



Capítulo 10

“Secagem de Produtos Farmacêuticos”

W. P. Oliveira, L. A. P. Freitas, J. T. Freire

10.1 A importância da secagem na área farmacêutica

10.2 Aspectos fundamentais da secagem de produtos farmacêuticos

- 10.2.1 Classificação das operações de secagem
- 10.2.2 Propriedades físico-químicas dos materiais
- 10.2.3 Propriedades de misturas gás-vapor
- 10.2.4 Cinética e equilíbrio de secagem
- 10.2.5 Isotermas de secagem
- 10.2.6. Tipos de secadores

10.3 Secagem de produtos farmacêuticos

- 10.3.1 Extratos vegetais
- 10.3.2 Enzimas e proteínas
- 10.3.3 Microencapsulação
- 10.3.4 Revestimento

10.4 Considerações finais

Nomenclatura

Referências bibliográficas

10.1 Importância da secagem na área farmacêutica

Na área farmacêutica, a preservação e estabilidade de fármacos, drogas e medicamentos revestem-se de importância ímpar¹. Um paciente, ao utilizar um medicamento, espera que este atue no alívio de seus males ou doenças com segurança e eficácia. Para tanto, as várias etapas de processamento desde o controle de qualidade da matéria-prima até a embalagem do medicamento, passando por operações como a secagem tem que ser técnica e cientificamente reprodutivas e confiáveis.

Durante a operação de secagem podem ocorrer significativas transformações químicas, físicas, bioquímicas e enzimáticas, que em geral são dependentes das características do produto processado, tipo de secador e condições operacionais. Em muitas situações essas alterações são desejáveis, pois promovem uma melhora em

algumas características do produto como, por exemplo, aumento na biodisponibilidade de ativos, aumento da solubilidade do material, eliminação de microorganismos patogênicos, entre outros². Entretanto, em outras situações a secagem pode causar transformações indesejadas, como por exemplo, a perda de atividade enzimática, degradação e perda de compostos termosensíveis e/ou voláteis e peroxidação de lipídios²⁻⁴. A influência desta seqüência de processos sobre a qualidade e estabilidade do produto farmacêutico deve ser profundamente conhecida^{5,6}.

A secagem de produtos farmacêuticos tem, adicionadas às preocupações relacionadas à engenharia, como tempo, custo e rendimento, fatores que se relacionam com as ciências biológica, química e farmacêutica, como a estabilidade microbiológica e físico-química destes produtos. Diferentemente de outras áreas, escalas de produção muitas vezes são pequenas⁷, e nestes casos, o custo e eficiência energética são menos importantes do que a eficácia terapêutica do produto final, que pode ser a única alternativa disponível para o tratamento de determinada enfermidade. A remoção de umidade de produtos farmacêuticos abrange um universo tão amplo quanto possível dentro da área de secagem, envolvendo desde a secagem de materiais grosseiros, como comprimidos e cápsulas gelatinosas, passando por granulados finos, suspensões e soluções até a secagem de partículas de dimensões nanométricas.

As propriedades dos produtos secos é o foco principal a ser abordado em um estudo de secagem na área farmacêutica. A umidade final do produto deve ser levada em consideração, pois está intimamente relacionada com a atividade de água. Atividades de água devem ser sempre inferiores a 0,5 para evitar possível crescimento microbiano⁸. Além disso, teores elevados de umidade podem levar a reações de hidrólise durante o armazenamento destes produtos, pois a maioria dos princípios ativos farmacêuticos, PAF, é suscetível à hidrólise⁹.

Provavelmente a propriedade mais importante do produto farmacêutico, seja ele o fármaco ou o medicamento, é o seu estado cristalino^{9,10}. Os PAF podem ser encontrados nas formas cristalina, amorfa, hidratada ou mesmo, como polímeros^{10,11}. A biodisponibilidade de um PAF é extremamente afetada pelo seu estado polimórfico, sendo os materiais amorfos normalmente mais solúveis em água e, portanto mais biodisponíveis. Quando há mais de uma forma cristalina do PAF, usualmente existem diferenças grandes nas suas solubilidades, fazendo com que a forma mais solúvel seja preferida no medicamento por ser mais biodisponível. É dentro deste contexto que se explica a importância da secagem na área farmacêutica. Diversos casos práticos são referenciados na literatura sobre o efeito das condições de secagem sobre mudanças nas proporções dos polímeros em um fármaco ou forma farmacêutica^{7,12}.

Novos campos do estudo de processos de secagem na área farmacêutica se abriram recentemente com a crescente importância de ramificações como a secagem de enzimas e proteínas¹², a microencapsulação¹³ e a nanotecnologia.

O objetivo deste capítulo é apresentar um panorama das aplicações e conceitos mais recentes no campo de secagem de produtos farmacêuticos. Alguns tópicos de foro geral serão abordados nos itens que tratam dos aspectos fundamentais da secagem, como os principais tipos de secadores, métodos para sua seleção e sobre as propriedades

físico-químicas dos materiais. Em seguida, a secagem de produtos farmacêuticos será revisada com ênfase nos extratos de plantas medicinais, enzimas e proteínas, microencapsulação e revestimento.

10.2 Aspectos fundamentais da secagem de produtos farmacêuticos

Produtos farmacêuticos são compostos por uma vasta gama de materiais, incluindo produtos químicos e biológicos, como por exemplo, enzimas, hormônios, antibióticos, vacinas, proteínas, extratos vegetais, assim como grânulos farmacêuticos e misturas para compressão. Em geral, a operação de secagem está presente em diferentes fases envolvidas no processamento destes materiais, tendo significativo impacto nas propriedades do produto obtido^{4,14,15}.

De uma forma simplificada pode-se definir a secagem como um processo de separação que consiste na transferência de uma substância volátil (umidade) presente em um material sólido, semi-sólido ou líquido para uma fase gasosa através do fornecimento de calor¹⁷. Essa operação possibilita aumentar a estabilidade de produtos altamente deterioráveis através da redução da atividade de água a um valor igual ou inferior a 0,5, permitindo em muitas situações seu armazenamento em temperaturas ambientes.

A grande diversidade de propriedades físicas e químicas, níveis de ação farmacológica e elevada exigência de qualidade, torna a secagem de produtos farmacêuticos uma operação sofisticada. Fatores de grande importância na seleção do processo de secagem têm relação com o custo do produto a ser processado, propriedades físicas e químicas, sensibilidade térmica, forma de utilização do produto, etc. Uma seleção mais rigorosa baseia-se também no conhecimento da cinética de secagem do material, propriedades de equilíbrio, propriedades do agente de secagem (em geral ar), propriedades físicas e químicas iniciais e do produto seco, entre outras. Excelente revisão sobre a secagem de produtos farmacêuticos, incluindo classificação dos produtos farmacêuticos, propriedades físicas e químicas e tipos de equipamentos foi apresentada por Pakowiski e Mujumdar¹⁵.

10.2.1 Classificação das operações de secagem

As operações de secagem podem ser classificadas de diferentes maneiras, de acordo com a temperatura em que ocorre o processo e mecanismo de transmissão de calor. Assim, pode-se definir a secagem por evaporação, a situação em que operação acontece à temperatura menor que a temperatura de ebulição do solvente. A secagem por vaporização ocorre quando a temperatura do processo é maior que a temperatura de ebulição do solvente. No caso da secagem por sublimação, o solvente passa diretamente da fase sólida para a fase gasosa, como no caso da liofilização.

Dependendo do mecanismo de transmissão de calor pode-se classificar a operação em secagem por contato (condução), convecção, radiação e dielétrica^{17,18,19}.

Na secagem por condução, o calor é fornecido ao material devido ao gradiente de temperaturas entre superfícies sólidas. A taxa de secagem depende do contato do material úmido com superfícies aquecidas. Secadores por condução são também denominados de secadores indiretos ou por contato. De forma a evitar a saturação da câmara de secagem com o solvente evaporado, é necessário aplicar vácuo ao sistema, ou empregar uma pequena vazão de gás, para remoção do solvente evaporado^{17,19}.

Durante a secagem por convecção, o calor é transferido ao material úmido na interface com uma fase gasosa aquecida, devido à diferença de temperatura. Esses secadores geralmente apresentam baixa eficiência térmica, devido à dificuldade em recuperar de forma econômica o calor latente do gás na saída do secador. Ar aquecido direta ou indiretamente é o meio de secagem mais comumente utilizado. Vapor superaquecido também tem sido empregado em algumas aplicações especiais, geralmente proporcionando aumento da eficiência térmica e da qualidade do produto¹⁹.

A transferência de calor também pode ocorrer por radiação, que pode originar da radiação térmica emitida na região do infravermelho (0,7 – 1000 µm) do espectro eletromagnético, utilizando-se radiadores elétricos ou aquecidos a gás; ou pela colocação do material úmido em campos dielétricos na faixa de microondas ou de radiofrequência. Esses sistemas também recebem a denominação de secadores de infravermelho, dielétrico ou por radiação¹⁹.

Em muitas situações se é desejável o emprego de sistemas que utilizam conjuntamente várias formas de transferência de calor, por exemplo, condução e convecção, convecção e radiação, de forma a reduzir a necessidade de maiores vazões de gás, o que resultaria em redução na eficiência de secagem.

A secagem também pode ser classificada de acordo com o tipo de equipamento empregado (ex. secagem por atomização, secagem em leito fluidizado, liofilização), pressão de operação (secagem à vácuo, secagem atmosférica), forma de movimentação relativa entre a material úmido e agente de secagem (concorrente, contracorrente e escoamento misto), número de estágios de secagem, e pelo tempo de residência do produto na célula de secagem^{13,15,18,19}. A operação de secagem e o tipo de secador utilizado dependem de vários fatores como, por exemplo, das propriedades físico-químicas da alimentação e do produto desejado, propriedades da misturas entre o gás de secagem e o vapor do solvente removido, da cinética de secagem do material, e das propriedades higroscópicas, representadas por suas isotermas de sorção.

10.2.2 Propriedades físico-químicas dos materiais

As propriedades físico-químicas dos materiais representam importantes aspectos a serem considerados em processos de secagem^{1,9,12,13,17}. Características dos materiais antes e após a secagem podem definir a seleção do equipamento de secagem e condições operacionais, por exemplo. Dentre as principais características para materiais pastosos tem-se: reologia e viscoelasticidade, tensão superficial, teor de sólidos, adesividade e a sensibilidade química e térmica dos seus constituintes^{8,10}. Para materiais

particulados, finos ou grosseiros, são importantes a distribuição de tamanhos, densidade, porosidade, resistência mecânica e difusividade da umidade^{8,17}.

Nos produtos oriundos da secagem, propriedades que podem interferir na sua funcionalidade ou estabilidade são essenciais na área farmacêutica^{12,13}. Propriedades importantes são: umidade final ou atividade de água, distribuição de tamanhos das partículas, morfologia, porosidade, densidade aparente, escoabilidade, compactabilidade, resistência mecânica, mobilidade molecular no sólido, cristalinidade ou polimorfismo e transição vítrea.

Umidade do produto e atividade de água - O teor de umidade no produto farmacêutico tem grande importância, pois a maioria dos ativos farmacêuticos é suscetível a reações de hidrólise. Manter o nível de umidade baixo é imprescindível para diminuir a ocorrência de reações de degradações químicas e a contaminação microbiológica. Usualmente este controle é feito pela umidade final e pela atividade de água.

Distribuição de tamanho de partículas^{6,8} - O tamanho médio e a distribuição de tamanhos são importantes para operações subsequentes à secagem, como por exemplo, a mistura de pós, a granulação, revestimento e compressão. Pós muito finos são inaceitáveis por motivos de higiene industrial e contaminação, e há um limite superior de tamanho de partículas para a compressão.

Morfologia^{1,6,10,20} - A morfologia também é importante para sólidos farmacêuticos, por estar intimamente relacionada com a área superficial, propriedades de fluxo e compactabilidade dos pós. Normalmente, na área farmacêutica as partículas esféricas são as mais desejadas.

Porosidade^{9,11,13} - A porosidade do sólido farmacêutico pode alterar suas propriedades de escoamento, molhabilidade e, principalmente compressibilidade. Maior porosidade conduz a uma maior compressibilidade e produz comprimidos mais compactos, reduzindo sua taxa de desintegração ou a liberação de fármacos. O tipo de secador e as condições operacionais podem modificar significativamente a porosidade do produto.

Densidade aparente^{1,10} - A densidade aparente tem relação com tamanho, forma e porosidade dos sólidos farmacêuticos. Pós ou grânulos de densidade muito baixa não são adequados para compressão e para o enchimento de cápsulas, por exibirem elevado volume por unidade de massa de produto.

Escoabilidade¹⁰ - As propriedades de fluidez dos pós e grânulos farmacêuticos são muito importantes, pois são fatores limitantes nos processos de enchimento de cápsulas e na compressão de comprimidos. Normalmente estes sólidos são avaliados pelo ângulo de repouso ou fator de Hausner. Podem ser modificadas durante a secagem pela adição de agentes lubrificantes, por exemplo, o estearato de magnésio.

Compactabilidade¹⁰ - É a capacidade de consolidação do material e é usualmente indicada pelo índice de Carr. Na fase inicial do processo de compressão as partículas devem ser capazes de se acomodarem rapidamente em uma condição de mínima porosidade para subsequente compressão, caso contrário podem surgir problemas ou defeitos nos comprimidos. A compactabilidade pode ser melhorada com a adição de lubrificantes.

Resistência mecânica^{1,6,10} - As partículas secas devem ter uma boa resistência mecânica para as etapas subsequentes de processamento. Na área farmacêutica, testes como a medida da friabilidade ou dureza são recomendados pela Farmacopéia.

Mobilidade molecular^{9,11,13} - Em o nome que é dado para a difusão do PAF no interior de uma partícula ou matriz sólida de um carreador ou excipiente. O estado do carreador,

como sua cristalinidade ou viscoelasticidade podem afetar a difusão do fármaco no seu interior. Exemplos são os polietilenoglicóis 4.000 ou 6.000, que são carreadores muito utilizados na área farmacêutica e exibem mudança de cristalinidade após processos de aquecimento e resfriamento. Apesar da difusão em meio sólido ser um processo em geral muito lento, ao longo de alguns meses de armazenamento pode levar à recristalização significativa do PAF. Por sua vez a recristalização do PAF pode diminuir sua solubilidade e, portanto, sua biodisponibilidade.

Cristalinidade e polimorfismo^{11,20,21} - Diferentes graus de cristalinidade, surgimento de diferentes formas cristalinas ou polimorfos de um ativo podem alterar significativamente seu valor terapêutico de um fármaco, devido a mudanças em sua biodisponibilidade. Grande parte dos fármacos modernos exibe polimorfismo, por exemplo, 63% dos barbituratos, 67% dos esteróides e 40% das sulfonamidas. A progesterona, como exemplo, tem cinco diferentes polimorfos. Os processos de solubilização, aquecimento e fusão que ocorrem durante uma secagem alteram estas características dos fármacos e sua ação. Estas propriedades normalmente são detectadas por técnicas como infravermelho, difração de raios-X e calorimetria diferencial de varredura. Estas propriedades também estão ligadas à estabilidade, pois dependendo da matriz sólida onde se encontra o fármaco, a sua mobilidade molecular pode levar a um processo de recristalização.

Transição vítrea^{11,22,23} - Os materiais que exibem transição vítrea normalmente podem apresentar problemas de adesão durante a secagem. Este problema é especialmente sensível em extratos de plantas medicinais, que contém açúcares e ácidos orgânicos.

De uma forma geral, a relação entre as propriedades dos materiais antes e após a secagem não é trivial, pois quase nunca é possível controlar todas as variáveis envolvidas e também existe dependência com o tipo de secador, detalhes de seu projeto e condições de operação. Há poucos trabalhos publicados estabelecendo estas relações. Um exemplo foi o trabalho apresentado por Tacon e Freitas²⁴ realizado com a secagem de uma solução de cloreto de sódio em leite de jorro convencional com esferas de vidro e polietileno como corpos inertes. Investigou-se o efeito do teor de sólidos, viscosidade e tensão superficial da pasta sobre as propriedades do pó produzido. O Quadro 10.1 apresenta um resumo dos resultados obtidos. Como pode ser observado, o teor de sólidos afetou significativamente o tamanho das partículas e suas propriedades de escoamento. A tensão superficial influenciou o tamanho das partículas, suas propriedades de escoamento e densidades aparente e compactada. A viscosidade afetou a umidade, o tamanho e a compactabilidade dos pós. Finalmente, o tipo de inerte afetou todas as propriedades farmacotécnicas dos pós, excetuando-se a umidade.

Quadro 10.1. Influência do teor de sólidos, viscosidade, tensão superficial e tipo de inertes sobre as propriedades do produto durante a secagem em leite de jorro²⁴.

FATOR	X _p (%)	ρ _b (g/cm ³)	ρ _c (g/cm ³)	HI (-)	CI (%)	θ _r (graus)	D _p (µm)
C _s	-	-	-	↑ 1%	↑ 1%	-	↑ 1%
σ	-	↓ 1%	↓ 1%	↑ 1%	↑ 5%	-	↑ 1%
μ	↑ 1%	-	-	↓ 15%	↓ 5%	-	↑ 1%
IB	-	↑ 5%	↑ 1%	↑ 10%	↑ 15%	↑ 10%	↑ 1%

Simbolos: ↑ - aumenta; ↓ - diminui e - não significativo

10.2.3 Propriedades de misturas gás-vapor

Durante a secagem, um gás ou misturas de gases permanecem em íntimo contato com superfícies úmidas, promovendo a transferência de vapor a partir do líquido para a fase gasosa. Essa transferência de massa ocorre até o momento em que a pressão parcial de vapor no gás se iguala à pressão de vapor do líquido. Diferentes gases e líquidos e tipos de sistemas podem ser empregados na operação de secagem. Entretanto, na maioria das situações, a secagem ocorre por convecção, utilizando-se ar aquecido para promover a energia necessária para a evaporação e para remoção da umidade evaporada. A secagem com ar aquecido implica a umidificação e resfriamento do ar em um determinado secador sob condições adiabáticas. As propriedades termodinâmicas e de transporte do gás de secagem são necessárias para a realização de balanços materiais e de energia em operações de secagem. Em operações que envolvem mudanças no teor de vapor presente na mistura gás-vapor, sem alteração na quantidade total de gás, é conveniente utilizar uma unidade baseada na quantidade de gás seco. O Quadro 10.2 apresenta uma definição sucinta de vários termos comumente empregados em operações de secagem e de umidificação^{16-18,25}.

Quadro 10.2. Definição de termos comumente utilizados em operações de secagem e de umidificação^{16-18,25}.

Termo/símbolo	Definição
Calor úmido, cp_u	Calor necessário para elevar a temperatura de uma mistura gás-vapor em 1 °K, à pressão constante.
Temperatura de bulbo seco, T_{bs}	Temperatura determinada por um termômetro seco inserido na mistura gás-vapor.
Temperatura bulbo úmido, T_{bu}	Temperatura de equilíbrio atingida por uma superfície líquida quando a taxa de transferência de calor por convecção à superfície se iguala à taxa de transferência de massa a partir da superfície. Pode ser facilmente obtida pela passagem rápida através do bulbo de um termômetro envolvido com um tecido úmido, protegido de efeitos de radiação.
Temperatura de saturação ou ponto de orvalho, T_{sat}	Temperatura na qual uma mistura gás-vapor originalmente não saturada torna-se saturada.
Temperatura de saturação adiabática, T_{ad}	Temperatura de equilíbrio atingida pela mistura íntima de um gás originalmente não saturado, com líquido evaporando, sob condições adiabáticas.

Quadro 10.2 (Continuação)

Umidade absoluta, Y	Massa de vapor presente pela massa de gás seco.
Umidade de saturação, Y_{sat}	Quantidade máxima de vapor que pode estar presente em uma massa de ar seco. Nessa situação, a pressão parcial do vapor se iguala à pressão de vapor do líquido à uma dada temperatura.
Umidade absoluta percentual, Y/Y_{sat}	Razão percentual entre a umidade absoluta pela umidade de saturação.
Umidade relativa, UR	Razão percentual entre a pressão parcial do solvente pela pressão de vapor à dada temperatura.
Volume úmido, V_u	Volume em m ³ de uma mistura de 1 kg de ar seco e vapor à determinada temperatura e pressão.

O estudo das propriedades termodinâmicas de misturas de ar seco e de vapor de água e de seu emprego na análise de processos de secagem e de umidificação denomina-se psicrometria. Assim, as propriedades de misturas gás-vapor podem ser determinadas através de equações matemáticas, ou de forma mais simples, pelo emprego das cartas psicrométricas, que são diagramas relacionando as propriedades do ar úmido à determinada pressão. As cartas psicrométricas são obtidas pela solução das equações matemáticas que descrevem as propriedades do ar. A utilização desses diagramas é bastante simples, sendo necessário conhecer as temperaturas de bulbo seco e de bulbo úmido da mistura gás-vapor e pressão de operação^{16,17,25}. Os princípios envolvidos na determinação de propriedades de outros sistemas são similares aos empregados ao sistema ar-água. Diversos manuais de engenharia e de secagem fornecem cartas psicrométricas detalhadas, incluindo amplas faixas de temperatura e pressão e sistemas gás-solvente^{25,26}. Atualmente também existem inúmeros programas computacionais que permitem rápida determinação das propriedades de misturas gás-vapor, bem como a realização de cálculos de secagem.

10.2.4 Cinética e equilíbrio de secagem

Materiais com elevado conteúdo de umidade podem ser desidratados através de inúmeras metodologias, como secagem por contato ou condução, ar aquecido, gás inerte, vapor superaquecido, vácuo, etc. Quando não há restrições, emprega-se geralmente o ar atmosférico como agente de secagem devido a sua abundância, custo, possibilidade de controle do aquecimento excessivo do material e, além disso, por dispensar sistemas sofisticados de recuperação.

A secagem envolve o transporte simultâneo de calor e massa entre o material úmido e o agente de secagem, e pode ser controlada por condições internas (ex. difusão) e/ou externas (mecanismos convectivos). Quando as condições externas predominam, o que significa que a resistência de transferência de massa da camada limite do ar é maior que a resistência da migração de umidade interna, a intensidade da secagem dependerá principalmente das condições do agente de secagem e é aproximadamente independente

dos parâmetros do material (região de controle da camada limite). O processo de secagem neste caso pode ser representado por um balanço de calor e massa na superfície do sólido.

Quando a resistência à transferência de massa no interior do material é maior que a resistência difusional da camada limite do ar, os parâmetros do material úmido influenciam e predominam sobre a taxa de secagem (controle interno). As condições internas e externas serão ambas importantes no controle da secagem quando as resistências de transferência de massa no agente de secagem e material úmido são de mesma ordem, devendo ser considerados simultaneamente parâmetros do material úmido e do agente de secagem (região de controle de camada limite e difusão interna).

A quantidade de umidade removida do material a ser seco em função de tempo e por unidade de área é definida como cinética de secagem²⁷. A cinética de secagem é caracterizada por períodos ou etapas de secagem distintos, os quais podem ser observados na Figura 10.1. Quando o material é alimentado dentro do secador, há um breve período inicial de ajuste durante o qual a superfície do material se aquece ou se resfria até atingir a temperatura de bulbo úmido. Devido à diferença de temperatura entre o ambiente de secagem e o material úmido, tem-se início a transferência de calor da fonte quente para o material úmido, acarretando a evaporação do líquido presente (água ou outro solvente). A diferença de pressão parcial de vapor d'água entre o ambiente quente (ar quente) e a superfície do produto acarretará o transporte de massa do produto para o ar, promovendo a secagem do material.

O processo de secagem envolve o transporte da umidade do interior do material até a superfície, onde ocorre sua evaporação. Os mecanismos predominantes são: difusão líquida, difusão de vapor e fluxo de líquido e de vapor. A umidade presente no material combinada quimicamente, na forma de uma solução líquida no interior do material, ou mesmo entrelaçada em sua microestrutura, exerce uma pressão de vapor menor do que a do líquido puro, sendo denominada de umidade ligada¹⁴. Umidade superior à ligada é chamada de água livre, sendo a energia envolvida no processo de evaporação correspondente ao calor latente de vaporização. Se a umidade estiver ligada, a energia envolvida para sua evaporação será superior.

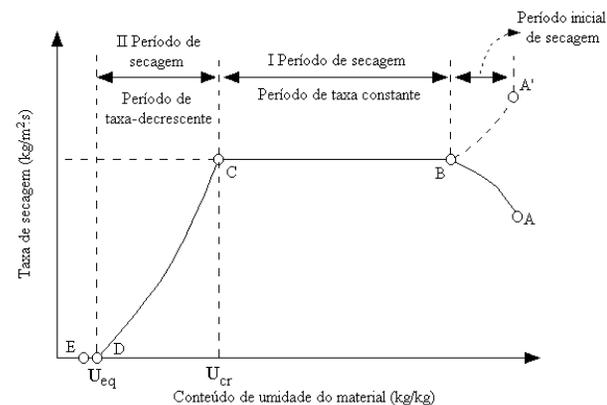


Figura 10.1 – Taxa de secagem em função do conteúdo de umidade do material²⁸.

O conhecimento do conteúdo inicial e final (equilíbrio) de umidade do material, da afinidade do líquido com o material sólido e da difusão de umidade do interior até a sua superfície permitem a descrição do fenômeno da secagem. O fenômeno da secagem não pode ser generalizado para materiais biológicos, que possuem características próprias e propriedades que podem sofrer importantes alterações durante a desidratação. As características específicas de cada produto, associadas às propriedades do ar de secagem e ao meio de transferência de calor adotado, originam diferentes condições de secagem. Entretanto, um fenômeno comum a qualquer operação de secagem é a transferência de calor e de massa entre o agente de secagem e o produto. Baseando-se na transferência de calor e de massa, o processo de secagem pode ser dividido em três períodos (Figura 10.1): o período inicial, o período de secagem à taxa constante e o período de secagem à taxa decrescente.

A secagem tem início com a elevação (ou redução) gradual da temperatura do produto e da pressão de vapor do líquido presente atingir as condições de regime permanente. Nestas condições, a temperatura da superfície do material úmido se iguala à temperatura de bulbo úmido do agente de secagem. Atingido o equilíbrio, as condições de secagem permanecem estáveis, tendo-se início ao período de secagem em taxa constante, onde ocorre a evaporação da umidade livre presente em regiões próximas à superfície do material. A taxa de remoção de umidade a partir da superfície do material dependerá de condições externas do agente de secagem, como por exemplo, temperatura, teor de umidade, vazão e pressão. O período de taxa constante continua até o esgotamento da umidade livre presente, atingindo-se o valor de umidade crítica, U_{cr} . A partir deste ponto, a velocidade de migração da umidade do interior para a superfície do material diminui em função do tempo de secagem; causando um desequilíbrio entre a transferência de calor e a transferência de massa. Conseqüentemente, a temperatura da superfície do material se eleva e a taxa de secagem decresce rapidamente. O fator limitante nessa fase é a redução da migração de umidade do interior para a superfície do produto, ou seja, o controle da taxa de secagem depende das condições internas. Essa etapa da secagem recebe a denominação de período de taxa decrescente. Na maioria das situações reais a secagem em taxa decrescente se estende por um maior intervalo de tempo. Entretanto, em termos absolutos, a quantidade de solvente evaporado é geralmente inferior em relação ao período de taxa constante. Quando o produto atinge o valor de umidade de equilíbrio (situação onde a pressão de vapor do líquido presente no material se iguala à pressão parcial do vapor na fase gasosa), a taxa de secagem aproxima-se de zero. Assim, a umidade de equilíbrio é o menor valor de umidade que o produto pode atingir para condições de secagem predefinidas^{16-18,28}.

A complexidade dos fenômenos que ocorrem durante a secagem, tem levado pesquisadores a proporem numerosas teorias e modelos empíricos visando à descrição do processo de secagem. Entretanto, em parte devido à grande diversidade de características físicas, químicas e biológicas inerentes aos produtos farmacêuticos, dados de secagem são escassos, sendo na maioria das vezes necessário recorrer à experimentação para sua obtenção. Dados de cinética de secagem para a penicilina e ácido ascórbico em distintos secadores estão apresentados em Pakowski e Mujumdar¹⁵.

10.2.5 Isotermas de Secagem

A umidade presente em um material exerce pressão de vapor que é função das propriedades do material e teor de umidade. A situação onde ocorre uma igualdade entre a pressão de vapor do líquido no produto e a pressão parcial do vapor no agente de secagem é denominada umidade de equilíbrio. Em geral o valor da umidade de equilíbrio é dependente das propriedades físicas e químicas do material, forma de ligação da umidade ao material e das condições de secagem empregadas (temperatura, umidade relativa e velocidade de escoamento do agente de secagem). Os limites de desidratação de um material podem ser definidos através do conhecimento de suas isotermas de equilíbrio, que descrevem as alterações de umidade do material sobre influência de temperatura e umidade relativa do ambiente.

Isotermas de sorção expressam a relação entre o conteúdo de umidade de um material e a atividade de água (ou umidade relativa) numa determinada temperatura. A atividade da água (A_w) é um importante parâmetro em produtos secos, refletindo as interações da água com os outros constituintes do produto. É dependente da temperatura e pode ser relacionada pela equação de Clausius-Clapeyron. A atividade da água, A_w , é inversamente proporcional à variação de energia livre do sistema²⁹. A absorção de água na superfície de um material pode ter origem física ou química e a água adsorvida pode ocupar uma ou mais camadas³⁰. A representação gráfica dos dados do teor de umidade de equilíbrio em função da umidade relativa do agente de secagem nas vizinhanças do produto é denominada isoterma de equilíbrio, sendo que cada gráfico corresponde a uma temperatura específica.

Uma isoterma obtida pela exposição do material seco a um gás com temperatura pré-fixada, a umidades crescentes é conhecida como isoterma de adsorção. A isoterma obtida pela exposição do material úmido em um ambiente com umidades decrescentes é conhecida como isoterma de desorção.

A diferença entre as curvas isotermas de adsorção e desorção denomina-se histerese e pode ser observada na Figura 10.2. Alguns autores como Carvalho e Nakagawa³¹, afirmaram que o efeito de histerese é um dos fatores mais importantes a serem considerados no comportamento de um produto durante o estudo das isotermas de equilíbrio. A diferença entre as duas curvas indica a umidade de equilíbrio máxima e mínima que o produto está sujeito a sofrer durante a secagem e armazenagem. Supõe-se que o efeito da histerese seja causado pela retração e quebra molecular interna durante o processo de secagem, com conseqüente diminuição de sítios ativos para a ligação ou reabsorção de umidade³².

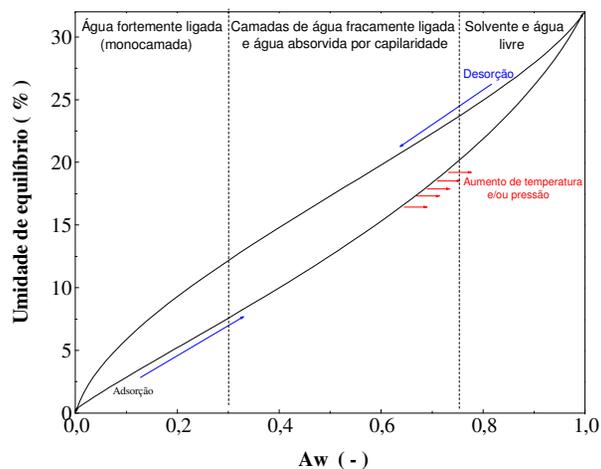


Figura 10.2 Curvas típicas de isoterma de adsorção e dessorção, mostrando as três regiões principais e o fenômeno da histerese³⁴.

As curvas de isoterma são divididas em várias regiões, de acordo com a quantidade de umidade presente, que refletem a forma que a água está ligada ao sistema. Considera-se que para A_w inferior a 0,3, a água fica ligada a sítios polares de alta energia (monocamada). Para valores de atividade de água entre 0,30 e 0,70, ocorre a deposição de camadas adicionais de água adsorvidas à monocamada por pontes de hidrogênio (sistema multicamadas). A água se aproxima da condição de “água condensada”, considerada água livre, para valores de A_w superiores a 0,70, e a isoterma exibe os efeitos da solução e da capilaridade na superfície³³.

Os dados de isoterma de equilíbrio são utilizados para a definição do ponto final no processo de secagem, ou seja, o teor mínimo de umidade que o material pode atingir após a secagem, possuindo assim fundamental importância no projeto de secadores. As isotermas de equilíbrio também são importantes por permitirem a determinação das propriedades higroscópicas de um material e o estabelecimento de condições adequadas de armazenagem¹⁵, evitando situações que levem à deterioração do produto, como por exemplo, devido ao crescimento de fungos e bactérias. Dessa forma, possuem relação direta com a estabilidade do produto^{35,36}.

As isotermas de sorção são geralmente determinadas por técnicas gravimétricas, que consiste na determinação de mudanças de massa da amostra mantida em dessecadores com soluções salinas saturadas até que o peso constante seja conseguido³⁷. Soluções salinas saturadas são empregadas para a obtenção de ambientes com umidade relativa controlada, enquanto que a temperatura pode ser controlada termostaticamente, o que mantém constante a pressão de vapor nas proximidades do material. Cuidados a serem seguidos no preparo de soluções salinas saturadas incluem a utilização de sais com grau de pureza P.A., água destilada e recipiente limpo³⁵⁻³⁸. A solução deve apresentar excesso de cristais e todo o fundo do recipiente deve ser coberto pela

solução. Recomenda-se o preparo das soluções em temperaturas ligeiramente superior à temperatura de obtenção das isotermas, de forma a evitar alterações na umidade relativa causada por alterações na solubilidade dos sais. Apesar de serem bastante úteis em estudos de embalagem, armazenagem e estabilidade do produto, o emprego de isotermas de sorção determinadas em condições estáticas podem acarretar erros significativos quando empregados na modelagem de sistemas de secagem que envolvem materiais suspensos em correntes gasosas, como por exemplo secagem em leitos fluidizados, de jorro e de secadores pneumáticos¹⁵.

Em geral os resultados experimentais de umidade de equilíbrio em função da atividade de água e temperatura são ajustados por modelos empíricos e teóricos. Exemplos de modelos comumente empregados incluem o modelo BET (Brunauer-Emmet-Teller), o modelo GAB (Guggenheim-Anderson-deBoer) e o modelo Oswin^{39,40}. O modelo GAB tem sido considerado o modelo de sorção mais versátil encontrado na literatura, sendo amplamente utilizado para a caracterização da absorção de água em produtos alimentícios³⁵.

A velocidade de ocorrência de mudanças físico-químicas em produtos farmacêuticos e alimentícios freqüentemente tem relação com seu teor de umidade e da A_w . A mobilidade das moléculas tem início após certo conteúdo de água correspondente a determinado valor de A_w , próximo ao valor de monocamada. Em valores superiores ao valor de monocamada inicia-se a solvatação dos constituintes sólidos⁴¹. Assim, o valor de monocamada (m_0) pode ser definido como a quantidade de água necessária para a saturação dos sítios de ligação tanto na superfície quanto no interior do sólido. A higroscopicidade de um material tem relação com sua composição química e estado físico. Por exemplo, a presença de uma grande quantidade de carboidratos em extratos secos vegetais desempenha um fator de grande importância na análise da higroscopicidade de um material⁴².

Dados de sorção de umidade em excipientes e produtos farmacêuticos podem ser encontrados em várias publicações da literatura^{15,43}. Callahan e colaboradores⁴³ determinaram isotermas de sorção para 30 diferentes excipientes comumente utilizados na área farmacêutica, à temperatura de 25 °C, em umidades relativas (UR) de 11 a 93 %. A partir dos resultados os autores classificaram os excipientes em quatro classes (I, II, III e IV), de acordo com o comportamento de absorção de umidade, estabilidade física e aparência do material. Para os materiais da classe I, não se observou nenhum incremento de umidade quando armazenados por uma semana em ambientes com URs inferiores a 90 %. O aumento da umidade do produto em ambientes com umidade relativa superiores à 90% para amostras armazenadas durante 1 semana foi inferior à 20 %. Excipientes ligeiramente higroscópicos são classificados na classe II. Para esses produtos não se verificou aumento no teor de umidade quando armazenados em ambientes com UR inferiores à 80%. Quando armazenados por uma semana em umidades superiores à 80%, o aumento no conteúdo de umidade é inferior à 40%. Produtos classe III são moderadamente higroscópicos. Quando armazenados por uma semana em ambientes com UR inferiores à 60%, o aumento no teor de umidade foi inferior à 5%. O aumento no conteúdo de umidade após armazenamento por uma semana em UR acima de 80 % foi inferior a 50 %. Produtos muito higroscópicos são classificados como classe IV. O aumento no teor de umidade em geral ocorre em UR baixas, da ordem de 40 a 50 %. O aumento no conteúdo de umidade após armazenamento em UR acima de 90 % por uma semana pode exceder 30 %. A Figura 10.3 apresenta gráficos de umidade de equilíbrio em função da umidade relativa para

excipientes representativos da classificação de Callahan⁴³. A classificação do material pode, no entanto, ser alterada em situações onde ocorrem mudanças na aparência física do material a determinadas umidades relativas. Por exemplo, um produto classe II deverá ser classificado como classe III se significativas alterações físicas forem observadas à determinada umidade relativa inferior à 90%.

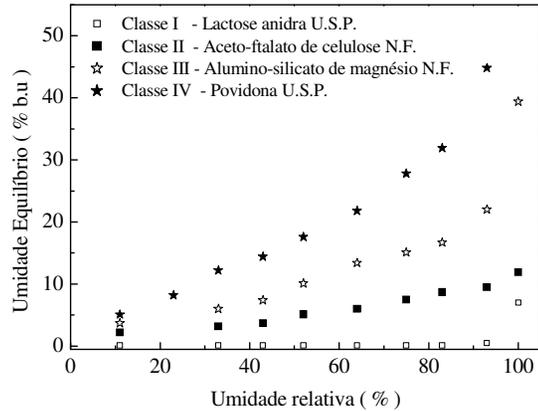


Figura 10.3. Umidade de equilíbrio em função da umidade relativa para excipientes representativos da classificação de Callahan⁴³.

10.2.6. Tipos de secadores

A classificação dos tipos de secadores não é uma tarefa óbvia, pois depende dos critérios a serem empregados^{17,19}. Por exemplo, secadores podem ser agrupados por modo de operação, movimentação do material no seu interior, pressão de operação, modo de fornecimento de calor e muitos outros. Para a área farmacêutica, um critério interessante para a classificação dos tipos de secadores é de acordo com a movimentação dos materiais no seu interior¹. Neste caso, dois grandes grupos podem ser definidos: os sistemas móveis e os sistemas estáticos¹. A Figura 10.4 apresenta um diagrama com uma classificação simplificada dos principais tipos de secadores baseada na literatura farmacêutica. Ainda neste diagrama, alguns exemplos de aplicações de cada um destes tipos de equipamentos no setor farmacêutico são apresentados.

Os principais tipos de secadores para a área farmacêutica, como o secador por atomização, o liofilizador e o leito fluidizado, encontram-se classificados na Figura 10.4, além de outras opções menos comuns. Além dos tipos de secadores mostrados na classificação desta figura, tem-se ainda secadores “especiais” como por exemplo secadores por microondas¹⁵ e o “spray-freeze dryer”⁴⁴. Dois importantes fatores definem o tipo de secador e o modo de operação a ser empregado no processamento de um produto farmacêutico. O primeiro é a escala de produção, ocasionando a opção de operação em batelada para pequenas escalas, como é o caso de secagem de princípios ativos sintéticos, extraídos de plantas ou de origem biotecnológica. Na necessidade de processamento em grandes escalas, como ocorre para produção de excipientes ou ativos

largamente comercializados, como exemplo o ácido acetilsalicílico, a opção é por operação em modo contínuo. O segundo fator é a velocidade de secagem, ou seja, a duração do processamento do produto, que pode variar de alguns segundos até dias. A duração da secagem pode alterar significativamente a funcionalidade de um medicamento, através da mudança do estado cristalino do ativo.



Figura 10.4. Classificação de secadores estáticos e móveis e exemplos de aplicações.

De acordo com os objetivos deste capítulo, serão abordados de forma mais detalhada alguns dos tipos de secadores mostrados na Figura 10.4, que apresentam aplicações mais frequentes nas novas tecnologias farmacêuticas. Desta maneira, uma revisão mais detalhada sobre os leitos fluidizados e de jorro, o secador por atomização e os liofilizadores serão abordados nas seções que se seguem.

a - Leitos fluidizados e de jorro

De acordo com Kunii e Levenspiel⁴⁵, fluidizar significa modificar as propriedades de um leito de partículas através da passagem de um fluxo ascendente de fluido, conferindo a este leito características de um líquido. Dentre as inúmeras vantagens deste tipo de regime de escoamento sólido-fluido, encontram-se: alto grau de contato entre as duas fases; alta troca de calor e massa; alto grau de mistura no secador; facilidade de instrumentação e controle, e ampla faixa de condições operacionais. Como desvantagens, destacam-se: faixas de vazão de ar ditadas pela fluidização em detrimento das condições de secagem; produção de finos e baixa eficiência térmica (<70%).

No entanto, como vantagem adicional e muito importante na área farmacêutica é a versatilidade deste tipo de secador, cujas operações unitárias já relatadas somam agitação e mistura de sólidos, cominuição, reações a duas fases, secagem de particulados e suspensões, filtração de gases, fermentações, granulação e revestimento de partículas⁴⁶. Devido a esta versatilidade, leitos fluidizados são usados em indústrias farmacêuticas para realizar operações sequenciais com sólidos particulados visando sua

preparação para compressão de comprimidos. No leito fluidizado podem ser realizadas sequencial ou simultaneamente as operações de mistura de sólidos, granulação e secagem dos granulados. Tradicionalmente, estas operações eram realizadas em três equipamentos diferentes, obrigando à transferência de materiais de um sistema a outro entre as etapas, o acarretava riscos de contaminação química ou microbiológica^{1,46}.

As formas farmacêuticas sólidas, principalmente os comprimidos e cápsulas, são as mais utilizadas como medicamentos por diversas razões⁶, como o reduzido volume, estabilidade, facilidade de produção, possibilidade de modulação da liberação de ativos e por serem altamente viáveis para administração por via oral. Os leitos de jorro e fluidizados são aplicados em diversos processos na produção de formas farmacêuticas sólidas, como o revestimento, granulação, secagem e microencapsulação. Estas operações são consideradas opções para aumento do valor terapêutico e comercial dos medicamentos, como por exemplo, na obtenção de dispersões sólidas por revestimento e granulação⁴⁷. Por estas razões, podem ser consideradas operações estratégicas para a indústria farmacêutica nacional.

Recentemente, neste campo de processamento de sólidos, os leitos fluidizados e de jorro adquiriram importância reconhecida nas indústrias farmacêutica e de alimentos^{48,49}. Dentre as possíveis operações realizadas por estes equipamentos, podemos citar: Mistura e Homogeneização – esta é uma das operações mais importantes na indústria farmacêutica e obtêm-se excelentes resultados com leitos fluidizados; Secagem – podem ser utilizados para secagem de materiais sólidos, granulados ou até mesmo para pastas e suspensões⁵⁰⁻⁵²; Revestimento – de cápsulas, comprimidos, pellets ou aglomerados. Neste caso, podem ser aplicados agentes de revestimento na forma de solução, suspensão ou fundidos, com auxílio de um bico atomizador⁵³⁻⁵⁷; Granulação – uma importante aplicação para estes equipamentos na área farmacêutica, possibilitando a realização de aglomeração e secagem em um mesmo sistema^{58,59}.

Apesar do vasto campo de aplicação destes equipamentos para processos farmacêuticos, o seu fornecimento está restrito a poucos fabricantes estrangeiros e que são tradicionais no ramo farmacêutico, como a Glatt GmbH (Alemanha), a Niro (Dinamarca) e a APV (EUA). O principal problema não se trata da tecnologia de fluidização, mas de enquadramento dos equipamentos a padrões internacionais de órgãos reguladores para a área farmacêutica, como o FDA e a ANVISA.

A Figura 10.5 apresenta algumas das principais variantes de leitos fluidizados para a área farmacêutica. O leito mais comum é mostrado na Figura 10.5a e é constituído de uma câmara cônica com o topo cilíndrico, onde são instalados o bico atomizador e um filtro com descarga/limpeza automática. Esta configuração é muito utilizada para granulação de partículas finas, seja pelo processo convencional com soluções de polímeros aglomerantes ou por materiais liquefeitos (“hot melt”). O leito mostrado no esquema 10.5b é chamado de “câmara Wurster”, que foi patenteada pelo Dr. Dale E. Wurster na década de 50 e se assemelha à configuração de um leito de jorro com tubo interno⁶⁰. Esta variação é utilizada principalmente para revestimento e granulação de partículas grosseiras. A variante mostrada na Figura 10.5c é o leito fluidizado com fundo rotativo, muito aplicado para revestimento de partículas finas, quando são muito comuns os problemas de aglomeração. O ar passa pelo espaço anular

entre a parede da câmara e o disco ou fundo rotativo, adquirindo um movimento ascendente helicoidal. O fundo rotativo, por sua vez, também ocasiona movimentação circular e centrífuga dos sólidos e o bico atomizador é posicionado tangencialmente à câmara. Por funcionar em um regime muito diluído, a probabilidade de contato físico entre partículas finas durante o revestimento é bastante reduzida e conseqüentemente também a aglomeração. O diagrama na Figura 10.5d mostra um recente lançamento da empresa alemã Glatt (Alemanha), denominado de ProCell, que é um leito de jorro bidimensional, com dispositivo que permite a entrada de ar regulável de acordo com o comprimento do leito. Na home-page desta companhia alemã apresenta-se como principais aplicações o revestimento e granulação de partículas difíceis de fluidizar.

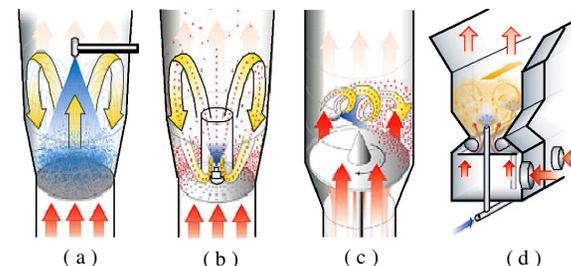


Figura 10.5. Leitos fluidizados e de jorro comercializados na área farmacêutica. a) leito com atomização no topo; b) leito tipo Wurster; c) leito fluidizado rotativo e d) leito de jorro bidimensional⁶¹.

O leito de jorro, que é um tipo de contactor com regime de escoamento gás-sólido bastante diferente quando comparado com a fluidização, tem como uma das maiores desvantagens a dificuldade em seu aumento de escala. No entanto, pequenas escalas são típicas na área farmacêutica, portanto, esta restrição ao leito de jorro não se aplica para produções farmacêuticas. Um resumo de alguns trabalhos que foram desenvolvidos sobre a secagem de produtos farmacêuticos em leitos de jorro, em especial aqueles realizados no Brasil, encontra-se no Quadro 10.3.

b- Secadores por atomização

A técnica de “spray-drying” ou secagem por nebulização ou atomização, surgiu com uma patente sobre secagem de ovos por um processo de pulverização e aquecimento na metade do século 18 (1865). Já a partir da década de 20 iniciou-se sua utilização em nível industrial com o leite e o sabão em pó, e rapidamente se disseminou pelas indústrias de processos químicos, alimentícios e farmacêuticos⁷². Dentre as vantagens desta técnica, responsáveis por todo seu sucesso, encontram-se as possibilidades de: alimentação direta e contínua de materiais líquidos, aplicação em escala de poucas gramas até várias toneladas por hora, obtenção de produto na forma de pó, modulação das propriedades físico-químicas dos materiais particulados obtidos⁷¹.

Quadro 10.3. Secagem de produtos farmacêuticos em leitos de jorro.

CONFIGURAÇÃO	INERTES	MATERIAL	PRODUTO	REFERÊNCIAS
CSB Dc=0,15 m Dc/Di = 4,83; $\theta=60^\circ$ Alimentação no topo	Esferas de vidro Dpi= 2,8 mm $\rho_p=2,50 \text{ g/cm}^3$	Extratos de plantas (Maracujá)	Secagem viável.	50
CSB Dc= 0,09 m Dc/Di=3,54; $\theta= 63^\circ$ Alimentação no topo	Esferas de vidro e PTFE Dpi= 2,6 mm $\rho_p=2,50 \text{ g/cm}^3$	Extratos de plantas (Guaraná)	Adequados teores de ativos e de umidade. Pó fino.	52
CSB 0,14 < Dc < 0,30 m Dc/Di = 6; $\theta = 60^\circ$ Alimentação no topo	Poliétileno Dpi=3,9 mm $\rho_p=0,82 \text{ g/cm}^3$	Sangue animal Extratos de plantas	Qualidade similar ao secado em <i>spray dryer</i> . Qualidade similar aos produtos comerciais.	62
CSB Dc = 0,09 m Dc/Di= 1,8; $\theta= 60^\circ$ Alimentação no topo	Esferas de vidro Dpi= 2,6 mm $\rho_p=2,50 \text{ g/cm}^3$	Microparticulas de caseína	Morfologia depende da formulação: partículas agregam em formato esférico com superfície lisa.	63
CSB Dc= 0,09 m Dc/Di=3,72; $\theta= 63^\circ$ Alimentação no topo	Esferas de vidro Dpi= 2,6 mm $\rho_p=2,50 \text{ g/cm}^3$	Extratos de plantas (Urucum)	Qualidade superior aos encontrados no mercado.	64
CSB Dc= 0,15 m Dc/Di= 6 $\theta=60^\circ$ Alimentação no topo	Esferas de vidro Dpi= 2,8 mm $\rho_p=2,50 \text{ g/cm}^3$	Microcapsulas caseína-pectina	Microcapsulas agregam conferindo propriedades físico-químicas diferenciadas.	65
JSB Dc= 0,34 m Dc/Di= 5,7; $\theta= 38^\circ$ Alimentação no topo	Esferas de PTFE Dpi= 5,45 m $\rho_p=2,16 \text{ g/cm}^3$	Extratos de plantas (Espinheira santa)	Extrato seco com boas características de fluidez e coloração bege escuro; pequenas perdas no teor de ativos e umidade adequada	66
CSB Dc= 0,15 m Dc/Di= 4,5; $\theta= 40$ e 60° Alimentação no topo e na base	Esferas de PTFE Dpi= 5,45 m $\rho_p=2,16 \text{ g/cm}^3$	Extratos de plantas (Pata-de-vaca)	Produto com boas propriedades de fluidez e cor esverdeada; valores de degradação de ativos e umidade adequados; melhor desempenho do secador com atomização no topo	67-69
CSB Dc= 0,15 m Dc/Di= 4,5; $\theta= 60^\circ$ Alimentação no topo e na base	Esferas de PTFE Dpi= 5,45 m $\rho_p=2,16 \text{ g/cm}^3$	Extratos de plantas (Alecrim)	Extrato seco com boas características de fluidez; problemas de adesão nas partículas inertes e câmara de secagem associados a composição do extrato	70

As principais variáveis de operação da câmara de secagem são a vazão, temperatura e umidade do ar de secagem, e forma de escoamento entre o gás de secagem e materiais atomizados (concorrente, contra-corrente ou escoamento misto). A Figura 10.6 apresenta configurações típicas de escoamentos concorrentes e contracorrentes. As combinações destas variáveis de processo podem fornecer uma ampla gama de propriedades às partículas do produto seco. Por exemplo, a literatura indica que uma configuração de escoamento concorrente como a mostrada na Figura 10.6b pode proporcionar ao pó obtido densidade menor, além de permitir um tempo de residência no secador ligeiramente maior do que para uma configuração como a 10.6a. Exemplos de aplicações do spray dryer na área farmacêutica são a secagem de extratos

vegetais^{67,73,74} e a microencapsulação⁷⁵⁻⁷⁹. Sua eficácia está baseada no princípio do aumento de área de contato entre o material a ser seco e o agente de secagem⁷².

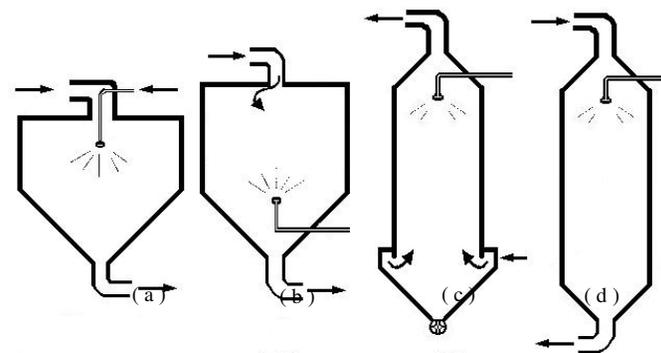


Figura 10.6. Exemplo de configurações típicas de secadores por nebulização com escoamentos concorrentes e contracorrentes. a) Concorrente com disco rotativo; b) Contracorrente com disco rotativo; c) Contracorrente com bico nebulizador (torre); d) Concorrente com bico nebulizador (torre).

O reduzido tempo de residência, da ordem de alguns segundos, coloca o spray dryer como o principal concorrente da liofilização na área farmacêutica, pois menores tempos de exposição dos materiais à temperatura o credenciam para a secagem de materiais que apresentam sensibilidade ao calor, como materiais de origem biológica, como por exemplo: extratos e produtos oriundos de plantas^{67,73,74}, corantes⁷⁵, microorganismos e produtos com leveduras⁷⁶, enzimas, proteínas⁷⁷ e sistemas de liberação de farmacos⁸⁰⁻⁸³.

Os secadores por spray permitem uma ampla gama condições de projeto e de operação, e que por sua vez fornecem produtos secos com propriedades desejadas⁷⁸. Isto porque há um grande número de variáveis independentes que podem ser variadas no processo. Dentre elas pode-se citar⁷² as propriedades da alimentação, o tipo de atomizador e a operação do bico.

Propriedades da alimentação: teor de sólidos, densidade, viscosidade, tensão superficial, adição de aditivos com múltiplos propósitos.

Tipo de atomizador: que podem ser de pressão, duplo fluido, pneumáticos e rotativos. Recentemente, atomizadores com o uso de ultrassom têm sido sugeridos. Devem-se considerar os custos de operação, principalmente em grandes escalas, que tornam os atomizadores duplos fluidos e de ultrassom pouco competitivos.

Operação do bico: vazão do líquido, pressão e vazão do ar para atomizadores pneumáticos, pressão e vazão do líquido para atomizadores de pressão, vazão do líquido e velocidade de rotação para o disco rotativo.

c- Liofilizadores

A liofilização ou secagem por congelamento tem sido a mais difundida técnica para secagem em pequena escala no ramo farmacêutico^{12,84}. Sua principal vantagem é o fato das amostras não serem, em momento algum do processo, submetidas a altas temperaturas⁸⁴. Esta técnica também é conhecida como secagem por sublimação. Talvez seu sucesso junto aos profissionais da área farmacêutica tenha surgido durante a 2ª guerra mundial, quando o exército aliado utilizou-se de sangue e tecidos liofilizados, dispensando a refrigeração para sua conservação nas frentes de batalha⁸⁴. É uma excelente técnica para materiais termosensíveis, dentre eles produtos da biotecnologia como as enzimas, proteínas, fungos e bactérias, ou produtos farmacêuticos como extratos de plantas medicinais, antibióticos, vacinas e soros¹².

Dentre suas principais vantagens encontram-se a redução de reações de degradação físicas e químicas, como denaturação de proteínas, oxidações, hidrólises, reações enzimáticas e perdas de voláteis^{9,11,12}.

O ciclo completo de uma secagem por sublimação é composto de três fases⁸⁴: o congelamento, a secagem primária (sublimação) e a secagem secundária (dessorção). O congelamento é uma etapa decisiva na qualidade do material liofilizado, pois dependendo da velocidade de congelamento são definidos a distribuição de poros e seu tamanho, bem como as conectividades entre eles. Estas características da porosidade do material influenciam no próprio processo de secagem, na migração de frentes de vapor durante a sublimação de umidade nas etapas primária e secundária, mas também nas características de reconstituição do material seco. Normalmente baixas taxas de congelamento produzem cristais de gelo e poros grandes enquanto poros pequenos são formados em altas taxas de congelamento. Ainda, a literatura indica que melhor qualidade do produto, como características organolépticas, textura e integridade celular, são obtidas em taxas elevadas de congelamento. Baixas taxas de congelamento foram associadas a danos nas paredes celulares, modificação de propriedades de transporte, desnaturação proteica e anomalias nas interações proteína – lipídeos^{12,86}.

A etapa da secagem primária é muito importante, pois nessa etapa a distribuição de poros obtidas durante o congelamento pode ser alterada por frentes de fusão do solvente caso a temperatura não seja adequadamente controlada^{84,85}. Portanto, trata-se de uma etapa essencialmente endotérmica, com fornecimento controlado de calor ao material, enquanto a temperatura é mantida abaixo de -10 °C e a pressão absoluta menor que algumas unidades de milibar. Podem ser aplicados, como métodos de fornecimento de calor, aquecimento controlado por condução, radiação e a combinação destes dois princípios. Porém, durante a secagem, o calor latente da fração de água sublimada é retirado da própria amostra congelada, reduzindo sua temperatura. Caso não haja um suprimento de calor, a pressão de vapor d'água na amostra entra em equilíbrio com a

pressão de vapor na câmara de secagem e não haverá mais sublimação^{84,85}. Apesar da necessidade de fornecimento de calor durante a secagem primária, esta não pode ser descontrolada, pois poderia incorrer em fusão do gelo, temperaturas elevadas nas frentes de secagem, danos físico-químicos, estruturais ou morfológicos à amostra. Desta maneira, em liofilizadores, o controle de temperatura durante a etapa primária de secagem é de suma importância⁸⁷. A temperatura da camada congelada deve, durante toda esta etapa, estar abaixo da temperatura de fusão do solvente na pressão absoluta de operação⁸⁵.

A terceira etapa, que é denominada secagem secundária ou dessorção, é a etapa que acontece após a sublimação de toda a camada congelada. Normalmente, se refere à umidade que está ligada à estrutura do material e que é removida por evaporação⁸⁵. Apesar do princípio de fornecimento de calor ser o mesmo da secagem primária, neste caso a temperatura de operação é próxima ou pouco acima da temperatura ambiente, variando entre 25 e 60 °C.

No campo farmacêutico, a liofilização é amplamente utilizada, podendo-se dizer até mesmo que é o método preferido de secagem^{1,84}. As vantagens da liofilização, especialmente no que tange à preservação de propriedades físicas, químicas ou biológicas dos materiais, parecem superar amplamente as desvantagens do longo tempo de processo e do alto custo em um ramo industrial em que escalas de produção são, na maioria das vezes, pequenas e em que os valores agregados dos produtos são muito altos. Dentre os materiais mais comuns na liofilização estão os biofármacos, extratos de plantas medicinais, fármacos termo-sensíveis e microcápsulas preparadas por métodos físico-químicos. Mas um campo da área farmacêutica em que os liofilizadores definitivamente predominam é o de antibióticos, vacinas e soros¹². Neste campo, os liofilizadores de bandejas são muito usados porque se adequam perfeitamente às exigências de ambientes estéreis⁸³. Além disto, estes ativos podem ser liofilizados diretamente dentro dos frascos ou ampolas em que serão comercializados, e um mecanismo dos liofilizadores permite o fechamento dos frascos ao final do ciclo de secagem¹. A Figura 10.7 mostra um liofilizador de bandejas, com mecanismo de fechamento de frascos: as tampas dos frascos com vacinas ou antibióticos são colocadas levemente inclinadas, sem fechamento¹. Após o ciclo de liofilização um mecanismo pressiona as tampas sobre os frascos, selando-os com vácuo.

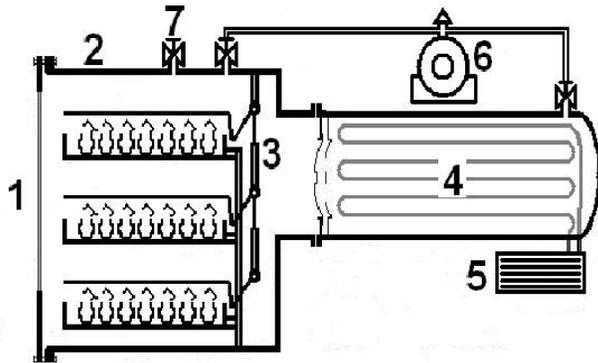


Figura 10.7. Liofilizador de bandejas com fechamento automático, usado para secagem de antibióticos, vacinas e soros. 1) Visor da câmara; 2) Câmara de secagem; 3) Sistema articulado de tampamento; 4) Câmara de congelamento do produto; 5) Resfriador; 6) Bomba de vácuo; 7) Válvula de alívio.

Devido à enorme variedade de tipos de secadores, uma configuração pode ser possivelmente empregada para diferentes tipos de produtos. Entretanto, a seleção da melhor configuração torna-se uma tarefa desafiadora, que não deve ser confiada a produtores de equipamentos, geralmente especializados em poucas configurações¹⁹.

Fatores de grande importância na seleção do processo de secagem têm relação com o custo do produto a ser processado, propriedades físicas e químicas, sensibilidade térmica, forma de utilização do produto, etc. Uma seleção mais rigorosa baseia-se também no conhecimento da cinética de secagem do material, propriedades de equilíbrio, propriedades do agente de secagem (em geral ar), propriedades físicas e químicas iniciais e do produto seco, entre outras. Em geral, as especificações do produto são dependentes da aplicação. Para muitos produtos químicos, exigências de processo determinam a umidade do produto desejada. Para alimentos, a retenção de aromas, o sabor, e propriedades de reconstituição são muito importantes¹⁷.

Produtos farmacêuticos possuem características diversificadas e muitas vezes a aplicação do produto final pode ser decisiva para a seleção do sistema de secagem. Exigências de qualidade podem determinar o emprego de equipamentos mais dispendiosos, podendo ser o fator determinante na seleção¹⁹. Por exemplo, produtos com elevada sensibilidade térmica, tais como antibióticos e plasma sanguíneo, necessitam de tratamento especial, como por exemplo, a secagem por liofilização ou secagem à alto vácuo¹⁷. Em muitas situações o material deve ser processado sob condições assépticas¹⁵, o que por sua vez interfere nas possibilidades para a alimentação do produto, do agente de secagem e tipo de operações pós-secagem.

Uma seleção de secadores em geral é realizada em diversas etapas, partindo de uma pré-seleção de equipamentos adequados para o processamento do material úmido e do produto seco, capazes de gerar um produto dentro das especificações pré-definidas.

Uma classificação preliminar de secadores comerciais geralmente é baseada nas características dos materiais a serem processados²⁵. Os sistemas de secagem pré-selecionados devem ser avaliados comparativamente em relação a custos e desempenho. Testes de secagem devem ser realizados com os secadores pré-aprovados, de forma a determinar condições operacionais e propriedades do produto que servirão como base para a solicitação de cotações de empresas de equipamentos. Antes que se realize a opção final, quase sempre se é necessária a simulação do comportamento do secador nas condições específicas de processamento⁸⁸. Na área farmacêutica e biotecnológica, existem exigências quanto à detalhes construtivos dos equipamentos que devem possuir acabamento sanitário e operar de acordo com boas normas de fabricação¹⁹. Não é proposta deste trabalho abranger todos os aspectos envolvidos na seleção de secadores. Assim, maiores informações sobre o tema podem ser obtidas em referências específicas^{15,17,19,25,88,89}.

10.3 Secagem de produtos farmacêuticos

Apresenta-se nessa seção uma revisão sobre a secagem de vários produtos farmacêuticos com ênfase nos extratos de plantas medicinais, enzimas e proteínas, microencapsulação e o revestimento de partículas.

10.3.1 Extratos vegetais

Nas últimas décadas, a produção de fitoterápicos tem explorado novas possibilidades tecnológicas para a obtenção de extratos secos de plantas medicinais. A produção de extratos secos padronizados representa um campo em expansão, já que a tendência atual das indústrias farmacêuticas brasileiras é a substituição das formas líquidas tradicionais pelo extrato na forma de pó. Dentre as razões à favor dessa tendência, pode-se destacar a maior concentração, estabilidade e facilidade de padronização dos princípios ativos presentes nas plantas, facilidade de transporte, menor espaço necessário para o armazenamento do produto e menores riscos de contaminação microbiana, vantagens essas que aumentam o valor agregado do produto. Os extratos secos vegetais são muito mais adaptados às necessidades da terapêutica moderna, dada a facilidade de padronização e de manuseio, o que contribui para a garantia da homogeneidade de preparações farmacêuticas. Os extratos secos são considerados tecnologicamente viáveis para produção em larga escala, devido à maior estabilidade física, química e microbiológica, além da possibilidade de padronização dos princípios ativos. Nas indústrias farmacêuticas, os extratos secos são usados no preparo de comprimidos, cápsulas, granulados, pomadas e como produto intermediário. Extratos secos podem ser preparados a partir de uma solução extrativa vegetal, submetida a técnicas de secagem. Entre as técnicas de secagem empregadas com sucesso na preparação de extratos secos destacam-se a secagem por leito de jorro^{35,50,67}, a secagem por nebulização ou spray drying^{73,74,90}, e a secagem por liofilização ou freeze-drying.

O *spray dryer* é freqüentemente usado em processos industriais que envolvem a geração e secagem de gotículas líquidas. Pós finos secos, granulados ou aglomerados podem ser produzidos continuamente pela secagem de soluções, emulsões ou suspensões. O processo *spray dryer*, consiste basicamente na atomização de uma mistura diluída sólido-fluido em uma corrente gasosa aquecida que promove a

evaporação do solvente, levando à um produto seco. Algumas vantagens atribuídas aos extratos vegetais produzidos por *spray dryer* podem interessar à fitoterapia. Os produtos obtidos são, geralmente, mais solúveis e concentrados. A qualidade do pó obtido dependentes das variáveis de processo utilizadas. Em geral o teor de umidade final, a solubilidade e a densidade aparente são de fundamental importância.

Uma grande vantagem do processo *spray dryer* é que a secagem ocorre em condições assépticas evitando possíveis contaminações durante o processamento, podendo-se assumir que uma contaminação bacteriana final procede essencialmente da planta original ou após o processamento, pela manipulação humana. Existem limites aceitáveis de contaminação bacteriana para extratos secos, considerando-se que majoritariamente são destinados a uso oral. Estudos desenvolvidos por Remili et al.⁹¹, demonstraram que, qualitativamente, os extratos produzidos por *spray dryer* apresentam baixa contaminação microbiana. Entretanto, o conteúdo total de bactérias viáveis permaneceu relativamente alto, excedendo 10^3 UFC/g (unidade formadora de colônias/grama) em 35 das 82 amostras analisadas.

Recentemente, vários estudos, visando a aplicação do leite de jorro para a produção de extratos secos de plantas medicinais tem sido reportados^{27,35,50,52,62,64,66-70}. Devido à complexa composição destes materiais (ácidos orgânicos, carboidratos, açúcares redutores, lipídios e proteínas), diversos problemas ocorrem durante a secagem como instabilidades no leite, acúmulo de produto, revestimento das partículas inertes, aglomeração e colapso do sistema. Em geral, estes problemas possuem relação com as propriedades físico-químicas da suspensão de alimentação, do material inerte e condições operacionais utilizadas⁶⁹. O leite de jorro tem apresentado bons resultados para a produção de extratos secos em escala de laboratório. Todavia, estudos de ampliação de escala e modelagem e simulação desses sistemas ainda são escassos na literatura, fazendo com que qualquer aplicação industrial desse equipamento, seja totalmente baseada em abordagens experimentais.

Estudos desenvolvidos recentemente relacionados à produção de extratos secos em *spray dryer*^{73,74} e em leite de jorro^{27,64,66-69}, têm-se evidenciado a ocorrência de significativas perdas de substâncias de interesse terapêutico em razão das condições de processamento utilizadas. Em geral, essas perdas de compostos ativos, estão relacionadas à ocorrência de degradações térmicas e/ou perda de voláteis, devido à ação de inúmeros fatores como, por exemplo, temperatura de processamento, pH e oxigênio.

A ocorrência de degradação/perdas de compostos voláteis é dependente das etapas de processamento envolvidas e da composição alimentada ao secador (solução extrativa com adição de adjuvantes tecnológicos), que devem ser otimizadas de forma a gerar um produto com concentração de substâncias bioativas dentro de limites aceitáveis. Na indústria farmacêutica o uso adequado de adjuvantes tecnológicos durante a secagem de extratos vegetais, tem um importante papel na estabilidade e na qualidade do produto. Uma das principais funções desses adjuvantes é elevar a temperatura de transição vítrea do material a ser seco, reduzindo assim sua tendência à aglomeração durante a secagem e armazenamento do produto, conferindo ao produto um maior tempo de prateleira (*shelf life*). Dentre os adjuvantes tecnológicos amplamente utilizados no processo de desidratação de extratos vegetais podem ser citados os amidos de milho, mandioca e arroz, amidos modificados, maltodextrinas, dióxido de silício coloidal, goma arábica e ciclodextrinas. Estes compostos podem ser utilizados na secagem de forma isolada ou em associações, sendo as proporções ideais estabelecidas para cada caso específico tanto no que diz respeito ao tipo de extrato a ser

seco quanto ao método de secagem indicado. Os efeitos da adição destes carreadores de secagem são relativamente bem conhecidos para a secagem em *spray dryer*, sendo tema de inúmeros trabalhos científicos apresentados na literatura. Entretanto, estas informações não são prontamente extensíveis ao leite de jorro devido a diferenças existentes nos mecanismos de secagem.

Em síntese, para a obtenção de um produto fitoterápico com padrões de qualidade, segurança e eficácia requeridos, todos os fatores envolvidos no processamento, desde os aspectos agrônômicos de plantio e coleta da planta, sua precisa identificação botânica e registro através de depósito de material testemunho (excisatas) em herbários especializados devem ser observados. De posse de informações a respeito da planta medicinal parte-se para a etapa de processamento, visando o produto final desejado, que podem ser extratos fluidos, extratos glicólicos ou extratos secos entre outros. Partindo-se desta seleção é necessário estabelecer protocolos de boas práticas de fabricação (BPF), em concordância com normas nacionais e internacionais vigentes^{92,94}.

A resolução RDC nº 48 da ANVISA⁹² (revogou a RDC nº 17⁹⁵ de 24 de fevereiro de 2000) regulamenta o registro de medicamentos fitoterápicos no Brasil, tendo como base principal a garantia da qualidade do medicamento para o consumidor. A resolução exige que os fitoterápicos fabricados e comercializados sigam processos de produção reprodutíveis. Isso significa que todos os lotes desses medicamentos deverão conter a mesma quantidade de um conjunto de moléculas denominado marcador. Essa uniformidade assegura ao paciente o consumo da mesma quantidade da substância ativa quando trocar a cartela ou frasco do medicamento (padronização).

10.3.2 Secagem de enzimas e proteínas

Enzimas e proteínas são produtos altamente termolábeis e sensíveis ao cisalhamento. A maioria das proteínas passa por desnaturação irreversível quando submetida a altas temperaturas, diminuindo sua solubilidade e atividade biológica^{9,12,13}. As atividades biológicas das proteínas funcionais dependem das suas estruturas tridimensionais, geralmente terciárias ou quaternárias, e ligações intramoleculares⁹, como as de hidrogênio. Altas temperaturas quebram irreversivelmente as ligações de hidrogênio, destruindo arranjos específicos de átomos chamados de centros ativos, quando então se diz que a proteína foi desnaturada. Um importante fato é que proteínas em solução são extremamente sensíveis à desnaturação por aquecimento, enquanto proteínas na forma seca são estáveis¹² até mesmo em temperaturas acima de 100 °C. Isto demonstra a importância do estudo da secagem de enzimas e proteínas.

Devido à sua alta sensibilidade à temperatura, os dois métodos mais empregados para a secagem de proteínas e enzimas são a secagem por nebulização e a liofilização¹². Outros métodos são utilizados em menor frequência, como secagem a vácuo, revestimento sobre adsorventes e por fluido supercrítico¹⁴. No entanto, o curto tempo de residência na secagem por nebulização, quando o material fica alguns segundos submetidos à temperatura de bulbo úmido na saída do secador, reduz consideravelmente desnaturações térmicas e agregação protéica^{12,13,77}.

A liofilização não apresenta os problemas de desnaturação térmica associados aos outros métodos de secagem que empregam de altas temperaturas, porém, ainda há, associada a ela o risco de desdobramento molecular e de agregação protéica causada pelo congelamento¹². Algumas proteínas ou enzimas têm demonstrado maior agregação quando submetidas a congelamento rápido, usando nitrogênio líquido por exemplo. No

entanto, outras proteínas apresentam maior degradação quando submetidas a resfriamento lento⁸⁶. Estas interações complexas entre degradação protéica e taxas de congelamento resultam da riqueza estrutural e condições de envelhecimento de proteínas.

10.3.3 Microencapsulação de produtos farmacêuticos

A microencapsulação como processo significa a aplicação de revestimentos relativamente simples em pequenas partículas sólidas, gotas de líquidos puros, soluções ou dispersões. Esta tecnologia é amplamente utilizada em diversos setores como o farmacêutico, alimentício, químico e agrônomico. Muitos produtos de interesse comercial, principalmente nas indústrias alimentícias e farmacêuticas são voláteis, termo-sensíveis e susceptíveis à oxidação, encontrando-se muitas vezes na forma líquida nas condições ambientais. Conseqüentemente, essas substâncias podem sofrer alterações irreversíveis de suas propriedades físico-químicas quando expostas sem proteção ao contato com outros materiais ou agentes externos. Dai a necessidade de buscar métodos que transformem essas substâncias em materiais mais estáveis (menor volatilidade e menor susceptibilidade à oxidação), e com maior facilidade de manuseio (forma sólida), entre esses, a microencapsulação. A vasta aplicação desta tecnologia foi motivada pelo fato da microcápsula incorporar novas propriedades às substâncias ativas, além de melhorar a qualidade do produto final. Aplicações importantes desse processo, sobretudo nas indústrias farmacêuticas e alimentícias envolvem a microencapsulação de óleos essenciais, vitaminas, sais minerais, corantes e enzimas, hormônios e quimioterápicos. Outras aplicações da microencapsulação na área farmacêutica incluem preparar drogas com liberação sustentada ou prolongada; mascarar sabores desagradáveis em comprimidos mastigáveis, suspensões e pós; produzir comprimidos de camada única contendo compostos quimicamente incompatíveis; além de inserir novos conceitos para a formulação de cremes, pomadas, aerossóis, esparadrapos, supositórios e injetáveis.

Micropartículas podem ser definidas como partículas esféricas de origem polimérica cujo tamanho está em nível de micrômetro (1 – 250 µm). Nanopartículas são sistemas sólidos coloidais cujo tamanho de partículas oscila entre 10 nm e 1 µm. O componente ativo pode estar dissolvido, encapsulado ou adsorvido na matriz polimérica. De acordo com o método de preparação utilizado e características do produto obtido, as micropartículas podem ser classificadas com microcápsulas – partículas esféricas constituídas por um núcleo, contendo a substância encapsulada, delimitado por um filme de revestimento, também denominados de sistemas reservatórios. Microesferas – partículas constituídas por uma rede contínua de material polimérico, na qual a substância a encapsular está dispersa constituindo, também denominado de sistema matricial; e microcápsula homogênea – formas multinucleares sendo sistemas intermediários entre os dois anteriores se identificando pela presença de regiões com acúmulo e ausência do princípio ativo^{83,96,97}.

As propriedades do produto dependem do material e processo de microencapsulação utilizado. Vários tipos de materiais podem ser empregados na microencapsulação, como por exemplo polisacarídeos derivados de celulose, tais como carboxi-metil-celulose, metil-celulose, hidróxi-propil celulose, hidróxi-ftalato de metil-celulose, aceto-ftalato de celulose; polissacarídeos não derivados de celulose, como

alginatos, quitosana, goma arábica, maltodextrina e amido modificado, derivados do ácido acrílico/metacrílico, derivados dos ácidos polilático/poliglicólico, além de materiais não poliméricos, como gorduras vegetais, açúcares, ácidos orgânicos, óleo vegetal hidrogenado⁹⁷. A seleção do material polimérico dependerá das propriedades desejadas para o produto, por exemplo proteção, biodegradabilidade e/ou liberação sustentada.

Os métodos de microencapsulação comumente empregados podem ser divididos em processos físico-químicos (coacervação simples ou complexa, separação de fases orgânica), processos químicos (polimerização interfacial), e processos físicos (suspensão em ar, extrusão, spray-drying, fluidização)^{97,98}. Os processos de natureza físicos mais empregados envolvem, inicialmente a preparação de uma emulsão onde a fase contínua corresponde a uma solução do material que formará uma matriz contendo o material encapsulado (fase dispersa) e a posterior secagem dessa emulsão por nebulização em corrente gasosa ou em um leito de partículas inertes. Outra possibilidade a aplicação de revestimento, o qual vai ser atomizado em um leito contendo partículas pulverizadas do fármaco^{98,99}.

A seleção de um procedimento de produção de micropartículas depende das propriedades físicas e químicas dos polímeros e do material a ser encapsulado, das propriedades físicas e químicas desejadas (granulometria, estrutura interna, concentração do ativo, perfil de liberação, umidade) e, também, da via de administração escolhida, da escala de produção e custo do processo¹⁰⁰.

O método a ser empregado deve atender alguns requisitos, como por exemplo, não afetar a estabilidade e atividade biológica do fármaco durante o processo de microencapsulação, apresentar alta eficiência de encapsulação e a qualidade da micropartícula e o perfil de liberação do fármaco devem ser reproduzíveis, além de gerar um produto com boas propriedades de escoamento¹⁰¹.

Em geral melhores propriedades de fluidez e menor velocidade de liberação do fármaco é apresentada por micropartículas^{83,100}. Por outro lado, produtos originados a partir de uma solução, podem apresentar cristais do fármaco na superfície das micropartículas, conseqüência da difusão de líquido contendo fármaco dissolvido através da superfície polimérica formada inicialmente. Durante a secagem, os cristais de fármaco solidificam-se na superfície das micropartículas, resultando em uma superfície com maior rugosidade e rápida liberação do fármaco⁸³. Diversos outros parâmetros de formulação também afetam diretamente nas propriedades das micropartículas, como por exemplo, a proporção fármaco-polímero, excipientes utilizados, viscosidade da composição entre outros^{83,101}. Com os recentes avanços na área de biotecnologia e química dos polímeros, o emprego de sistemas microparticulados continua a aumentar para inúmeras aplicações. Existem várias referências sobre a microencapsulação na área farmacêutica, onde se apresentam aspectos sobre os principais métodos empregados e recentes avanços da técnica, onde maiores informações podem ser obtidas¹⁰². Aplicações recentes da microencapsulação incluem a encapsulação de peptídeos ou proteínas em partículas poliméricas¹⁰³ e a microencapsulação de antígenos¹⁰⁴.

10.3.4 Revestimento

Um dos fenômenos mais importantes em um processo de revestimento é a secagem. Na área farmacêutica os revestimentos são praticados por dois métodos: a imersão e a atomização¹. O primeiro método é mais comum nas farmácias magistrais, onde são feitos lotes de apenas algumas unidades de cápsulas revestidas. O segundo método é mais comum na indústria e tem sido fartamente estudado em panelas drageadoras¹ e leitos de jorro, sendo este último equipamento muito estudado no Brasil^{53,54}. A taxa de secagem, ou remoção da umidade em um processo de revestimento condiciona todo o resultado, influenciando na sua duração e na qualidade do revestimento¹. Baixas taxas de evaporação podem levar a excesso de umidade no leito^{53,54}, aglomeração de comprimidos e defeitos como o “picking”. Por outro lado, taxas muito altas de secagem causam o defeito de revestimento chamado “orange skin”, em alusão à superfície rugosa da laranja, causado pela secagem prematura das gotículas de solução aspergidas, antes de atingir a superfície do comprimido^{53,54}.

Não é objetivo deste capítulo abordar o revestimento de forma aprofundada, sendo este tópico já descrito com detalhamento no capítulo 5.

10.4 Considerações finais

A secagem é uma das operações unitárias de maior importância na área farmacêutica. A especificação do tipo de secador e condições de operação são um desafio para engenheiros e farmacêuticos, sendo esta sem dúvida alguma uma das principais interfaces entre estas duas áreas de conhecimento. PAFs, fitoterápicos e produtos biotecnológicos processados em condições inadequadas de secagem podem perder suas propriedades terapêuticas e estabilidade. O acompanhamento das interações processo-qualidade deve ser rigoroso e detalhado, abrangendo caracterização química, térmica, microbiológica, polimórfica e muitas outras.

Na fronteira do conhecimento, a secagem de sistemas nanoencapsulados, de lipossomos e de proteínas e enzimas têm tomado a atenção de pesquisadores do mundo todo. Todos estes campos são desafiadores para os profissionais devotados à secagem. Dentro deste contexto, este capítulo teve como objetivo apresentar ao leitor uma breve retrospectiva de recentes trabalhos e desafios nesta vasta área de pesquisas e aplicações industriais que é a secagem de produtos farmacêuticos.

Nomenclatura

Aw	atividade de água	[-]
C _s	teor de sólidos	[ML ⁻³]
CI	índice de carr	[%]
D _p	diâmetro do pó	[L]
D _{pi}	diâmetro da partícula inerte	[L]
D _c	diâmetro da coluna cilíndrica	[L]
Di	diâmetro do orifício de entrada do gás	[L]
HI	fator de Hausner	[-]
IB	partículas inertes	[-]
m ₀	umidade da monocamada	[-]
T	temperatura	[T]
U _{cr}	umidade crítica	[-]
Y	umidade absoluta	[-]

Letras gregas

ρ _b	densidade aparente	[ML ⁻³]
ρ _c	densidade compactada	[ML ⁻³]

Subscritos

ad	saturação adiabática
bs	bulbo seco
bu	bulbo úmido
r	repouso
u	úmido

Referências bibliográficas

- 1- Rankell, A.S.; Lieberman, H.A.; Schiffman, R.F. (1986) *Drying*. In: *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*, edited by L. Lachman, H.A. Lieberman & J. Kanig, 3rd edition, Lea & Fabiger, Philadelphia, PA, USA, chapter 3, 47-65.
- 2- Strumillo, C.; Zbicinski, I.; Lio, X.D. (1996) Effect of particle structure on quality retention of bioproducts during thermal drying. *DRT* 14(9), 1921-1946.
- 3- Labuza, T.P. (1973), Effects of dehydration and storage. *Food Tech.* 27(20), 20-26.
- 4- Adamiec, J.; Kaminski, W.; Markowski, A.S.; Strumillo, C. (2006) Drying of biotechnological products. In: *Handbook of Industrial Drying*, edited by Mujumdar, A.S., 3rd edition, CRC/Taylor & Francis, Boca Raton, USA, chapter 39, pp. 905-929.
- 5- Byrn, S.; Pfeiffer, R.; Ganey, M.; Hoiberg, C.; Poochikian, G. (1995) Pharmaceutical solids: strategic approach to regulatory considerations. *Pharm. Res.* 12(7), 945-954.
- 6- Muzio, F.J.; Shinbrot, T.; Glasser, B.J. (2002) Powder technology in the pharmaceutical industry: the need to catch up fast. *Powder Technol.* 124, 1-7.
- 7- Marreto, R.N.; Freitas, L.A.P.; Freire, J.T. (2007) Drying of pharmaceuticals: The applicability of spouted beds. *DRT* 24(3), 327-338.
- 8- Keey, R.B. (1992) *Drying of Loose and Particulate Solids Materials*. Hemisphere Publ. Co., USA, 504p.
- 9- Florence, A.T.; Attwood, D. (2003) *Princípios Físico-Químicos em Farmácia*. 3^a edição, EDUSP, São Paulo, SP.
- 10- Wells, J.I. (1988) *Pharmaceutical Preformulation*. Ed. Ellis Horwood Ltd., West Sussex, England, 227p.
- 11- Brittain, H.G.; Fiese, E.F. (1999) Effects of pharmaceutical processing on drug polymorphs and solvates. In: *Polymorphism in Pharmaceutical Solids*. edited by H.G. Brittain, Marcel Dekker, NY, USA, Chapter 8, pp. 331-362.
- 12- Abdul-Fattah, A.; Kalonia, D.S.; Pikal, M.J. (2007) The challenge of drying method selection for protein pharmaceuticals: product quality implications. *J. Pharm. Sci.* 96(8), 1886-1916.
- 13- Ameri, M.; Maa, Y.F. (2006) Spray-drying of biopharmaceuticals: Stability and process considerations. *DRT* 24(6), 763-768.
- 14- Guerreiro, M.; Albet, C.; Palomer, A.; Guglietta, A. (2003) Drying in pharmaceutical and biotechnological industries, *Food Sci. Technol. Int.* 9(3), 237-243.
- 15- Pakowiski, Z.; Mujumdar, A.S. (2006) Drying of pharmaceuticals. In: *Handbook of Industrial Drying*, chapter 29, edited by Mujumdar, A.S., 3rd edition, CRC/Taylor & Francis, Boca Raton, FL, USA, pp. 689-712.

- 16- Mujumdar, A.S., Devahastin, S. (2000) Fundamental principles of drying. In: *Mujumdar's Practical Guide to Industrial Drying*, edited by S. Devahastin, ed. Energex Co., Quebec, Canada, Chapter 1, pp. 1-22.
- 17- Mujumdar, A.S.; Menon, A.S. (1995) Drying of solids: Principles classification and selection of dryers. In: *Handbook of Industrial Drying*, edited by A.S. Mujumdar, 2nd edition, Marcel Dekker, NY, USA, Chapter 1, pp. 1-39.
- 18- Scoik, K.G.V.; Zoglio, M.; Carstensen, J.T. (1990). Drying. In: *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets*, v.2, edited by Lieberman, H.A.; Lachman, L.; Schwartz, J.B., 2nd edition, Marcel Dekker Inc., New York, USA, pp. 73-105.
- 19- Mujumdar, A.S. (2000) Classification and Selection of Industrial Dryers. In: *Mujumdar's Practical Guide to Industrial Drying*, edited by S. Devahastin, ed. Energex Co., Quebec, Canada, Chapter 2, pp. 23-36.
- 20- Lekhal, A.; Girard, K.P.; Brown, M.A.; Kiang, S.; Khinast, J.G.; Glasser, B.J. (2004) The effect of agitated drying on the morphology of L-threonine (needle-like) crystals. *Int. J. Pharm.* 270, 263-277.
- 21- Burnett, D.J.; Thielmann, F.; Sokolowski, T.; Brum, J. (2006) Investigating the moisture induced crystallization kinetics of spray-dried lactose. *Int. J. Pharm.* 313, 23-28.
- 22- Bhandari, B.R.; Howes, T. (1999) Implication of glass transition for the drying and stability of dried foods. *J. Food Engineering* 40, 71-79.
- 23- Craig, D.Q.M.; Royall, P.G.; Kett, V.L.; Hopton, M.L. (1999) The relevance of amorphous state to pharmaceutical dosage forms: Glassy drugs and freeze dried systems. *Int. J. Pharm.* 179, 179-207.
- 24- Tacon, L.A.; Freitas, L.A.P. (2007) Paste residence time in a spouted bed dryer. III: Effect of paste properties and quality interactions. *DRT* 25(4-6), 841-852.
- 25- Moyers, G.W.; Baldwin, C.G. (1999) Psychrometry, evaporative cooling, and solids drying. In: *Perry's Chemical Engineers' Handbook*, edited by Perry, R.H.; Green D.W., Maloney, J.O., 7th edition, McGraw-Hill, USA, Chapter 12, pp. 12.1-12.90.
- 26- Shallcross D.C. (1997) *Handbook of Psychrometric Charts – Humidity Diagrams for Engineers*, Chapman & Hall, UK, 328 p.
- 27- Souza, C.R.F. (2007) Produção de extratos secos padronizados de plantas medicinais brasileiras: estudo da viabilidade técnica e econômica do processo leito de jorro. FCFRP/USP, Ribeirão Preto-SP, 195p. (Tese)
- 28- Collares, F.P. (2001) Desprendimento de filmes de pastas alimentícias durante a secagem sobre superfícies de sólidos e sua relação com a temperatura de transição vítrea. PPG-FEQ/UNICAMP 205 p. (Tese)
- 29- Hardy, J.; Scher, J.; Banon, S. (2002) Water activity and hydration of dairy powders. *Lait*, 82, 441-452.

- 30- Mathlouthi, M.; Rogé, B. (2003) Water vapour sorption isotherms and the caking of food powders. *Food Chem.*, 82, 61-71.
- 31- Carvalho, N.M.; Nakagawa, J. (1980) *Sementes: Ciência, Tecnologia e Produção*. Fundação Cargil, 4ª edição, 326 p.
- 32- Arnosti Júnior, S. (1997) Desenvolvimento de um secador transportador do tipo esteira com escoamento cruzado e caracterização de sementes de gramíneas. UFSCar, São Carlos-SP, 232 p. (tese).
- 33- Lahsasni, S.; Kouhila, M.; Mahrouz, M.; Kechaou, N. (2002) Experimental study and modelling of adsorption and desorption isotherms of prickly pear peel (*Opuntia ficus indica*). *J. Food Eng.*, 55, 201-207.
- 34- Chaplin, M. (2009) Water activity. In: *Water structure and Science*. Disponível em: www.lsbu.ac.uk/water/activity, acessado em 06/04/2009.
- 35- Bott, R.F. (2008) Influência do processo de obtenção, das condições de armazenamento e das propriedades físico-químicas sobre a estabilidade de extratos secos padronizados de plantas medicinais, FCFRP/USP, Ribeirão Preto-SP, 182 p. (tese)
- 36- Abramovič, H., Klofutar, C. (2006) Water adsorption isotherms of some gellan gum samples, *J. Food Eng.*, 77(3), 514-520.
- 37- Laaksonen, T.J.; Roos, Y.H.; Labuza, T.P. (2001) Comparisons of the use of desiccators with or without vacuum for water sorption and glass transition studies, *Int. J. Food Properties*, 4(3), 545-563.
- 38- Labuza, T.P. (1984) Moisture sorption: Practical aspects of isotherm measurement and use. American Association of Cereal Chemists, St. Paul, MN, USA, 15p.
- 39- Schar, W.; Ruegg, M. (1985) The evaluation of G.A.B. constants from water vapor sorption data. *LWT*, 18(4), 225-229.
- 40- Oswin, C.R. (1946) The kinetics of package life III. Isotherm, *J. Chem. Ind.*, 65, 419-421.
- 41- Jaya, S.; Sudhagar, M.; Das, H. (2002) Stickiness of food powders and related physico-chemical properties of food components. *J. Food Sci. Technol.* 39(1), 1-7.
- 42- Chu, K.K.W.; Chow, A.H.L. (2000) Impact of carbohydrate constituents on moisture sorption of herbal extracts. *Pharm. Research*, 17(9), 1133-1137.
- 43- Callahan, J.C.; Cleary, G.W.; Elefant, M.; Kaplan, L.; Kensler, T.; Nash, R.A. (1982). Equilibrium moisture content of pharmaceutical excipient. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 8(3), 355-369.
- 44- Sweeney, L.G.; Wang, Z.; Loenberg, R.; Wang, J.P.; Lange, C.; Finlay, W.H. (2005) Spray-freeze-dried liposomal ciprofloxacin powder for inhaled aerosol drug delivery. *Int. J. Pharm.* 305, 180-185.
- 45- Kunii, D.; Levenspiel, O. (1991) *Fluidization Engineering*. Butterworth-Heinemann, 2nd edition, USA, 491p.

- 46- Seitz, J.A.; Mehta, S.P.; Yeager, J.L. (1986) Tablet Coating. In: *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*, edited by L. Lachman, H.A. Lieberman & J. Kanig, 3rd edition, Lea & Fabiger, Philadelphia, PA, USA, chapter 12, 346-373.
- 47- Sethia, S.; Squillante, E. (2003) Solid dispersions: Revival with greater possibilities and applications in oral drug delivery. *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems* 20(2&3), 215-247.
- 48- Dewettinck, K.; Huyghebaert, A. (1999) Fluidized bed coating in food technology. *Trends in Food Science & Technology* 10, 163-168.
- 49- Jono, K.; Ichikawa, H.; Miyamoto, M.; Fukumori, Y. (2000) A review of particulate design for pharmaceutical powders and their production by spouted bed coating. *Powder Technol.* 113, 269-277.
- 50- Runha, F.P., Cordeiro, D.S., Pereira, C.A.M., Vilegas, J.; Oliveira, W.P. (2001). Production of dry extracts of medicinal Brazilian plants by spouted bed process: Development of the process and evaluation of thermal degradation during the drying operation. *Transactions of the Institution of Chemical Engineers* 79:1-9.
- 51- Hovmand, S. 1987. Fluidized bed drying. In: *Handbook of Industrial Drying*, edited by A.S. Mujumdar, 1st ed., Marcel Dekker, USA, Chapter 6, pp. 165-225.
- 52- Pagliarussi, R.S.; Bastos, J.K.; Freitas, L.A.P. (2006) Fluid bed drying of guaraná (*Paullinia cupana* HBK.) extracts: Effect of process factors on caffeine content". *AAPS PharmSci Tech* 7(2), E1-E7, Article 54.
- 53- Rocha, S.C.S. (1992) Recobrimento de comprimidos. In: Freire, J. T. ; Sartori, D. J. M. *Tópicos Especiais em Secagem*. São Paulo, cap.8, pp.295-330.
- 54- Oliveira, W.P.; Freire, J.T. (1992) Aspectos tecnológicos dos processos de recobrimento de partículas. In: *Tópicos Especiais em Secagem*, São Carlos: UFSCAR, v. 1, p. 253– 294.
- 55- Oliveira, H.V.A.; Peixoto, M.P.G.; Freitas, L.A.P. (2005) Study on the efficiency of hard gelatin capsules coating in a spouted bed. *DRT* (23), 2039-2053.
- 56- Martins, G.Z.; Souza, C.R.F.; Shankar, J.S.; Oliveira, W.P. (2008) Effect of process variables on fluid dynamics and adhesion efficiency during spouted bed coating of hard gelatin capsules, *Chem. Eng. Processing*, 47, 2238-2246.
- 57- Pissinati, R.; Oliveira, W.P. (2003) Enteric coating of soft gelatin capsules by spouted bed: effect of operating conditions on coating efficiency and on product quality, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 55, 313– 321.
- 58- Walker, G.M.; Holland, C.R.; Ahmad, M.M.N.; Craig, D.Q.M. (2005) Influence of process parameters on fluidized hot-melt granulation and tablet pressing of pharmaceutical powders. *Chem. Eng. Sci.* 60, 3867-3877.
- 59- Borini, G.B.; Andrade, T.C.; Freitas, L.A.P. (2009) Hot melt granulation of coarse pharmaceutical powders in a spouted bed. *Powder Technol.* 189, 520-527.

- 60- Shelukar, S.; Ho, J.; Zega, J.; Roland, E.; Yeh, N.; Quiram, D.; Nole, A.; Katdare, A.; Reynolds, S. (2000) Identification and characterization of factors controlling tablet coating uniformity in a wurster coating process. *Powder Technol.* 110, 29-36.
- 61- Glatt GmbH (2008) Fluid Bed Coating. http://www.glatt.com/e/01_technologien/01_04_08.htm. Acesso em 28/05/2009.
- 62- Ré, M.I.; Freire, J.T. (1987) Secagem de extratos farmacológicos. *Anais do XV ENEMP*, Uberlândia, MG, Ed. UFU, 1, 399-406.
- 63- Santinho A.J.P.; Pereira, N.L.; Freitas, O.; Collet, J.H. (1999) Influence of formulation on the physicochemical properties of casein microparticles. *Int. J. Pharm.* 186, 191-198.
- 64- Shuhama, I.K.; Aguiar, M.L.; Oliveira W.P.; Freitas, L.A.P. (2003) Experimental production of annatto powders in spouted bed dryer. *J. Food Eng.* 59, 93-97.
- 65- Baracat, M.M.; Nakagawa, A.N.; Freitas, L.A.P.; Freitas, O. (2004) Microcapsule processing in a spouted bed. *Can. J. Chem. Eng.* 82, 134-141.
- 66- Cordeiro, D.S.; Oliveira, W.P. (2005) Technical aspects of the production of dried extract of *Maytenus ilicifolia* leaves by jet spouted bed drying. *Int. J. Pharm.* 299(1-2), 115-126.
- 67- Souza, C.R.F. (2003) Estudo comparativo da produção de extrato seco de *Bauhinia forficata* Link pelos processos *spray dryer* e leito de jorro. PPGCF-FCFRP/USP, Ribeirão Preto, SP, 179p. (dissertação)
- 68- Oliveira, W.P.; Bott, R.F.; Souza, C.R.F. (2006) Manufacture of standardized dried extracts from medicinal brazilian plants. *DRT*, 24(4), p. 523-533.
- 69- Souza, C.R.F.; Donida, M.W.; Rocha, S.C.S.; Oliveira, W.P. (2009) The role of colloidal silicon dioxide in the enhancement of the drying of herbal preparations in suspended state. *Chem. Eng. Communications*, 196, 391-405.
- 70- Souza, C.R.F.; Schiavetto, I.A.; Thomazini, F.C.F.; Oliveira, W.P. (2008) Processing of *Rosmarinus officinalis* L. extract on spray and spouted bed dryers. *BJCE*, 25, 56-69.
- 71- Masters, K. (1991) *Spray Drying Handbook*. 5th ed., Longman John Wiley, USA.
- 72- Filková, I.; Mujumdar, A.S. (1995) Industrial Spray Drying Systems. In: *Handbook of Industrial Drying*, edited by A.S. Mujumdar, 2nd edition, vol. 1, Marcel Dekker, USA, Chapter 9, pp. 263-308.
- 73- Marquele, F.B.; Straciere, K.M.; Fonseca, M.J.V.; Freitas, L.A.P. (2006) Spray-dried propolis extract. I: Physicochemical and antioxidant properties. *Die Pharmazie* 61, 325-330.
- 74- Souza, C.R.F.; Oliveira, W.P. (2006). Powder properties and system behavior during spray drying of *B. forficata* Link extract. *DRT* 24, 735-749.

- 75- Nunes, I.L.; Mercadante, A.Z. (2007) Encapsulation of lycopene using spray-drying and molecular inclusion processes. *Braz. Arch. Bio. Technol.* 50(5), 893-900.
- 76- Oliveira, A.C.; Moretti, T.S.; Boschini, C.; Freitas, O.; Freitas, L.A.P.; Favaro-Trindade, C. (2007) Microencapsulation of B-lactis (B1 01) and L-acidophilus (LAC 4) by complex coacervation followed by spouted bed drying. *DRT* 25(10), 1687-1693.
- 77- Yoshi, H.; Neoh, T.L.; Furuta, T.; Okawara, M. (2008) Encapsulation of protein by spray-drying and crystal transformation method. *DRT* 26, 1308-1312.
- 78- Langrish, T.A.G. (2007) New engineered particles from spray dryers: Research needs in spray drying. *DRT* 25, 981-993.
- 79- Vaidya, S.; Bhosale, R.; Singhal, R.S. (2006) Microencapsulation of cinnamon oleoresin by spray drying using different wall materials. *DRT* 24(8), 983-992.
- 80- Ré, M.I. (2006) Formulating drug delivery systems by spray drying. *DRT* 24(4), 433-446.
- 81- Yu, C.; Wang, W.; Yao, H.; Liu, H. (2007) Preparation of phospholipid microcapsule by spray drying. *DRT* 25(4), 695-702.
- 82- Sham, J.O.H.; Zhang, Y.; Finlay, W.H.; Roa, W.H.; Lobenberg, R. (2004) Formulation and characterization of spray-dried powders containing nanoparticles for aerosol delivery to the lung. *Int. J. Pharm.* 269, 457-467.
- 83- Braga, G.K.; Oliveira, W.P. (2007). Manufacturing drug loaded chitosan microspheres by spray drying: development, characterization and potential use in dentistry. *DRT* 25(3), 303-310.
- 84- Liapis, A.I.; Bruttini, R. (1987) Freeze Drying. In: *Handbook of Industrial Drying*. Chapter 24, edited by A.S. Mujumdar, 2nd edition, Marcel Dekker, USA, chapter 10, pp. 309-343.
- 85- Marques, L.G. (2008) Liofilização de frutas tropicais. UFSCar, São Carlos-SP, 248p. (Tese).
- 86- Tattini Jr, V.; Parra, D.F.; Pitombo, R.N.M. (2006) Influência da taxa de congelamento no comportamento físico-químico e estrutural durante a liofilização da albumina bovina. *Rev. Bras. Ciências Farm.* 42(10), 127-136.
- 87- Lombrana, J.I.; Izkara, J. (1996) Experimental estimation of effective transport coefficients in freeze drying for simulation and optimization purpose. *DRT* 14(3), 743-763.
- 88- Aspen Process Manual – Drying, <http://internet.processmanual.com/ipmcontent/DR.htm>, acessado em 01/04/2009.
- 89- Alonso, L.F.T.; Park, K.J. (2005) Métodos de seleção de secadores, *Ciência e Tecnologia Aliment.*, 25(2), 208-216.

- 90- Georgetti, S.R.; Casagrande, R.; Souza, C.R.F.; Oliveira, W.P.; Fonseca, M.J.V. (2008) Spray-drying of the soybean extract: effects on chemical properties and antioxidant activity. *LWT*, 41, 1521-1527.
- 91- Remili, H.; Boussard, P.; Devleeschouwer, M. (1994) Microbiological quality of spray-dried pharmaceutical plants extracts, *Europ. J. Pharm. Sciences*, 1, 265-268.
- 92- Brasil, Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Resolução da Diretoria Colegiada n. 48, de 16 de março de 2004. Regulamenta o registro de produtos fitoterápicos no Brasil, Diário Oficial da União; Poder Executivo, Brasília, 18 de março de 2004.
- 93- Brasil (2003), Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Resolução RDC nº 210 de 04 de Fevereiro de 2003. Regulamento técnico das boas práticas para a fabricação de medicamentos, Diário Oficial da União; Poder Executivo, Brasília, 14 de agosto de 2003.
- 94- Eudralex (2009). The Rules Governing Medicinal Products in the European Union, v. 4 - Guidelines for good manufacturing practices for medicinal products for human and veterinary use in: http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/eudralex_en.htm (acessado em 01/04/2009).
- 95- Brasil (2000), Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Resolução RDC nº 17 de 24 de Fevereiro de 2000. Regulamenta sobre o registro de medicamentos fitoterápicos, Diário Oficial da União; Poder Executivo, Brasília, 25 de fevereiro de 2000.
- 96- Benoit, J.P.; Marchais, H.; Rolland, H.; Vande-Velde, V. (1996) Biodegradable microspheres: advances in production technology. In: *Microencapsulation Methods and Industrial Applications*, edited by S. Benita, Marcel Dekker, USA, pp. 35-72.
- 97- Avis, K.E.; Shukla, A.J.; Chang, R.K. (1999) *Pharmaceutical Unit Operations: Coating* (Drug Manufacturing Technology Series, V. 3), Interpharm/CRC, 348 p.
- 98- Shahidi, F.; Han, X. Q. (1993) Encapsulation of food ingredients. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* 33, 501-547.
- 99- Ichikawa, H.; Fukumori, Y. (1999) Microagglomeration of pulverized pharmaceutical powder using the Wurster process I. Preparation of highly drug-incorporated, subsieve-sized core particles for subsequent microencapsulation by film coating. *Int. J. Pharm.* 180, 195-210.
- 100- Ré, M.I. (1998). Microencapsulation by spray drying. *DRT* 16, 1195-1236.
- 101- Jalil, R; Nixon, J.R. (1990) Biodegradable poly(lactide acid) and poly (lactide-co-glycolide) microcapsules: problems associated with preparative techniques and release properties. *J. Microencapsulation* 7, 297-325.
- 102- Park, K.; Yeo, Y. (2006) Microencapsulation technology. In: *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*. Informa Healthcare, pp. 2315-2327.

- 103- Allemann, E.; Leroux, J.; Gurny, R. (1998) Polymeric nano and microparticles for the oral delivery of peptides and peptidomimetics. *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 34(2-3), 171-189.
- 104- Johansen, P.; Men, Y.; Merkle, H.P.; Gander, B. (2000) Revisiting PLA/PLGA microspheres an analysis of their potential in parenteral vaccination. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 50(1), 29-146.