

DESENVOLVIMENTO DE PELLETS DE CLORIDRATO DE DIILTIAZEM

Grace Correa de Oliveira ¹; Marcello Nitz ²

¹ Aluno de Iniciação Científica da Escola de Engenharia Mauá (EEM/CEUT-IMT);

² Professor da Escola de Engenharia Mauá (EEM/CEUT-IMT).

Resumo. *Pellets* são microgrânulos esféricos originados de uma mistura de pós. Os *pellets* apresentam diversas vantagens tecnológicas e terapêuticas. Neste trabalho, foi feito um estudo do perfil de liberação de *pellets* de cloridrato de diltiazem com teor de 25%. Os *pellets* foram preparados pelo processo de extrusão – esferonização, que consiste em maxalagem, extrusão, esferonização e secagem. Os grânulos com diâmetro médio entre 1,09 e 1,29 mm foram recobertos com uma suspensão de Surelease, polímero comercial à base de etilcelulose, num leito fluidizado tipo Wurster. Os *pellets* recobertos tiveram o perfil de dissolução determinado segundo padrões estabelecidos pela farmacopeia norte-americana. Os resultados mostraram que o ganho de massa na operação de recobrimento necessário para a liberação de acordo com os padrões farmacopeicos situa-se entre 1,36 mg·cm⁻² e 1,85 mg·cm⁻².

Introdução

A indústria farmacêutica tem procurado inovações a fim de que seus produtos se tornem cada vez mais competitivos. Dentre essas inovações, podem-se citar os *pellets*, que são sistemas multiparticulados muito utilizados para produção de dosagens com liberação modificada.

Dentre as diversas formas farmacêuticas por via oral existentes, os *pellets* vêm chamando a atenção devido às diversas vantagens tecnológicas e terapêuticas apresentadas (Reynolds, 1970). A maior distribuição no trato gastrointestinal melhora a liberação e absorção do princípio ativo e, consequentemente, aumenta a biodisponibilidade, diminuindo irritações locais. Outra vantagem do *pellet* é a segurança de se atingir um determinado perfil de liberação com base em um comportamento médio de várias unidades administradas em uma dose. Essas vantagens nem sempre são conseguidas com um medicamento em comprimido (Nitz et al, 2008).

Essa forma de medicamento, *pellet*, já se encontra no Brasil, porém a maior parte deles é importada, gerando assim uma maior motivação para pesquisas nesse produto farmacêutico.

Os *pellets* são produzidos por meio de um processo de extrusão – esferonização. A primeira etapa é a maxalagem, que consiste na mistura de pós secos e adição de água a fim de conseguir uma massa úmida apropriada para a etapa seguinte. Após a maxalagem, a massa úmida segue para a etapa de extrusão, em que a massa é modelada em forma de cilindros ou “macarrão”. Há diversos tipos de extrusores, como: extrusor de parafuso sem fim, extrusor de cesto, extrusor de tamis e extrusor de rolos (Hicks, Freese, 1989). A esferonização é a etapa em que os cilindros são modificados para se obter grânulos esféricos em um equipamento que tem uma placa rotatória dentro de uma câmera cilíndrica. Os *pellets* produzidos seguem para a etapa de secagem que pode ser feita tanto em temperatura ambiente como em temperatura elevada, em leito estático ou dinâmico (Santos et al, 2004).

Há dois principais tipos de liberação modificada, liberação prolongada e gastrorresistente, sendo que essa liberação é atingida em um processo de recobrimento em que uma solução ou suspensão polimérica é aspergida em um leito fluidizado sob condições de processo predeterminadas. Existem diversos polímeros comerciais para recobrimento, como o Eudragit, Kollicoat e Surelease. Nesse último, por exemplo, o polímero responsável pela modificação da liberação é a etilcelulose. A suspensão é escolhida com base no perfil de liberação desejado.

O cloridrato de diltiazem é um fármaco pertencente ao grupo das benzodiazepinas. É um bloqueador dos canais de cálcio com atividades de vasodilatação coronariana. Reduz a frequência das crises de angina, reduz a pressão arterial e relaxa a musculatura arterial. O diltiazem é um pó branco muito solúvel em água. Para a indústria farmacêutica é interessante o desenvolvimento de uma formulação de liberação controlada do cloridrato de diltiazem, o que reduziria o número de doses diárias mantendo os níveis plasmáticos terapêuticos.

Este trabalho tem como objetivo desenvolver uma formulação de *pellets* contendo diltiazem e estudar o recobrimento desses *pellets* com a suspensão comercial Surelease, relacionando o ganho de camada polimérica com a liberação *in vitro* do ativo.

Materiais e Métodos

Materiais e equipamentos

O princípio ativo utilizado foi o cloridrato de diltiazem, fornecido pela empresa Valdequímica Produtos Químicos Ltda, fabricado pela Piramidal Healthcare e de origem Indiana.

O polímero de recobrimento para liberação modificada utilizado foi o Surelease, da Colorcon no Brasil LTDA. Surelease consiste numa dispersão aquosa completa e plastificada desenvolvida especificamente para aplicações de liberação modificada e mascaramento de sabor. Etilcelulose é o polímero controlador da liberação.

Foram utilizados diversos excipientes para a produção dos *pellets*, dentre eles há ligantes, diluentes e desagregantes. A celulose microcristalina (MCC) é largamente usada na obtenção de fármacos sólidos em geral, sendo que sua função se dá como diluente e desagregante. É um pó cristalino branco composto por partículas porosas, inodoro e insípido. Foi utilizada MCC do tipo 101 da fornecedora Valdequímica Produtos Químicos LTDA, originária de Taiwan. O methocel utilizado é o hidropropilmetilcelulose (HPMC), um componente solúvel em água que atua como ligante e também pode ser utilizado para reter água e melhorar o desempenho da formulação. Esse excipiente foi fornecido pela empresa Colorcon do Brasil LTDA, originária dos EUA. A lactose farmacêutica é um dissacarídeo amplamente utilizado como diluente, sendo constituído por partículas cristalinas brancas e inodoras. É uma substância inerte utilizada para criar o volume desejado. Foi fornecido pela empresa Valdequímica Produtos Químicos LTDA, proveniente dos EUA.

Para a extrusão as massa, utilizou-se um extrusor do tipo rolos, marca Zelus, da empresa Zelus Serviços para Indústrias Farmacêuticas Ltda., modelo EX-01, número de série 0003, com alimentação de 220 V, potência de 5 CV e velocidade de rotação máxima de 110 rpm.

Para esferonização na etapa seguinte à da extrusão, utilizou-se o esferonizador da marca Zelus, modelo ES-015, número de série 0003, alimentação de 220 V, potência de 5 CV, velocidade de rotação de até 1700 rpm e placa de esferonização do tipo ranhuras perpendiculares. O diâmetro do disco é de 23 cm.

Utilizou-se estufa com circulação de ar e controle de temperatura para o processo de secagem dos pellets. O equipamento é da marca Nova Ética, modelo 420-4D, série 14351/09, com tensão de 220 V e potência de 1580 W.

Para classificação granulométrica dos grânulos foram utilizadas peneiras com telas de aço inox/ Stainless Steel wiie doth. O equipamento que promove a vibração das peneiras é da Laboratory Test Slevi. O sistema consiste em 8 peneiras com diferentes diâmetros. O equipamento é montado do menor diâmetro para o maior diâmetro, ou seja, 0,425 mm, 0,500 mm, 0,600 mm, 0,710 mm, 0,850 mm, 1,00 mm, 1,18 mm e 1,40 mm.

Para recobrimento das partículas, utilizou-se um equipamento de leito fluidizado tipo Wurster da marca Zelus, modelo LF-50, número de série 0004, com alimentação de 220 V e potência de 700 W, mostrado na Figura 1.



Figura 1 - Leito Fluidizado tipo Wurster.

Para quantificação do ativo no meio de dissolução e no procedimento de determinação de teor, foi utilizado o Espectrofotômetro UV/VIS 800 XI da marca FEMTO, com número de série 81004154.

Nos testes de dissolução, utilizou-se um dissolutor de 6 cubas (900 mL) da marca Nova Ética, modelo 299 com controle de temperatura e rotação. Foi utilizado o aparato 2 (pás), com rotação de 100 rpm e temperatura de 37°C.

Métodos

O início do processo de preparação dos pellets se dá pela mistura dos pós e posterior homogeneização por 3 minutos em uma batedeira planetária. Essa homogeneização é necessária para que o ativo se distribua uniformemente em toda a massa. Após a mistura dos pós, é preciso adicionar água destilada aos poucos, sob agitação constante. A água é adicionada para se obter a textura e consistência necessárias para os processos seguintes. Essa massa úmida deve apresentar-se sem umidade em excesso para evitar a formação de grânulos grandes, bem como não pode ser muito seca, a fim de evitar a formação de pós.

Depois de repetidos experimentos, determinou-se a quantidade de água que deve ser adicionada: 48,3% da massa de pós. Por exemplo, para uma formulação em que a massa de pós é de 600 g, são necessários 290 g de água destilada. Após a mistura, que contém 25% de Cloridrato de Diltiazem, a massa passa pelos processos de extrusão-esferonização, na qual serão preparados os *pellets*. A extrusão, realizada em um extrusor de rolos, é responsável por transformar a massa úmida em cilindros. O equipamento opera com uma rotação de 50 rpm. Os cilindros obtidos apresentam aproximadamente 25 mm de comprimento e uma textura escamosa, ou seja, quebradiça, que facilita o processo de formação de *pellets* esféricos.

Antes da etapa de esferonização, os *pellets* são distribuídos em bandejas com 270 g de massa extrudada. São então pesados 16 g de dióxido de silício e espalhados uniformemente sobre a massa. Após aguardar 3 minutos com o dióxido de silício, os *pellets* seguem para a esferonização por 4 minutos e 30 segundos com uma rotação de 900 rpm. Após extrudados e esferonizados, os *pellets* permanecem em estufa à temperatura de 50°C durante aproximadamente 24 horas. A seguir, os pellets vão para a etapa de classificação granulométrica.

O peneiramento é a operação utilizada para classificar o diâmetro dos *pellets* esféricos. O processo de classificação é realizado por meio da passagem do material por 8 peneiras. Devido à ação da gravidade e ao movimento vibratório, as esferas passam pelas peneiras até ficarem retidas nas peneiras de diâmetro menor ou igual aos dos grânulos. As massas retidas em cada peneira são pesadas para determinação da fração retida em cada faixa granulométrica.

A determinação do teor de *pellets* é feita da seguinte maneira. Macerar cerca de 0,200 g de *pellets*, pesar 0,01 g do macerado em balança analítica, solubilizar em um balão

volumétrico de 250 mL e levar a um banho de ultrassom por 20 minutos. Esse banho é necessário para que as partículas do macerado se dissolvam por completo. Após o banho, e seguinte homogeneização, é feita a leitura no espectrofotômetro a 237 nm.

A curva de calibração do espectrofotômetro foi preparada com base numa solução padrão, contendo 100 mL de uma solução de Cloridrato de Diltiazem a uma concentração de $0,100 \text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$. As dissoluções foram feitas em balões volumétricos. Fez-se a leitura, em duplicita das soluções no comprimento de onda de 237 nm.

O recobrimento dos *pellets* é realizado sob condições predeterminadas de processo, como vazão do ar de aspersão, $146 \text{ Nm}^3/\text{h}$, temperatura de entrada 60°C , de saída 39°C , pressão de atomização, 1,2 bar e pressão de ar de fluidização 4 bar. O tempo de recobrimento varia de acordo com a vazão de alimentação da solução polimérica, sendo que a vazão de alimentação utilizada foi de $5,12 \text{ g}\cdot\text{min}^{-1}$. Todas essas condições operacionais foram determinadas com ensaios exploratórios que verificaram a viabilidade do recobrimento sem ocorrência de aglomeração e com boa movimentação das partículas.

Os testes de dissolução são feitos para traçar o perfil de liberação do ativo. O teste é feito nos *pellets* com e sem recobrimento. A dissolução é realizada seguindo-se a norma da Pharmacopeia USP 32 (2009) Teste 8. O teste 8 farmacopeico determina que o meio para dissolução deve conter 900 mL de água, sistema de agitação Apparatus 2, rotação de 100 rpm, temperatura de $37^\circ\text{C} \pm 0,5^\circ\text{C}$ e os tempos de coleta devem ser de 1, 4, 10 e 15 horas, sendo que a alíquota retirada é de 5 mL e a análise feita em comprimento de onda de 237 nm. Cada teste foi realizado em duplicita. Para cada tomada de amostra foi reposto o mesmo volume removido do meio de dissolução. Para que seja confirmada a liberação controlada, é necessário que as porcentagens de liberação do ativo estejam dentro das especificações, conforme visto na Tabela 1.

Tabela 1 – Faixas de Tolerância admitidas pela Farmacopeia.

Tempo (horas)	Quantidade Dissolvida
1	Entre 5% e 20%
4	Entre 30% e 50%
10	Entre 60% e 90%
15	Não menos do que 80%

Fonte: Pharmacopeia USP 32 (2009)

Resultados e Discussão

Serão apresentados a seguir os resultados e discussões referentes ao processo de produção dos *pellets*, seguido do recobrimento polimérico e análise dos perfis de liberação do diltiazem.

Partiu-se de uma formulação que já havia sido estudada anteriormente. Entretanto, foi preciso determinar a quantidade de água necessária para que a massa ficasse com a textura apropriada para a extrusão e posterior esferonização. A formulação utilizada é apresentada na Tabela 2.

Tabela 2 - Formulação do núcleo do pellet.

Formulação	
Diltiazem	25%
Lactose	5%
Methocel	4%
MCC	66%

A quantidade ideal de água necessária foi determinada após diversos testes e possui o valor de 44,3% da massa de pós total utilizada.

A distribuição granulométrica obtida está representada na Figura 2.

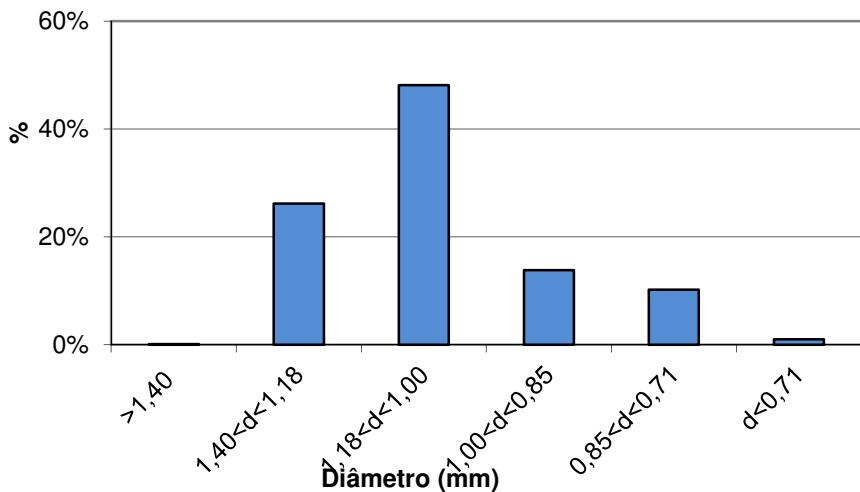


Figura 2 - Distribuição Granulométrica.

É possível notar que o diâmetro médio de maior concentração de *pellets* é de 1,09 mm. Mais de 80% dos *pellets* são compreendidos entre 0,75 mm e 1,40 mm. É importante ressaltar que o diâmetro médio tem efeito sobre a área superficial dos *pellets*, sendo necessário, então, o uso de partículas com distribuição uniforme. Uma distribuição uniforme de tamanho facilita a mistura de diferentes lotes de *pellets*, obtendo-se um produto final de desempenho uniforme. Foram utilizados nos testes de recobrimento grânulos com diâmetros entre 1,00 e 1,40 mm.

Realizaram-se testes de recobrimento como ponto de partida para um estudo mais detalhado do perfil de liberação. Para esses ensaios, utilizou-se o teste 8 da Farmacopeia, que estabelece água como meio de dissolução. Na Tabela 3 estão representados os diâmetros médios das partículas e os ganhos de massa, expressos em mg/cm², de cada ensaio.

Tabela 3 - Testes Analisados.

Ensaio	1	2	3	4	5
Diâmetro médio (mm)	0,925	1,156	1,21	0,925	1,153
Ganho de camada (mg·cm ⁻²)	2,03	2,15	1,36	1,09	1,85

Os resultados de liberação obtidos encontram-se na Tabela 4.

Tabela 4 - Liberação in vitro do ativo.

Tempo (h)	Ensaios				
	1	2	3	4	5
0	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
1	11,00%	8,00%	15,00%	28,72%	13,84%
4	32,86%	26,61%	40,37%	89,01%	45,90%
10	66,14%	56,43%	78,27%	102,50%	73,10%
15	78,07%	70,13%	89,06%	102,50%	90,23%

O perfil de liberação desses ensaios é mostrado na Figura 3.

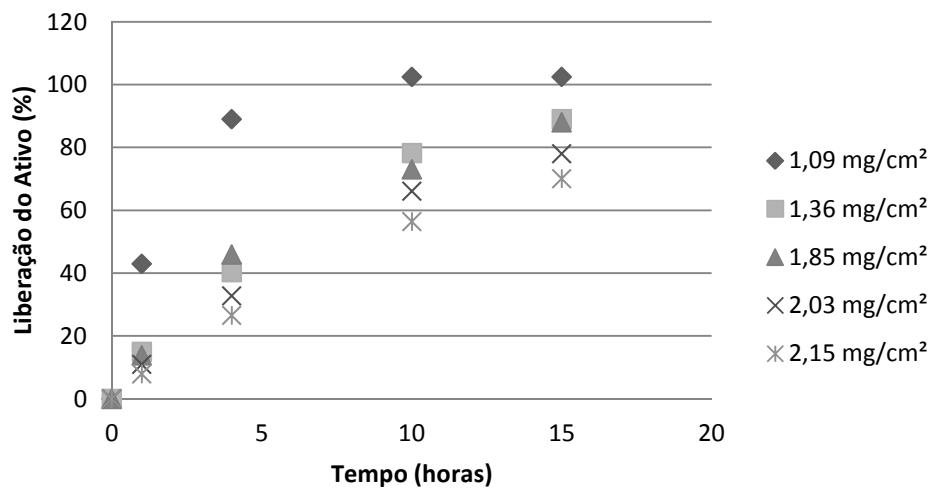


Figura 3 - Perfil de Liberação do ativo.

Com base nesses resultados, observa-se que quanto maior o ganho de camada atingido, menor é a porcentagem de liberação do ativo, ou seja, quanto maior a camada de polímero, maior é a resistência à difusão, diminuindo a taxa de liberação do ativo.

Comparando-se os resultados da Tabela 4 com os da Tabela 1, observa-se que somente os ensaios 3 e 5 respeitaram os limites farmacopeicos de liberação. Nota-se uma sensibilidade na liberação devido ao ganho de camada, pois uma diferença mínima entre ganhos de camada causa um efeito grande na liberação do ativo.

No ensaio 1 conseguiu-se um perfil adequado de liberação nas primeiras 10 horas. No entanto, houve retenção do ativo no período final da liberação. É uma indicação de que a camada de polímero foi excessiva. No ensaio 2, com maior camada, a retenção foi ainda maior. No ensaio 4, em contrapartida, a liberação foi rápida demais, o que indica camada de polímero insuficiente.

Observou-se também que todos os ensaios, com exceção do 4, em que o perfil de liberação foi muito rápido, apresentaram perfil de dissolução de ordem zero nas primeiras 10 horas.

Os resultados indicam a existência de uma camada mínima crítica, que corresponde a um valor suficiente para recobrir toda a superfície do *pellet*, modificando o perfil de liberação. Se a superfície das partículas não está totalmente recoberta ou se existem imperfeições, como rachaduras na camada de recobrimento, é de se esperar uma rápida liberação do ativo, já que o diltiazem é muito solúvel em água.

A dependência do perfil de liberação do ativo com a camada aplicada é mais visível no gráfico da Figura 3. Nota-se que para respeitar os padrões farmacopeicos o ganho de camada deve estar entre 1,36 e 1,85 mg·cm⁻².

Na Tabela 5 estão apresentados os resultados obtidos com o recobrimento polimérico dos *pellets*, sendo que foi estudado o ganho de camada com o rendimento do processo. O rendimento η (%) foi calculado relacionando-se o ganho de massa real com o ganho de massa teórico, ou seja, aquele que seria obtido se todos os sólidos da suspensão aspergida tivessem aderido à superfície dos *pellets*. Observa-se que o rendimento está compreendido entre 70 e 85%, o que é satisfatório para esse tipo de processo. Um estudo mais aprofundado da relação entre as variáveis de operação e o rendimento do processo é recomendado para trabalhos futuros.

Com o objetivo de verificar o efeito do recobrimento foi feita uma análise do teor após o recobrimento e os resultados são mostrados na Tabela 6.

Tabela 5 - Resultados obtidos dos ensaios de recobrimento.

Ensaios	Ganho de camada (mg·cm ⁻²)	η (%)
1	2,03	75,6
2	2,15	85,0
3	1,36	70,6
4	1,09	71,2
5	1,85	84,8

Tabela 6 - Teor do ativo antes e depois do recobrimento.

Ensaios	Ganho de camada (mg·cm ⁻²)	Teor (%)
1	2,03	22,0
2	2,15	22,8
3	1,36	23,4
4	1,09	22,6
5	1,85	22,0
Sem Recobrimento		23,4

Nota-se que o recobrimento proporcionou um pequeno decréscimo no teor do ativo alcançado, o que se deve ao ganho de massa, ainda que pequeno, causado pela incorporação do polímero à superfície do *pellet*. É importante ressaltar que o teor utilizado nos cálculos para a liberação do ativo foi o teor encontrado após o processo de recobrimento.

Conclusão

Obteve-se uma formulação de *pellets* com diltiazem contendo celulose microcristalina e lactose como diluentes e methocel como ligante. Para granulação dessa massa visando às operações de extrusão e esferonização, foi necessária a utilização de 44,3 g de água/100 g de pós. Os *pellets* obtidos têm estreita faixa de distribuição granulométrica, sendo 80% compreendidos entre 0,75 e 1,40 mm. O recobrimento polimérico com suspensão de Surelease modifica a liberação do ativo com camadas maiores do que 1,36 mg·cm⁻². Para respeitar os limites farmacopeicos de liberação controlada, a camada de recobrimento não deve exceder 1,85 mg·cm⁻². O perfil de liberação apresenta cinética de ordem zero nas primeiras 10 horas.

Referências Bibliográficas

- Hicks, D. C; Freese, H. L. (1989) Extrusion and spheronizing equipment. *Pharmaceutical Pelletization Technology*, New York, Basel: Marcel Dekker Inc., 71 - 100.
- Nitz, M.; Taranto, O. P. (2008) Film coating of theophylline *pellets* in a pulsed fluid bed coater. *Chemical Engineering and Processing*, **47**, 1412–1419.
- Reynolds, A. D. (1970) A new technique for the production of spherical particles. *Mfg Chem. Aerosol News*, **41**, 40 – 43.
- Santos, H. M. M.; Veiga, F. J. B.; Pina, M. E. R. T.; Sousa, J. J. M. S. (2004) Obtenção de *pellets* por extrusão e esferonização farmacêutica – Parte 1 – Avaliação das variáveis tecnológicas e de formulação. *Braz. J. of Pharm. Sci.*, **40**.
- USP XXXV – *The United States Pharmacopeia*, 2009.