

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE FARMÁCIA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**Emprego da cera de cana-de-açúcar como adjuvante na
granulação por fusão**

LÍSIAS RAFAEL RUPPENTHAL

PORTO ALEGRE, 2011

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE FARMÁCIA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**Emprego da cera de cana-de-açúcar como adjuvante na
granulação por fusão**

Dissertação apresentada por **Lísias Rafael
Ruppenthal** para obtenção do GRAU DE
MESTRE em Ciências Farmacêuticas.

Orientador: Prof. Tit. Dr. Pedro Ros Petrovick

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, em nível de Mestrado Acadêmico, da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, e aprovada em 22.6.2011, pela Banca Examinadora constituída por:

Prof. Dr. Cabral Pavei
Universidade Federal de Pelotas

Prof. Dr. José Aparício Brittes Funck
Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul

Prof. Dr. Paulo Eduardo Mayorga Borges
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

CIP - Catalogação na Publicação

Ruppenthal, Lísias Rafael
Emprego da cera de cana-de-açúcar como adjuvante
na granulação por fusão / Lísias Rafael Ruppenthal. --
2011.
94 f.

Orientador: Pedro Ros Petrovick.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Farmácia, Programa
de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Porto
Alegre, BR-RS, 2011.

1. cera de cana-de-açúcar. 2. granulação por fusão.
3. liberação modificada. 4. tecnologia farmacêutica.
5. farmacotecnia. I. Petrovick, Pedro Ros, orient.
II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Este trabalho foi desenvolvido na Faculdade de Farmácia (UFRGS), no Laboratório de Desenvolvimento Galênico (LDG), fazendo uso de equipamentos do Centro de Desenvolvimento Tecnológico Farmacêutico (CDTF) e das Centrais Analíticas.

AGRADECIMENTOS

É fato que existem pouquíssimos momentos onde apenas o nosso conhecimento, talento e vontade são suficientes para realizar feitos. E definitivamente um Mestrado não está entre eles. Assim, cabe a mim nesta página tentar resumir de forma simples e singela, o sentimento de gratidão a todos que colaboraram comigo na execução deste trabalho.

Inicialmente agradeço a Deus por ter me permitido chegar até esta etapa de minha vida.

Ao Prof. Dr. Pedro Ros Petrovick, meu orientador, pelo apoio, exemplo profissional e amizade demonstrados não só durante a execução deste trabalho, mas desde 2004, como Bolsista de Iniciação Científica. Professores existem muitos, mas mestres nem tanto.

Aos professores George González Ortega e Paulo Eduardo Mayorga Borges, pelas inúmeras horas de conversas, profissionais ou não, que me ajudaram a crescer sempre mais, seja como farmacêutico, seja como ser humano.

Aos colegas do Laboratório de Desenvolvimento Galênico (LDG), Alexandre, Ana Paula, Bárbara, Cristiane, Daiane, Débora, Francini, Juliana B., Juliana C., Laura, Leandro, Liege, Mariana, Pedro, Regina, Renata, Samuel, Sheron, Simone, Thiago, Ueiler, Vânia, Vanessa e Vinícius, por todos os inúmeros momentos de descontração, risadas e bom humor, proporcionados diariamente em doses generosas.

A Paula, bolsista de iniciação científica, que com seu apoio e dedicação permanente ao projeto viabilizou a execução deste trabalho em um tempo impensável.

Aos inúmeros amigos espalhados pelos 4 cantos do país.

Aos meus pais, Ingbert e Erica, pelos valores morais sólidos que me ensinaram a ter, pelo apoio constante e irrestrito às minhas escolhas profissionais, pelo apoio nas derrotas e pela vibração nas vitórias. Vocês são meus exemplos.

As minhas irmãs, Carla, Márcia e Rúbia, meus cunhados Gustavo, Ricardo e Ábner e sobrinhos João Pedro, Amália, Ana Clara e Arthur (sob encomenda ainda) pelos momentos de descontração, pelos jantares, “chimas”, caronas, conselhos e terapias gratuitas oferecidas desde sempre.

A CAPES pela bolsa de estudos fornecida

SUMÁRIO

Lista de Figuras	ix
Lista de Tabelas	xi
Resumo	xiii
Abstract	xv
Introdução	1
Apresentação	4
Objetivos	5
Capítulo I	7
Revisão da literatura e dados preliminares.....	7
Ceras	9
Cera de cana-de-açúcar	11
Granulação por fusão	18
Referências	23
Capítulo II	27
Desenvolvimento de granulados por granulação por fusão utilizando cera de cana-de-açúcar como aglutinante	29
Resumo	29
Development of Granules by Melt Granulation using Sugarcane Wax as Binder	31
Abstract	31
1 Introduction	31
2 Experimental	32
2.1 Materials and methods	32
2.2 Granules characterization	34
2.3 Statistical analysis	34
3 Results and discussion	34
3.1 Binder concentration	37
3.2 Rotation speed	39
3.3 Initial temperature	40
3.4 Dwell time at 85 °C	41

3.5 Batch size	42
Conclusions	43
References	44
Capítulo III	47
Desenvolvimento de grânulos com liberação modificada através de granulação por fusão utilizando cera de cana-de-açúcar como aglutinante	49
Resumo	49
Development of Modified Release Drug-Loaded Granules by Melt Granulation using Sugarcane Wax as Binder	51
Abstract	51
1 Introduction	51
2 Materials and methods	52
2.1 Particle size analysis	53
2.2 Scanning electron microscopy	53
2.3 Drug load.....	53
2.4 Flow properties	54
2.5 True density.....	54
2.6 Porosity	54
2.7 Dissolution	54
2.8 Release kinetics	55
3 Results and discussion	55
4 Conclusions	59
5 References	59
Conclusões gerais	63
Anexo 1	67
Validação de método por cromatografia líquida de alta eficiência para análise de dexametasona	67

LISTA DE FIGURAS

Capítulo I

Figura 1 – Esquema de purificação da cera de cana bruta pelo método do álcool a frio	14
Figura 2 – Aspecto macroscópico da amostra de cera de cana purificada utilizada neste trabalho	15
Figura 3 – Fotomicrografia da amostra de cera purificada	16
Figura 4 – Difratoograma da amostra de cera de cana-de-açúcar	17
Figura 5 – Termograma da amostra de cera de cana-de-açúcar	18
Figura 6 – Mecanismos de aglomeração em granulação por fusão	19

Capítulo II

Figure 1 – Size range distribution for the granules	36
Figure 2 – SEM of granules (fraction 250 - 425 μm)	39
Figure 3 – SEM of granules (fraction 250 - 425 μm) obtained at the same binder concentration and process parameters under different rotation speed	40
Figure 4 – SEM of granules (fraction 250 - 425 μm) produced with same binder concentration and process parameters but different initial temperatures.....	41
Figure 5 - SEM of granules (fraction 250 - 425 μm). The granules were obtained with the same binder concentration and process parameters, with exception of the dwell time at 85 °C	42
Figure 6 – SEM of granules (fraction 250 - 425 μm) produced at different batch sizes.....	43

Capítulo III

Figure 1 – SEM micrographs of granules (fraction 250 - 425 μm)	56
Figure 2 - Dexamethasone release from the granules (fraction 250 – 425 μm) in water and HCl 0.01 M	58

Anexo 1

Figura 1 - Cromatogramas obtidos da análise de placebo e dexametasona	73
Figura 2 - Curva analítica para o doseamento da dexametasona	75

LISTA DE TABELAS

Capítulo I

Tabela 1 – Composição típica de tortas de filtro de cana-de-açúcar	12
Tabela 2 – Caracterização físico-química da fração de cera purificada pelo método do álcool a frio a partir de cana-de-açúcar orgânica	16

Capítulo II

Table 1 – Experimental design	33
Table 2 - Effect of binder concentration and process parameters on granules (fraction 250 – 710 μm) yields	35
Table 3 – Influence of binder concentration and process parameters on particle size distribution of the granules (fraction 250 - 710 μm)	36
Table 4 – Influence of binder concentration on surface area and pore volume, determined by BET (fraction 250 – 425 μm)	37

Capítulo III

Table 1 - drug load and flow properties of granules	57
Table 2 – Release kinetics data for dexamethasone from the granule fraction 250-425 μm	59
Anexo 1	
Tabela 1 - Concentrações obtidas para a curva analítica da dexametasona	70
Tabela 2 - Diluições empregadas no teste de exatidão	71
Tabela 3 - Resultados teste de linearidade	74
Tabela 4 - Resultados dos testes de repetibilidade e precisão intermediária	76
Tabela 5 - Resultados do teste de exatidão	77

RESUMO

A cera de cana-de-açúcar é um subproduto obtido através de processos de extração, e subsequente refino, da torta de filtro gerada pelo processamento da cana-de-açúcar em indústrias sucro-alcooleiras, proporcionando um destino mais nobre a um produto que seria descartado no ambiente. A abundância de matéria prima, oriunda da grande produção de cana-de-açúcar nacional, torna esta cera bastante atrativa. As características tecnológicas da cera de cana-de-açúcar equivalem-se em muitos aspectos às apresentadas pela cera de carnaúba, o que sugere a possível intercambiabilidade em muitas de suas funções como adjuvante farmacêutico. Levando em conta as vantagens apresentadas pela cera de cana-de-açúcar, este trabalho avaliou a viabilidade do emprego desta como aglutinante na técnica de granulação por fusão. As formulações foram produzidas em balão de fundo redondo acoplado a sistema rotatório, e submetidas a aquecimento em banho de água termostaticado. Buscando avaliar a influência da quantidade de aglutinante, velocidade de rotação, temperatura de início do processo, tempo de permanência em 85 °C e tamanho do lote sobre o rendimento e a morfologia do produto obtido, foram produzidos granulados placebos contendo apenas cera de cana e mistura de celulose microcristalina e lactose 1:1 (p/p). Todas as formulações propostas foram hábeis em formar grânulos, porém o rendimento e morfologia destes foram fortemente influenciados pela alteração dos parâmetros de produção. Os resultados evidenciaram que a quantidade de aglutinante e o tempo de permanência em 85 °C alteraram significativamente o rendimento do processo obtendo os melhores resultados com quantidade de 30% de cera e 10 min de aquecimento. A morfologia dos grânulos foi influenciada por todos os parâmetros avaliados. Buscando avaliar a capacidade de modificação da liberação *in vitro* do fármaco modelo dexametasona, foram produzidos grânulos contendo cera de cana-de-açúcar, mistura de celulose microcristalina e lactose 1:1 (p/p) e dexametasona. A formulação proposta mostrou-se capaz de modificar a liberação do fármaco, sustentando sua liberação *in vitro* por 24h. A cera de cana-de-açúcar forma com o fármaco uma matriz insolúvel e erodível que exerce o papel de retardante da liberação do mesmo, fato evidenciado pela equação de Korsmeyer – Pepas.

Palavras chave: cera de cana-de-açúcar, granulação por fusão, liberação modificada

ABSTRACT

Evaluation of Sugarcane Wax as a Pharmaceutical Excipient in Melt Granulation

Sugarcane wax is a by-product obtained through extraction processes and subsequent refining, from filter cake generated by processing sugarcane in sugar and alcohol industry, resulting in a nobler destination of this product, which otherwise would be discharged in the environment or burned. The abundance of raw material, resulting from the large Brazilian production of sugarcane, makes this wax very attractive. The technological characteristics of sugarcane wax are equivalent in many aspects to carnauba wax, and therefore a potential interchangeability has to be considered, mainly as a pharmaceutical excipient. Taking into account the advantages showed by sugarcane wax, this study evaluated the feasibility of its use as a binder in melt granulation technique. The formulations were produced in small-scale using 500 mL round bottom flask which rotated on a temperature controlled water bath. In order to evaluate the influence of binder concentration, rotation speed, initial temperature, dwell time at 85 °C and batch size on product yield and morphology, were produced blank granules containing only sugarcane wax and a mixture of microcrystalline cellulose and lactose 1:1 (w/w). All the proposed formulations were able to form granules, but the yield and morphology of these were strongly influenced by the changes in production parameters. The results showed that the binder concentration and dwell time at 85 °C statistically altered the yield of process and the best results were obtained with 30 % of sugarcane wax and 10 min of dwell time. The morphology of the granules was affected by all the evaluated parameters. In order to investigate the capability of the wax to modify the release profile of drugs, granules containing sugarcane wax, mixture of microcrystalline cellulose and lactose 1:1 (w/w) and dexamethasone as drug model were produced. The proposed formulation was able to reduce the liberation rate of dexamethasone, sustaining its release for 24 h. Sugarcane wax forms with the drug an insoluble and erodible matrix layer, which was responsible for the decrease of drug release rate, following the Korsmeyer – Peppas model.

Keywords: sugarcane wax, melt granulation, modified release

INTRODUÇÃO

Os adjuvantes farmacêuticos exercem papel fundamental no desenvolvimento tecnológico de formas farmacêuticas, portanto o conhecimento das características físico químicas, bem como os empregos dados a cada material adquire dimensão de relevante importância. Assim sendo, num cenário, onde novas moléculas com atividade farmacológica tornam-se cada vez mais raras, a proposta de novos adjuvantes que possuam capacidade de modular características dos fármacos já existentes, constitui uma estratégia potencialmente interessante.

A cera de cana-de-açúcar, apesar de ser um produto de composição e obtenção conhecidas há bastante tempo, passou a receber grande atenção nos últimos anos dada sua facilidade de obtenção, boas características tecnológicas e grande similaridade com a bem conhecida cera de carnaúba (GANDRA, 2006), gerando uma grande possibilidade de emprego da cera de cana-de-açúcar nas funções já descritas para esta última, como agente de revestimento, espessante em formulações cosméticas e como aglutinante sólido na obtenção de grânulos, principalmente através da técnica de granulação por fusão (VERVAET e REMON, 2010). Apesar da grande importância dada à cera de cana-de-açúcar, os estudos existentes sobre o tema versam, quase que exclusivamente, sobre processos e métodos de obtenção e análise, bem como sobre a utilização de frações isoladas desta, buscando efeitos farmacológicos específicos. Enfim, estudos sobre a aplicabilidade tecnológica deste composto não foram encontrados nas bases de dados de informações científicas disponíveis.

A granulação por fusão (*melt granulation*) vem sendo descrita como método de obtenção de grânulos, principalmente pela facilidade que apresenta frente aos métodos de granulação tradicionais, como as técnicas por via úmida e por via seca, no que tange à diminuição do número de etapas do processamento, com consequente redução de tempo e energia gastos em sua produção, e na possibilidade de obtenção do produto em apenas uma etapa, em processo conhecido como *one pot* (VERVAET e REMON, 2010). A influência de alterações nos parâmetros do processo de produção de grânulos através desta técnica é bem descrita na literatura, porém nenhum trabalho foi encontrado abordando o tema utilizando cera de cana-de-açúcar como aglutinante. Por fim, quando se empregam aglutinantes com características hidrofóbicas, como as ceras, a probabilidade de obtenção de formas farmacêuticas de liberação modificada fica bastante elevada (SCHÆFER, 2001).

Portanto, levando em conta a grande similaridade da cera de cana-de-açúcar com a cera de carnaúba e considerando as excelentes características tecnológicas apresentadas pela cera de cana-de-açúcar, bem como a inexistência de publicações especializadas versando sobre o tema, este trabalho busca avaliar a viabilidade de utilização desta cera como aglutinante na técnica de granulação por fusão, bem como verificar a alteração na cedência de fármaco modelo proporcionada por este processamento, visando a produção de uma forma farmacêutica de liberação modificada.

APRESENTAÇÃO

Esta dissertação encontra-se estruturada em três capítulos como segue:

O **capítulo I** trata da revisão da literatura acerca do tema da dissertação, resumindo os principais aspectos tratados ao longo do trabalho: classificação de ceras, cera de cana-de-açúcar e técnica de granulação por fusão e apresentando dados obtidos neste trabalho para caracterização da cera de cana-de-açúcar empregada nos experimentos.

O **capítulo II** aborda a análise da viabilidade de obtenção e a influência de variáveis produtivas sobre o rendimento e morfologia de granulados obtidos por fusão, contendo apenas cera de cana-de-açúcar e os adjuvantes celulose microcristalina e lactose. Está formatado como manuscrito de artigo original a ser encaminhado ao periódico *International Journal of Pharmaceutics*.

O **capítulo III** apresenta a verificação da viabilidade de produção de granulados contendo o fármaco modelo dexametasona, bem como a avaliação do seu perfil de cedência *in vitro* e determinação de cinética de liberação. Encontra-se estruturado como manuscrito de artigo científico a ser encaminhado ao periódico *Journal of Controlled Release*.

O anexo 1 contém os dados relativos à validação do método analítico empregado para quantificação da dexametasona durante todas as etapas do trabalho

OBJETIVOS

Objetivo geral

- Verificar a viabilidade do emprego de cera de cana-de-açúcar como aglutinante na técnica de granulação por fusão.

Objetivos específicos

- Verificar a influência da alteração de parâmetros produtivos sobre o rendimento e características dos grânulos obtidos.
- Produzir granulados contendo o fármaco modelo dexametasona.
- Caracterizar tecnologicamente os grânulos contendo o fármaco.
- Verificar o perfil de cedência *in vitro* do fármaco modelo dexametasona e determinar sua cinética de liberação.
- Propor um mecanismo para a aglomeração.