fluido de granulação, dependente da quantidade de β -ciclodextrina, foram determinantes na produção de *pellets* com friabilidade e tamanho e esfericidade aceitáveis.

O sistema de leito fluidizado, conhecido há cerca de 40 anos, é de amplo emprego na indústria farmacêutica, não somente na secagem de materiais particulados, como também na produção e revestimento de grânulos (NEUMERKEL *et al.*, 1999). Através da granulação em leito fluidizado, as partículas de um fármaco ou adjuvante, suspensas sob corrente de ar em ascensão, recebem um jato de dispersão ou solvente de granulação, resultando na formação de granulados ou *pellets* bastante porosos, cuja densificação é acarretada, unicamente, por ação de forças de capilaridade presentes nas pontes do líquido. Nesse caso, faz-se necessária uma quantidade maior de líquido, comparativamente ao processo convencional de granulação por via úmida, a fim de superar a evaporação que ocorre durante a aspersão. A principal vantagem consiste no fato de que a mistura, granulação e a secagem, são realizadas em modo contínuo num único equipamento (LEUENBERGER, 1982; GHEBRE-SELASSIE, 1989; RUDNIC e SCHWARTZ, 1995; ANSEL *et al.*, 1999).

Existe um número considerável de outras técnicas de granulação que utilizam a via úmida, associadas as diferentes tipos de equipamento,

¹ ULLAH, I.; CORRAO, R.G.; WILEY, G.J. e LIPPER, R.A. *Pharm. Tech.*, v. 11, n. 9, p. 48, 1987. *apud* CHEN e colaboradores (1990).

que se modificam pela incorporação de acessórios particularmente diferenciados, como por exemplo, hélices, dispositivos para injeção de ar, bem como sistema rotatório em granuladores de leito fluidizado (NEUMERKEL *et al.*, 1999), entre outros, que, em geral, intensificam a densificação ou a desagregação dos aglomerados.

As metodologias de secagem por aspersão (*Spray-drying*) e coagulação por aspersão diferenciam-se do método convencional de granulação por via úmida, mas também podem ser empregadas na produção de granulados ou *pellets* (GHEBRE-SALASSIE, 1989).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ACHANTA, A.S.; ADUSUMILLI, P.S. e JAMES, K.W. Endpoint Determination and its Relevance to Physicochemical Characteristics of Solid Dosage Forms. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, v. 23, n. 6, p. 539-546, 1997.
- ANSEL, H.C.; POPOVICH, N. G. e LOYD, A. Jr. *Farmacotécnica*, São Paulo: Premier, 1999. Tradução da 6^a ed. norte-americana.
- BAUER, K.H.; FRÖMMING, K.-H. e FÜHRER, C. *Lehrbuch der pharmazeutischen Technologie*. 6., überarb. Aufl., Stuttgart; Jena; Lübeck; Ulm: Fischer; Frankfurt: Govi, 1999.
- BECKER, D.; RIGASSI, T. e BAUER-BRANDI, A. Effectiveness of Binders in Wet Granulation: A Comparison Using Model Formulations of Different Tableability. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, v. 23, n. 8, p. 791-808, 1997.
- CHEN, Chih-Ming; ALII, D.; IGGA, M.R. e CZEISLER, J.L. Comparison of Moisture-Activated Dry Granulation Process with Conventional Granulation Methods for Sematilde Hydrochloride Tablets. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, v. 16, n. 3, p. 379-394, 1990.
- D' ALONZO, G.D., O'CONNOR, R.E. e SCHWARTZ, J.B. Effect of Binder Concentration and Method of Addition on Granule Growth in a High Intensity Mixer. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, v. 16, n. 12, p. 1931-1944, 1990.
- DITTGEN, M.; KALA, H.; MOLDENHAUER, H.; ZESSIN, G. e SCHNEIDER, J.S. Zur pharmazeutischen Technologie der Granulierung. *Pharmazie*, v. 35, n. 4, p. 237-248, 1980.
- DOELKER, E.; MASSUELLE, D.; VEUILLEZ, F. e HUMBERT-DROZ, P. Morphological, Packing, Flow and Tableting Properties of New Avicel Types. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, v. 21, n. 6, p. 643-661, 1995.
- DOELKER, E.; MORDIER, D.; ITEN, H. e HUMBERT-CROZ, P. Comparative Tableting Properties of Sixteen Microcrystalline Celluloses. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, v. 13, p. 1847-1875, 1987.
- EHRHARDT, L. e SCHINDLER, E. Pharmazeutische Granulate. 1. Mitteilung. *Pharm. Ind.*, v. 41, n. 11, p. 1063-1069, 1979a.
- EHRHARDT, L. e SCHINDLER, E. Pharmazeutische Granulate. 2. Mitteilung. *Pharm. Ind.*, v. 41, n. 12, p. 1213-1217, 1979b.
- EHRHARDT, L. e SCHINDLER, E. Pharmazeutische Granulate. 3. Mitteilung. *Pharm. Ind.*, v. 41, n. 12, p. 96-103, 1980a.
- EHRHARDT, L. e SCHINDLER, E. Pharmazeutische Granulate. 4. Mitteilung. *Pharm. Ind.*, v. 42, n. 2, p. 206-209, 1980b.
- EHRHARDT, L. e SCHINDLER, E. Pharmazeutische Granulate. 5. Mitteilung. *Pharm. Ind.*, v. 42, n. 3, p. 305-310, 1980c.
- FAURE, A.; GRIMSEY, I.M.; ROWE, R.C.; YORK, P. e CLIFF, M.J. Importance of Wet Mass Consistency in the Control of Wet Granulation by Mechanical Agitation: a Demonstration. *J. Pharm. Pharmacol.*, v. 50, s.n., p. 1431-1432, 1998.
- FIEDLER, H.P. *Lexikon der Hilfstoffe*. 2. Aufl., Aulendorf: Cantor, 1981. p. 160-161.
- FMC, 2000. Disponível na Internet no endereço <http://www.fmc.com>, capturado em 07 de nov. de 2000.
- GAZZANIGA, A.; SANGALLI, M.E.; BRUNI, G.; ZEMA, L.; VECCIO, C. e GIORDANO, F. The use of β -Cyclodextrin as a Pelletization Agent in the Extrusion/Spheronization Process. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, v. 24, n. 9, p. 869-873, 1998.
- GHEBRE-SELASSIE, I. *Pharmaceutical Pelletization Technology*. Marcel Dekker, New York, 1989.
- HERVIEU, P. e DEHONT, F. Granulation of Pharmaceutical Powders by Compaction: an Experimental Study. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, v. 20, n. 1, p. 65-74, 1994.
- HERZOG, R. *Calciumphosphate in der Tablettierung*. Tübingen: Fakultät für Chemie und Pharmazie, Eberhard-Karls-Universität, 1991. Tese (Doutorado em Ciências Naturais).
- INGHELBRECHT, S. e REMON, J.P. Reducing Dust and Improving Granule and Tablet Quality in the Roller Compaction Process. *Int. J. Pharm.*, v. 171, n. 2, p. 195-206, 1998.
- KOPP-KUBEL, S.; BEYER, C.; GRAF, E. e DOELKER, E. Studien des Bruchverhaltens von Tabletten am Beispiel einer Isotropen und einer Anisotropen Modellschubstanz. *Acta Pharm. Technol.*, v. 36, n. 1, p. 24-29, 1990.

- LE HIR, A. *Abrégé de Pharmacie Galénique – Formes Pharmaceutiques*. 5^{ème}. ed. Paris: Masson, 1997.
- LEUENBERGER, H. Granulation, New Techniques. *Pharm. Acta Helv.*, v. 57, n. 3, p. 72-82, 1982.
- LIMA NETO, S. A. e PETROVICK, P. R. Avaliação dinâmica do intumescimento de desintegrantes: croscarmelose sódica. *Rev. Port. Farm.*, v. 47, n. 2, p. 49-54, 1997.
- MILLILI, G.P. e SCHWARTZ, J.B. The Strength of Microcrystalline Cellulose Pellets: The Effect of Granulating with Water/Ethanol Mixtures. *Drug Dev Ind. Pharm.*, v. 16, n. 8, p. 1411-1426, 1990.
- MIYAMOTO, Y.; OGAWA, S.; MIYAJIMA, M.; SATO, H.; TAKAYAMA, K. e NAGAI, T. An Evaluation of Process Variables in Wet Granulation. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, v. 21, n. 19, p. 2213-2225, 1995.
- MOREIRA, A. *Os derivados da celulose na tecnologia de fabrico de formas farmacêuticas sólidas*. Porto: Mestrado em Controle de Qualidade, Faculdade de Farmácia, Universidade do Porto, 1997. Monografia (Seminário).
- MUÑOZ-RUIZ, A.; ANTEQUERA, M.V.V.; PERALES, M.C.M. e BALLESTEROS, M.R.J.C. Tableting Properties of New Granular Microcrystalline Celluloses. *Eur. J. Biopharm.*, v. 40, n. 1, p. 36-40, 1994.
- NEUMERKEL, O.; SAKR, A. e SÜS, W. Studies of the Production and Testing of Fluidized-bed Rotor Granules with Modified Release. *Pharmazie*, v. 54, s.n., p. 837-839, 1999.
- PETROVICK, P.R. *Tecnologia Farmacêutica I: Polígrafo de acompanhamento*. ed. 2000/II. Porto Alegre: Faculdade de Farmácia da UFRGS, 2000.
- RAILKAR, A.M. e SCHWARTZ, J.B. Evaluation and Comparison of a Moist Granulation Technique to Conventional Methods. *Drug Dev Ind. Pharm.*, v.26, n. 8, p. 885-889, 2000.
- RASHID, H.A.; HEINÄMÄKI, J.; ANTIKAINEN, O. e YLIRUUSI, J. Effects of Process Variables on the Size, Shape, and Surface Characteristics of Microcrystalline Cellulose Beads Prepared in a Centrifugal Granulator. *Drug Dev Ind. Pharm.*, v.25, n. 5, p. 605-611, 1999.
- RUDNIC, E. e SCHWARTZ, J. *Oral Solid Dosage Forms*, In: Remington: *The Science & Practice of Pharmacy*, 19th. ed., Philadelphia College of Pharmacy, 1995. cap. 92.
- SONAGLIO, D.; BARTAILLE, B.; ORTIGOSA, C. e JACOB, M. Factorial Design in the Feasibility of Producing Microcel MC 101 Pellets by Extrusion/Spheronization. *Int. J. Pharmaceutics*, v. 115, p. 53-60, 1995a.
- SONAGLIO, D.; BATAILLE, B.; TEROL, A.; JACOB, M.; PAUVERT, B. e CASSANAS, G. Physical Characterization of Two Types of Microspheres by Extrusion/Spheronization. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, v. 21, n. 5, p. 537-547, 1995b.
- STRICKER, H. (Hrsg.) *Physikalische Pharmazie*. 3., neu bearb. u. erw. Aufl., Stuttgart: Wissenschaftliche, 1987. Cap. 16. Agglomeratsysteme, p. 501-512.
- SUCKER, H.; FUCHS, P. e SPEISER, P. (Hrsg.) *Pharmazeutische Technologie*. 2., Neubearb. Aufl., Stuttgart; New York: Thieme, 1991.
- VOGEL, P.J. *Charakterisierung des Verformungsverhalten von Tablettierhilfsstoffen mit einer Hochleistungs-Rundlauf-tablettenpresse unter praxisnahen Bedingungen*. Tübingen: Fakultät für Chemie und Pharmazie, Eberhard-Karls-Universität, 1992. Tese (Doutorado em Ciências Naturais).
- VOIGT, R. e FAHR, A. *Pharmazeutische Technologie*. 9. überarb. Aufl., Stuttgart: Deutscher Apotheker, 2000.
- WADE, A. e WELLER, P.J. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. 2 ed., London: Pharmaceutical, 1994.
- WILLIAMS III, R.O.; SRIWONGJANYA, M. e BARRON, M.K. Compaction Properties of Microcrystalline Cellulose Using Tableting Indices. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, v. 23, n. 7, p. 695-704, 1997.
- ZIMMERMANN, I. *Pharmazeutische Technologie*. Berlin; Heidelberg; New York; Barcelona; Budapest; Hongkong; London; Milano; Paris; Santa Clara; Singapur, Tokio: Springer, 1998.

Endereço para correspondência:

Prof.Tit.Dr.Pedro Ros Petrovick
Faculdade de Farmácia da UFRGS
Av. Ipiranga, 2752
90610-000 – Porto Alegre RS/Brasil
e-mail: prpetrov@farmacia.ufrgs.br

AGRADECIMENTOS: CNPq, CAPES, FAPERGS