

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE FARMÁCIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS
FARMACÊUTICAS**

**DESENVOLVIMENTO DE PROTÓTIPOS PARA PRODUÇÃO DE
FILMES PARA LIBERAÇÃO IMEDIATA DE FÁRMACOS**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

LAURA MARIA MARCHIONATTI KLIEMANN HAAS

PORTO ALEGRE – 2011

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE FARMÁCIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS
FARMACÊUTICAS**

**DESENVOLVIMENTO DE PROTÓTIPOS PARA PRODUÇÃO DE
FILMES PARA LIBERAÇÃO IMEDIATA DE FÁRMACOS**

Dissertação de mestrado apresentada por
**Laura Maria Marchionatti Kliemann
Haas** ao Programa de Pós-graduação em
Ciências Farmacêuticas como requisito
parcial para obtenção do GRAU DE
MESTRE em Ciências Farmacêuticas

Orientador: Prof. Dr. Paulo Eduardo Mayorga Borges

Porto Alegre, 2011

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, em nível Mestrado, da Faculdade de Farmácia, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul e aprovada em 30.06.2011 pela Banca Examinadora constituída por:

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

Prof. Dr. George Gonzalez Ortega
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Prof. Dr. Pedro Ros Petrovick
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Kliemann, Laura Marchionatti
Desenvolvimento de protótipos para produção de
filmes para liberação imediata de fármacos / Laura
Marchionatti Kliemann. -- 2011.
150 f.

Orientador: Paulo Mayorga.

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

1. Filmes de rápida desintegração. 2. Tecnologia
Farmacêutica. 3. Engenharia Farmacêutica. I.
Mayorga, Paulo, orient. II. Título.

Este trabalho foi realizado primeiramente junto ao Curso de Engenharia Mecânica no Laboratório de usinagem da Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões nos quais foram desenvolvidos os protótipos da pesquisa. A etapa farmacêutica foi realizada no Laboratório de Desenvolvimento Galênico da Universidade Federal do Rio Grande do Sul e no Centro de Desenvolvimento Tecnológico, pertencente também a essa Universidade.

“Não sei como pareço para o mundo, mas para mim sinto-me somente como um menino brincando na praia e divertindo-me achando aqui e ali um seixo mais liso ou uma concha mais bonita do que o comum, enquanto o grande oceano da verdade permanece totalmente desconhecido diante de mim.”

Isaac Newton

AGRADECIMENTOS

A Deus que permitiu a existência das quedas d água para que pudéssemos perceber quanta força podemos extrair de nossas próprias quedas.

A meus pais, pela vida, pelo amor, pela dedicação, pela educação e por me ensinarem a força do querer.

Ao meu marido Vicente pelo apoio, pela paciência e pelo amor.

A minha amada irmã Rafaela, pelos momentos de amizade e companheirismo. Você é simplesmente única.

Ao meu amigo e agora fantástico engenheiro Luis Fernando, por me ensinar a perceber que realmente, se fosse fácil não teria graça.

Ao meu orientador Paulo Mayorga, pela credibilidade depositada em meu trabalho, e pelo incentivo a busca do novo.

Aos professores e engenheiros Pedro Kliemann e Ivan Zardin, por todos ensinamentos e pela paciência frente as dificuldades que surgiram ao longo desta etapa

Ao Coordenador do Curso de Engenharia Mecânica da URI pela disposição e paciência

Ao professor Ortega pelos muitos ensinamentos de estatística

Aos amigos do pós que conquistei durante estes dois anos, em especial: Alexandre, Cris, Débora, Léo, Douglas, Renatinha, Sidoca, Madson, e todos os outros que de alguma maneira fizeram parte desta etapa.

Ao pessoal do laboratório de usinagem, pela amizade e ensinamentos: Régis, Flávio, Luka, Lyon, Samuel

Aos antigos professores de graduação e agora amigos: Cris Kratz, Susana Griebler, Daniel Mendes e Diogo Miron

A todos os meus alunos. “Pois feliz aquele que ensina o que sabe e aprende o que ensina”.

Ao amigo e químico João, a partir de agora sou espectadora de sua caminhada.

Aos monitores do Laboratório de Polímero da UFRGS, em especial, ao primo Matheus.

E a todos os outros que de alguma ou outra forma fizeram parte desta caminhada.

RESUMO

Neste trabalho, foram projetados protótipos de uma extrusora e de um equipamento para produção de filmes por laminação e posterior evaporação do solvente. Após os cálculos necessários para montagem dos equipamentos, os desenhos foram feitos em CAD (Software SolidWorks versão 2009). Definidas as combinações ideais entre polímero e plastificante, foram selecionadas as melhores condições de produção para os filmes. O tamanho básico do equipamento de extrusão foi em proporção direta à medida da lâmina e à produção total desejada. Projetou-se a matriz em razão do formato do filme, e a rosca tendo alma cônica, passo constante e diâmetro constante. Para a produção dos filmes por evaporação, após os cálculos de transferência de massa por convecção em escoamento externo, montou-se uma estrutura em acrílico como sistema de secagem e laminadores em diferentes espessuras. Os filmes por extrusão foram preparados a partir de maltodextrina, glicerina e celulose microcristalina, enquanto para a produção de filmes por evaporação de solvente, o pululano foi o polímero de escolha. Verificou-se que pelo método de extrusão, conseguiu-se uma maior produtividade, mas, em contrapartida, pelo método de evaporação de solvente, obteve-se uma qualidade muito maior, isso por ter sido possível desenvolver filmes de características organolépticas melhores, menor espessura, o que conseqüentemente gerou produtos com um tempo de desintegração menor. Com relação ao método de evaporação, concluiu-se ainda que tanto a técnica de secagem quanto a espessura de laminação são etapas críticas para produção dos filmes, já que, se realizadas inadequadamente, podem afetá-los tanto no aspecto visual, como nas propriedades mecânicas, peso médio, e tempo de desintegração.

Palavras-chave: filmes, desintegração rápida, extrusão, secagem, engenharia farmacêutica

ABSTRACT

DEVELOPMENT OF PROTOTYPES TO PRODUCTION OF FILMS FOR IMMEDIATE RELEASE OF DRUGS

The aim of this work was the development of prototypes of an extruder and an equipment for production of films by lamination and solvent casting. After the calculations required for assembly the equipments, the drawings were done in CAD (SolidWorks Software version 2009). Once defined the optimal combinations of polymer and plasticizer, the best conditions for film production were done. The basic size of the extrusion equipment was in direct proportion to the extent of the blade and the desired total output of product. The result was a matrix with a defined format, and a screw with constant pitch and constant diameter. For the production of films by solvent evaporation, after the calculations of mass transfer by convection at external flow, a structure was set up in acrylic serving as a system for drying and rolling using mills with different thicknesses. The films for extrusion were prepared from maltodextrin, microcrystalline cellulose and glycerin, while for the production of films by solvent evaporation, the polymer chose was pullulan. It was found that the extrusion method allowed good productivity, but in return, by the method of solvent evaporation, we obtained a higher quality, and the possibility of making films with better organoleptic characteristics. The films were thinner, which in turn leads to shorter disintegration time. Concerning the method of solvent evaporation, it was concluded that drying and lamination are critical steps for the production, since if not properly performed, both can affect visual appearance, mechanical properties, weight and disintegration time.

Keywords: films, fast disintegration, extrusion, drying, pharmaceutical engineering.

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 - Estrutura química do pululano	14
Figura 2 - Estrutura química da maltodextrina	16
Figura 3 - Forma de embalagem dos filmes orais. Fonte: Onsolis/GUIDE FDA (2010)	27
Figura 4 – Extrusora. Fonte: Adaptado de BREITENBACH, 2002	28
Figura 5 - Representação de uma rosca. Fonte: Adaptado de BREITENBACH, 2002	30
Figura 6 - Representação esquemática de uma unidade formadora de filmes orais de rápida desintegração. Adaptado de DIXIT, 2009.	31
Figura 7 - Demonstração esquemática do circuito montado ao funcionamento da extrusora.	49
Figura 8 - Representação esquemática de uma dispersão filmógena disposta sobre a placa para eliminação do solvente	52
Figura 9 - Representação esquemática das variáveis do sistema	54
Figura 10 - Ilustração do fluxo de escoamento de ar considerado no sistema de secagem do protótipo.	54
Figura 11 - Representação esquemática do diagrama elétrico do sistema de ventilação.	57
Figura 12 - Representação esquemática da montagem de um sistema protótipo para produção de filmes de rápida desintegração em processo contínuo.....	68
Figura 13 - Ilustração esquemática do cilindro extrusor	69
Figura 14 - Ilustração esquemática da rosca do sistema extrusor	72
Figura 15 - Ilustração dos detalhes C e E da figura 14.....	72
Figura 16 - Ilustração esquemática da montagem explodida da matriz.	73
Figura 17 - Parte frontal da matriz.....	73
Figura 18 - Matriz do protótipo usinada em aço tratado	74
Figura 19 - Ilustração esquemática da montagem explodida do barril-rosca-funil	75
Figura 20 - Sistema motor, encaixes, rosca e sistema de apoio do protótipo	75
Figura 21 (A) Grânulos de maltodextrina em etapa de plastificação, (B) grânulos de maltodextrina e sorbitol em processo de plastificação.	76
Figura 22- Etapa de laminação da massa polimérica após a etapa de plastificação	78
Figura 23 - Representação esquemática do problema	78
Figura 24 - Filme em secagem por lâmpada infravermelha e encruamento após finalização de secagem	80
Figura 25 - Taxa de evaporação no protótipo em função da temperatura ambiente (a), da umidade relativa do ar (b) e da velocidade do ar de secagem (c).....	83
Figura 26 - Perspectiva do protótipo da secadora e sua versão explodida	85
Figura 27 - Dispositivo acoplado como reguladores de fluxo do ar de secagem	86
Figura 28 - Representação esquemática da visão externa e interna do bocal secador do protótipo... ..	87
Figura 29- Representação técnica da chapa de laminação em aço inox 304	87
Figura 30 - Desenho técnico dos laminadores e respectivas saliências determinantes das diferentes espessuras.	88
Figura 31 - Usinagem de um laminador em torno CNC(a) e laminadores prontos e identificados em espessura de laminação (b).	88
Figura 32 - Detalhamento da saliência produzida para as diferentes espessuras de laminação.	89
Figura 33 - Protótipo da secadora para preparação de filmes por laminação e evaporação de solvente.	89
Figura 34 - Representação de uma curva característica de secagem. Fonte: PARK. et al., 2007	91
Figura 35 - Esquema detalhado do método de produção de filmes por laminação e evaporação do solvente.	95
Figura 36 - Esquema de um sistema de corte transversal e longitudinal em rolos	96
Figura 37 - Chapa de laminação e sistema de corte acoplado.....	97
Figura 38 - Filmes produzidos por extrusão (A), e por laminação em 200 µm (B).	98
Figura 39 - Processo de desintegração de filmes corados de azul de metileno; (A): filme em contato com a superfície aquosa em 1 s; (B): entrada de água entre as cadeias poliméricas em 3 s; (C): desintegração parcial da película em 10 s; (D) processo de desintegração finalizado em 20 s.	101
Figura 40 - Gráfico resistência tensil em função da deformação dos filmes em laminadores 100 µm (a), 200 µm (b), 300 µm (c).	104

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 - Tempos de dissolução de filmes produzidos por diferentes polímeros.....	14
Tabela 2 - Variáveis usadas na produção de filmes por evaporação do solvente.....	32
Tabela 3- Filme comercializados.....	37
Tabela 4 - Concentração percentual das formulações de cada amostra analisada.....	46
Tabela 5 - Composição dos grânulos para preparação de filmes por extrusão.....	51
Tabela 6 - Representação esquemática das formulações em teste.....	61
Tabela 7 - Condições de produção dos filmes para as análises de caracterização	62
Tabela 8 - Características macroscópicas dos filmes produzidos por diferentes metodologias de secagem.....	80
Tabela 9 - Descrição das variáveis aplicadas em cada amostra experimental.....	90
Tabela 10 - Taxas de evaporação das amostras	90
Tabela 11 - Formulação teste para avaliação do protótipo	92
Tabela 12 - Características macroscópicas dos filmes	98
Tabela 13 - Espessuras dos filmes preparados por extrusão	99
Tabela 14 - Médias amostrais e desvio padrão relativo dos tempos de desintegração, da espessura e dos pesos médios para os filmes.....	101
Tabela 15 - Valores da média da resistência tensil, taxas de alongamento e módulo de Young dos filmes.....	102

LISTA DE ANEXOS

Figura 41 - Fluxograma preparação dos grânulos de maltodextrina	119
Figura 42 - Fluxograma preparação dos grânulos de maltodextrina e álcool 70%	119
Figura 43- Fluxograma preparação dos grânulos de maltodextrina e sorbitol	120
Figura 44- Fluxograma preparação de filmes de maltodextrina e amido	120
Figura 45 - Fluxograma preparação de filmes de pululano	121
Figura 46 - Matriz extrusora	122
Figura 47 - Barril extrusor.....	123
Figura 48 - Montagem do Barril - Funil	124
Figura 49 - Montagem Matriz	125
Figura 50 - Seção da planilha de cálculo com os dados de entrada.	132
Figura 51 - Seção da planilha de cálculo com as variáveis atmosféricas.	133
Figura 52 - Seção da planilha de cálculo com as variáveis geométricas.	134
Figura 53 - Seção da planilha de cálculo com os números adimensionais.	135
Figura 54 - Seção da planilha de cálculo com os dados finais de saída.	136
Figura 55 - Imagem explodida da montagem total.....	137
Figura 56 - Tubo de ventilador Axial	138
Figura 57 - Vista explodida do bocal axial	139
Figura 58 - Montagem e vista explodida da secadora	140
Figura 59 - Montagem total	141
Figura 60 - Laminador 100 μm	142
Figura 61 - Laminador 200 μm	143
Figura 62 - Laminador 300 μm	144
Figura 63 - Base para laminação	145

SIMBOLOGIA

$A_{célula}$	Área da célula para um jato [m^2]
A_r	Área relativa
$A_{sr,s}$	Área da seção reta na saída do bocal [m^2]
A_T	Área total [m^2]
A_{mu}	<i>Peso da amostra úmida [g]</i>
A_{ms}	<i>Peso da amostra seca [g]</i>
b	Comprimento da placa [m]
$C_{A,s}$	Concentração da espécie A na saída do bocal [Mol/m^3]
$C_{A,sup}$	Concentração da espécie A na superfície alvo [Mol/m^3]
D_{AB}	Coefficiente de difusão binária entre a espécie A e B [m^2/s]
D_b	Diâmetro do bocal [m]
$D_{b,ot}$	Diâmetro ótimo do bocal [m]
D_h	Diâmetro hidráulico do bocal [m]
H_{ot}	Distância entre o bocal e a placa ótima [m]
\bar{h}_{massa}	Coefficiente médio de transferência de massa [m/s]
\dot{m}_{conv}	Taxa de convecção de massa [kg/s]
N_j	Número de jatos
p_{abs}	Pressão absoluta [atm]
Re	Número de Reynolds
S	Passo entre os jatos [m]
Sc	Número de Schmidt
\bar{Sh}	Número de Sherwood (médio)
S_{ot}	Passo ótimo entre os jatos [m]
T_s	Temperatura na saída do bocal [$^{\circ}C$]

T_{sup}	Temperatura na superfície alvo [°C]
T_{∞}	Temperatura na corrente livre [°C] [K]
TU_{bu}	Teor de umidade em base úmida [%]
V_S	Velocidade na saída do bocal [m/s]
ν	Viscosidade cinemática do ar [m ² /s]
$\rho_{A,S}$	Massa específica da espécie A na superfície [kg/m ³]
$\rho_{A,SAT}$	<i>Massa específica da espécie A saturada [kg/m³]</i>
ρ_V	Massa específica do vapor d'água no ar úmido [kg/m ³]
ρ_{VS}	Massa específica do vapor d'água saturada [kg/m ³]
ϕ	Umidade relativa [%]
Δt	Diferença de tempo entre cada pesagem das mostras [min]
A	Espécie A
AB	Difusão entre espécie A e B
Abs	Absoluta
b	Bocal
bu	Base úmida
Conv	Convectivo
J	Jato
Ot	Ponto ótimo
r	Área relativa
s	Condições na saída do bocal
S	Condições na superfície
SAT	<i>Saturado</i>
Sr	Seção reta
V	Vapor d'água
VS	Vapor d'água saturado
∞	Condições na corrente livre

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	1
1.1 Relevância do Tema	3
2. OBJETIVOS	5
2.1 Objetivo Geral	7
2.2 Objetivos Específicos	7
3. REFERENCIAL TEÓRICO	9
3.1 Filmes de desintegração oral	11
3.2 Considerações de formulação	12
3.2.1 Polímeros formadores de filme	12
3.2.1.1 Pullulan	14
3.2.1.2 Goma xantana	15
3.2.1.3 Maltodextrina	15
3.2.1.4 Outros polímeros	16
3.2.2 Plastificantes	23
3.2.3 Desintegrantes	23
3.2.4 Princípios ativos	24
3.2.5 Correção organoléptica	24
3.3 Produção dos filmes	25
3.3.1 Extrusão	27
3.3.2 Evaporação do solvente	31
3.4 Qualidade dos filmes	33
3.5 Legislação	34
3.6 Mercado atual	35
4. METODOLOGIA	41
4.1 Materiais	43
4.1.1 Polímeros	43
4.1.2 Adjuvantes	43
4.1.3 Acessórios	43
4.1.4 Aparelhos e Equipamentos	44
4.2 Métodos	45
4.2.1 Extrusora	46
4.2.1.1 Análises DSC	46
4.2.1.2 Desenhos técnicos	46
4.2.1.2.1 Desenho do barril	47
4.2.1.2.2 Desenho da rosca	47
4.2.1.2.3 Desenho da matriz	48
4.2.1.3 Montagem final	49
4.2.1.4 Formulação	50
4.2.1.5 Extrusão	51
4.2.2 Protótipo da secadora e laminadores	51
4.2.2.1 Sistema de secagem	52
4.2.2.1.1 Lâmpada de infravermelho	53
4.2.2.1.2 Ar quente e frio	53
4.2.2.2 Modelo matemático	53
4.2.2.3 Velocidade do ar	55
4.2.2.4 Montagem dos sistemas	56
4.2.2.4.1 Secadora	56

4.2.2.4 Designer dos secadores	57
4.2.2.4.1 Bocais dos secadores.....	57
4.2.2.4.2 Área relativa do bico ejetor	57
4.2.3.4.3 Número de jatos.....	58
4.2.2.4.2 Laminação	58
4.2.2.5 Otimização	59
4.2.2.6 Formulação	59
4.2.2.7 Produção dos filmes.....	61
4.2.3 Sistema de corte	61
4.2.4 Caracterização dos filmes.....	62
4.2.4.1 Avaliação macroscópica.....	62
4.2.4.2 Avaliação das espessuras	63
4.2.4.3 Propriedades mecânicas.....	63
4.2.4.4 Peso médio	63
4.2.4.5 Análises de desintegração	64
4.2.5 Análise dos dados	64
5. RESULTADOS E DISCUSSÕES.....	65
5.1 Extrusora	67
5.1.1 Análises DSC	67
5.1.2 Desenhos técnicos	67
5.1.2.1 Desenho do Barril.....	68
5.1.2.2 Desenho da Rosca.....	69
5.1.2.3 Desenho da matriz	72
5.1.3 Montagem final.....	74
5.1.4 Formulação.....	75
5.1.5 Extrusão	77
5.2 Protótipo da secadora e laminadores	78
5.2.1 Sistema de secagem.....	78
5.2.2 Modelo matemático	81
5.2.3 Ar de secagem	84
4.2.2.5 Montagem dos sistemas	84
4.2.2.5.1 Secadora.....	85
4.2.2.5.2 Laminação	87
4.2.2.6 Otimização	89
4.2.2.7 Formulação	92
4.2.2.8 Produção dos filmes.....	93
4.2.3 Sistema de Corte.....	95
4.2.5 Caracterização dos filmes.....	97
4.2.5.1 Avaliação Macroscópica.....	97
4.2.5.2 Avaliação das espessuras	99
4.2.5.3 Peso médio	100
4.2.5.4 Análises de desintegração	101
4.2.5.5 Propriedades Mecânicas.....	102
6.CONCLUSÕES	105
REFERÊNCIAS.....	111
ANEXOS	117
ANEXO 1 – FLUXOGRAMAS PROCESSOS DE PRODUÇÃO	118
ANEXO 2 - DESENHOS TÉCNICOS EM PDF EXTRUSORA	122
ANEXO 3 - MODELO MATEMÁTICO	126
ANEXO 4 – DESENHOS TÉCNICOS DA SECADORA E LAMINADORES	137

1. INTRODUÇÃO

1.1 Relevância do Tema

O custo médio do desenvolvimento de uma nova molécula com atividade farmacológica situa-se entre 150 a 350 milhões de dólares. Normalmente, os gastos com inovação incremental de fármacos comercializados são menores, já que visam a um aumento da eficácia do medicamento através de melhor biodisponibilidade, redução de dose e subsequente diminuição dos efeitos colaterais. Esse objetivo pode ser alcançado, incorporando-se o fármaco a diferentes sistemas de liberação (SASTRY; NYSHADHAM; FIX, 2000).

A via oral é uma das principais vias para administração de medicamentos, principalmente pela segurança que proporciona ao paciente, no entanto muitas desvantagens são conhecidas para esta forma de administração. Por isso, a busca por sistemas de liberação modificada de fármacos capazes de reduzir as limitações das formas farmacêuticas convencionais, tais como dificuldades de administração, degradação enzimática, baixa absorção e metabolismo de primeira passagem, é o objetivo de muitas pesquisas (ALLEN; POPOVICH; ANSEL, 2007; VIJAYARAGHAVAN; VASANTHAKUMAR; RAMAKRISHNAN, 2008).

Encontra-se disponível no mercado farmacêutico um exemplo de forma farmacêutica que se destina à liberação bucal de fármacos, associando as vantagens da administração oral a um rápido início de ação: os filmes de rápida desintegração (BARNHART; SLOBODA, 2007; MASHRU et al., 2005; NICHIMURA et al., 2008). Essas formas farmacêuticas foram desenvolvidas pela primeira vez nos anos 70, sendo uma alternativa para comprimidos, cápsulas e líquidos, em especial para pacientes idosos e pediátricos devido às dificuldades de administração oral nestes casos. (VONDRAK; BARNHART, 2008).

A formulação dos filmes é voltada para que a desintegração ocorra em tempo inferior a um minuto, sendo que, no momento em que entra em contato com a saliva, o filme se desintegra quase instantaneamente, formando uma solução que pode ser facilmente deglutida. Fármacos usados em tratamento do tabagismo, contraceptivos, reposição hormonal, doenças do sono, antiinflamatórios, náuseas, asma, alergias, distúrbios do sistema nervoso central, além do uso na medicina veterinária e na suplementação vitamínica e mineral, são classes terapêuticas com aplicação em filmes para liberação oral (VONDRAK; BARNHART, 2008).

A produção dos filmes pode ser por extrusão ou pelo método de evaporação do solvente. Embora as duas metodologias exijam uma combinação correta de polímeros, solventes e plastificantes, a necessidade do uso ou não de solvente e aquecimento, o processo de mistura, o método de uso na eliminação de bolhas da dispersão, e as temperaturas e tempos de secagem são variações observadas que se constituem em pontos fundamentais a fim de se obter filmes de qualidade aceitável (DIXIT; PUTHLI, 2009).

Nesse contexto, o trabalho proposto teve por objetivo o desenvolvimento de equipamentos protótipos para produção de filmes de liberação rápida de fármacos, a partir do desenvolvimento de uma formulação base; e a análise, posterior, da influência das variáveis do processo na sua produção e na qualidade dos filmes.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Desenvolver protótipos de equipamentos para produção de filmes de rápida desintegração para administração de fármacos via oral, de forma a minimizar as variações inerentes ao manipulador, visando à elaboração de um produto em escala industrial e com qualidade comercial.

2.2 Objetivos Específicos

Definir polímeros e excipientes adequados a serem trabalhados na preparação de uma série de formulações para avaliação tanto da metodologia de produção desenvolvida, como do desempenho de cada um dos protótipos.

Executar os cálculos necessários para realização dos projetos, elaborando os desenhos técnicos anteriores às etapas de usinagem e montagem final dos protótipos.

Desenvolver os protótipos para a produção dos filmes e estabelecer tanto as variáveis de produção, quanto as condições ambientais que influem à qualidade do produto.

Avaliar os diferentes métodos de produção, analisando as características dos filmes produzidos, avaliando cada uma das linhas e realizando testes de análise de qualidade das amostras produzidas.

Produzir as amostras, usando as mesmas técnicas que serão usadas em lotes de produção, e, dessa forma, identificar potenciais problemas no início do ciclo de desenvolvimento do produto.

3. REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 Filmes de desintegração oral

Formas farmacêuticas convencionais exigem um tempo para desintegração nos fluídos gástricos, no entanto os filmes se desintegram instantaneamente na cavidade bucal, ficando o fármaco disponível para absorção em tempos bem menores. A Food and Drug Administration define os filmes como formas farmacêuticas sólidas orais que se desintegram rapidamente na cavidade oral, com um tempo de desintegração *in vitro* de aproximadamente 30 segundos ou menos (DIXIT; PUTHLI, 2009). Em termos de biodisponibilidade, a área sobre a curva (ASC) para filmes desintegráveis, em comparação a comprimidos ou cápsulas orais, pode permanecer sem mudanças, contudo o tempo máximo para absorção pode ser menor (BARNHART 2010).

Esses filmes possuem alta aceitação pelos pacientes, em especial crianças e idosos, apresentando-se como alternativa para preparações convencionais, como soluções, comprimidos e cápsulas. Outras vantagens apresentadas por essa forma farmacêutica são: rapidez na liberação, precisão de dose e eficácia (FREY, 2008; BARNHART; SLOBODA, 2007). Estes são produtos altamente solúveis em água e se desintegram já na cavidade oral. Pacientes que sofrem de disfagia, vômitos repetidos, distúrbios de movimento, doenças mentais preferem essa forma de dosagem, já que ela acaba eliminando a necessidade de água durante o tratamento. Esses produtos podem, também, apresentar propriedades de mucoadesão nas seguintes situações: permanecendo aderidos à superfície da mucosa oral até completa desintegração; ou desintegrando/dissolvendo imediatamente quando colocados em contato com a saliva. Então, liberam o fármaco que pode ser absorvido pelo esôfago através da mucosa bucal, enquanto o paciente deglute a solução do fármaco, ou ao longo do trato gastrointestinal. Apesar das reduzidas dimensões, a capacidade de incorporação de fármaco nos filmes é em torno de 50 % de seu peso (BARNHART; SLOBODA, 2007; VONDRAK; BARNHART, 2008).

A resistência mecânica e a maleabilidade, apresentadas por esses filmes, que resulta do uso de polímeros e agentes plastificantes, excluem problemas apresentados por outras formas farmacêuticas de desintegração rápida, como baixa dureza e alta friabilidade (BARNHART; SLOBODA, 2007).

3.2 Considerações de formulação

No desenvolvimento de filmes orais, o conhecimento das propriedades físico-químicas dos polímeros é essencial para o seu planejamento. A formulação necessita, também, de uma farmacotécnica voltada ao mascaramento do componente ativo. Tempo de dissolução rápida e boas propriedades mecânicas, associados a um aspecto ideal, devem ser conseguidos através de uma formulação bem definida. Os excipientes utilizados nessas formulações incluem diferentes classes farmacêuticas de adjuvantes, como polímeros e plastificantes, nas quais a regulamentação indica que todas as matérias-primas utilizadas na formulação dos filmes orais devem ser aprovadas para uso oral em formas farmacêuticas (DIXIT; PUTHLI, 2009).

Várias estratégias têm sido implementadas para melhorar as propriedades dos filmes, incluindo o uso de promotores de absorção, estratégias de formulações, com o emprego de surfactantes, lipídios e modificações químicas reversíveis, como as ligações cruzadas de polímeros. Os promotores de absorção devem ser de ação reversível e não irritantes, ou seja, o epitélio deve recuperar sua capacidade de barreira após o fármaco ter sido absorvido. Os mais comuns incluem os ácidos graxos, que atuam rompendo a organização dos lipídeos da membrana, os surfactantes, como os sais biliares que retiram proteínas ou lipídeos da membrana, criando canais aquosos, e os alcoóis, que mudam a conformação das proteínas da membrana alterando a conformação dos lipídeos.

Melhorar a viscosidade e a consistência da dispersão ou solução, antes da preparação dos filmes, pode ser ou não requerida. Assim, o uso das gomas, como agentes espessantes, pode ser feita em uma concentração de até 5 %. O uso de tensoativos emulsificantes também pode se tornar necessário a fim de atuar tanto na qualidade dos filmes como na facilitação de produção dos mesmos.

3.2.1 Polímeros formadores de filme

O polímero é o componente fundamental na formação de uma película de qualidade, sendo que, normalmente, 45 % de polímero encontra-se como base no peso total de matéria seca. Muitos polímeros podem ser empregados no desenvolvimento de filmes orais, sendo usados sozinhos ou em combinação. As

misturas de polímeros são utilizadas para melhorar hidrofília, flexibilidade, sensação na boca e características de solubilidade dos filmes. A combinação entre materiais de baixo peso molecular e polímeros de alta massa molecular leva à otimização das propriedades físicas desses filmes (MORITZ, 2006; VONDRAK; BARNHART, 2008). Derivados de celulose, polioxietileno, polivinilpirrolidona, álcool polivinílico, copolímeros de acrilatos, gelatina, colágeno, polímeros acrílicos, pullulan, gelatina e alguns outros polissacarídeos ou proteínas são exemplos de materiais usados na formulação de filmes orais. A solubilidade em água, a capacidade de formação de filme, a biocompatibilidade e a disponibilidade em diferentes faixas de massa molecular são requisitos para escolha dos polímeros a serem empregados na obtenção dos filmes de desintegração rápida (MEATHREL; MORITZ, 2007; MORITZ, 2006).

Os polímeros podem ser classificados em secos ou hidratados. No caso de polímeros secos, a desidratação da mucosa e a subsequente hidratação do polímero são suficientes para promover a mucoadesão. Os polímeros mais comumente usados, nesse caso, incluem: ácido poliacrílico, álcool polivinílico, carmelose, hipromelose, etilcelulose e hiprolose. No caso de polímeros completamente hidratados, tem se usado quitosana, gelatina, carragenana e ácido hialurônico, sendo que o mecanismo de mucoadesão destes está ligado à capacidade de formar ligações físicas e químicas com a mucina. (ROSSI; SANDRI; CAMELA, 2005).

Alguns polímeros podem ser empregados para modular a propriedade de desintegração dos filmes, sendo especialmente utilizados em produtos de lenta desintegração, que necessitam permanecer aderidos à mucosa bucal para uma liberação do fármaco por um período prolongado de tempo. A pectina é um exemplo de carboidrato purificado, obtido principalmente a partir de frutas cítricas e maçãs, que tem uma boa capacidade de formar filmes para transportar fármacos. A solubilidade pode ser ajustada através de variações da massa molecular do polímero; as pectinas, no entanto, geralmente dissolvem-se lentamente ajudando na liberação controlada. A tabela 1 abaixo indica os tempos para desintegração dos filmes preparados com cada um dos diferentes polímeros.

Tabela 1 - Tempos de dissolução de filmes produzidos por diferentes polímeros

Polímero	Tempo para dissolução do filme (segundos)
Pululano	3
CMC modificada	5
Gelatina	5
Hipromelose	10
Pectina	45

3.2.1.1 Pululano

Pululano, polímero produzido pelo fungo *Aureobasidium pullulans*, é formador de filmes altamente solúveis em água, incolores, inodoros, insípidos, transparentes, flexíveis, além de apresentar baixa permeabilidade a óleos e oxigênio (COVIELLO *et al.*, 2007; TONG; XIAO; LIM, 2008). O pululano foi um dos primeiros materiais a ser empregado na produção de filmes comestíveis. Embora esse polímero apresente importantes propriedades de formação de filmes de desintegração rápida e não necessite de modificações químicas, o seu alto custo é fator limitante para sua aplicação. Uma das estratégias usadas para redução do custo dos filmes a partir desse polímero é misturá-lo com outros polímeros biocompatíveis de baixo custo. Os amidos modificados, por exemplo, são especialmente usados por seu baixo custo, sendo, por isso, combinados com o pullulan em uma proporção de 50 a 80 % de substituição para diminuir o custo total do produto (DIXIT; PUTHLI, 2009). A figura 1 indica a estrutura química do polímero pululano.

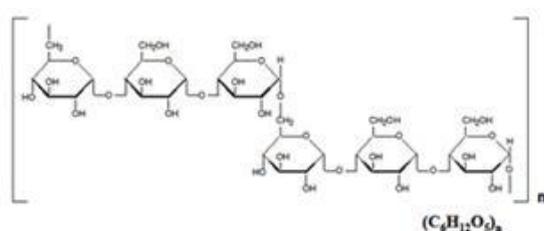


Figura 1 - Estrutura química do pululano

A carmelose e o alginato são polímeros hidrossolúveis e também compatíveis com pululano. Em estudo conduzido por Tong e colaboradores (2008), a força tênsil, a resistência ao alongamento e a permeabilidade ao vapor de água foram avaliadas em filmes preparados a partir de uma combinação dos três polímeros: pululano, alginato e/ou carmelose. Com relação ao tempo de solubilidade do filme, dados mostraram que filmes de pululano dissolveram muito mais rápido que os de alginato e carmelose. Outro parâmetro importante foi que os filmes contendo pullulan, alginato e carmelose na formulação apresentaram os menores tempos de solubilidade, com impacto nas propriedades mecânicas. Esse comportamento de aumento da solubilidade pela adição de outros polímeros ao pululano pode ser causado pela maior abertura da estrutura polimérica, o que permite a penetração da água na matriz polimérica. Através de micrografia, os autores observaram que os filmes formados apresentavam homogeneidade, sem sinais de separação de fase entre os componentes, indicando compatibilidade física entre esses polímeros.

3.2.1.2 Goma xantana

Esta foi a primeira goma a ser fabricada em escala por fermentação microbiana, sendo elaborada pela ação da bactéria *Xanthomonas campestris* sobre carboidratos adequados. É um material de alto peso molecular, que apresenta comportamento de suas soluções do tipo pseudoplástico, possuindo alta viscosidade em baixas concentrações (BRUNETON, 2001). São raras as suas incompatibilidades. Apesar de não ser capaz de sozinha formar gel, gelifica irreversivelmente em presença de goma carouba, com a qual apresenta grande sinergia. Entretanto, a goma xantana é pouco resistente à ação dos microorganismos, por isso é necessária a utilização de um conservante que previna a degradação. (ROWE; SHESKEY; WELLER, 2003).

3.2.1.3 Maltodextrina

A Maltodextrina é um polímero que consiste em unidade de D-glicose, com dextrose equivalente menor que 20, conforme indica a figura 2 (ROWE; SHESKEY; WELLER, 2003; CILURZO et al., 2008). Esse polímero tem sido estudado na obtenção de filmes de desintegração rápida, podendo existir em diferentes

categorias, com diferentes propriedades físicas, como solubilidade e viscosidade, dependendo do seu valor de dextrose equivalente, que é medido pela extensão da hidrólise do polímero de amido e expresso em gramas de D-glicose por 100 g da substância seca. É livremente solúvel em água, e estável por um ano quando estocado em ambientes com temperaturas menores que 30 °C e umidades menores que 50%, sendo que suas soluções podem requerer o uso de conservantes (CILURZO et al., 2008; ROWE; SHESKEY; WELLER, 2003).

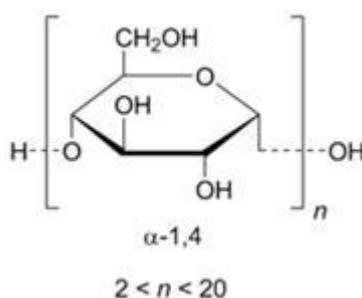


Figura 2 - Estrutura química da maltodextrina

3.2.1.4 Outros polímeros

A N-carboximetilquitosana é um exemplo de polímero solúvel em água. Esse derivado, que pode ser preparado a partir de quitosanas de diferentes tamanhos moleculares, pesos e graus de acetilação, também apresenta grupos acetatos e tem características de poliânion. Ela é obtida a partir da carboximetilação da quitosana. Trata-se de um polímero não somente solúvel em água, mas que também exibe propriedades como: baixa toxicidade, alta biocompatibilidade, grande volume hidrodinâmico e capacidade de formação de filme (LAMIN, 2006). Com relação a sua toxicidade, as alterações e os danos atribuídos à administração de N-carboximetilquitosana em doses de 2000 mg/kg, verificando 100% de sobrevivência dos animais, além de não terem sido encontradas alterações e nem danos, o que indica que esse derivado da quitosana possui sua DL_{50} por via oral superior a esse valor.

Em trabalho realizado por Rodrigues et al. (2008), filmes de quitosana, como carreadores do fármaco dexametasona, foram avaliados quanto a sua caracterização e liberação in vitro. Produziram-se, então, filmes em uma e duas camadas, contendo dexametasona, na concentração de 2% do polímero, pelo método de evaporação de solvente, usando uma solução de 2% de ácido acético e

água destilada, com secagem feita por um a três dias, em placas de petri, em temperatura ambiente, até sua formação. Todos os filmes apresentaram rápida capacidade de hidratação em poucos minutos, no entanto o máximo de hidratação foi obtido nos filmes de duas camadas. Foi observado, ainda, que a adição de um fármaco insolúvel aumentou a absorção de água, fato possível devido às micropartículas que, estando entre a cadeia polimérica, liberam a outra cadeia para se hidratar livremente. Então, a adição de dexametasona aumentou a superfície de molhabilidade e, conseqüentemente, a penetração de água na matriz, assim os filmes contendo o fármaco absorveram aproximadamente duas vezes mais água que aqueles somente de quitosana. Os filmes formados a partir de duas camadas de quitosana absorveram em torno de 26% a mais de água que os com monocamadas de quitosana contendo dexametasona.

Quitosana e seus derivados têm sido objeto de estudo, tanto isolados como em combinação com outros polimucoadesivos. Um exemplo do uso de polimucoadesivos é a combinação entre quitosana e poligol (PEG 6000) no desenvolvimento de filmes de liberação de ciprofloxacino, avaliada por Wang (2007). Vários meios de controle de liberação foram usados para um entendimento melhor de suas propriedades. Os filmes foram produzidos pelo método de evaporação de solvente, e as dispersões de quitosana e PEG 6000, preparadas com ácido acético a 2% e água destilada respectivamente. Todas as soluções foram misturadas em diferentes proporções, obtendo-se concentrações de 2,0; 3,5; 5,5; 8,0% do total. O fármaco modelo na quantidade de 0,2 g foi dissolvido em cada uma dessas quatro soluções. Após secagem, os filmes foram cortados em 9cm². Os filmes, na concentração de 3,5%, foram imersos em solução de alginato de sódio nas concentrações de 0,3 e 0,6%, por um tempo de vinte minutos e então secos. Além disso, filmes, nessa mesma concentração, foram imersos em soluções de TPP (tripolifosfato), no entanto usando-se diferentes tempos, avaliando-se diferentes tempos de ligação cruzada. Resultados demonstraram que a liberação foi maior com um aumento na proporção de PEG, o alginato diminuiu a liberação do fármaco e, com os tempos de 0, 0,5, 15, 30 min, a liberação de fármaco foi de 100%, 100%, 70% e 42%, respectivamente.

A formulação de filmes com fármacos e polímeros de solubilidades opostas foi avaliada por Perumal (2008). Nesse estudo, quitosana foi testada junto ao polímero hidrofóbico Eudragit®100 (polimetacrilatos) em filmes para liberação de

propranolol, fármaco hidrossolúvel. Os filmes foram preparados por emulsificação e dispostos individualmente em moldes de silicone. Para os filmes monoméricos, as soluções de Eudragit® e propranolol foram preparadas em proporções variadas. Específicas quantidades de Eudragit® e citrato de trietila, na concentração de 30% em relação ao peso do polímero, foram dissolvidas em 15 ml de acetona e combinadas por um método de emulsificação com a solução de propranolol em água (15 ml), formando uma emulsão óleo em água. A secagem foi feita na temperatura de 30°C e por um período de aproximadamente 24 h, até que o solvente tivesse evaporado. Os filmes multipoliméricos, contendo a quitosana, foram também preparados pelo mesmo método, sendo que, nesse caso, usou-se solução aquosa para dissolução de quitosana e propranolol. O Eudragit® mostrou importante papel na formação de filmes e maior tempo para liberação do fármaco, o que pode ser atribuído às propriedades hidrofóbicas do Eudragit® 100 que impede a livre e profunda liberação de água. No entanto, a inclusão de quitosana na formulação na proporção de 0,25 e 0,1 acarretou uma diminuição na liberação do fármaco, sendo que, quando essa concentração foi aumentada para 0,5, um aumento na proporção de fármaco foi observada, sugerindo que o papel da quitosana na liberação de fármacos está diretamente ligado a sua concentração de uso (PERUMAL, 2008). Tais conclusões confirmam que o emprego de polímeros solúveis está diretamente ligado a uma rápida desintegração com posterior liberação do fármaco a partir de filmes de aplicação bucal (MORITZ, 2006; FREY, 2008).

Recentemente, quitosana e seus derivados, reconhecidos como tendo propriedades mucoadesivas, mostraram potencial ação de aumentar a absorção de fármacos por um mecanismo ainda não completamente estabelecido; uma hipótese é que a quitosana atue desorganizando os lipídeos da membrana celular. Os inibidores enzimáticos são adjuvantes importantes na administração de fármacos, principalmente os de origem peptídica. Eles atuam na atividade enzimática e dificultam a interação do fármaco com a enzima. Possuem ação, nesse sentido, os derivados de quitosana e os ácidos poliacrílicos, pelo fato de seus grupos carboxilas complexarem cofatores metálicos que serviriam para ação das enzimas (ROSSI; SANDRI; CAMELA, 2005).

A Goma locusta ou goma do feijão é um polissacarídeo neutro, de massa molecular aproximada de 310.000. Retirada do endosperma das sementes de *Cerotonia siliqua* L., pequena árvore da região do mediterrâneo, essa mucilagem

tem capacidade de intumescer em presença de água, formando um gel. É um material de ocorrência natural, usado como substituto de goma adraganta e de outras similares; sua concentração de uso para preparação de mucilagens é de 1,0-1,5%. Trata-se de um polímero muito pouco dispersível em água fria, entretanto apresenta-se dispersível em água quente, formando dispersão coloidal na faixa de pH 5,4-7,0 que pode ser convertida em gel pela adição de pequenas quantidades de borato de sódio (ROWE; SHESKEY; WELLER, 2003).

Em estudo realizado por Vijayaraghavan (2008), foi comparada a sinergia entre os polímeros de quitosana e goma locusta na composição de comprimidos mucoadesivos para liberação bucal do fármaco propranolol. Avaliou-se, então, a capacidade de intumescimento nas proporções de 2:3, 3:2 e 4:1 de goma locusta e quitosana, tendo sido observada alta capacidade de hidratação em misturas com alta concentração de goma locusta, parâmetro importante para sistemas poliméricos de liberação de fármacos. Além disso, os autores concluíram que formulações contendo uma alta concentração de goma locusta exibiram mecanismos de liberação não fickiano, envolvendo a combinação de difusão e relaxamento das cadeias poliméricas (VIJAYARAGHAVAN; VASANTHAKUMAR; RAMAKRISHNAN, 2008).

O poligol é outro material hidrofílico com boa biocompatibilidade (WANG et al., 2007; ROWE; SHESKEY; WELLER, 2003). São polímeros amplamente usados em uma variedade de formulações farmacêuticas, sendo quimicamente estáveis em solução e ar, porém polímeros com massa molecular média acima de 2000 já apresentam certa higroscopicidade (ROWE; SHESKEY; WELLER, 2003). São frequentemente utilizados com outros polímeros no controle de liberação de fármacos e, nesse caso, um exemplo é a aplicação de PEG 6000 que, junto com a quitosana, foi usado no desenvolvimento de filmes para controle da liberação de ciprofloxacino. O uso do PEG pode promover a hidrofiliabilidade de materiais e, geralmente, sua presença em formulações tende a aumentar a permeação de água, isso especialmente ocorre com os glicóis líquidos. (ROWE; SHESKEY; WELLER, 2003).

Os polietilenoglicóis são amplamente usados como plastificantes, principalmente em conjunto com outros polímeros formadores de filme. Kundu (2008) fixou valores de PEG 400, usando-o como plastificante para avaliação de materiais diferenciados, tais como proteínas e a fibra da seda, na fabricação de

filmes como veículos para liberação através da mucosa. A fibra da seda, extraída do casulo *Bombyx mori*, foi estudada junto com a hipromelose. As concentrações de ambos foram variadas. As propriedades mecânicas, a absorção de água em saliva artificial, a força bioadesiva, a estabilidade in vitro em saliva da mucosa de bode, como membrana modelo, e a interação molecular entre as cadeias dos materiais, a qual foi avaliada através de espectroscopia de infravermelho, foram os parâmetros estudados. Foi observado que um aumento no conteúdo de fibra nos filmes não somente aumentou as propriedades mecânicas, mas também o grau de intumescimento e de estabilidade em saliva artificial. A análise por espectroscopia mostrou um aumento na retensividade estabilidade de água nos filmes devido à formação de ligações de hidrogênio intermoleculares entre a hidroxipropilmetilcelulose e a fibra. A proporção mais adequada de HPMC-fibra-PEG foi a de 4:4, 5:1, 5.

Carragenanas podem ser definidas como hidrocolóides de origem marinha por serem obtidas da extração de certas algas vermelhas, membros da classe *Rhofophyceae* (COVIELO et al., 2007). Essas gomas existem em três diferentes tipos, de acordo com o grau de sulfatação. Seu papel na variação de propriedades, como força tênsil e permeabilidade ao vapor de água de filmes comestíveis, tem sido avaliado. Fabra e colaboradores (2008) estudaram o papel da carragenana e também do alginato, substâncias extraídas de algas marrons, como potenciais biopolímeros para formação de filme. O estudo concluiu que o efeito desses polissacarídeos em filmes de caseinato de sódio dependia da composição do filme, como a adição de plastificantes e lipídios, adjuvantes com significativa alteração nas propriedades dos filmes produzidos.

A carboximetilcelulose é um derivado sintético da celulose, produzido por parcial substituição nos grupos hidroxilas 2, 3 e 6, do seu polímero de origem. A introdução de grupamentos hidroxilas torna esse polímero solúvel em água, o que o torna um adjuvante de interesse no desenvolvimento de filmes de rápida desintegração bucal. Esse polímero pode ser descrito como um sal sódico de um éter policarboximetilado de celulose, sua massa molecular típica é 90.000 – 700.000 Da. No entanto, modificações enzimáticas têm sido feitas na redução dessa massa molecular. Esse tipo de polímero é ideal para aplicações que exigem uma rápida dissolução, sendo capaz de transportar uma série de componentes ativos e de possuir um sabor neutro, produzindo filmes com excelente clareza e boa

estabilidade. Além disso, atua promovendo a absorção de água, por ser facilmente dispersível em água em todas as temperaturas, formando soluções coloidais. No entanto, sua solubilidade aquosa varia de acordo com seu grau de substituição (ROWE; SHESKEY; WELLER, 2003). Esse polímero vem sendo usado no desenvolvimento de filmes multipoliméricos, podendo ser combinado a outros polímeros para avaliação da sinergia que apresenta junto a esses materiais e usado na obtenção de filmes orais (TONG; XIAO; LIM, 2008).

Outro derivado da celulose é hipromelose (HPMC), polímero que pode existir em diferentes graus de substituição, variando em viscosidade. A HPMC é usada na formação de filmes em concentrações de 2 a 20%, apresentando boas propriedades de dispersão e organolépticas (ROWE; SHESKEY; WELLER, 2003). Tem sido utilizada como alternativa à gelatina, fornecendo filmes com propriedades de dispersabilidade modificáveis por meio de alterações em seu peso molecular. Em estudo desenvolvido por Nishimura e colaboradores (2009), os derivados da celulose, HPMC e celulose microcristalina, junto com o polígonol foram os polímeros de uso no desenvolvimento de filmes de desintegração oral contendo proclorperazina, um fármaco antagonista dos receptores dopaminérgicos D₂, com atividade antiemética. HPMC foi usada na concentração de 7,4%, celulose microcristalina a 57%, polietilenoglicol a 15%, adicionando-se, ainda, polissorbato 80 na quantidade de 5,4% e 5%, e 1,3% de hidroxipropilcelulose de baixa substituição (1,3%). O método de preparação dos filmes foi por evaporação do solvente, sendo que se utilizou um aparelho para o espalhamento da dispersão, sobre um filme plástico. A temperatura de mistura variou entre 20°C e 90°C, o tempo foi de 40min a 120 min e a rotação de 1000 a 2000 rpm. A desaeração foi a vácuo. O tamanho dos filmes foi de 1 cm x 1 cm, o peso ficou em torno de 11 mg, a espessura em 100 µm, e a quantidade de fármaco adicionada foi de 1 ou 5 mg. O tempo de desintegração testado pela adição de 100 µL de água destilada foi de 21,9 ± 2,9 s, assim um excelente perfil de dissolução foi encontrado para essa formulação de filme. Os parâmetros farmacocinéticos para as diferentes doses não foram significantes já que a bioequivalência entre ambas não foi mostrada. Ratos foram usados para comparação de perfis farmacocinéticos entre filmes como forma de administração e a administração de uma solução oral do mesmo fármaco. Nenhum dos parâmetros, como o T_{máx}, a C_{máx}, a área x curva, a depuração, foram significativamente diferentes entre os filmes de desintegração oral e a solução oral,

sugerindo que a administração de fármacos, através de filmes de desintegração oral, são formas potenciais para um controle de problemas eméticos induzidos por analgésicos opióides ou quimioterapia em pacientes com câncer.

Os poliacrilatos são polímeros de alta massa molecular, derivados de ácido acrílico. São usados como bioadesivos, agentes emulsificantes, agentes modificadores de liberação, agentes suspensores, aglutinantes em comprimidos e como promotores de viscosidade (ROWE; SHESKEY; WELLER, 2003). As resinas de carbômero têm sido investigadas na preparação de filmes de liberação sustentada. As concentrações de uso variam de 0,1 a 10% (CANEVAROLO, 2004; ROWE; SHESKEY; WELLER, 2003).

Outro polímero sintético de ampla aplicação é polivinilpirrolidona (PVP), também conhecida como povidona, que consiste em uma cadeia linear de grupamentos 1-vinil-2 pirrolidona com diferentes índices de polimerização que resulta em polímeros com massas moleculares diferentes. A povidona é utilizada como desintegrante, agente de dissolução e agregante em comprimidos. A concentração de uso varia 0,5 a 25%, sendo um polímero facilmente solúvel em água, além de ser solúvel em metanol, etanol e clorofórmio (CANEVAROLO, 2004; ROWE; SHESKEY; WELLER, 2003).

Mashru (2005) desenvolveu e avaliou filmes de rápida desintegração, partindo do uso de polímeros sintéticos. O álcool polivinílico foi o polímero de escolha, e o sulfato de salbutamol foi o fármaco modelo. Como plastificante, usou-se a glicerina; como desintegrante, testou-se o manitol. Um estudo fatorial 3^3 foi usado para avaliação da formulação, na qual valores baixos, médios e altos de polímero, plastificante e desintegrante foram testados. Os filmes mostraram aceitáveis propriedades mecânicas e satisfatória porcentagem de liberação do fármaco. Além disso, resultaram em películas transparentes e, através de análises por DSC, não foi detectada nenhuma interação entre o fármaco e o polímero. Pela análise de regressão múltipla dos resultados do estudo fatorial, foi descrita a influência das variáveis independentes selecionadas no estudo no qual filmes de 4 cm² que continham 4 mg de sulfato de salbutamol, 20 mg de álcool polivinílico, 3 mg de glicerina, 6 mg de manitol e 0,02 mg de flavorizante de morango foram os que associaram uma rápida liberação do fármaco com adequadas propriedades mecânicas e organolépticas.

3.2.2 Plastificantes

O uso de plastificantes é necessário para que o filme possua adequada maleabilidade, pois eles atuam reduzindo a rigidez da cadeia polimérica, além de trabalhar na diminuição da temperatura de transição vítrea do polímero. Em contrapartida, o uso inadequado de plastificante pode levar à produção de filmes com péssimas propriedades, além de afetar a taxa de absorção do fármaco. A definição do plastificante a ser usado é baseada em princípios de compatibilidade deste com o solvente, o polímero e outros adjuvantes que possam ser usados na formulação. Glicerina, propilenoglicol, derivados de ftalato, como o dimetiléter e o dibutilftalato, derivados do ácido cítrico, como citrato de tributílica e trietil, triacetina, e óleo de mamona são exemplos de plastificantes comumente usados no desenvolvimento de filmes. Dentre estes, propilenoglicol pode apresentar problemas com relação a comprometer as propriedades organolépticas dos filmes, comprometendo assim a aceitação pelos pacientes (CILURZO et al., 2008). A concentração de uso em geral é calculada em 20% do peso do polímero seco a ser usado na formulação. Além dos plastificantes, em alguns casos, a presença de água pode proporcionar alterações nas propriedades mecânicas de filmes, já que ela própria atua como plastificante, devido à formação de ligações de hidrogênio com os grupos oxigenados (carbonila, hidroxila) das cadeias de polímeros, reduzindo as forças intermoleculares entre as cadeias poliméricas (CANEVAROLO, 2004). Gomas usadas nas formulações também desempenham a função de plastificante. Alguns fármacos e adjuvantes em seus estados sólidos podem fazer o papel de plastificantes, como o ibuprofeno e o metilparabeno (CHUANBIN, W.U; MCGINITY, W., 2003) que, ao interagirem com o polímero, atuam diminuindo a temperatura de transição vítrea deste, levando a diminuição da resistência tênsil do mesmo, devido às ligações químicas que ocorrem entre eles (SIEPMANN; LE BRUN; SIEPMANN, 2006).

3.2.3 Desintegrantes

O uso de desintegrantes para filmes envolve a adição de adjuvantes de alta solubilidade em água, que sejam capazes de diminuir ainda mais o tempo de desintegração dos filmes. É preciso levar em conta que esses adjuvantes podem

acabar interferindo na questão mecânica e organoléptica do filme, por isso devem ser usados com cautela. O uso de sacarídeos ou de plastificantes em concentrações maiores são opções na busca de melhores tempos de desintegração. Outra estratégia está na utilização de agentes estimuladores de saliva, voltados a uma diminuição do tempo de desintegração. Os ácidos empregados em produtos alimentícios, como o ácido cítrico e ascórbico, dentre outros, são bons exemplos de estimulantes salivares.

3.2.4 Fármacos

A busca por um rápido início de ação tem por alvo fármacos, como ansiolíticos, antipsicóticos, anorexígenos, analgésicos opióides, antialérgicos e antieméticos, que são algumas das classes que se enquadram em tal perfil de liberação. Devido ao tamanho reduzido dos filmes de rápida desintegração, alguns fármacos de dosagem elevada podem ser de difícil incorporação. De 5 % a 50 % do peso do filme pode ser usado para a incorporação dos fármacos. Os fármacos solúveis estão presentes no estado dissolvido, já os insolúveis são dispersos uniformemente. Nesses casos, uma adequada dispersão do ativo é necessária, a fim de se conseguir uniformidade de conteúdo. Além disso, fazer uso de formas micronizadas é uma etapa definitiva na busca de melhorar o aspecto do filme; no entanto, a escolha da tecnologia empregada muitas vezes acaba sendo definida pelo perfil de liberação desejado (FREY, 2008; BARNHART; SLOBODA, 2007).

3.2.5 Correção organoléptica

Muitas vezes a adesão do paciente ao medicamento é dificultada pelo modo com que a forma farmacêutica está apresentada. Com isso, pigmentos, como o dióxido de titânio ou corantes, podem ser usados especialmente para melhoramento do aspecto do filme, isso em casos de adjuvantes ou fármacos presentes na formulação são insolúveis ou estão na forma de suspensão. A concentração de uso não deve ultrapassar 1%. Somado a isso, o fato de os filmes apresentarem uma desintegração oral resulta na busca de uma qualidade de sabor, para que o medicamento seja bem aceito pelo paciente, já que o gosto é percebido nos primeiros segundos e permanece por cerca de 10 minutos. Substâncias ativas com

gosto e aspecto desagradável desenvolvem resistência ao medicamento por parte de pacientes, diminuindo a adesão terapêutica. Nesses casos, é indispensável o uso de substâncias que propiciem sabor e odor agradáveis à preparação farmacêutica, os chamados flavorizantes e edulcorantes (DIXIT, R.P.; PUTHLI, 2009).

No que tange as formas pediátricas, é necessário trabalhar no mascaramento dos sabores que alguns fármacos empregados podem apresentar, já que este se torna um fator crucial na aderência ao regime terapêutico. Misturar o fármaco a excipientes de gosto agradável, excipientes lipídicos, complexação, revestimento polimérico ou emprego de micropartículas, ou, ainda, obstruir os receptores de sabor são técnicas que podem ser usadas. No entanto, o uso de algumas delas pode alterar o perfil de liberação do fármaco, sendo assim é preciso avaliar as vantagens e desvantagens do emprego de cada sistema (KATSUMA, 2008; SZEJYLI; SZENTE, 2005).

Ao flavorizar um produto, o profissional precisa considerar a cor, o odor, a textura e o gosto da preparação, isso porque a cor da preparação deve estar sempre em equilíbrio com o gosto, e o odor deve ampliar o sabor. O metabolismo e a toxicidade são pontos críticos na hora de avaliar a segurança do edulcorante a ser usado na formulação. Geralmente, os edulcorantes são utilizados na concentração de 3 a 6% para o peso dos filmes, isoladamente ou em combinação; para os flavorizantes, a concentração de uso pode ser de até 10%, porém sempre se deve levar em conta o sabor e a eficiência deste. É necessária uma observação constante e detalhada de qual será o emprego do medicamento (DIXIT; PUTHLI, 2009).

3.3 Produção dos filmes

A tarefa de desenvolver filmes de desintegração rápida envolve etapas que vão desde a escolha do polímero responsável pela estrutura da película formada e a incorporação de um plastificante à formulação, até as operações de mistura e secagem que são passos indispensáveis na qualidade do produto final. (FREY, 2008; WANG et al., 2007; OSÉS et al, 2008). Esses produtos têm a tecnologia de obtenção baseada em métodos já existentes e empregada em outras técnicas industriais, como na produção de transdérmicos. O método de produção pode ser

por extrusão ou por evaporação do solvente, sendo esta última, a tecnologia mais usada e citada na literatura. Pelo método de extrusão, solventes são completamente eliminados, no entanto a alta temperatura utilizada nesse processo, durante a etapa de fusão da mistura, pode ser um fator limitante ao emprego de fármacos termolábeis, o que faz com que o método com emprego de solvente seja preferível. Independentemente do método a ser usado, as propriedades físico-químicas do fármaco empregado, como polimorfismo, sensibilidade ao calor, sensibilidade ao cisalhamento e outras propriedades críticas do processo, devem ser analisadas criteriosamente. Um cuidado extremo também deve ser feito no controle da umidade da área de produção dos filmes, já que esta exerce papel fundamental na plasticidade dos mesmos. Para produção em pequena escala, pesquisadores fazem o uso de tiras expressas com aplicadores. Placas de vidro ou de teflon são utilizadas como base inerte para a produção dos filmes. Uma opção é o uso de rolos para se obter a espessura desejada do filme. A maioria dos desafios está no aumento de escala, ou seja, produzir em escala comercial o que até então era produzido na bancada. Alta precisão de dosagem está diretamente ligada à alta precisão de corte, por isso, muitas vezes, durante os ensaios de otimização em pequena escala, a tira é cortada e pesada, em um esforço para estimar a dose precisa de uma tira (GREB, 2010).

Muitas vezes, as tiras são enroladas e mantidas por determinados tempo antes do corte. No entanto, isso deve ser evitado, pois as propriedades da tira podem se modificar durante esse período. O ideal está em realizar as etapas de corte e acondicionamento logo após o preparo dos filmes. As embalagens também se constituem em um foco especial, já que devem ser robustas o suficiente para proteger a tira da umidade e, também, acarretar sustentabilidade mecânica a ela. Um bom exemplo são as chapas de alumínio. Em seguida, ocorre o processo de selagem. Uma unidade de vedação pode ser empregada para se ter certeza da obtenção de um sistema totalmente hermético. A figura 3 ilustra um filme oral sendo retirado de sua embalagem vedada. A etapa final envolve o controle de qualidade, para, os filmes serem embalados na embalagem secundária (GREB, 2010; G.HEBRE-SELLASSIE; MARTIN, 2007).



Figura 3 - Forma de embalagem dos filmes orais. Fonte: Onsolis/GUIDE FDA (2010)

3.3.1 Extrusão

Como a maioria dos equipamentos de extrusão usados na indústria farmacêutica, o maquinário empregado no processamento de lâminas e filmes é quase todo derivado de unidades designadas para o processamento de plásticos. (BREITENBACH, 2002; G.HEBRE-SELLASSIE; MARTIN, 2007). Grande parte dos sistemas de extrusão é geralmente pensada como tendo uma linha de separação imaginária, em todo o sistema extrusor, no qual o extrusado emergirá até morrer. A primeira metade do sistema - a porção com o extrusor - é considerada o “up stream” ou seção do derretimento; a segunda é o “downstream” ou seção de retirada. No *design* ou seleção de um sistema, é melhor começar do produto final e trabalhar para trás, ou seja, as propriedades físicas desejadas para o produto final ditarão sua configuração (G.HEBRE-SELLASSIE; MARTIN, 2007).

A extrusão é um processo contínuo no qual o polímero é aquecido e fundido até um estado viscoso, sendo depois forçado sobre pressão através de um molde, resultando na configuração da forma desejada. Na sequência a parte prensada é, então, resfriada até um estado sólido, sendo isso feito por água borrifada, imersão na água ou pelo uso de rolos resfriados. Alguns parâmetros importantes, e que devem ser considerados, são que a proporção de extrusão é tipicamente expressa em kg por hora e que, com relação à espessura, produtos menores que 0,005 polegadas são geralmente requeridos para filmes, enquanto aqueles de espessura maior que essa são considerados lâminas. (G.HEBRE-SELLASSIE; MARTIN, 2007; VONDRAK; BARNHART, 2008).

Tal técnica de extrusão, em que o polímero é submetido à etapa de aquecimento até fusão, representa uma nova técnica para a preparação de formas

farmacêuticas. Entre suas maiores vantagens estão: a possibilidade de unir diferentes etapas de produção e um processo contínuo; e o fato de tratar-se de uma técnica em que solventes não são empregados durante a etapa de processamento do polímero, podendo ser considerada como um caminho econômico para produção de sistemas de liberação de fármacos. A figura 4 abaixo ilustra uma representação esquemática de um típico equipamento de extrusão (CHUANBIN; MCGINITY; JAMES, 2003)

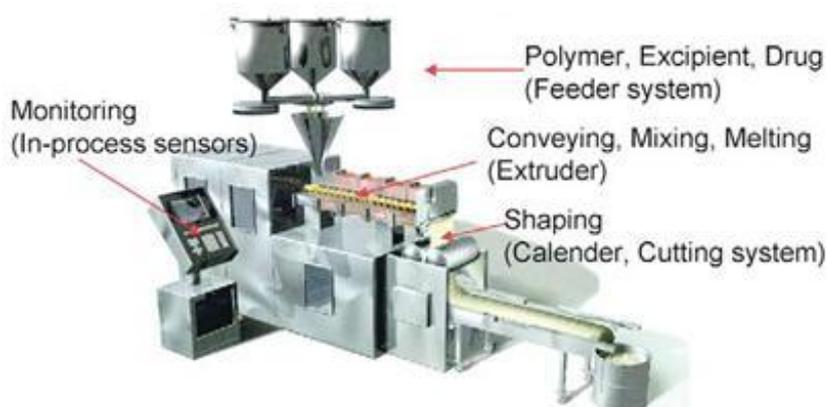


Figura 4 – Extrusora. Fonte: Adaptado de BREITENBACH, 2002

Além de conferir uma nova forma ao filme moldado, esse processo de fabricação também pode orientar as cadeias moleculares em dada direção através do estiramento, o que acaba por afetar as propriedades físicas, como transparência e resistência do filme, tudo dependendo da orientação das cadeias ao longo do processo (BREITENBACH, 2002)

Em um sistema de extrusão, o material em geral é adicionado na forma de grânulos, pelletes ou pós previamente secados, e posteriormente aquecidos mediante fricção e calor. É nesse contexto que se enquadra o fato de a rosca ser o “coração” do equipamento, pois ela transporta, funde e amolece, homogeneiza e plastifica o polímero, ou seja, ela encontra-se diretamente relacionada à produção de uma lâmina de qualidade. O designer de uma rosca está relacionado a fatores como reologia do material fundido, capacidade de produção e temperatura de fusão, sendo que, do ponto de vista da engenharia, para cada tipo de polímero requer desenhos diferentes. Assim, a rosca deve ser projetada de tal maneira que sua geometria promova máxima eficiência, vazão constante, plastificação e homogeneização adequada sem danos ao polímero e, por fim, durabilidade (BREITENBACH, 2002; GILES, MOUNT, WAGNER, 2005).

A rosca encontra-se disposta dentro de um cilindro que permanece estacionário enquanto ela realiza seu movimento. É devido a esse movimento, e conseqüentemente cisalhamento sobre o material, que a rosca gera cerca de 80% da energia térmica e mecânica necessária para transformar os polímeros. Outra parte da energia pode ser obtida por aquecimento externo. Considerando o cilindro que aloja a rosca, pode-se defini-lo como dividido em três zonas: de alimentação, de dosificação e de plastificação (BREITENBACH, 2002). Esta última pode ser definida como aquela na qual coexiste polímero sólido e fundido. Há dois mecanismos pelos quais pode ocorrer a fusão: o primeiro, e mais predominante, é o que consiste na transmissão de calor do cilindro até as partículas do polímero; o segundo, na transformação de energia mecânica em calor mediante a deformação do polímero sólido (INCROPERA, 1998). A figura 5 ilustra a representação esquemática de uma rosca.

Ao final do cilindro encontra-se a matriz que receberá o material polimérico fundido e que tem sua complexidade devido à função de ser a responsável pelo controle da espessura e versatilidade do filme. Sua principal função é controlar a forma do produto e enviá-lo aos rolos de resfriamento, os quais serão os responsáveis por resfriar a temperatura dos filmes à temperatura ambiente, corrigirem variações menores de espessura, além de serem decisivos no acabamento superficial, já que proporcionam brilho à lamina. Por isso, pode-se falar de a qualidade da lâmina estar diretamente relacionada à qualidade da superfície dos rolos, que devem ser perfeitamente arredondados e trabalhar em igual velocidade. A capacidade de resfriamento funcionará em virtude da demanda do processo de extrusão (G. HEBRE-SELLASSIE; MARTIN, 2007).

Variações que podem ser observadas na montagem de uma extrusora estão na distância entre a borda do filete da rosca e a parede do cilindro, a qual pode interferir na viscosidade do material, e na relação entre o comprimento e o diâmetro da rosca (L/D), fator que interfere diretamente na capacidade operacional, ou seja, se maior essa relação, maior é o tempo de residência, maior o cisalhamento, maior a mistura e maior gasto energético. Além disso, a razão da compressão (RC) afeta diretamente o grau de cisalhamento ao qual o polímero é submetido. A RC é definida pela razão entre a altura do filete no início da alimentação e a altura no ponto final. Ela afeta, também, a formação de ilhas de sólidos e interfere no aprisionamento do ar que, em altas temperaturas, torna-se um eficiente agente

catalítico de degradação. Quando esta razão torna-se grande, há uma contribuição na força da massa polimérica contra as paredes das ferramentas, na compactação do material, no aumento da transferência de calor, no cisalhamento e na saída do material pela matriz (GILES, MOUNT, WAGNER, 2005).

As temperaturas do cilindro, da rosca e da matriz também podem ser otimizadas, sendo que, quando muito elevadas, diminuem demais a viscosidade do polímero, levando ao colapso geométrico da massa que sai pela matriz, e impedem a conformação do perfil desejado, além de gerar a degradação do polímero em alguns casos. Em temperaturas muito baixas, além do difícil manuseio, a mistura não é adequada, gerando uma massa heterogênea e sem qualidade (GILES, MOUNT, WAGNER, 2005).

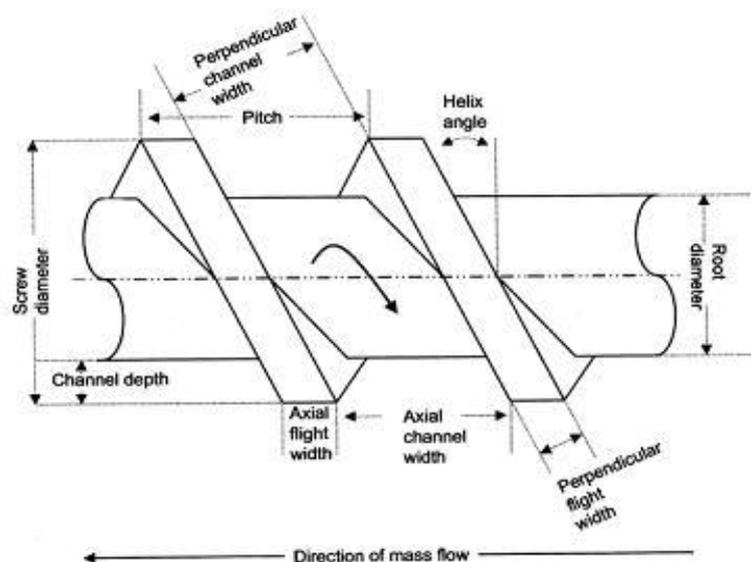


Figura 5 - Representação de uma rosca. Fonte: Adaptado de BREITENBACH, 2002

Em trabalho desenvolvido por Cilurzo (2008), filmes de maltodextrina foram preparados pelo método de extrusão, sendo usada uma extrusora de rosca simples (Tecnova Extruder), com um sistema de aquecimento em quatro zonas. A maltodextrina foi preparada em grânulos e, para isso, utilizou-se celulose microcristalina e glicerina. Os grânulos foram estocados à temperatura ambiente por 12 h e, então, com auxílio de uma peneira de 250 μm , foram padronizados granulometricamente para o processo de extrusão, removido o excesso de pó e padronizado o tamanho de partícula. A rotação da rosca foi em torno de 15 rpm, e o tempo de processamento dos grânulos, em torno de 3 a 4 minutos. As temperaturas utilizadas no processamento da zona 1 a zona 4, foram 80°C, 115°C, 100°C e 65°C.

Esta última foi a de saída do extrusado, que foi, então, pressionado sobre um cilindro a fim de se obter um filme de 200 µm.

3.3.2 Evaporação do solvente

Este método consiste na preparação de uma dispersão aquosa para dissolução do polímero e posterior evaporação do solvente. Tanto a reologia da preparação como a formação de ar durante os processos de mistura devem ser estudadas, pois podem levar a produção de tiras desiguais. O processo de secagem é outra etapa importante na preparação dos filmes por esse método, sendo preciso um controle sobre as temperaturas e o tempo de secagem. A seleção adequada de secadores em escala laboratorial pode vir a facilitar o posterior emprego destes, em uma escala maior (GREB, 2010). Os suportes usados na preparação dos filmes podem ser moldes de silicone, plexiglass ou Teflon. O material usado deve permitir a fácil retirada do filme após o processo de secagem. Formas com divisões para preparação individual de filmes com área definida proporcionam a obtenção de produtos com maior uniformidade de espessura e conseqüentemente maior uniformidade de dose do fármaco (GREB, 2010; DIXIT; PUTHLI, 2009). A desaeração das dispersões poliméricas pode ser realizada por processos como: agitação sob vácuo (FABRA; TALENS; CHIRALT, 2008; OSÉS et al., 2008), insuflação de gás inerte e banho de ultrassom (WANG et al., 2007).

A figura 6 ilustra um típico sistema usado na produção de filmes, com uso de solventes; na tabela 2 são apresentadas diferentes variáveis usadas na obtenção de filmes preparados pelo método de evaporação do solvente.

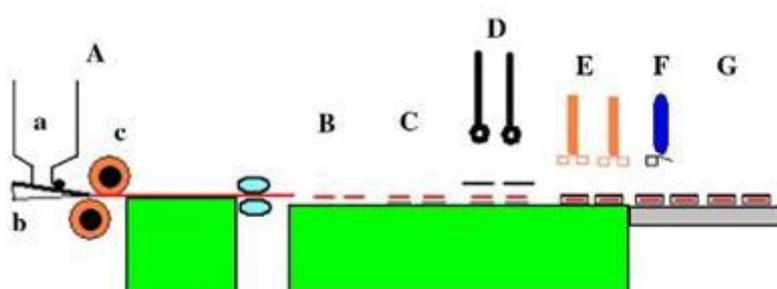


Figura 6 - Representação esquemática de uma unidade formadora de filmes orais de rápida desintegração. Adaptado de DIXIT, 2009.

Tabela 2 - Variáveis usadas na produção de filmes por evaporação do solvente

Polímero/ fármaco	Tecnologia	Processo de Secagem	Ref.
Maltodextrina/ Piroxicam	Concentrações do polímero: 78, 80, 82 e 84%. Plastificante: 16-22%; Solvente: água e agitação a temp. 80°C com agitador magnético; Desaeração: repouso por 24 h	Estufa de circulação de ar de 1200 rpm Temp. ≤ 100 °C/3'	Cilurzo et al., 2008
Caseinato de sódio, goma carragenana e alginate/ sem fármaco	Diferentes proporções caseinato de sódio:polímeros Plastificante: glicerina 0,17 a 0,23%; Solvente: água destilada, mistura em ultra homogeneizador de 3 a 10', temp. ≤ 85°C Desaeração: sob vácuo	Temp. de 20 °C Umidade de 45% Por aprox. 24h	Fabra; Talens; Chiralt, 2008
Pullulano, carboximetilcelulose e alginate/ sem fármaco	Concentração dos polímeros: 6 g/200 mL Plastificante: glicerina 1,5 g/200 mL; Solvente: água destilada, agitação e temp. não especificados; Desaeração: sob vácuo	Temp. de 60 °C/20 h	Tong; Xiao; Lim, 2008.
Proteína isolada do soro do leite, sorbitol, goma mesquita/ sem fármaco	Conc de polímero: 10% (diferentes proporções proteína:goma); Plastificante: goma mesquita para aumento na flexibilidade; Solvente: água destilada e agitação a temp. 90°C/30'(proteína) e temp. 80°C/15'(goma); Desaeração: bomba de vácuo	Temp. e umidade ambiente/aprox. 18h	Osés et al., 2008
PEG e quitosana/ Ciprofloxacino	Conc. polímeros: 2% (diluições obtendo diferentes proporções); Plastificante: sem plastificante Solvente: água destilada (PEG), ác. acético (quitosana) e dissolução em alta temperatura (não especificada) ; Desaeração: banho de ultrassom	Temp. de 37°C/ 48 h	Wang et al., 2007
Fibra da seda, PEG e HPMC/ sem fármaco	Conc. polímero: 5% (HPMC), 6% (fibra da seda) em dif. proporções; filmes mono e bicamadas Plastificante: fibra de seda usada para aumento na flexibilidade; Solvente: água destilada, agitação e temp. não especificada; Desaeração: repouso por 12 h	Temp. ambiente/24h	Kundu; Patra; Kundu, 2008

3.4 Qualidade dos filmes

Os filmes são submetidos a testes de avaliação macroscópica na qual se observam características como espessura, maleabilidade, presença de bolhas e uniformidade de cor. Outros testes são realizados para analisar a absorção de água e as propriedades mecânicas, como força tênsil e resistência ao alongamento. A solubilidade, o tempo de desintegração dos filmes e a uniformidade de dose dos filmes devem ser avaliados (GIL, 2007; OSÉS et al., 2008). Estudos de estabilidade podem ser feitos com a finalidade de avaliar a qualidade destes frente às condições ambientais e acelerado, incluindo ensaios de análise de fármacos. É importante ressaltar que, por se tratar de uma forma farmacêutica nova, os testes precisam em sua maioria ser adaptados, para que seja possível realizar uma avaliação mais detalhada e de qualidade.

Estando diretamente relacionada ao tempo de desintegração do filme, a espessura da tira concentra-se entre um dos parâmetros que devem ser medidos para avaliação da qualidade. Além disso, com a adição de fármacos, é preciso obter-se uma precisão de dose e, para isso, determinar a uniformidade de conteúdo é de suma importância. Para essa análise, utiliza-se um micrômetro e a medida da espessura deve ser verificada em diferentes pontos estratégicos (FREY, 2008).

Para avaliação das etapas de secagem do filme, o podem ser consideradas análises como as realizadas para avaliação de filmes de pintura. Tal teste pode ser importante em trabalhos em que se busque uma otimização de tempos e velocidades de secagem (CHAKRABORTY et al., 2009).

As análises mecânicas dos filmes incluem resistência a tração, porcentagem de alongação e módulo de elasticidade ou de Young. Em geral, existem normas para execução desses testes nas quais se encontram informações, como cargas a serem usadas, dimensões dos corpos de prova, garras para fixação das tiras, número de análises e outros parâmetros a serem considerados durante a execução dos testes. Pode-se dizer que tais análises exibem uma relação direta e que o uso de plastificantes afeta diretamente os resultados, já que aumentando-se a concentração destes, em geral, consegue-se um bom percentual de alongação. Filmes duros e quebradiços apresentam uma taxa de alongamento pequena, além de elevada resistência à tração e elevado módulo de Young. A resistência que o filme apresenta ao dobramento sem romper-se e sua capacidade de aderência são

outros dois testes que podem ser procedidos durante um controle de qualidade do produto (MASHRU; SUTARIYA; PARIKH, 2005).

Não há testes de desintegração e dissolução oficialmente descritos para uso em filmes de rápida desintegração. Por isso outras referências, como as de uso em comprimidos de rápida desintegração, podem ser usadas para execução desses controles. Os ensaios podem ser seguidos conforme métodos de análises citados na literatura ou em farmacopéias, tendo-se em conta que o tempo padrão de desintegração para os filmes de rápida desintegração é de até 30 s. Em alguns casos, a característica de baixa densidade ou rápida desintegração que essas formas farmacêuticas apresentam pode resultar em desintegração instantânea ou flutuamento das mesmas sobre o líquido de dissolução, dificultando essa análise. Para avaliação da uniformidade de conteúdo, pode-se ter como referência qualquer ensaio padrão farmacopéico, determinando o conteúdo de ativo em cada tira (HIRANO, 2009; MACHRU; SUTARIYA; PARIKH, 2005).

Para avaliação organoléptica, várias técnicas vêm sendo desenvolvidas e aperfeiçoadas a fim de se obter avaliações significativas e discriminatórias. Esses cuidados são necessários, já que um medicamento que atua desintegrando-se rapidamente na boca precisa de um rigoroso controle de suas propriedades de sabor. As avaliações podem ser através do uso de voluntários humanos, sensores ou até pelo uso de línguas eletrônicas (CHAKRABORTY et al., 2009).

3.5 Legislação

O lançamento de filmes no mercado farmacêutico, como forma de administração de fármacos, está sujeito à comprovação de bioequivalência com formas orais já existentes para administração do mesmo fármaco, ou seja, consiste em uma nova forma de administração do fármaco. Em suma, seria preciso somente um estudo comparativo no qual estudos clínicos não são realizados, e o produto é submetido apenas a testes de dissolução in vitro e equivalência farmacêutica. No entanto, se o perfil for diferente, aí, então, os filmes são enquadrados como nova forma de dosagem e, para isso, devem seguir um guia de aprovação específico, na qual estudos de toxicidade pré-clínicos não são exigidos, caso a molécula de uso seja reconhecida, porém os ensaios clínicos são ainda recomendados. Segurança, tolerabilidade e eficácia também devem ser demonstradas. Segundo normas da

Agência Nacional de Vigilância Sanitária, tratando-se de produto novo, se faz necessário que sejam oferecidas amplas informações sobre sua composição e uso, para avaliação de sua natureza e determinação do grau de segurança e eficácia necessários.

Uma descrição da posologia, se simples ou múltipla, e um protocolo de desenvolvimento capaz de identificar efeitos adversos devem ser apresentados. Tanto um acompanhamento por período suficiente após o tratamento é preciso, quanto uma descrição das interações também se faz necessário demonstrar. Em geral, o foco das agências reguladoras está relacionado a parâmetros organolépticos, principalmente se o produto é destinado ao uso em crianças. Testes, como os de irritação da mucosa oral, podem ser realizados em animais, como hamsteres, antes de serem feitos em humanos, predizendo a irritação. O objetivo principal está em demonstrar a superioridade dessa nova forma de administração de fármacos frente às já existentes no mercado há mais tempo, já que estas podem apresentar um perfil farmacocinético consideravelmente diferente. Levando-se em conta as diferentes características de desintegração e consequente dissolução do fármaco, a biodisponibilidade pode ser diferente da esperada para o mesmo fármaco em formas farmacêuticas convencionais. Alterações em aspectos, como metabolismo de primeira passagem, metabólitos hepatotóxicos, absorção bucal, são pontos que podem acarretar sinais clínicos diferentes que precisam ser analisados, assim como os demais parâmetros de segurança relacionados a essa nova forma de administração de fármacos (ANVISA, 2010; DIXIT; PUTHLI, 2009; FDA, 2010).

3.6 Mercado atual

As empresas farmacêuticas que buscam novas formas farmacêuticas para seus produtos existentes possuem uma opção de formato que vale a pena ser considerado. A forma de dosagem, a portabilidade e a facilidade de uso são recursos levados em conta pelos pacientes na escolha de filmes como forma de administração de fármacos. Basicamente, os filmes apresentam-se como uma evolução natural dos comprimidos de rápida desintegração (VONDRAK; BARNHART, 2008).

Um fato interessante é que, quando os comprimidos de dissolução bucal foram lançados, o processo de adaptação foi relativamente lento, já que foi necessário que os pacientes fossem bem instruídos com relação à baixa friabilidade dessas formas farmacêuticas ao retirá-los dos blisteres, a não administração com água, ou a não deglutição direta desses comprimidos. No entanto, o início da incorporação de ativos em filmes foi mais fácil, já que estes possuem resistência excelente e aderem-se muito facilmente à língua, desintegrando-se instantaneamente e não possibilitando ao paciente a opção de engolir o filme (BOGUE; HARIHARAN, 2009).

Foi a Pfizer, em 2001, que introduziu essa tecnologia de mercado, com o lançamento das tiras de higiene oral. Foram, então, seguidos por uma gama de suplementos vitamínicos na forma de filmes, todos não regulamentados, já que praticamente toda a companhia com experiência em evaporação do solvente de um polímero entrou no negócio da produção e comercialização de nutracêuticos (MEATHREL; MORITZ, 2007; BOGUE; HARIHARAN, 2009). Cinco anos após os filmes de refrescância estarem no mercado que os filmes com fármacos regulamentados iniciaram sua comercialização. Um bom exemplo desse início é visto na empresa Novartis, que relançou seus produtos Triaminic e Theraflu em filmes farmacêuticos. A lista de vários desses produtos encontra-se na Tabela 3 abaixo:

Tabela 3- Filme comercializados

Empresa	Nome comercial	Fármaco	Dosagem
Del	Orajel	Mentol/pectina	2mg /30 mg
InnoZen	Suppress	Mentol	2,5 mg
Innozen	Chloraseptic®	Benzocaína	2mg/3mg
Hughes Medical	-	Metilcobalamina	1 mg
Hughes Medical	-	Ácido fólico	1mg/5mg
Hughes Medical	-	Dextrometorfano	2.5mg/5.5mg/15 mg
Hughes Medical	-	Difenidramina Hcl	2.5 mg–5 mg
Hughes Medical	-	Loratadina	10mg/20mg
Hughes Medical	-	Cafeína	2.5 mg
Novartis	Gás-X	Simeticone	62,5 mg
Novartis	Theraflu	Fenilefrina e Dextrometorfano	10mg /20mg
Novartis	Theraflu	Fenilefrina e Difenidramina	10mg /25mg
Novartis	Theraflu	Dextrometorfano	15mg
Novartis	Theraflu	Difenidramina	25 mg
Novartis	Triaminic	Fenilefrina	2,5 mg
Novartis	Triaminic	Fenilefrina e Dextrometorfano	2,5mg /5 mg
Novartis	Triaminic	Fenilefrina e Difenidramina	5mg /12,5 mg
Novartis	Triaminic	Dextrometorfano	7,5 mg
Pfizer	Benadryl	Difenidramina	12,5 mg/25 mg
Pfizer	Sudafed	Fenilefrina	10 mg
Prestige	Cloraseptic	Benzocaína e Mentol	3mg /3 mg
CB Fleet, Inc	Pedia-Lax	Senosídeos	8,6 mg
LeinerHealth care	Store Brand Cough	Dextrometorfano HBr	7,5 mg/15 mg
Labtec	Ondansetron Rapidfilm®	Ondansetron	4 mg/ 8 mg.
Labtec	Donezepil Rapidfilm®	Cloridrato de Donepezil	5 mg /10 mg.
BioDelivery	Onsolis™	Fentanil	200 a 1200 mcg

Especialistas no assunto afirmam que apenas uma pequena quantidade de companhias tem a qualificação técnica e a capacidade de infraestrutura para produzir filmes medicamentosos apresentando requisitos de qualidade estética e físico- química adequados. Além disso, poucas empresas têm sido capazes de produzir filmes contendo medicamentos amargos, já que a tecnologia para uma correção organoléptica desses filmes torna-se altamente complexa (BOGUE; HARIHARAN, 2009).

Segundo Frey (2008), um scale up não deve ser mais desafiador para a produção dos filmes orais. Ano que os fabricantes estão procurando maneiras de tornar esses processos mais sofisticados, só que ainda é preciso uma pesquisa sobre a rentabilidade e a não alteração de resultados terapêuticos, antes de abandonar definitivamente os métodos tradicionais de fabricação os quais, por enquanto, continuam sendo os únicos usados pelas empresas farmacêuticas na produção de quantidades comerciais de filmes de rápida dissolução.

Fator limitante, no que tange ao escalonamento de produção estaria na desvantagem de que altas doses não poderem ser incorporadas nas tiras, o que dificultaria o lançamento de medicamentos como analgésicos de uso infantil que, em geral, são fármacos que apresentam uma alta dose. No entanto, empresas, como a Novartis, já estão trabalhando com a incorporação de doses de até 60 mg para aplicação de agentes antifiséticos, o que corresponderia a 50 % do peso total do filme.

A BioFilm, mantém seu foco na produção de filmes farmacêuticos, oferecendo às empresas a oportunidade de adaptar seus produtos já existentes no mercado, como sprays orais, líquidos ou comprimidos, a uma nova forma de administração. Eles trabalham desde a investigação inicial para o desenvolvimento, fabricação, embalagem até a entrega final, garantindo o lançamento de produtos de forma rápida e econômica, sempre mantendo o sigilo de propriedades intelectuais. Filmes para suplementação vitamínica, antioxidantes, supressores de apetite são aplicações da tecnologia dessa empresa. Além disso, recentemente, eles vêm introduzido no mercado europeu o desenvolvimento de cosméticos e produtos de higiene na forma de filmes, tecnologia que envolve shampoos, cremes dentais, condicionadores, géis de cabelo, além de outros itens de cuidado pessoal.

A Hughes Medical Corporation mantém-se no mercado pela produção de seus filmes, tanto para aplicação farmacêutica como de suplementação. Alguns

exemplos são filmes de metilcobalamina, cloridrato de difenidramina, dextrometorfano, ácido fólico, loratidina e cafeína. Já a MonoSol Rx dedica-se ao desenvolvimento e comercialização de produtos utilizando sua própria tecnologia; tendo a PharmFilm® desenvolvido uma correção organoléptica mais eficiente, com tamanho e formas equivalentes a de um selo postal, e a opção de dissolução rápida ou lenta dependendo do fármaco. Seus programas de desenvolvimento estão voltados a fármacos aprovados com patentes vencidas ou prestes a expirar. Atualmente, a companhia comercializa em torno de nove filmes farmacêuticos em países como EUA e Canadá; dentre os ativos, podem-se citar o oxalato de escitalopram, cloridrato de donezepil, tartarato de zolpidem e cloridrato de ondansetron, este último aprovado como sendo bioequivalente ao inovador ODT Zofran®.

Para a prevenção do ronco, foi desenvolvido e registrado o Snoreeze®, identificado pela empresa como uma boa alternativa aos sprays orais para tratamento do ronco. Os filmes oferecem uma proteção de até oito horas e atuam reduzindo a vibração dos tecidos moles, já que seus ativos acarretam uma hidratação e tonificação dos tecidos da garganta. Sua composição inclui óleo de menta, vitamina E, hialuronato de sódio e goma guar.

A Meldex, através de sua subsidiária BioPharm Dexo farmacêutica, iniciou uma série de desenvolvimentos de novos produtos. Suas tecnologias incluem os filmes comestíveis Soluleaves™, a WaferTab™, e o XGel filme™. Esta última é a base das propriedades intelectuais da empresa a qual utiliza essa tecnologia na produção de todos os seus filmes: SOLULEAVES™ FOAMBURST™, WAFERTAB™, TABWRAP™, SWOLLO™, NROBE™, septo™. O fármaco é integrado ao corpo de um fluido, o XGel filme, podendo ser usado para formas farmacêuticas instáveis.

A Labtec rapidamente se tornou uma das principais empresas de desenvolvimento de medicamentos transdérmicos e recentemente passou a atingir estatuto semelhante com filmes de desintegração oral. Esse laboratório, fundado pelo Dr. Josef Cordes, um antigo membro do conselho de gestão da Schwarz Pharma AG, trabalha na produção de uma linha de genéricos, como Ondansetron, Donepezil, Olanzapina, Zolmitriptano, todos em cima de sua tecnologia Rx Rapidfilm®. Outra empresa do mesmo ramo, só que fundada em 1998, a BioEnvelop™ atua no desenvolvimento e fabricação de novas tecnologias. Eles diferenciam-se com a

sua marca Thinsol TM, baseada em uma carboximetilcelulose modificada e digerida enzimaticamente, o que a torna adequada para a rápida cedência de fármacos de produtos farmacêuticos e nutracêuticos.

A BioEnvelop TM é uma propriedade da companhia farmacêutica Paladin Labs, com sede em Montreal, que possui produtos de aplicabilidade no tratamento do tabagismo, multivitamínicos, suplementos minerais, clareamento dental, além de outros produtos naturais.

As patentes das tecnologias desses produtos são opções boas na busca de exclusividade nas vendas. Segundo previsões do mercado financeiro, com relação aos medicamentos orais em formulações de filme finos, essas patentes estavam avaliadas em US\$ 500 milhões em 2007, chegando a US\$ 2 bilhões em 2010. As vendas, atualmente, ainda são dominadas pelo mercado norte-americano, no entanto acredita-se que, no momento em que mais produtos forem sendo lançados em outros países, ou seja, a indústria farmacêutica se concentrar na substituição de formas farmacêuticas convencionais por filmes para liberação de fármacos, haverá um significativo aumento das vendas, principalmente nos continentes asiático, europeu e latino-americano.

4. METODOLOGIA

4.1 Materiais

4.1.1 Polímeros

Com base em pesquisas prévias e conhecimentos das características intrínsecas de cada material, a maltodextrina e o pululano foram escolhidos como materiais de teste para avaliação do desempenho dos protótipos desenvolvidos para a produção de filmes de rápida desintegração. A maltodextrina comercial utilizada nesta pesquisa foi obtida da Corn Products, na forma de um sólido branco, aglomerado, e com um índice de dextrose igual ou maior a 12. As amostras de pululano para a produção dos filmes foram gentilmente fornecidas pela Hayashibara International.

4.1.2 Adjuvantes

Como adjuvantes para as formulações de teste na produção dos filmes para análise da eficiência de cada protótipo, utilizou-se a glicerina (Farmaquímica), a celulose microcristalina (MC102 /Blanver), o amido de milho (Corn Products Brasil), a gelatina (GELITA®), o sorbitol, (Doce Aroma), a goma xantana (All Chemistry), o propilenoglicol (Purifarma), o polissorbato 80 (Twenn 80/Deg) e o álcool cetílico etoxilado e propoxilado (Procetyl AWS, Alpha química).

4.1.3 Acessórios

Outros materiais para a montagem final dos protótipos foram:

chapas de acrílico cristal de espessura 10 mm;

tubo de acrílico cristal 30 x 3,0 x 2000;

aço tratado zincado;

tubo de Nylon na cor branca (NITALEN/ABREUFER);

chapa de Nylon (Nytanyl/ABREUFER);

tubo mecânico de aço zincado;

chapas de Inox 316 e 304 (160 x 250 mm);

placa em MDF (fibra de média densidade) tratada em tinta;

anéis elásticos (E-20);

placa de fórmica branca (160 x 250 mm);
filtros de ar condicionado;
filmes de celulose (160 x 250 mm);
discos de engrenagem em PVC (cloreto de polivinila);
fios de Nylon;
diodo 1N 4007;
transformador (2x 9V);
chave liga-desliga (3 posições);
fio estéreo;
motor monofásico 0,5 CV.

Os materiais foram, em grande parte, adquiridos de antigos projetos já encerrados, a fim de diminuir custos de fabricação. Todas as peças, confeccionadas em aço, foram tratadas, restauradas e mantidas em condições adequadas ao uso, além de terem sido lixadas em presença de água e armazenadas por doze horas em local seco; após foi aplicado esmalte incolor a fim de torná-las mais resistentes.

4.1.4 Aparelhos e Equipamentos

São os seguintes os aparelhos e equipamentos utilizados:

estufa para secagem com circulação e renovação de ar MA 035, modelo Marconi;
balança analítica, modelo Shimadzu;
balança semi analítica, modelo Shimadzu;
paquímetro digital, modelo Digimess (0,001);
calorímetro de exploração diferencial DSC-60 (Differential scanning calorimetry), modelo Shimadzu;
sistema de laminação manual em rolos de inox, modelo ARKE;
micrômetro manual, 0-25 mm (0,01mm), modelo Mitutoyo;
micrômetro digital, 0-25mm (0,001mm), modelo Mitutoyo;
torno CNC (comando numérico computadorizado), modelo YCM;
torno universal, modelo horizontal S20, modelo ROMI;
secadores 1200 watts e 1600 watts, modelo Cadence;
multímetro modelo ET-2600, modelo Minipa;

manômetro de coluna de água, modelo Dwyer;
tubo de pitot para captação do fluxo de ar tipo L 6 x 300 ITTPL300, modelo Instrutem;
termohigrômetro digital, modelo Logen Scientific;
fonte de corrente alternada contínua para laboratório de DC/AC;
lâmpada de infravermelho 250 W, modelo Ecolux;
guilhotina de mesa, facas, régua com escala em mm, tamanho 460 mm, modelo Gouwei.

4.2 Métodos

A parte experimental deste trabalho envolve a produção de uma mini extrusora e de um sistema de laminação acoplado à módulo de secagem para produção de filmes de rápida desintegração em larga escala. Durante as provas realizadas, em grande parte delas foram utilizados materiais e rotas alternativas de desenvolvimento, fazendo-se uso da rota de artifícios técnicos, conforme as possibilidades de aquisição. Além disso, foi preciso uma integração entre aplicações de mecânica e tecnologia farmacêutica, o que estimulou o enriquecimento de conhecimentos usuais de áreas afins.

A descrição detalhada de toda a montagem e dos principais pontos para o funcionamento adequado dos dois sistemas desenvolvidos será apresentada, uma vez que estes protótipos deverão servir como bases para futuros processos industriais, permanecendo junto à Universidade, de modo a promover o desenvolvimento de trabalhos que promovam continuidade a essa linha de pesquisa.

Na metodologia, serão destacados também os estudos de formulação para avaliação do desempenho dos protótipos.

4.2.1 Extrusora

4.2.1.1 Análises por calorimetria diferencial (DSC)

Análises por DSC do sorbitol e da maltodextrina, isoladamente e em combinação com a celulose microcristalina e com a glicerina em diferentes concentrações, foram realizadas para um conhecimento do comportamento térmico do polímero durante o processamento na extrusora, para uma definição mais precisa das temperaturas a serem aplicadas nas zonas de aquecimento do protótipo fabricado. Para isso, um calorímetro diferencial de exploração, previamente calibrado com um padrão de índio, foi usado. Amostras de 1 a 2 mg foram pesadas em balança de precisão ($\pm 0,05$ mg), colocadas em cadinhos de alumínio e seladas. A velocidade de aquecimento durante a análise foi de 10 °C/min, sendo a temperatura máxima estabelecida em 300 °C. As análises foram conduzidas em triplicata. A tabela 4 apresenta detalhadamente a composição de cada amostra analisada.

Tabela 4 - Concentração percentual das formulações de cada amostra analisada

Adjuvantes	Amostras				
	1	2	3	4	5
Sorbitol	100%	-	-	-	-
Maltodextrina	-	100 %	66%	90%	70%
Glicerina	-	-	22%	10%	30%
Celulose Microcristalina	-	-	12%	-	-

4.2.1.2 Desenhos técnicos

O tamanho básico do equipamento de extrusão baseou-se em uma proporção direta da medida da lâmina e da produção total desejada. Para isso, técnicas de modelagem foram usadas de modo a permitir uma melhor interpretação do projeto, avaliando o equilíbrio estético e as perspectivas dos desenhos. Nessa etapa, foram definidas a forma e as características do produto, criando-se modelos com dimensões variacionais e, assim, possibilitando uma análise mesmo antes da peça estar finalizada. A projeção foi inicialmente baseada no conjunto de todos os

instrumentos, tendo-se a idéia inicial da montagem do sistema de produção das laminas pelo método de extrusão. Posteriormente, as peças foram elaboradas individualmente, de modo que cada uma pudesse ser acessada para realizar as alterações requeridas e, deste modo, facilitar a programação do produto em máquinas de usinagem. Os desenhos foram todos executados em software CAD SolidWorks (Dassault Systems S.A, versão 2009) e encontram-se no anexo 2 desse trabalho. Para um melhor entendimento da sequência de montagem do protótipo, parte dos desenhos será apresentada na seção Resultados e discussões.

4.2.1.2.1 Desenho do barril

O barril ou cilindro para disposição da rosca consistiu em um tubo de acrílico na cor cristal, de modo a facilitar a visualização de todo o processo de plastificação do material. Processos de usinagem em torno universal horizontal foram realizados no tubo para as possíveis conexões do mesmo nas engrenagens iniciais, no encaixe do alimentador e na finalização junto à matriz. A área total do tubo foi escolhida em função da adaptação do mesmo à rosca do sistema e às etapas de alimentação e plastificação. As dimensões foram fixadas em 3 mm de espessura, 28 mm de diâmetro interno, 31 mm diâmetro externo e 490 mm de largura.

4.2.1.2.2 Desenho da rosca

Com o barril desenvolvido, e a partir do diâmetro interno deste, iniciou-se a montagem da rosca, confeccionada em Nylon branco e usinada em torno universal horizontal, com auxílio de garradeiras. Os parâmetros de *design* da rosca basearam-se inicialmente em algumas limitações de processos de usinagem, tipo de material a ser processado e na capacidade produtiva, a qual foi definida em termos da relação entre o comprimento total da rosca e o diâmetro interno do barril. A rosca foi modelada em alma cônica; o passo e o diâmetro externo da rosca foram mantidos constantes em toda extensão; a profundidade do canal foi variada a fim de aumentar o processo de homogeneização do material. Durante todo o processo de usinagem, as profundidades do canal foram monitoradas com auxílio de um paquímetro digital. O princípio de configuração da rosca foi ainda estabelecido pelo uso de equações experimentais (GILES; MOUNT; WAGNER, 2005):

Passo (t) = (0,8 a 1,2). d (eq. 4.1)

Comprimento do filete (e) = (0,06 a 0,1). d (eq. 4.2)

Distância radial entre rosca e cilindro = (0,002 a 0,005) . d (eq. 4.3)

Profundidade do canal na zona de alimentação (h) = (0,12 a 0,16). d (eq. 4.4)

onde, d indica o diâmetro da rosca (mm)

Compressão em zona de plastificação = (0,4 a 0,6). RC (eq. 4.5)

onde, RC indica a relação entre a profundidade da zona de alimentação e a profundidade da zona de mistura.

4.2.1.2.3 Desenho da matriz

A matriz da extrusora foi desenvolvida em aço tratado, e o processo da usinagem realizado em torno CNC. O design ficou dependente do material a ser modelado, da espessura desejada, da produtividade e do filme basear-se em mono ou multicamadas. Suas dimensões foram baseadas em um sentido transversal ao fluxo.

Canais de convergência foram desenvolvidos com a função de facilitar o fluxo do material para matriz e lábios, além de uma seção de distribuição antes desses canais, nos quais se estabeleceram paredes paralelas seguidas da região final chamada de lábios. Um canal em sentido transversal e com função de distribuir o material ao longo da matriz foi projetado em formato circular, ficando, assim, compatível com extrusoras de rosca única. As espessuras foram controladas a fim de prover fluxo uniforme ao longo de toda a matriz. Seções mais espessas foram projetadas para uniformização do estado de equilíbrio termodinâmico; por fim, os lábios, que incluem a finalização do projeto da matriz e possuem sua abertura regulada em função da espessura do filme, foram produzidos de forma fixa e sem flexibilidade.

4.2.1.3 Montagem final

Outros elementos conjugados à fabricação das peças já prontas foram projetados e desenvolvidos para estruturação final do sistema. Um funil, em formato de cone, com espessura de 50 mm e inclinação de 25° para melhorar o fluxo do material, foi fabricado. Uma base em acrílico, com espessura suficientemente resistente, foi preparada para disposição de todo o conjunto extrusor; um motor 0,5 CV, com ajuste de tensão sincronizada para com o movimento da extrusora, foi disposto sobre essa base. As demais peças, como encaixes e polias, foram usinadas em materiais como aço e Nylon.

Para o funcionamento do protótipo, um sistema elétrico foi montado simplificada, resultando na conexão dos elementos mecânicos aos de controle. No desenvolvimento dessa etapa, apesar da disponibilidade comercial de aparatos elétricos prontos, priorizou-se o desenvolvimento de circuitos alternativos, reduzindo-se custos e estimulando o desenvolvimento criativo. O projeto desses circuitos considerou especificações técnicas do protótipo e eventuais ensaios práticos realizados. A figura 7 ilustra um esquema da parte elétrica da mini extrusora.

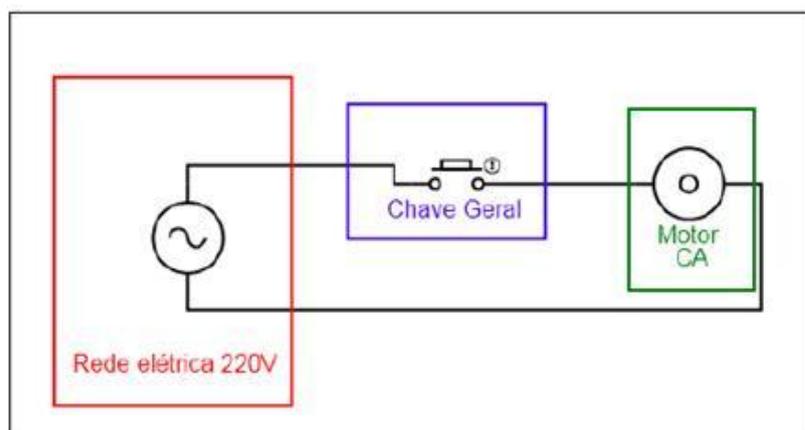


Figura 7 - Demonstração esquemática do circuito montado ao funcionamento da extrusora.

4.2.1.4 Formulação

Para avaliação da produção de filmes pelo processo de extrusão, foram produzidos grânulos de maltodextrina, segundo metodologia descrita por Cilurzo (2008). A tabela 5 indica as concentrações e funções de cada matéria prima usada na tecnologia de fabricação.

Os grânulos foram preparados sem variações em presença de glicerina, sendo usada celulose microcristalina, durante a preparação, com o objetivo de diminuir a aderência dos pós. Após a finalização dessa etapa, os grânulos foram passados através de um tamis de 250 μm para padronização de seu tamanho. A etapa de secagem foi realizada na temperatura ambiente, por um tempo 12 h. A temperatura e a umidade relativa do ar no interior das salas, durante a produção dos grânulos, foram controladas e mantidas constantes em 20 °C e 60%, respectivamente.

Modificações foram realizadas durante a tecnologia de preparação. Foi feito uso de uma estufa de secagem com ar circulante para secar os grânulos, a fim de eliminar, de forma mais eficaz, a umidade superficial e garantir uma temperatura uniforme do material de alimentação no protótipo. O tempo de secagem nesse experimento foi de 5 h a uma temperatura de 50 °C. Para isso, os grânulos foram distribuídos uniformemente em bandejas, e a camada não ultrapassou 2,0 cm a fim de não comprometer a secagem do material.

Foram realizadas alterações no solvente de umedecimento, substituindo o uso de somente glicerina por álcool de cereais/glicerina nas proporções de 30/70 (p/p), além de testes com adjuvantes como sorbitol, amido de milho, e água para a preparação dos grânulos, em concentrações de 50%, 2 %, e 7%, respectivamente, em relação a massa total de maltodextrina.

Tabela 5 - Composição dos grânulos para preparação de filmes por extrusão

Matéria prima	Função na formulação	Concentração de Uso (%)
Maltodextrina	Polímero formador de filme	66
Glicerina	Agente de plastificação	22
Celulose Microcristalina	Agente deslizante	12

4.2.1.5 Extrusão

Foram realizadas simulações de situações reais de funcionamento da extrusora durante a produção de filmes de rápida desintegração. Seu comportamento foi registrado e avaliado em diferentes etapas do processo durante os testes para comprovar a eficácia de todo o sistema em operação. Primeiramente, os grânulos foram aquecidos em uma chapa de aquecimento com auxílio de gral e pistilo. O controle da temperatura da massa, em toda etapa de aquecimento, foi monitorado através de um termômetro, a fim de estipular a temperatura de plastificação dos grânulos, já que a maior parte do calor requerido para fundir os polímeros é proveniente da fricção durante o transporte dos mesmos. Finalizada a plastificação, estes foram submetidos ao processo de extrusão no protótipo desenvolvido. Além disso, a massa polimérica plastificada, e já em consistência compatível com a zona de bombeamento, foi forçada através de uma máquina manual de laminação, simulando o desempenho de uma matriz, de modo que os rolos iam sendo ajustados em altura correspondente à espessura requerida. A laminação foi executada até espessura constante, com verificações em micrometro, digital (0,01mm). Os filmes foram recortados nas dimensões 3x2cm, embalados em filmes plásticos e armazenados em temperatura ambiente até análise posterior.

4.2.2 Protótipo da secadora e laminadores

A criação do segundo protótipo baseou-se em uma adaptação ao método de evaporação do solvente. Melhorias foram desenvolvidas no intuito de se alcançar melhor eficiência no processo de produção dos filmes e eliminar, ao máximo, erros

inerentes ao manipulador. Para isso, automatização foi o ponto chave da montagem de um sistema de laminação e de um aparelho de secagem.

4.2.2.1 Sistema de secagem

O sistema de secagem foi desenvolvido seguindo uma sequência de testes e avaliações da eficiência de possíveis métodos de secagem de uma dispersão polimérica para, depois de definido tal parâmetro, trabalhar-se no desenvolvimento do sistema automatizado e na execução dos testes finais de avaliação da eficácia do protótipo.

O tempo da secagem, durante a avaliação de cada sistema, foi cronometrado sendo considerado como tempo final o momento em que o filme encontrava-se seco ao toque. Durante os estudos, apenas variou-se o método de secagem (lâmpada de infravermelho, ar frio e ar quente), sendo fixados todos os outros parâmetros, como material a ser seco sobre a chapa laminadora e distância desta até o sistema de secagem, a qual foi fixada em 250 mm. Os filmes produzidos foram analisados apenas quanto a suas características macroscópicas e morfológicas, como ausência de bolhas de ar e boa maleabilidade. A figura 8 ilustra esquematicamente uma dispersão polimérica disposta sobre uma placa de laminação a ser submetida aos processos de secagem.



Figura 8 - Representação esquemática de uma dispersão filmógena disposta sobre a placa para eliminação do solvente

4.2.2.1.1 Lâmpada de infravermelho

Neste experimento, uma lâmpada incandescente de 250 W, com emissão de energia eletromagnética na faixa do infravermelho próximo, foi usada para secagem da dispersão polimérica. Um suporte foi adaptado junto a um sistema de secagem fechado, possuindo apenas aberturas laterais, o que permitia o acoplamento da lâmpada. Valores de temperatura e umidade durante toda a secagem foram monitorados, tanto externamente quanto dentro do sistema.

4.2.2.1.2 Ar quente e frio

Para avaliação da influência da temperatura de secagem na evaporação de solvente para formação do filme, foi construído um pré-sistema com possível acoplamento do secador. Para a etapa de secagem, usou-se um mesmo secador reverso com potência de 2300 W. Neste experimento, temperatura e umidade foram monitoradas tanto externamente quanto dentro do pré-sistema montado.

4.2.2.2 Modelo matemático

A figura 9 representa uma descrição detalhada do sistema criado para o desenvolvimento do protótipo, incluindo a descrição dos parâmetros ótimos que foram estipulados e calculados, segundo a relação (INCROPERA, 1988).

$$H_{ot} \approx 5D_b \text{ (eq. 4.6)}$$

$$S_{ot} \approx 1,4H \text{ (eq. 4.7)}$$

onde H_{ot} indica a distância ótima entre o bocal do secador e a placa (m); D_b , o diâmetro do bocal (m); S_{ot} , o passo ótimo entre os jatos (m);

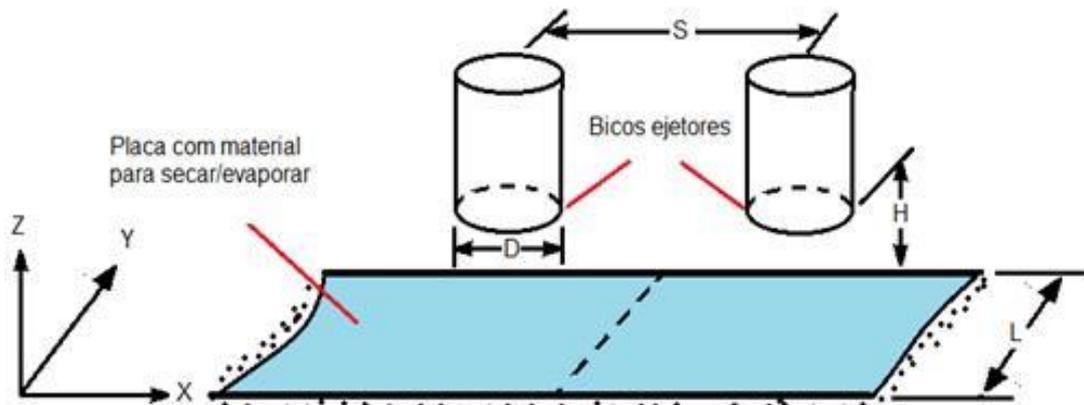


Figura 9 - Representação esquemática das variáveis do sistema

Onde: S = distância entre os bocais dos secadores; D = diâmetro dos bocais; H = distância entre os bocais e a chapa; L = largura da placa com dispersão a ser seca.

Para desenvolvimento do modelo matemático, a variável geométrica da superfície foi fixada como sendo uma placa plana e o sentido do escoamento de secagem foi considerado misto, onde inicialmente consideraram-se os jatos de ar atingindo a placa perpendicularmente e após o impacto, o escoamento desenvolvendo-se paralelamente a placa, conforme ilustra a figura 10.

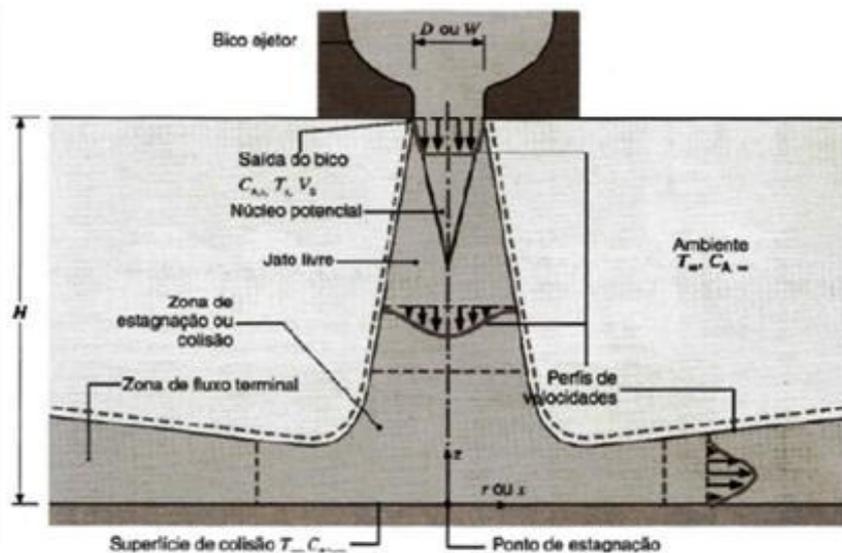


Figura 10 - Ilustração do fluxo de escoamento de ar considerado no sistema de secagem do protótipo.

Com o objetivo de facilitar a análise da eficiência desse protótipo, foi elaborada uma planilha eletrônica do Microsoft Excel que dispõe valores de entrada, fixos ou variáveis, variáveis atmosféricas, variáveis geométricas do equipamento, números adimensionais e dados de saída, correspondentes ao coeficiente convectivo de massa e à taxa de convecção de massa por unidade de área. Dados como temperatura e velocidade do ar, umidade relativa, pressão absoluta, diâmetro do bocal do secador, largura e comprimento da placa de laminação e altura do bocal até a placa foram todos pontos fixados e trabalhados como dados de entrada para a montagem do protótipo. O quadro 2 descreve esquematicamente as variáveis envolvidas no modelo matemático.

Quadro 1 - Descrição das variáveis envolvidas no modelo matemático

Variáveis atmosféricas	Viscosidade cinemática do ar
	Massa específica da mistura ar/vapor de água
	Coeficiente de difusão binária
Variáveis Geométricas	Distância entre bocal e placa
	Diâmetro do bocal
	Distância entre os jatos
	Área relativa do bico ejetor
Numeros adimensionais	Número de Jatos
	Número de Reynolds
	Número de Schmidt
Correlação matemática	Número de Sherwood
	Coeficiente convectivo de massa
	Taxa de convecção de massa

A descrição detalhada do modelo matemático e as respectivas formulações para montagem da planilha encontram-se no Anexo 3 desse trabalho.

4.2.2.3 Velocidade do ar

Para determinar a velocidade do escoamento através do bocal dos secadores, seguiu-se a técnica descrita na norma ANSI/AMCA 210-85, com métodos de testes para avaliação de ventiladores em laboratório. Foram usados, então, para avaliar as velocidades de escoamento de ar dos ventiladores, um manômetro de coluna de água, inclinado com reservatório; um tubo de Pitot para captação do fluxo de ar e mangueiras para conexão entre os dois aparelhos. O teste

foi feito em duas velocidades possíveis de secagem. Após realizar as devidas conexões, o tubo de Pitot foi inserido no duto do secador, e este foi ligado na respectiva velocidade, acarretando as devidas variações na coluna do manômetro, com os valores de temperatura, umidade e pressão medidos.

4.2.2.4 Montagem dos sistemas

A partir dos dados obtidos do modelo matemático do projeto, elaboraram-se os desenhos técnicos definitivos para a construção do equipamento experimental de secagem. Os desenhos foram todos executados em CAD software Solid Works, versão 2009, e o processo de usinagem realizado junto ao Laboratório de Usinagem do curso de Engenharia Industrial Mecânica, da Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões - campus Santo Ângelo.

4.2.2.4.1 Secadora

A estrutura da secadora foi toda montada em acrílico cristal. Aberturas laterais foram feitas para melhor recirculação e não estagnação do ar; frontalmente deixou-se um sistema de portas para colocação da placa de laminação para secagem. Filtros de ar foram adicionados com a finalidade de diminuir possíveis contaminações durante a secagem.

Os bocais dos secadores foram construídos em nylon branco e acoplados de maneira a possibilitar variações na distância entre estes e a placa de secagem em três níveis: alta, média e baixa. Além disso, um sistema elétrico foi montado para alimentação do motor em 9 e 18 volts, obtendo-se proporcionalmente duas velocidades diferentes para secagem em ar frio. A figura 11 ilustra o diagrama de entrada de energia através da rede de tensão de 220 V, um transformador com saída de 9 e 18 V, uma chave geral com função de liga-desliga e de seleção da tensão a ser usada, uma ponte retificadora (ponte de diodo), o LED que indica se a máquina está energizada e os motores que acionam as hélices do ventilador tubo axial.

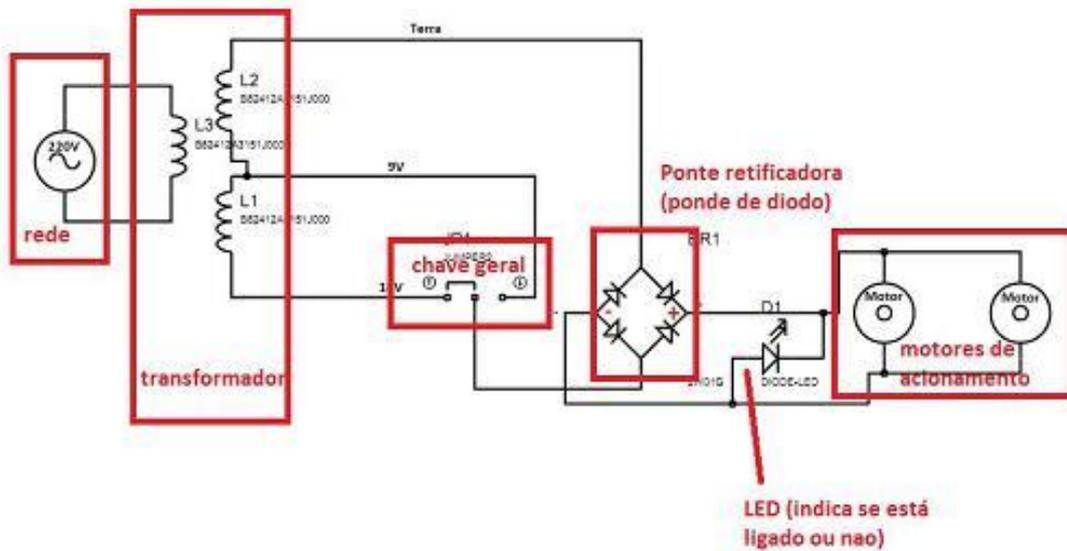


Figura 11 - Representação esquemática do diagrama elétrico do sistema de ventilação.

4.2.2.4 Design dos secadores

4.2.2.4.1 Bocais dos secadores

O diâmetro dos bocais dos secadores do protótipo foi calculado pela equação 4.6, apresentada no item 4.2.2.2 deste trabalho.

4.2.2.4.2 Área relativa do bico ejetor

A área relativa do bico ejetor foi calculada considerando-se jatos circulares, sendo a razão entre a área do bocal e a área da célula de secagem, expressa como:

$$A_r = A_{sr,s} / A_{célula} \quad (\text{eq. 4.8})$$

$$A_{sr,s} = \pi D^2 / 4 \quad (\text{eq. 4.9})$$

$$A_{célula} = S^2 \quad (\text{eq. 4.10})$$

onde $A_{sr,s}$ indica a área da seção reta na saída do bocal (m^2); D , o diâmetro do bocal (m); $A_{célula}$, a área da célula para um jato (m^2) e S , o passo entre os bocais (m)

4.2.2.4.3 Número de jatos

Fixando a área total superficial da solução a ser seca, calculou-se o número de jatos necessários:

$$N_J = \frac{A_T}{A_{célula}} \text{ (eq. 4.11)}$$

$$A_T = a * b \text{ (eq. 4.12)}$$

onde A_T é a área total (m^2); $A_{célula}$ a área da célula para um jato (m^2); a a largura da placa (m) e b o comprimento da placa (m)

4.2.2.4.4 Laminação

Chapas de acrílico e de inox 304 foram os materiais para a obtenção de placas para laminação da dispersão polimérica.

Placas em inox e acrílico, nas dimensões de 350x 260 mm, foram usinadas para os testes de laminação. A fim de eliminar a etapa de corte do processo de produção de filmes, uma programação em torno CNC foi elaborada para execução de ranhuras em chapa de acrílico, já nas dimensões e formas requeridas para um filme (20X30 mm).

Para a aplicação do material filmôgeno sobre a placa, foram desenvolvidas régua laminadoras com o objetivo de se obterem filmes em diferentes espessuras. Para isso, “caimentos”, equivalentes a 100, 125, 150, 200 e 300 μm de espessura, foram executados em cada régua. Um paquímetro de precisão de 0,001 foi usado para controle das espessuras durante o processamento das peças, e a escolha dos valores, máximo e mínimo de espessura, foram definidos em função de experimentos prévios.

4.2.2.5 Otimização

Estes experimentos objetivaram a avaliação dos pontos ótimos de secagem. Para os testes, filmes de celulose, de mesmo lote, foram recortados nas dimensões 160 x 250 mm. Primeiramente, pesou-se a amostra em balança semianalítica e, em seguida, umedeceu-se um lado desta com spray de água, de modo que a água não atravessasse o outro lado da amostra, retirando-se, então, o excesso não absorvido. A amostra umedecida foi pesada e submetida à secagem no protótipo desenvolvido. A estimativa da umidade perdida durante a secagem foi obtida por um esquema de pesagem, em intervalos de 2 minutos, até o peso ficar constante. Foram variados os fatores velocidade e altura dos secadores, tendo sido o experimento realizado em duplicata.

As variáveis atmosféricas, durante o experimento de cada amostra, foram monitoradas. O cálculo do teor de umidade em base úmida da amostra foi obtido pela equação 4.13.

$$TU_{bu} = \left(\frac{(Amu - Ams)}{Amu} \right) 100 \text{ (eq. 4.13)}$$

Onde TU_{bu} indica o teor de umidade em base úmida (%); Amu , o peso da amostra úmida (g), e Ams , o peso da amostra seca (g)

A taxa de convecção de massa por unidade de área foi calculada conforme a equação 4.14.

$$\dot{m}_{conv} = \left(\frac{(Amu - Ams)}{A_T * \Delta t} \right) \text{ (eq. 4.14)}$$

onde \dot{m}_{conv} indica a taxa de convecção de massa por unidade de área ($g/m^2 \text{ min}$); Amu , o peso da amostra úmida (g); Ams , o peso da amostra seca (g); A_T , a área total (m^2) e Δt , a diferença de tempo entre cada pesagem das mostras (min)

4.2.2.6 Formulação

Como polímero-base para o desenvolvimento da formulação para os testes de produção de filmes pelo protótipo da secadora, foi escolhido o pululano. Os demais adjuvantes usados foram: a glicerina bidestilada e o propilenoglicol, como

plastificantes; a água purificada, como solvente; o polissorbato 80 e procetil AWS, como tensoativos emulsificantes. A tabela 6 apresenta uma esquematização detalhada da realização dos testes e concentração de uso das matérias primas.

A técnica de preparação foi padrão para todas as formulações. Primeiramente realizou-se a dispersão do pululano em água. Após leve agitação e total intumescimento do polímero foi adicionada a goma, já pré-levigada em quantidade suficiente de glicerina. A última etapa consistia na adição do plastificante e do tensoativo emulsificante.

Tabela 6 - Representação esquemática das formulações em teste

Matéria Prima	1	2	3	4	5	6	7
Pululano	60%	50%	40%	30%	20%	30%	32,5%
Glicerina	5%	5%	3%	2%	3%	2%	1%
Propilenoglicol	-	-	2%	2%	-	-	-
Polissorbato	10%	5%	-	2%	1%	-	-
Procetil AWS	-	-	-	-	1%	2%	1%
Goma Xantana	10%	6 %	5%	3%	-	0,5%	-
Água	15%	34%	50%	61%	75%	65,5 %	64,5%

4.2.2.7 Produção dos filmes

Para o desenvolvimento dos filmes em protótipo, selecionou-se a formulação mais adequada dentre as estudadas no item 4.2.2.6. O método de produção envolveu as etapas de laminação e evaporação do solvente nas quais a dispersão polimérica preparada foi armazenada em um sistema alimentador por 24 horas, para eficaz eliminação das bolhas. Com o uso do alimentador, quantidade suficiente de material filmôgeno foi aplicada transversalmente em uma das extremidades da placa. Após o que, o laminador de espessura requerida foi passado longitudinalmente por toda extensão da placa de laminação. Estando a dispersão filmôgena aplicada, a placa foi submetida à etapa de secagem em condições selecionadas, segundo item 4.2.2.6. As condições de temperatura e umidade foram controladas durante todo o experimento ($20\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, $55\% \pm 5\%$). Depois de preparados, os filmes foram embalados em filmes plásticos e armazenados em condições ambientais adequadas até a realização de testes posteriores.

4.2.3 Sistema de corte

Quatro técnicas de corte foram desenvolvidas e avaliadas: corte a quente, guilhotina, placa delimitada e um sistema de rolos em corte longitudinal, a fim de propiciar uma integração de operação com o restante do sistema de produção.

4.2.4 Caracterização dos filmes

Seguindo metodologia citada no item 4.2.2.7, filmes foram produzidos por laminação em diferentes espessuras para as análises de caracterização. Os laminadores de 100, 200 e 300 um foram usados durante o experimento. Fatores, como formulação, tempo de secagem, velocidade de secagem e disposição dos secadores, permaneceram constantes durante a produção das amostras, e encontram-se descritas detalhadamente na tabela 6. Temperatura e umidade foram controladas durante todo o experimento (20 ± 2 °C, $55 \pm 5\%$).

Tabela 7 - Condições de produção dos filmes para as análises de caracterização

Fatores	Valores
Formulação	nº7 da tabela 5
Velocidade de Secagem	18 volts
Altura dos Bocais	posição média
Tempo de Secagem	20 min

Os filmes produzidos pelo método de extrusão foram avaliados somente em espessura e macroscopicamente. Estes filmes foram produzidos por metodologia adaptada a apresentada por Cilurzo (2008), com a adição de água e amido a durante a preparação dos grânulos, conforme descrição no item 4.2.1.4.

4.2.4.1 Avaliação macroscópica

Os filmes produzidos pelo método de extrusão e pelo método de laminação e posterior evaporação do solvente foram analisados quanto as suas características macroscópicas e morfológicas. As películas foram avaliadas cuidadosamente quanto à ausência de bolhas de ar, boa maleabilidade e uniformidade de distribuição dos componentes. Todas as características observadas foram classificadas em não observado (0), levemente presente (+), mediamente presente (++) , fortemente presente (+++)

4.2.4.2 Avaliação das espessuras

A espessura dos filmes produzidos pelo método de extrusão e pelo método de laminação com posterior evaporação de solvente foi avaliada usando-se um micrometro digital com precisão de 0,001mm. Amostras de dimensões 20 X 50 mm foram preparadas, em triplicatas, para cada filme e avaliadas em cinco pontos.

4.2.4.3 Propriedades mecânicas

Os testes de resistência tênil foram conduzidos seguindo-se a norma ASTM-D 882-09. Tiras de filme foram recortadas nas dimensões de 100 mm X 22 mm e armazenadas em estufa a 25 °C durante uma semana antes dos testes. Célula de carga de 50 N, distância inicial de separação de 80 mm e velocidade de ensaio 10 mm/min foram os parâmetros definidos para as análises. As amostras de filmes foram dispostas longitudinalmente entre as garras e a conclusão do teste foi dada como o momento de ruptura da tira. Os valores de resistência tênil e a taxa de alongamento até a ruptura foram computados para os posteriores cálculos. A força tênil foi calculada pela relação entre o máximo de carga e a área inicial do corpo de prova, e expressa em força por unidade de área (MPa). O percentual de alongamento até a ruptura foi calculado pela razão entre a extensão do comprimento da tira durante a análise e o comprimento inicial. O módulo de young foi calculado pela razão entre a tensão aplicada e a deformação resultante.

4.2.4.4 Peso médio

Em balança analítica, foram pesados individualmente 20 filmes correspondentes a cada espessura em análise. Foi considerada até duas unidades fora dos limites especificados, sendo a tolerância igual a 10%; porém, nenhuma amostra deve conter peso unitário acima ou abaixo do dobro da porcentagem indicada.

4.2.4.5 Análises de desintegração

Filmes com alta concentração de corante azul de metileno foram produzidos para melhor visualização do tempo de desintegração. Uma alíquota de 2 ml de água destilada em temperatura de 36,5 °C foram pipetados em placas de petri, seguido da colocação do filme sobre a superfície da água então. O tempo foi cronometrado até sua total desintegração.

4.2.5 Análise dos dados

Os dados deste trabalho foram todos analisados conforme a aplicação e necessidade em softwares Excel versão 2007 e Minitab 15.

5. RESULTADOS E DISCUSSÕES

5.1 Extrusora

5.1.1 Análises por DSC

O comportamento térmico do sorbitol e da maltodextrina em diferentes proporções do plastificante glicerina e celulose microcristalina foi analisado por calorimetria exploratória diferencial. Tais análises térmicas seriam de grande aplicação no entendimento do comportamento térmico do polímero e na posterior definição das temperaturas das zonas de aquecimento do protótipo. As transições térmicas do sorbitol foram características com as encontradas na literatura, temperatura de transição vítrea de 30 °C e pico de fusão em temperatura de 101,3 °C, no entanto, os termogramas obtidos para a maltodextrina foram objeto de controvérsia, onde usando aparelho de DSC convencional não possibilitou avaliar o efeito dos adjuvantes para a maltodextrina. Conclusões semelhantes foram encontradas por Cilurzo (2008), que explicou a não definição das temperaturas devido a um alto calor específico do polímero. Polímeros hidroxilados apresentariam um baixo calor específico, assim, a constatação de dificuldades na definição da temperatura de transição vítrea (T_g) de polímeros estaria relacionada à proximidade de temperaturas de degradação térmica.

As análises por DSC das misturas da maltodextrina, nos adjuvantes usados na preparação dos grânulos, foram feitas para a avaliação da miscibilidade dos sistemas poliméricos, tendo por base valores de T_g. Não foi possível definir uma única transição vítrea situada em faixas de temperaturas intermediárias às transições características de cada adjuvante. Isso pode ser explicado por diferentes tipos de ligações e de interações específicas responsáveis pela miscibilidade, como, por exemplo, forças que atuam entre as moléculas e acabam afetando a mobilidade uma da outra.

5.1.2 Desenhos técnicos

A figura 12 ilustra esquematicamente a confecção inicial do protótipo feita em software CAD Solid Works para o desenvolvimento dos filmes em processo contínuo. A seção 1 representa a etapa de alimentação do sistema, enquanto a seção 2, a zona de aquecimento e plastificação do polímero, a qual pode ainda ser

trabalhada em diferentes temperaturas de aquecimento, favorecendo o processo de amolecimento do polímero para posterior laminação, etapa representada pela seção 3. As seções 4 e 5 representam, respectivamente, um sistema de rolos para tração e possíveis ajustes de espessura e a etapa de corte em guilhotina.

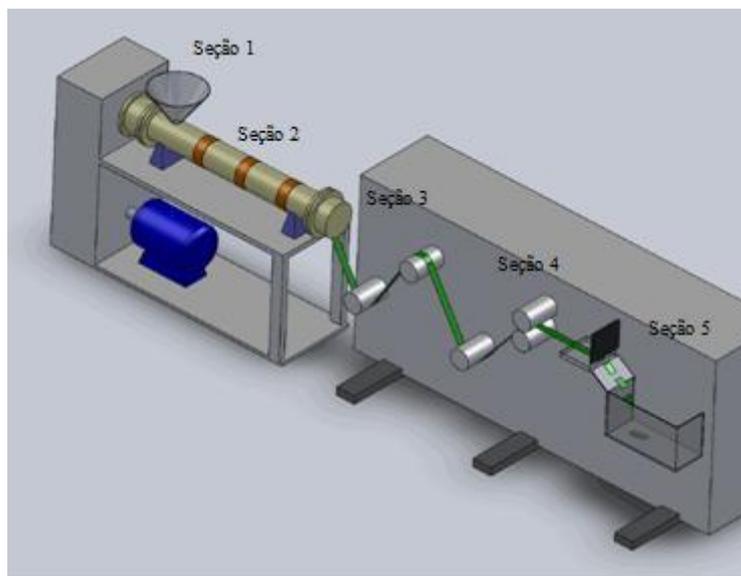


Figura 12 - Representação esquemática da montagem de um sistema protótipo para produção de filmes de rápida desintegração em processo contínuo.

5.1.2.1 Desenho do cilindro

A figura 13 ilustra o desenho esquemático do cilindro do protótipo. O material acrílico cristal foi escolhido para a construção do barril, a fim de visualizar o comportamento do polímero ao ser fundindo durante o processamento ao longo do comprimento do parafuso. Não foram aplicadas as zonas de aquecimento para plastificação do polímero, no entanto é dito na literatura que a rosca gera cerca de 80 % da energia térmica e mecânica necessárias para transformar os polímeros, somente outra parte da energia pode ser obtida por aquecimento externo.

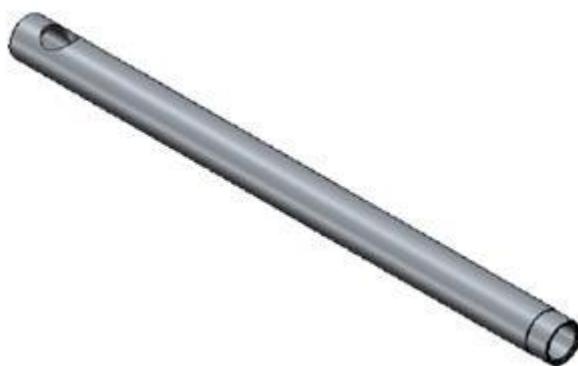


Figura 13 - Ilustração esquemática do cilindro extrusor

5.1.2.2 Desenho da Rosca

A rosca do sistema foi toda produzida em Nylon branco e baseando-se na razão L/D, parâmetro indicativo de seu rendimento. Sendo o L em questão 470 mm e D 25 mm, obteve-se uma razão de 18,8, termo L/D próximo do característico de roscas simples. Esse valor está diretamente relacionado à capacidade produtiva que pode ser aumentada através do uso de roscas mais compridas, sendo, então, maior o tempo de residência, maior o cisalhamento, maior a mistura e maior gasto energético (BREITENBACH, 2002),

O princípio de configuração da rosca foi ainda estabelecido pelo uso das equações experimentais apresentadas na metodologia deste trabalho, na qual os valores calculados para o seu desenho foram os seguintes: para a definição do passo, usou-se a equação: $\text{Passo } (t) = (0,8 \text{ a } 1,2) \cdot d$

Onde, selecionando-se o valor intermediário 1 e multiplicando-se este pelo diâmetro de 25 mm, o resultado seria um passo de 25 mm, valor ideal para construção do sistema. No entanto, a capacidade do equipamento para produção da rosca tornou-se fator limitante, por isso a rosca desse protótipo foi usinada com passo de 7 mm, valor que representa a capacidade máxima do torno.

O comprimento do filete foi calculado pela equação $(e) = (0,06 \text{ a } 0,1) \cdot d$, sendo selecionado o valor superior a 0,1; o produto deste pelo diâmetro 25 indicou um valor de 2,5 mm para o comprimento do filete, contudo o realizado na rosca, e que está indicado na figura 15 é de 3 mm. Essa alteração pode ser explicada pela largura de 4 mm da ferramenta usada para a usinagem, assim, com o passo 7 mm, sobraram 3 mm para espessura do filete.

Estas se fazem questões construtivas de protótipos, ou seja, de equipamentos experimentais, não havendo restrições técnicas para se aumentar essa espessura. Na teoria não seria tão problemático o aumento dessa espessura. Problemas trariam espessuras muito pequenas, já que a rosca poderia estourar; ou muito grandes, que aumentariam o atrito nas paredes da extrusora. O importante é impedir que haja contato direto da rosca com as paredes internas do cilindro.

Dentre as variações que podem ser observadas na montagem de uma extrusora, está a distância entre a borda do filete da rosca e a parede do cilindro, a qual pode interferir na viscosidade do material. Para isso, calculou-se a distância radial entre rosca e cilindro, que é obtida pela equação $(0,002 \text{ a } 0,005).d$, onde, selecionada a média dos valores, tem-se 0,0035 que, multiplicado pelo diâmetro de 25 mm, resulta em 0,0875 mm, valor que satisfaz a distância máxima de 0,1 mm, indicada para sistemas rosca-cilindro de aplicabilidade em materiais de baixa viscosidade (GILES, MOUNT, WAGNER, 2005).

Para determinar o valor da profundidade do canal na zona de alimentação, ou seja, a altura em cada lado da rosca partiu-se da equação $(h) = (0,12 \text{ a } 0,16). d$. Nesse cálculo, selecionou-se o valor mínimo de 0,12, já que ao longo da rosca a altura do canal irá variar, fator determinante de roscas cônicas. Então, o produto de 0,12 pelo diâmetro 25 resultará em uma profundidade de canal de 3 mm. Na figura 14, é possível visualizar um diâmetro de 19 mm, correspondente à entrada do material. Subtraindo-se 25 mm pelo valor de 6mm, equivalente a profundidade de 3mm em cada lado da rosca, obtém-se os 19 mm, confirmando-se, assim, pela teoria, os valores práticos.

O uso de roscas em alma cônica pode ser um fator interessante na busca de uma maior eficiência durante o processamento de materiais poliméricos, principalmente nos casos em que não é possível obter-se roscas nas dimensões requeridas para máximo rendimento do sistema, devido a dificuldades de materiais, ferramentas e maquinários de usinagem (GILES, MOUNT, WAGNER, 2005). O que foi feito neste trabalho, na verdade, foi manter sempre constante o diâmetro da rosca em 25 mm, variando-se a alma da rosca, ou seja, o eixo do parafuso do sistema, e, conseqüentemente, obtendo-se uma variação na profundidade do canal, a fim de manter constante o diâmetro de 25 mm.

Para o cálculo da compressão na zona de plastificação, primeiramente seria preciso definir a razão de compressão da rosca, obtida pela relação entre a profundidade na zona de alimentação e a profundidade na zona de mistura. No caso de roscas cônicas, essa profundidade acaba sendo uniforme, considerando-se, portanto, a profundidade do canal na finalização da rosca como profundidade na zona de mistura. Pela figura 14, é possível verificar que o diâmetro do canal na porção final da rosca é 23 mm; com a subtração desse valor pelo diâmetro de 25 mm, obtém-se 2 mm, que resulta na profundidade de canal de 1 mm. Logo, já se tendo o valor da profundidade do canal na zona de alimentação, calcula-se o $RC = 3/1 = 3$, sendo esta a razão de compressão da rosca do protótipo.

Esse parâmetro altera diretamente o grau de cisalhamento da rosca sobre o polímero, sendo que valores grandes favorecem amplamente a força da massa polimérica contra as paredes do cilindro, aumentando a compactação do material. Assim, o aumento da transferência de calor durante o cisalhamento favorece a consistência durante a etapa de ejeção do material (GILES, MOUNT, WAGNER, 2005). A fórmula para a compressão em zona de plastificação é definida pela multiplicação dos valores entre os limites de 0,4 a 0,6 pela RC; com isso, encontram-se os valores de 1,2, de 1,5 e de 1,8 para a compressão em zona de plastificação.

Em materiais teóricos sobre montagem de sistemas de extrusão (GILES, MOUNT, WAGNER, 2005), é citado que a partir de razões de compressão características do material a ser processado, obtém os valores de profundidade do canal de saída e o correto formato da rosca. Do ponto de vista da engenharia, para cada grau de polímero, seria ideal um desenho diferente. No entanto, muitas vezes por dificuldades de instrumentação e custos, trabalham-se com tipos de sistemas que envolvam maior facilidade na execução (BREITENBACH, 2002).

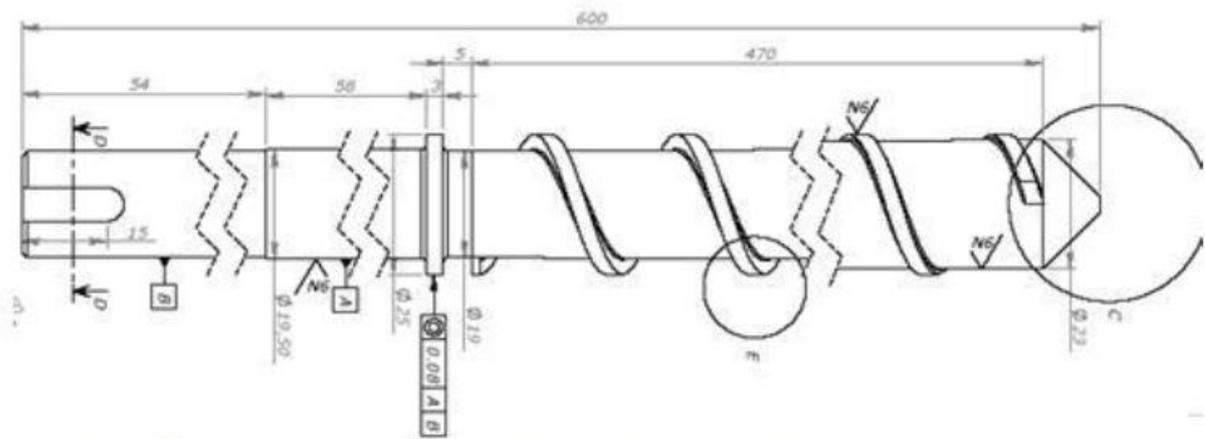


Figura 14 - Ilustração esquemática da rosca do sistema extrusor

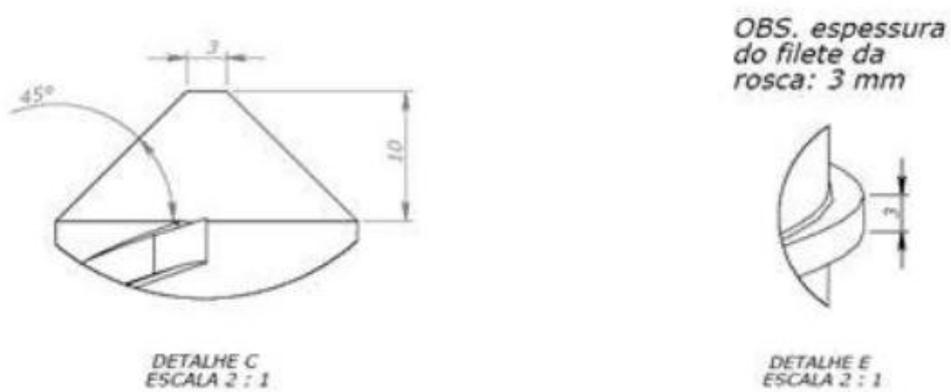


Figura 15 - Ilustração dos detalhes C e E da figura 14.

5.1.2.3 Desenho da matriz

As figuras 16 e 17 ilustram, respectivamente, a matriz, versão explodida, e o design da peça a ser usinada. A montagem da matriz foi do tipo cauda de peixe..

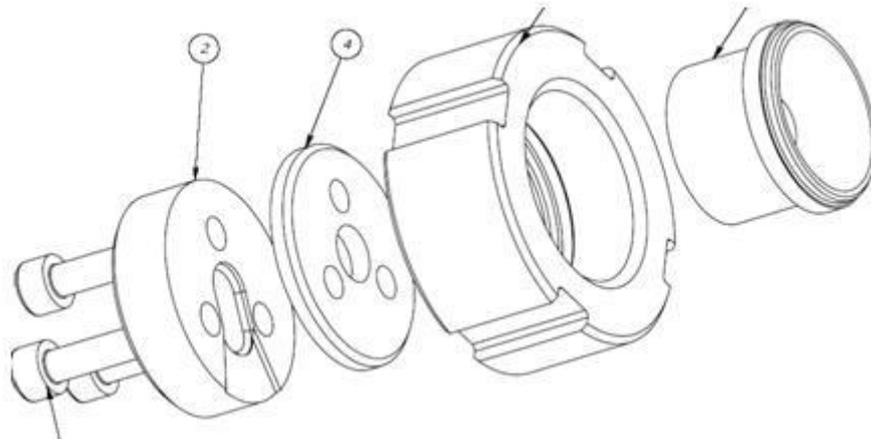


Figura 16 - Ilustração esquemática da montagem explodida da matriz.

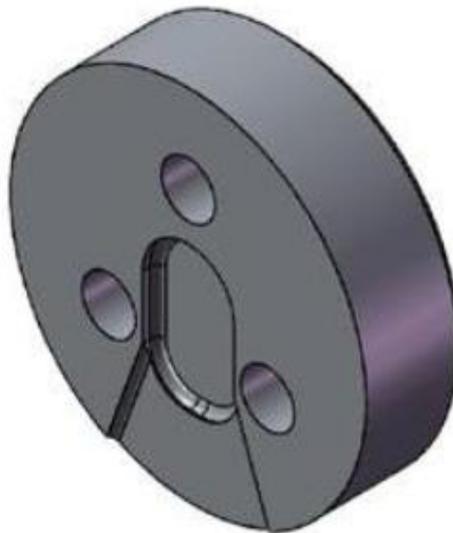


Figura 17 - Parte frontal da matriz

Na figura 17, é possível visualizar os canais de convergência que foram desenvolvidos com a função de facilitar o fluxo do material pela matriz. O canal em sentido transversal, e com função de distribuir o material ao longo da matriz, foi projetado em formato circular, compatível com extrusoras de rosca única. As espessuras foram controladas a fim de prover fluxo uniforme ao longo de toda a matriz. Os lábios, que incluem a finalização do projeto da matriz e possuem sua abertura regulada em função da espessura do filme, foram produzidos de forma fixa e sem flexibilidade.

Em base, a estruturação da matriz caracterizou o processo reduzido de uma extrusão na qual restrições de equipamentos disponíveis para usinagem impossibilitaram a criação de um canal com espessura suficientemente reduzida que se compatibilizasse com a produção de filmes e resultasse em um controle eficaz da espessura. Além disso, por se tratar do processamento de um material pouco resistente, foi realizado um controle rigoroso da espessura das placas da matriz em função de compensar a força que o material poderia exercer sobre elas e que acarretasse alterações na uniformidade dos filmes produzidos. A figura 18 mostra a matriz do sistema já usinada em material aço, tratado para a montagem do protótipo.



Figura 18 - Matriz do protótipo usinada em aço tratado

5.1.3 Montagem final

A figura 19 representa a montagem final do conjunto funil, barril e rosca.

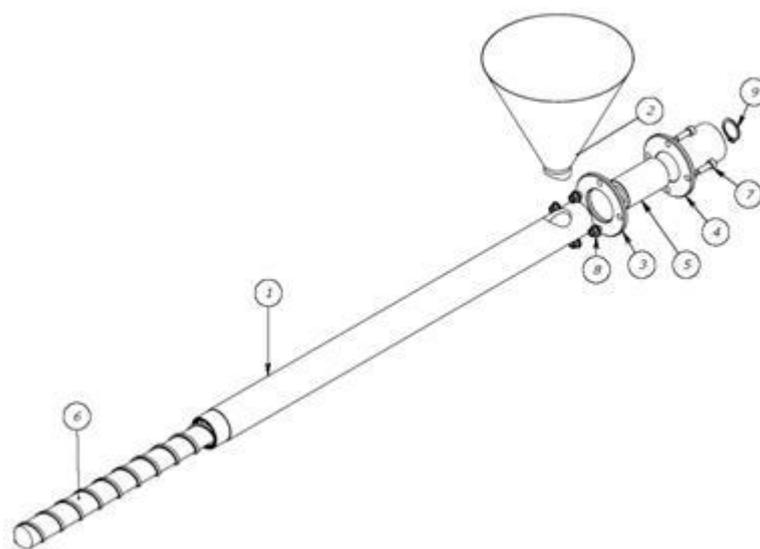


Figura 19 - Ilustração esquemática da montagem explodida do barril-rosca-funil

A figura 20 ilustra o sistema rosca e encaixes para o protótipo da extrusora. Nela é possível visualizar a rosca em Nylon branco, disposta sobre os apoios em acrílico cristal.

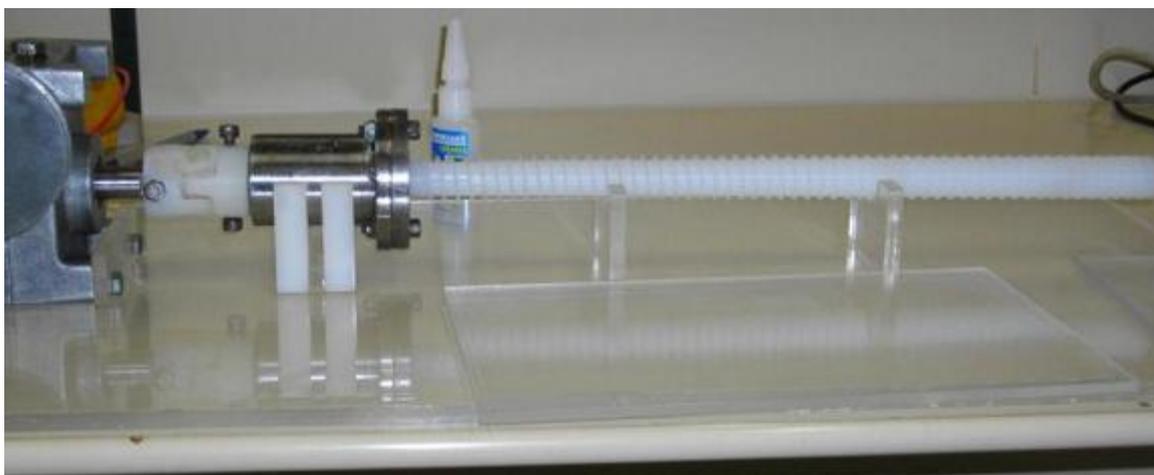


Figura 20 - Sistema motor, encaixes, rosca e sistema de apoio do protótipo

5.1.4 Formulação

Os grânulos, produzidos conforme formulação descrita no item 4.2.1.4, são mostrados na figura 21. Eles apresentaram problemas de higroscopia, tanto pelo uso da glicerina, adjuvante de característica ação umectante e plastificante, como pela secagem em temperatura ambiente, conforme método descrito por Cirlurzo (2009). Isso pode ainda ser explicado pelas diferentes condições ambientais

estarem influenciando as propriedades dos grânulos ou filmes quanto à higroscopicidade. O uso de sorbitol (Figura 21 b) e maltodextrina mostrou-se eficaz em favorecer o processo de fusão desta última, o que já havia sido constatado em análises por DSC quando se verificou um definido ponto ou faixa de fusão do sorbitol, comparado ao comportamento térmico da maltodextrina, incluindo a degradação desse polímero. O uso da celulose microcristalina durante a preparação dos grânulos foi indispensável como agente de deslizamento, principalmente durante a seleção dos grânulos em peneira. A adição de celulose microcristalina em concentrações altas, no entanto, resulta em baixa qualidade das propriedades organolépticas, além de favorecer a carbonização da maltodextrina sob aquecimento e de aumentar o tempo de desintegração dos filmes ao interagir com a glicerina, diminuindo a capacidade plastificante desta Cirlurzo (2009).

As modificações na preparação dos grânulos, como a secagem destes em estufa, melhoraram a tecnologia de preparação, o que confirmou a necessidade das condições de temperatura e umidade controladas. Ademais, o uso de uma solução glicerina/álcool de cereais na proporção 70:30, em substituição à glicerina, diminuiu a higroscopia dos grânulos, o que pode ser explicado observando-se o papel umectante da glicerina.



Figura 21 (A) Grânulos de maltodextrina em etapa de plastificação, (B) grânulos de maltodextrina e sorbitol em processo de plastificação.

O papel, tanto da glicerina como do sorbitol, atuando como plastificantes, facilita o desmembramento das cadeias e o processo de plastificação pela rosca, no entanto aumentam a higroscopia e dificultam a formação de um filme resistente, possível de ser laminado para obtenção da espessura requerida. A água também possuiu um papel de plastificante quando aplicada na formulação, além de permitir

a solubilização do oligômero maltodextrina e, assim, reduzir a degradação desta quando submetida ao aquecimento. Apenas com a adição de amido, na concentração de 2%, e água, na concentração de 7%, calculados na formulação base dos grânulos, formou-se uma massa suficientemente resistente à etapa da laminação. O amido acabou conferindo à formulação, após o aquecimento, um aspecto de “massa de pão”, o que explica a facilidade para laminar o extrusado

No anexo 1 deste trabalho encontram-se os fluxogramas completos das produções dos grânulos.

5.1.5 Extrusão

O processo de extrusão consistiu das etapas de plastificação e laminação. Durante a plastificação do material, observou-se a carbonização dos grânulos de maltodextrina a qual pode ser diminuída proporcionalmente com um aumento na concentração de glicerina à formulação.

Com a adição de amido à formulação, observou-se que o processo de plastificação pela rosca do protótipo necessitaria maior demanda energética, sendo necessário um sistema de rosca mais eficiente ao construído, a fim de suportar uma maior viscosidade. Com o uso de chapas de aquecimento, no entanto, obteve-se um extrusado com características adequadas à etapa de laminação, conforme a figura 22. A massa polimérica foi passada através dos rolos assim que retirada da etapa de plastificação por aquecimento, de modo a simular a ejeção pela matriz logo após a última zona de aquecimento. Os rolos de laminação reduziram a temperatura dos filmes à temperatura ambiente, além de corrigirem variações de espessura menores e melhorarem o acabamento superficial, proporcionando brilho à lamina.



Figura 22- Etapa de laminação da massa polimérica após a etapa de plastificação

5.2 *Protótipo da secadora e laminadores*

A Figura 23 indica a idéia inicial do protótipo da secadora e as variáveis que foram estudadas na montagem do sistema.

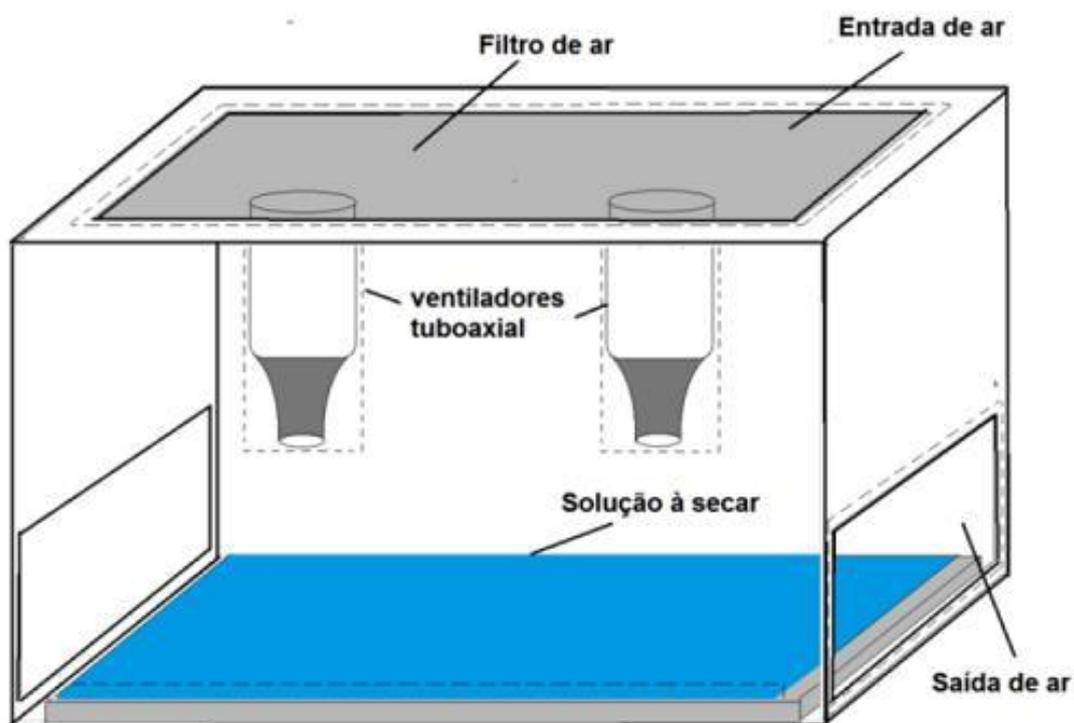


Figura 23 - Representação esquemática do problema

5.2.1 Sistema de secagem

Os sistemas de secagem foram estudados com o propósito de avaliar tanto a capacidade de produção de filmes com características macroscópicas adequadas, quanto ao tempo necessário para a secagem da dispersão polimérica. A tabela 7 indica os tempos, em triplicata, para a secagem dos filmes através dos três diferentes métodos e seguindo as especificações descritas no ítem 4.2.2.1.

Tabela 7: Tempo de secagem dos filmes por diferentes métodos

	Tempo de secagem (minutos)		
	Infravermelho	Ar frio	Ar quente
Amostra 1	5,80	12,6	10,8
Amostra 2	6,82	16,2	11,8
Amostra 3	4,05	14,7	12,3
Amostra 4	3,30	15,9	11,9
Amostra 5	4,80	14,9	9,4
Médias	4,95 ± 1,39	14,9 ± 1,41	11,2 ± 1,2

*média da secagem em triplicata ± desvio padrão amostral

Apesar do número reduzido de amostras, a probabilidade de erro alfa estimado para os tempos de secagem em ar frio e ar quente, a fim de confirmar diferenças significativas entre os conjuntos de dados. O erro foi de 0,002, com isso, admitiu-se que o processo de secagem pelo uso de ar quente realmente diminui o tempo do processo.

As três metodologias de secagem permitiram o desenvolvimento de filmes pelo método proposto; no entanto, realizando uma comparação entre as secagens, conforme tabelas 7 e 8, pôde ser constatada uma maior eficiência na secagem por lâmpadas infravermelhas. O aquecimento por infravermelho envolve energia eletromagnética na faixa de comprimento de onda de 0,75 a 100 nm, sendo que a alta densidade de potência acaba alterando as propriedades dos filmes formados. Esses resultados decorrem de uma rápida e forçada evaporação do solvente e, claro, do uso das altas temperaturas, de até 250 °C, às quais a dispersão polimérica é submetida. Desse modo, a estrutura polimérica forma-se de maneira desorganizada, resultando na produção de filmes de qualidade inaceitável, o que já

foi constatado em pesquisas anteriores (KLIEMANN, 2006). Além disso, a eliminação excessiva da água acaba reduzindo a plastificação do filme e, conseqüentemente, a flexibilidade e a transparência do mesmo, já que este se torna mais rígido, o que aumenta também o tempo de desintegração (CANEVAROLO, 2004). Problemas de encruamento puderam ser constatados pelo uso de ar quente, o que causou ruptura do filme, conforme mostra figura 24. Isso poderia ser controlado pelo uso de temperaturas previsíveis e, também, pela climatização do ambiente de produção.

Tabela 8 - Características macroscópicas dos filmes produzidos por diferentes metodologias de secagem

Secagem	Bolhas de ar	Rachaduras	Transparência	Flexibilidade
Infravermelho	+++	++	+	0
Ar quente	++	0	+++	++
Ar frio	+	0	+++	+++

0: (não observado); +: levemente observado; ++: observado; +++: fortemente

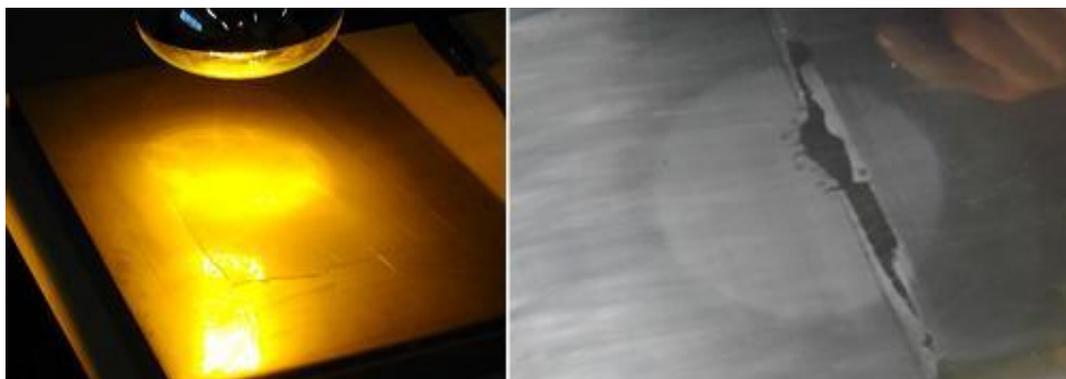


Figura 24 - Filme em secagem por lâmpada infravermelha e encruamento após finalização de secagem

Deve-se considerar uma máxima temperatura segura para a secagem para que o processo possa ser eficiente, sem resultar em danos térmicos do material. Não foi possível identificar uma diferença significativa entre o tempo de secagem por ar frio ou ar quente, no entanto constatou-se que o ar frio foi superior no quesito qualidade dos filmes após a secagem. Somada a essa questão, considerou-se como vantagem a aplicação do processo na preparação de possíveis filmes contendo fármacos termoinstáveis.

5.2.2 Modelo matemático

Foi elaborado um memorial de cálculos para definição das dimensões do protótipo da secadora o qual foi disposto em uma planilha do Excel, de modo a facilitar a análise das variáveis (DA SILVA, 2010). A tabela 9 representa as variáveis de entrada do equipamento as quais foram fixadas, tornando-se valores indispensáveis para a definição das outras variáveis.

Tabela 9 - Dados de entrada fixados para a montagem do sistema de secagem

Dados de entrada		
Temperatura do Ar	T_{∞}	20 °C
Temperatura do Ar	T_{∞}	293 K
Velocidade do Ar	V_S	5 m/s
Umidade Relativa	ϕ	50 %
Pressão absoluta	p_{abs}	1 atm
Diâmetro do Bocal	D_b	0,022 m
Largura da Placa	a	0,16 m
Comprimento da placa	b	0,25 m
Altura do Bocal até a placa	H	0,098 m

Os dados fornecidos na tabela 9 constituíram a primeira parte da planilha eletrônica desenvolvida para a visualização dos resultados. Desse modo, aplicando-se esses dados na planilha, os valores de temperatura do ar e velocidade do ar ser analisada no intervalo de 1 a 20 m/s com o incremento unitário dos valores, bem como a umidade relativa do mesmo pode ser analisada em intervalos de valores. A pressão absoluta foi considerada constante em 1 atm.

Dentre os dados de entrada, manteve-se o diâmetro do bocal em um valor fixo, estipulado para a produção do mesmo. A largura e o comprimento da placa de laminação também foram mantidos constantes, enquanto a altura do bocal até a placa pôde ser analisada em diferentes valores, desde que se mantivessem adequados entre os valores estipulados pela relação matemática.

Com a definição dos dados de entrada, que são indispensáveis para as variáveis atmosféricas, foram calculadas as variáveis geométricas do protótipo. Considerando as variáveis geométricas, tratadas como valores fixos e apresentadas no Quadro 5.1, as demais são resultados da interação(?) entre as mesmas.

Pela relação $H_{ot} \approx 5D_b$, obteve-se um valor de distância ótima de 0,11 m entre o bocal do secador e a placa contendo a dispersão filmôgena a ser seca. Esse valor apresenta-se dentro da correção de valores apresentados pelo modelo matemático para um conjunto de bicos ejetores circulares (INCOPRERA, 1998):

Onde, H/D deve ser da 4,45.

O passo ótimo entre os jatos foi relatado como 0,137 m. Esse valor foi calculado pela relação $S_{ot} \approx 1,4H$.

As demais variáveis foram todas calculadas seguindo a mesma linha de lógica apresentada nas relações acima. Todos os valores encontrados são mostrados numa planilha eletrônica. As variáveis atmosféricas, adimensionais e os dados de saída para a construção do protótipo estão apresentados no Anexo 3 desse Todas as informações fixadas e fornecidas pela planilha foram primeiramente obtidas a partir de estudos específicos de secagem. Isso permitiu um conhecimento de todo o processo de secagem sob condições de operação conhecidas e possíveis de serem controladas, fornecendo informações úteis, como a taxa de evaporação de água, em função da

temperatura do ambiente, da umidade relativa do ar e da velocidade de escoamento do ar, conforme gráficos apresentados na Figura 25.

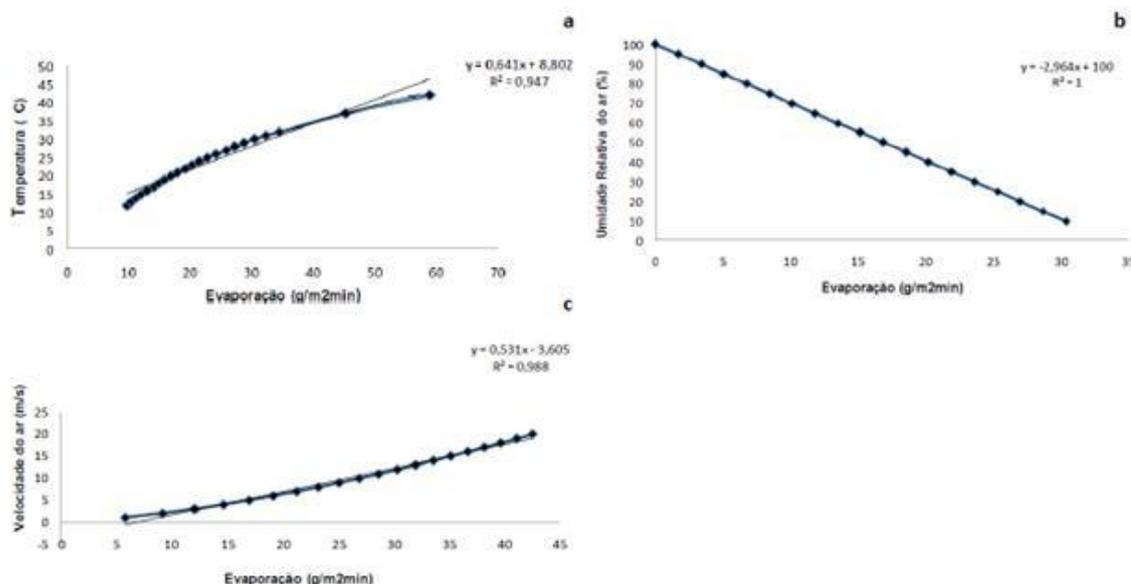


Figura 25 - Taxa de evaporação no protótipo em função da temperatura ambiente (a), da umidade relativa do ar (b) e da velocidade do ar de secagem (c).

Para a construção dos gráficos apresentados na figura 25, partiu-se de dados calculados pelo modelo matemático através da planilha eletrônica que se encontra no Anexo 3 desse trabalho. No gráfico (a), para avaliação da variação da temperatura na taxa de evaporação de solvente, fixou-se a umidade relativa em 50%, e a velocidade de escoamento do ar pelos secadores em 5 m/s. Pela análise da distribuição dos pontos e pelos índices de correlação e determinação calculados, é perceptível a associação existente entre as duas variáveis, havendo uma melhora na taxa de evaporação com o aumento da temperatura.

No gráfico (b), no qual a umidade relativa do ar era a variável em análise, a temperatura do ar foi fixada em 20 °C, e a velocidade do escoamento mantida constante em 5 m/s, obteve-se um índice de correlação máximo e negativo, ou seja, confirmou-se a disposição de todos os pontos sobre a reta, ficando a taxa de evaporação de modo inverso, linearmente proporcional à umidade. Isso pode ser constatado na literatura de modo que, quanto mais seco o ar, maior será sua

capacidade de absorção de água, logo, mais eficiente a taxa de evaporação. A obtenção de um coeficiente de correlação igual à unidade, mesmo obtido através de dados matemáticos, demonstra a forte correlação existente entre a umidade relativa do ar e a estabilidade de filmes farmacêuticos, confirmando, com isso, a necessidade de umidades controladas durante as etapas de fabricação, secagem e, principalmente, armazenamento dos mesmos.

Para avaliação da velocidade do ar como variável, a umidade relativa do ar foi fixada em 50%, e a temperatura em 20 °C. Conforme indicado no gráfico (c), um índice de correlação de aproximadamente 0,99 foi encontrado através da reta, indicando uma forte dependência entre as variáveis. Verificou-se que, quanto maior a velocidade do escoamento do ar, maior torna-se a taxa de evaporação. Na literatura, pode ser constatado que tal relação é válida tanto para escoamentos de ar laminares, quanto para turbulentos (WYLEN, 1998).

5.2.3 Ar de secagem

Realizaram-se as medições das velocidades do ar para as duas faixas de tensões do motor, 9 e 18 V. A velocidade média do ar foi 5 e 9 m/s, respectivamente, verificando-se, a possibilidade de variação nas velocidades de secagem no protótipo. As análises foram baseadas em testes de desempenho de ventiladores em laboratório, estipuladas as condições necessárias para a reprodutibilidade das curvas em laboratório, para fins de classificação ou garantia. O ar de secagem adequado para o sistema protótipo foi sem aquecimento e insuflado através de ventiladores tubo axiais. O sentido do escoamento foi considerado misto, no qual o ar atinge primeiro a placa perpendicularmente e, após o impacto, o escoamento desenvolve-se paralelamente a esta.

4.2.2.5 Montagem dos sistemas.

Com os dados do projeto determinados por estudos prévios e com o auxílio da planilha de cálculo, elaboraram-se os desenhos definitivos do equipamento experimental, com posterior usinagem e montagem do sistema de secagem e laminadores. A figura 26 representa, tecnicamente, o protótipo de

secagem desenvolvido e a versão explodida da mesma imagem.

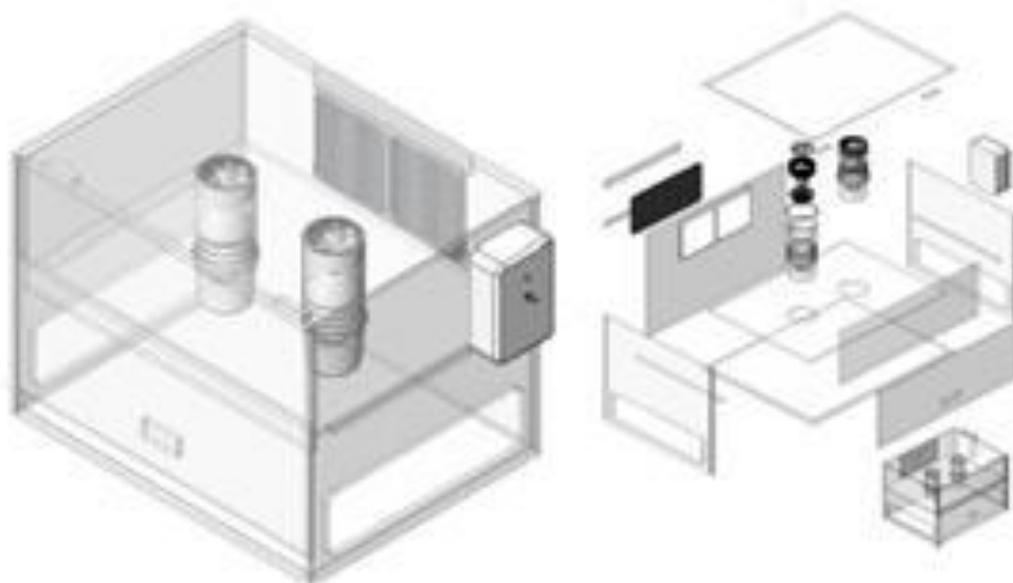


Figura 26 - Perspectiva do protótipo da secadora e sua versão explodida

4.2.2.5.1 Secadora

Na obtenção dos secadores, buscou-se um fluxo de ar o mais homogêneo possível, sendo utilizado para isso um dispositivo comumente chamado de favo de mel em testes laboratoriais de secagem, conforme figura 27. O acoplamento destes orifícios junto ao secador, alinhados na direção do fluxo de ar, permite reduzir as flutuações transversais do escoamento, diminuindo, conseqüentemente, a turbulência e melhorando o fluxo.

A definição da área relativa ao bico ejetor foi calculada pela razão entre a área do bocal e a área da célula de secagem, baseada no modelo matemático (Anexo 3). Tendo-se o valor do diâmetro do bocal como valor fixo (0,22 m) e o passo ótimo entre os jatos (0,137 m), calculou-se pelas equações 4.8, 4.9 e 4.10, já descritas nesse trabalho, a área relativa dos jatos secadores. Obteve-se um valor de 0,02 para a área relativa do bocal, valor compreendido entre 0,004 e 0,4, faixa estabelecida para verificação da concordância dos valores com o modelo matemático para estar adequada às correlações do mesmo (INCROPERA, 1998).



Figura 27 - Dispositivo acoplado como reguladores de fluxo do ar de secagem

Os jatos de secagem (figura 28) foram construídos para possível acoplamento em diferentes distâncias da dispersão filmôgena a ser seca. Para isso, saliências nos bocais de nylon e anéis de borracha foram acoplados aos secadores, estabelecendo-se, assim, a possibilidade de fixação dos mesmos em diferentes alturas para favorecer, com isso, possíveis otimizações da etapa de evaporação do solvente. Fixando a dimensão da placa de laminação ($a = 0,16$ m e $b = 0,25$ m) e conhecendo-se o valor de passo ótimo entre os jatos (0,137 m), calculou-se a necessidade de dois jatos para o protótipo da secadora, através das relações:

$$N_J = \frac{A_T}{A_{célula}} A_{célula} = S^2 \quad A_T = a * b \text{ (m}^2\text{)}$$

onde A_T indica a área total (m²) da dispersão a ser seca, $A_{célula}$ a área da célula para um jato (m²), a a largura da placa (m), e b o comprimento da placa (m)

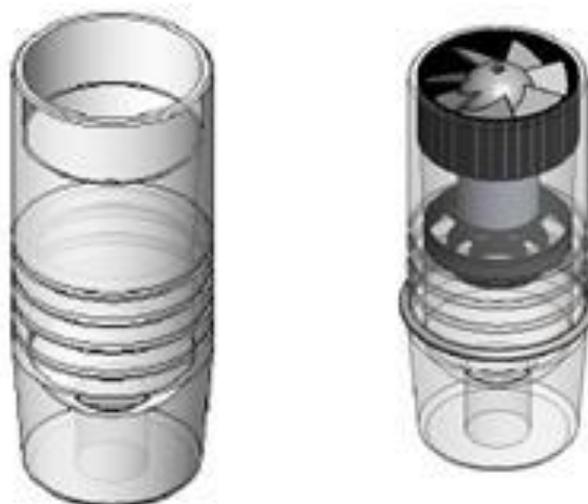


Figura 28 - Representação esquemática da visão externa e interna do bocal secador do protótipo

4.2.2.5.2 Laminação

A figura 29 representa o desenho técnico da chapa de laminação. Os laminadores encontram-se ilustrados na figura 30 na qual é possível visualizar três, das cinco diferentes espessuras trabalhadas, 100, 125, 150, 200 e 300 μm .

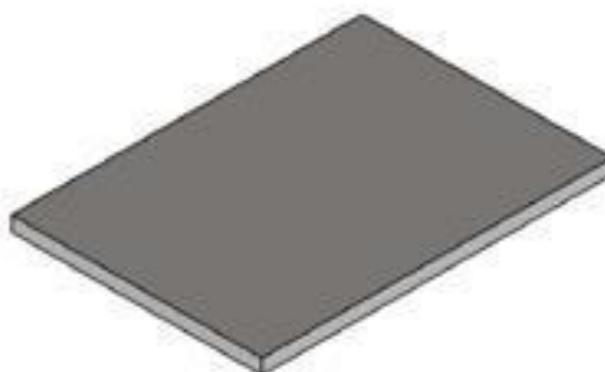


Figura 29- Representação técnica da chapa de laminação em aço inox 304

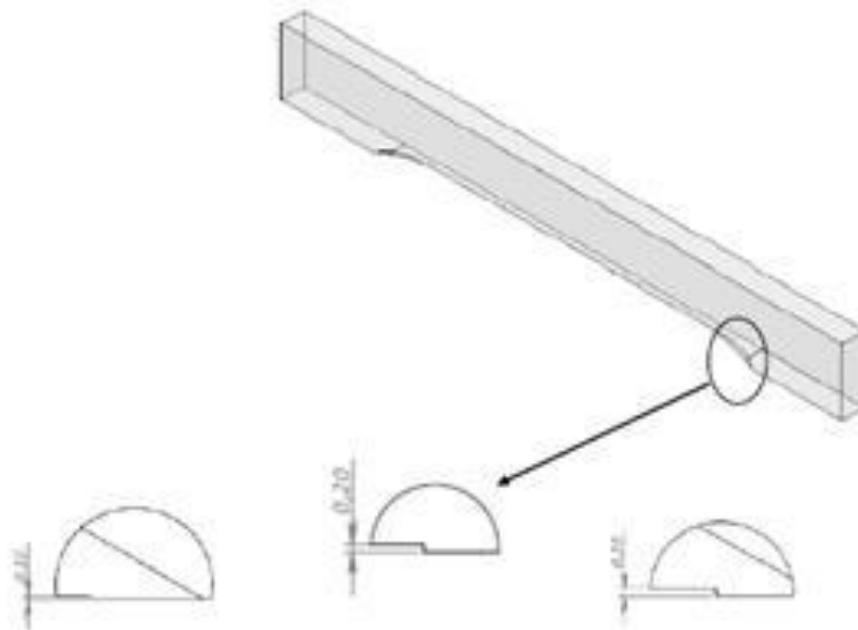


Figura 30 - Desenho técnico dos laminadores e respectivas saliências determinantes das diferentes espessuras.

Na Figura 31 (a) está ilustrado o sistema de laminação em produção no qual é possível visualizar as saliências de cada régua, sendo estabelecidas em torno CNC, e os laminadores já produzidos e identificados segundo a espessura de laminação requerida (b). Os degraus produzidos para a laminação podem ser mais bem visualizados na Figura 32.



Figura 31 - Usinagem de um laminador em torno CNC(a) e laminadores prontos e identificados em espessura de laminação (b).

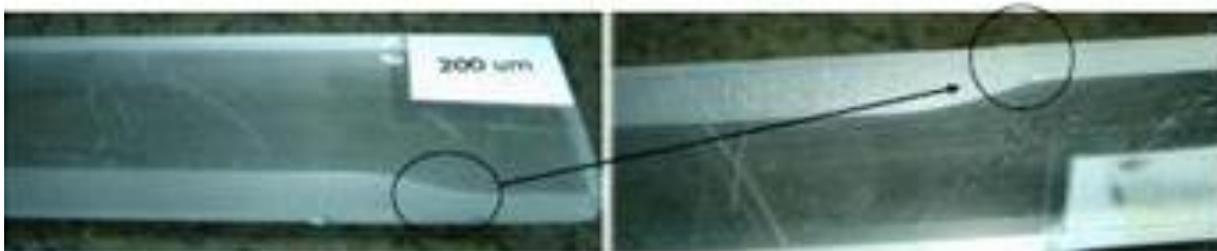


Figura 32 - Detalhamento da saliência produzida para as diferentes espessuras de laminação.

O sistema protótipo completo para produção de filmes por laminação e posterior evaporação do solvente, está representado na Figura 33.

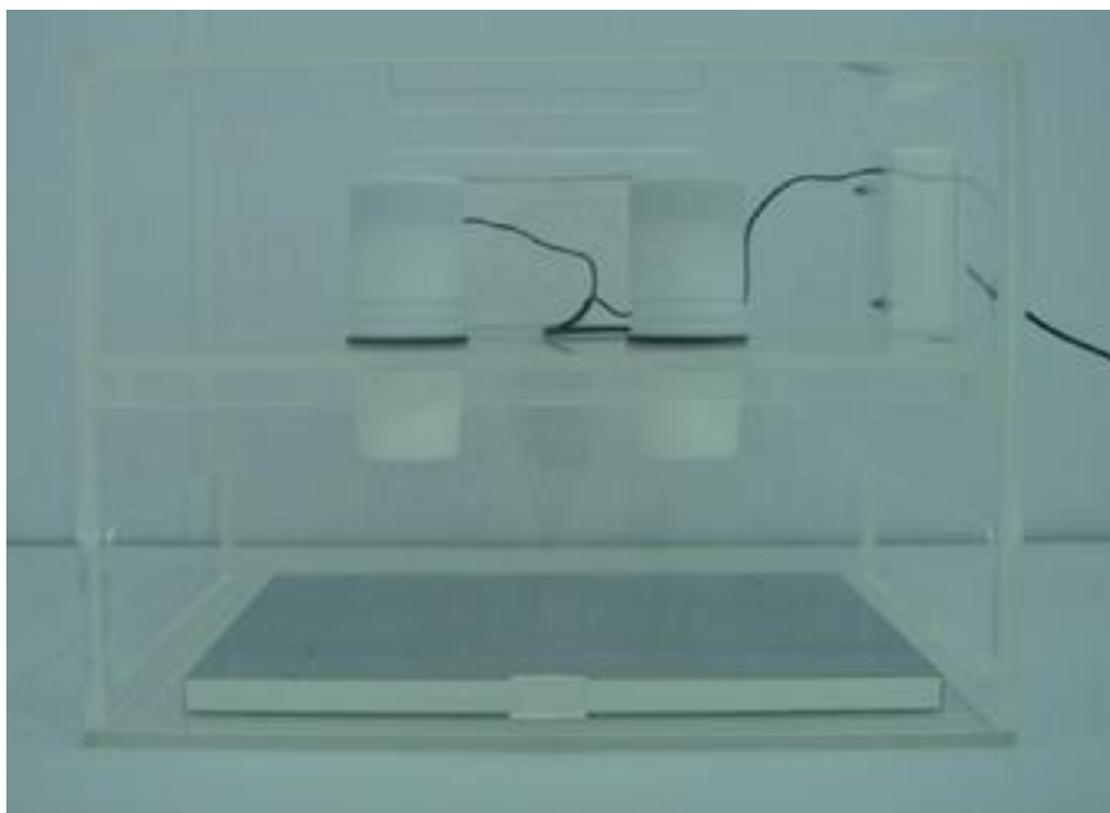


Figura 33 - Protótipo da secadora para preparação de filmes por laminação e evaporação de solvente.

4.2.2.6 Otimização

Todas as amostras seguiram os procedimentos descritos no item 4.2.2.5 da metodologia. Um monitoramento da variável atmosférica temperatura, na corrente

livre ambiente, e umidade relativa do ar, durante o experimento, foi feito ($T_{\infty} = 21 \text{ }^{\circ}\text{C}$ e $\phi = 50\%$).

A variável geométrica altura e a velocidade de escoamento do ar secagem foram os pontos do protótipo verificados para observação de sua influência na eficiência do processo de evaporação do solvente, sendo determinado, em cada instante do tempo de coleta dos dados, o respectivo peso da amostra e calculado tanto o teor de umidade em base úmida ao longo das medições, quanto à taxa de convecção de massa por unidade de área. A tabela 10 indica as variáveis das condições de secagem a que as amostras foram submetidas; a tabela 11 estabelece as taxas de evaporação das amostras.

Tabela 9 - Descrição das variáveis aplicadas em cada amostra experimental.

Variáveis	Amostra 1	Amostra 2	Amostra 3	Amostra 4	Amostra 5	Amostra 6
T	23 °C	21 °C	21 °C	21 °C	22 °C	22 °C
ϕ	50%	50%	60%	60%	55%	55%
H^*	0,091 m	0,091m	0,077 m	0,077 m	0,098 m	0,098 m
V^*	9 m/s	5 m/s	9 m/s	5 m/s	9 m/s	5 m/s

* H representa a distancia entre os secadores e a chapa de laminação e V_s a velocidade de secagem aplicada no experimento.

Tabela 10 - Taxas de evaporação das amostras

Amostras	Evaporação g/(m ² min)
Amostra 1	30,5
Amostra 2	18,8
Amostra 3	24,5
Amostra 4	15,5
Amostra 5	20,4
Amostra 6	15,1

Pela observação da tabela 11 indicativa das taxas de evaporação, percebe-se que parte da umidade acrescida na amostra não foi totalmente retirada, o que se explica pelo fato de esta umidade ser denominada frequentemente na literatura como água ligada, conforme ilustrado na figura 34. Na produção de filmes em

questão, a não evaporação de tal umidade, torna-se de grande relevância, já que a mesma acaba permanecendo entre as cadeias poliméricas e, assim, alterando as propriedades dos filmes, como plasticidade, absorção, da umidade, propriedades mecânicas e tempo de desintegração (BARNHART, 2007; KLIEMANN, 2006). É possível perceber que com a diminuição da quantidade de água, é reduzida a taxa de retirada desta, pois a diferença de concentração entre as espécies é cada vez menor ao longo do tempo. Tal afirmação pode ser entendida da seguinte forma: primeiramente retira-se a umidade livre e, só depois, se retira a umidade ligada até o ponto de umidade de equilíbrio.

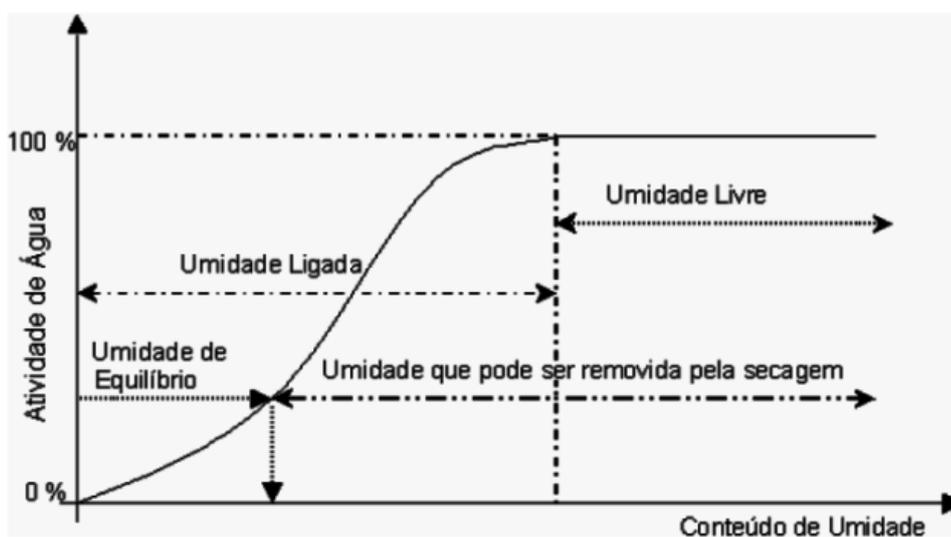


Figura 34 - Representação de uma curva característica de secagem. Fonte: PARK. et al., 2007

Foi percebida uma maior eficiência na taxa de evaporação na amostra 1 na qual se combinou uma velocidade alta de secagem e uma altura média dos secadores. Esses resultados são coerentes, levando-se em conta que a velocidade do ar é responsável pela retirada do vapor saturado de ar, tornando assim o processo de evaporação do solvente mais eficiente (INCROPERA, 1998). Com relação à altura média dos secadores ter apresentado resultados mais satisfatórios, pode-se considerar o fato de jatos de ar muito próximos da superfície, em uma altura baixa, proporcionam uma saturação do vapor presente sobre a amostra a ser seca, enquanto que, no caso contrário, jatos muito distantes apresentam uma

distância entre os bocais e as chapas que se encontra fora da relação estabelecida pelo modelo matemático para uma secagem mais eficiente.

Comparando-se os valores encontrados durante as análises a valores de convecção de massa, calculados através do modelo matemático apresentado em anexo nesse trabalho, observou-se uma diferença mínima entre os valores preditos e os experimentais, confirmando, assim, a coerência dos dados experimentais obtidos durante o estudo de otimização das condições de secagem.

4.2.2.7 Formulação

O objetivo desta etapa da pesquisa foi selecionar uma formulação que apresentasse viscosidade compatível com o sistema de laminação, criado para a produção dos filmes. Na Tabela 11, encontra-se a formulação-teste que apresentou as melhores propriedades para a realização dos testes de avaliação da eficácia do protótipo para o desenvolvimento de filmes e posterior caracterização destes.

Tabela 11 - Formulação teste para avaliação do protótipo

Matéria prima	Concentração
Pululano	32,5 %
Glicerina	1 %
Procetil AWS	1 %
Água	64,5 %

A concentração usada na formulação selecionada é alta quando comparada às quantidades de pululano, citadas na literatura para a produção de filmes, de até no máximo 10% (TONG; XIAO; LIM, 2008). Isso é explicado pela necessidade de se obter uma dispersão polimérica de maior consistência para a etapa de laminação. A escolha desse polímero baseou-se, também, no fato de o objetivo central do trabalho estar no desenvolvimento de um novo método de produção. Optou-se, portanto, por trabalhar com um polímero que, mesmo tendo um alto custo, é conhecido por produzir filmes com excelentes propriedades mecânicas, baixa permeabilidade à umidade e baixos tempos de desintegração (COVIELLO et al., 2007).

O uso do propilenoglicol apresentou problemas relacionados a propriedades organolépticas da formulação, o que conseqüentemente levaria à produção de filmes de baixa aceitabilidade. Resultados semelhantes foram discutidos por Cilurzo e colaboradores (2008). Pesquisas relatam que a concentração de plastificante em geral deve ser calculada em 20% do peso do polímero seco a ser usado na formulação, no entanto o uso de concentrações mais baixas deve ser considerado eficaz, já que a água presente na formulação acaba atuando como plastificante devido à formação de pontes de hidrogênio com as cadeias poliméricas. A goma xantana foi usada na formulação como plastificante, porém resultou em redução da transparência e menor eficiência na etapa de laminação.

Tensoativos não iônicos foram testados para uma melhor espalhabilidade da dispersão polimérica sobre a chapa de laminação. O procetil AWS (álcool cetílico etoxilado e propoxilado) apresentou-se superior frente ao polissorbato 80, tanto na propriedade organoléptica da dispersão, quanto no fator espalhabilidade. Isso poderia ser entendido ao se considerar uma diferença de lipofilicidade entre os dois tensoativos, na qual o procetil AWS apresenta um melhor equilíbrio entre a parte lipofílica e hidrofílica (EHL = 12,6), resultante da estrutura química etoxilada e propoxilada, e o polissorbato 80 seria mais hidrofílico (EHL = 15).

No Anexo 1 deste trabalho encontra-se o fluxograma de produção da dispersão filmôgena.

4.2.2.8 Produção dos filmes

O método de produção, estabelecido para o desenvolvimento dos filmes, está ilustrado na figura 35, na qual é possível visualizar detalhadamente cada etapa envolvida durante sua preparação. O início da produção consiste na alimentação do sistema com a dispersão polimérica (A), sendo que, finalizada, têm-se quantidade suficiente de substrato polimérico para a posterior etapa de laminação (B). A laminação consiste em passar a régua laminadora, na espessura requerida, por toda a extensão da placa laminadora (C e D). Com a dispersão filmôgena laminada, a placa é submetida à secagem para a evaporação do solvente (E) e, após um tempo de 20 minutos, o filme pode ser retirado (F) para armazenamento ou etapas de corte.

Realizando-se uma comparação com as técnicas frequentemente apresentadas na literatura, o tempo de secagem, considerando o uso de jatos frios, diminui significativamente através desse método. Conforme pesquisas que envolvem a secagem de filmes, a temperatura ambiente apresenta tempos de secagem de 24h (KUNDU; PATRA; KUNDU, 2008), 48 h (WANG et al., 2007; FABRA; TALENS; CHIRALT, 2008) e de até 72 h (RODRIGUES et al., 2008). Apenas são relatados tempos curtos de secagem com o uso de altas temperaturas, conforme filmes produzidos por Cilurzo (2008) nos quais foi associado um tempo de secagem de 3 minutos com o uso de temperatura de 100 °C.



Figura 35 - Esquema detalhado do método de produção de filmes por laminação e evaporação do solvente.

4.2.3 Sistema de Corte

O protótipo de um sistema de corte em rolos foi desenvolvido e pode ser visualizado na figura 36. Esse sistema que combina rolos para a associação de um corte longitudinal e transversal. Problemas com relação à vazão durante a execução

do corte por essa metodologia descartaram a possibilidade do uso desse protótipo para testes a nível laboratorial, sendo necessária a produção de rolos perfeitamente cilíndricos e que girassem em igual velocidade periférica. Além disso, foi necessário tanto um estudo com relação às pressões dos rolos, a fim de se obter bom contato e corte eficiente, quanto entendimento da velocidade linear de rolamento, da capacidade do sistema, da espessura e largura da lâmina, de modo a estimar o tamanho dos rolos e propiciar uma combinação equilibrada entre os parâmetros influenciáveis para um corte eficiente. Resultados semelhantes são encontrados em estudos conduzidos por Giles, Wagner, Monut (2004).

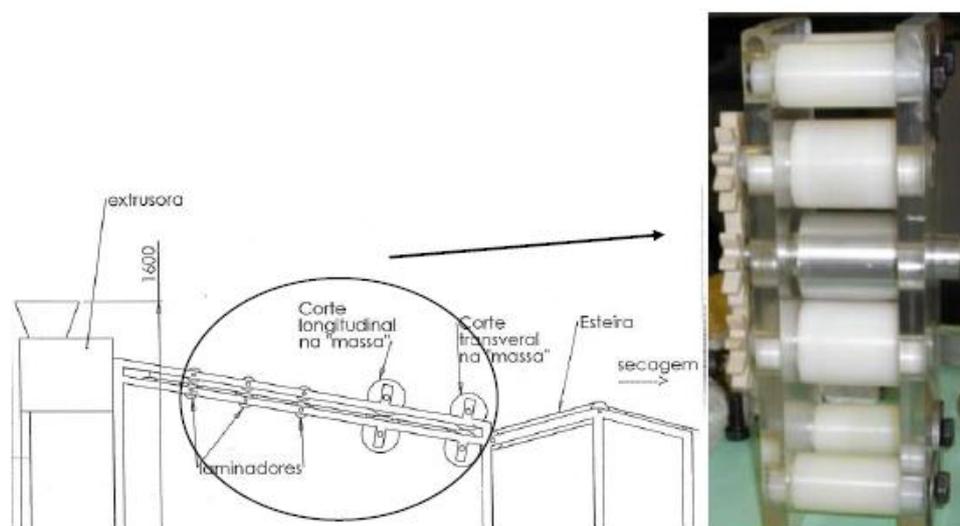


Figura 36 - Esquema de um sistema de corte transversal e longitudinal em rolos

O corte através de fios quentes foi eficiente por não ocasionar problemas como mastigamento ou perda das propriedades das películas, já que o calor pode estar associado à fundição das fibras poliméricas e, assim, melhorar o acabamento do corte. Devem, no entanto, ser consideradas mudanças nas propriedades de alguns fármacos que sejam termoinstáveis. Em paralelo aos sistemas de corte, foi desenvolvida uma placa de laminação na qual o filme já fosse laminado na espessura requerida, de modo que o processo de corte ficasse eliminado, conforme figura 37. Os resultados, porém, também não foram satisfatórios, já que problemas com as bordas dos filmes apresentaram um fator limitante à qualidade dos mesmos.

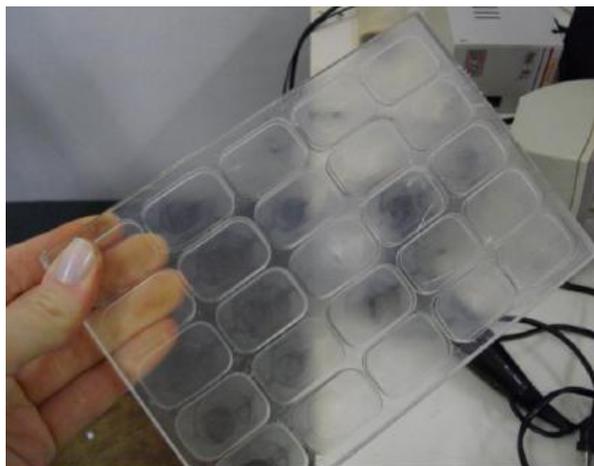


Figura 37 - Chapa de laminação e sistema de corte acoplado.

O corte por guilhotina apresentou os resultados mais satisfatórios. Esse corte pode ser visualizado seção 5 da figura 10, apresentada no item 5.1.2. É importante que a guilhotina seja desenhada de modo a cortar a lâmina uniformemente, prevenindo marcas ou sinais de vibração.

4.2.5 Caracterização dos filmes

As formulações selecionadas e os métodos de produção através dos protótipos desenvolvidos foram eficientes na produção de filmes para as análises de caracterização.

4.2.5.1 Avaliação Macroscópica

As duas metodologias trabalhadas foram eficientes na produção de filmes de rápida desintegração, conforme mostra a figura 38:

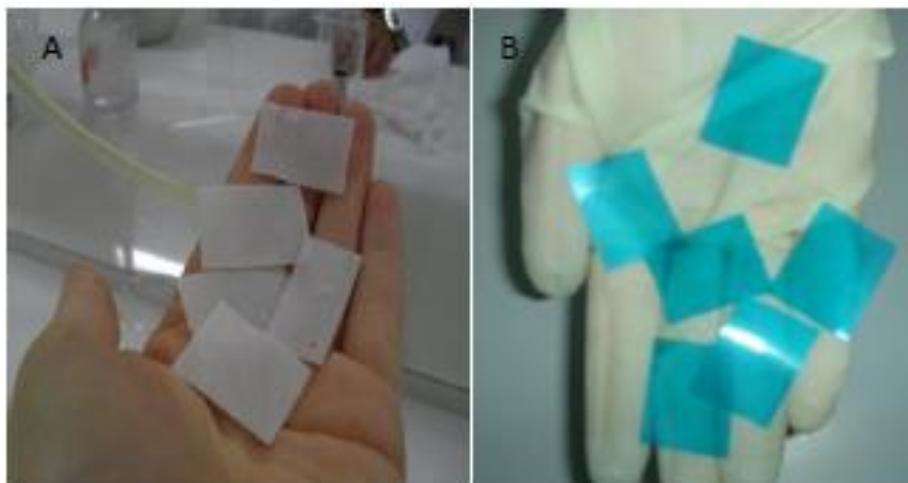


Figura 38 - Filmes produzidos por extrusão (A), e por laminação em 200 um (B).

Um detalhamento das características macroscópicas mais relevantes está descrito na tabela 12.

Tabela 12 - Características macroscópicas dos filmes

Protótipo	Transparência	Flexibilidade	Bolhas de ar	Rachaduras
Extrusora	0	+	0	0
Filme 100 um	+++	+++	0	0
Filme 200 um	+++	+++	0	0
Filme 300 um	+++	++	+	0

0: não observado; +: levemente presente; ++: mediamente presente; +++: fortemente presente

As lâminas desenvolvidas em extrusora, apresentaram aspecto totalmente opaco. Esta desvantagem pode estar diretamente ligada às matérias primas usadas. Filmes comerciais, como o medicamento Trimedal produzido pela Adhesiv Research e distribuído pela Novartis na forma de filmes de rápida desintegração, é produzido a partir de amido e maltodextrina, e também apresenta uma ausência de transparência. Com relação a baixa flexibilidade apresentada por estes filmes, principalmente em comparação aos filmes por laminação, pode ser explicada pela

maior espessura, processo ineficiente de laminação e consistência decorrente do uso do amido.

Relacionando as características macroscópicas aos filmes produzidos pelos diferentes laminadores apresentaram-se favoráveis. Presença de bolhas e uma diminuição na flexibilidade foram percebidas nos filmes laminados em 300 μm , no entanto, nada significativo quanto à aceitação da qualidade dos mesmos. Esta diferença, frente ao uso dos outros laminadores pode ser explicada por uma maior concentração de polímero em cada película, decorrente da maior espessura, o que conseqüentemente reduz a transparência e a flexibilidade.

4.2.5.2 Avaliação das espessuras

Os valores de espessura encontrados para os filmes produzidos pelo método de extrusão estão apresentados na tabela 13.

Tabela 13 - Espessuras dos filmes preparados por extrusão (média de 5 pontos amostrais \pm desvio padrão)

Filmes por extrusão	Espessura (μm)
Amostra 1	433 \pm 6,7
Amostra 2	420 \pm 8,8
Amostra 3	398 \pm 10,2
Amostra 4	406 \pm 5,9
Amostra 5	418 \pm 4,7

Os valores de espessura das amostras produzidas por extrusão apresentaram uma média de 415 μm e um desvio padrão de 13,49 μm . Estes valores foram satisfatórios, considerando-se um desvio padrão relativo igual a 3,2 % e, ainda, a ausência de valores fora do limite estabelecido de 10 %. Os desvios padrão, encontrados entre os pontos de cada uma das cinco amostras, pode ser explicado por uma falta de homogeneidade entre a distância dos rolos e falhas no acabamento dos mesmos. Não foi possível obter por extrusão uma eficiência em relação à espessura, isso pelo fato de a massa polimérica não ter sido facilmente processada na extrusora e expelida pela matriz. Trabalhar, no entanto, com rolos de

superfícies bem arredondas, sem falhas e com uma distância mínima entre eles possibilitou alcançar valores menores de espessura.

As diferentes espessuras dos filmes produzidos por laminação e posterior evaporação do solvente estão mostradas na tabela 14. Os laminadores apresentaram capacidade de produzir filmes em diferentes espessuras, ou seja, a espessura dos filmes foi proporcional ao laminador usado. Os valores encontrados, no entanto, mostraram uma espessura menor que a profundidade da ranhura executada no laminador. Assim, é preciso estabelecer uma relação entre o design do laminador e a espessura requerida para o produto.

Um fator importante é o nivelamento da placa laminadora, pois diferenças em sua superfície resultarão na formação de uma película de espessura irregular e, conseqüentemente, em problemas na uniformidade de conteúdo quando ativos estiverem presentes na formulação dos filmes.

4.2.5.3 *Peso médio*

Os valores de peso médio encontram-se descritos na tabela 14. Foi perceptível uma proporção entre os pesos médios e a espessura das lâminas, o que propiciará a escolha de diferentes espessuras de laminação quando se quiser a administração de fármacos que necessitem de uma dosagem maior. Os filmes laminados com régua de 100 e 200 μm apresentaram um desvio padrão relativo alto, estabelecendo-se um limite de 10% para ambas. Mais do que duas amostras apresentaram-se fora desse parâmetro; valores fora do dobro desse limite também foram encontrados. Isso pode ser explicado por desníveis tanto na régua, quanto na placa laminadora. Além disso, é importante considerar a variação inerente ao manipulador, já que este, no protótipo, é o responsável por aplicar a força no laminador durante a laminação da dispersão filmôgena.

A presença de bolhas poderia ser um fator relevante no desvio padrão dos pesos dos filmes. Segundo análise macroscópica apresentada na tabela 12, no entanto, os filmes de 300 μm apresentam uma presença de bolhas mais significativa quando relacionados aos de outras espessuras, o que implica a não aceitação dessa teoria, já que o desvio padrão relativo apresentado por esses filmes é menor, e os mesmos não apresentaram valores de peso fora dos limites estabelecidos.

4.2.5.4 Análises de desintegração

A Figura 39 ilustra detalhadamente o processo de desintegração de um filme de rápida desintegração produzido em laminação de 200.

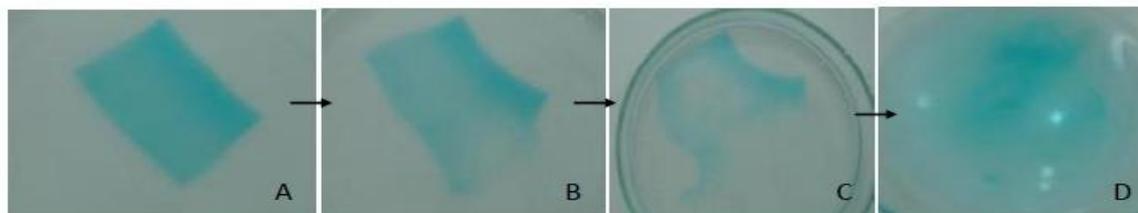


Figura 39 - Processo de desintegração de filmes corados de azul de metileno; (A): filme em contato com a superfície aquosa em 1 s; (B): entrada de água entre as cadeias poliméricas em 3 s; (C): desintegração parcial da película em 10 s; (D) processo de desintegração finalizado em 20 s.

Tabela 14 - Médias amostrais e desvio padrão relativo dos tempos de desintegração, da espessura e dos pesos médios para os filmes

Amostras	Tempo de Desintegração (s)	Espessura (μm)	Peso médio (mg)
100 μm	7,6 \pm 26	34,2 \pm 1,21	0,021 \pm 20,0
200 μm	21,3 \pm 12	62,37 \pm 6,09	0,041 \pm 13,3
300 μm	74,9 \pm 14	95,06 \pm 2,33	0,068 \pm 5,9

Devido à falta de um parâmetro oficial disponível para estabelecer um tempo limite para o tempo de desintegração de filmes de rápida desintegração, passou-se a considerar os tempos normalmente citados na literatura como limites para a classificação das lâminas de rápida desintegração. O limite de tempo de desintegração de 30 s ou menos para comprimidos bucais pode também ser aplicado aos filmes de rápida desintegração. Levando-se em conta isso, os filmes de 100 e 200 μm apresentaram tempos de desintegração dentro do tempo médio estabelecido para formas farmacêuticas de rápida desintegração, entre 50 e 30 s. Os filmes de 300 μm apresentaram um tempo maior, o que pode estar relacionado à espessura. Esse fator pode ser melhorado facilmente por modificações na formulação, como o uso de uma concentração maior de plastificante a qual facilitará a entrada de água entre as cadeias poliméricas e diminuirá o tempo de desintegração.

4.2.5.5 Propriedades Mecânicas

A tabela 15 indica os valores médios e seus desvios padrão para os parâmetros relacionados às propriedades mecânicas dos filmes. A Figura 40 ilustra as curvas tensão em função da deformação, originadas para as amostras de filmes produzidas em diferentes laminadores.

Tabela 15 - Valores da média da resistência tensil, taxas de alongamento e módulo de Young dos filmes

Laminadores	Resistência Tensil* (MPa)	Elongamento* (mm)	Módulo de Young* (MPa)
100 μ m	25,78 \pm 5,07	19 \pm 5	1954,94 \pm 486,03
200 μ m	25,84 \pm 4,11	28 \pm 8	2088,09 \pm 174,17
300 μ m	21,07 \pm 2,20	16 \pm 4	2243,47 \pm 228,84

*Média de 5 amostras \pm desvio padrão

Considerando os resultados de resistência tênsil para uma avaliação estrutural e da qualidade das películas produzidas, as três diferentes espessuras testadas demonstraram valores altos de resistência interna quando relacionados a outros filmes citados na literatura. Tais resultados já eram esperados e são inteiramente atribuídos às propriedades do pululano. Para filmes de maltodextrina e álcool polivinílico, por exemplo, Cilurzo (2009) e Mashru (2009) encontraram valores máximos de resistência tênsil em torno de 7 MPa e 6 MPa, respectivamente. Com relação às taxas de alongação, os filmes de pululano também apresentam valores superiores os quais foram confirmados neste trabalho e podem ser, em grande parte, explicados pelas ligações glicosídicas alfa 1-6 deste polímero (BILIADERES; KONTOGIORGOS; LAZARIDOU, 2002).

Os valores de resistência tensil e módulo de elasticidade são propriedades intrínsecas do material e apenas mudanças em suas composições resultariam em variações nessas propriedades, acredita-se que mudanças na espessura dos filmes, conseqüentemente estariam acarretando mudanças estruturais internas nos mesmos. No entanto, analisando os dados estatisticamente por ANOVA, com um nível de significância de 95% e valores de p 0,136 e p 0,403, respectivamente, não

foi encontrada diferença significativa entre os valores de resistência tensil e módulo de elasticidade. Diferenças significativas constataram-se apenas para as taxa de deformação dos filmes produzidos pelos três diferentes laminadores com valor de p 0,024. Pela aplicação de um teste de Tukey, com nível de significância de 95% verificou-se que a média para 300 μm difere das demais, em resistência tensil.

A Figura 40 mostra as curvas tensão em função da deformação para os três grupos de amostras. Os filmes de menor espessura (a) demonstram um comportamento elástico que pode ser percebido pelo limite de proporcionalidade ao final da curva na qual já se inicia a etapa de ruptura, confirmando a fragilidade dos filmes produzidos pelos laminadores de 100 μm . As curvas de 200 μm representam materiais plásticos; para os filmes 300 μm , as curvas obtidas são típicas de materiais dúcteis, principalmente pela presença de regiões de estrição. Na verdade, um material mais dúctil deveria apresentar uma taxa de deformação maior, principalmente por possuir, teoricamente, uma região tenaz maior. Essas questões não foram observadas nos dados indicados pela tabela 14, o que pode ser explicado pela fragilidade das amostras, pela presença de diferenças estruturais entre elas, mudanças de temperatura, presença de bolhas, falhas ou, ainda, diferenças nas concentrações de água entre os filmes, devido à secagem poder estar propiciando menor evaporação do solvente em filmes de maior espessura.

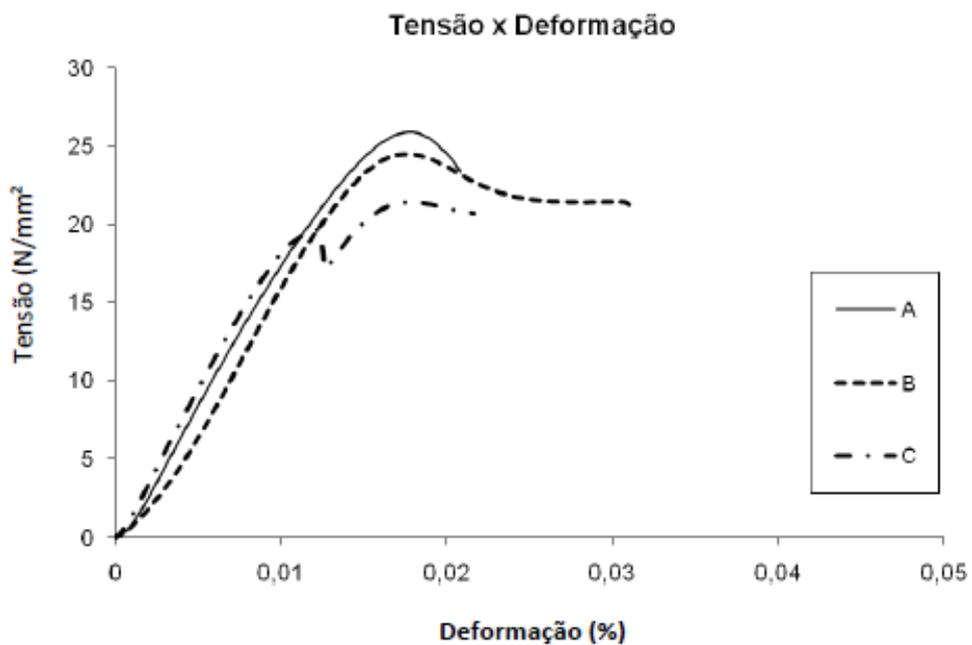


Figura 40 - Gráfico resistência tensil em função da deformação dos filmes em laminadores 100 μm (a), 200 μm (b), 300 μm (c).

6.CONCLUSÕES

A construção dos protótipos foi válida para o acompanhamento e a realização do projeto ao longo de todas as etapas, ou seja, desde os desenhos iniciais até a produção, o que favoreceu o desenvolvimento de um produto que pôde ser pensado, testado e melhorado ao longo do estudo.

Ajustes se fizeram necessários durante o desenvolvimento das formulações preparadas para os testes de avaliação nos dois protótipos, no entanto ambas mostraram-se eficazes para a condução dos testes de desempenho dos processos mecânicos, desenvolvidos para a produção de filmes de rápida desintegração.

Durante o desenvolvimento do protótipo da extrusora, não foi possível estipular as temperaturas adequadas às zonas de aquecimento que deveriam ser dispostas ao longo do sistema barril-rosca para plastificação do polímero. Isso se deu em função dos resultados incoerentes obtidos em análises por DSC, nos quais apenas detectou-se carbonização do polímero, o que indicou a necessidade de métodos diferenciados e mais sofisticados para obtenção desses dados.

A extrusora desenvolvida apresentou características aptas quanto ao funcionamento do sistema operacional, porém mostrou certa fragilidade frente à formulação adequada para a produção dos filmes. Estes acabaram sendo produzidos por métodos simulados e apresentaram valores altos de espessura, aspecto opaco e baixa flexibilidade, o que determinou, então, a não relevância do prosseguimento dos testes relativos a essas amostras. A partir disso, no entanto, tornou-se importante aproveitar o sistema de extrusão fabricado como substrato para estudos de novas possibilidades de formulações.

O modelo matemático, desenvolvido para a construção do sistema de secagem, correspondeu bem às necessidades surgidas durante a montagem do equipamento. Essas necessidades exigiram um designer correto dos secadores, uma distância adequada entre estes e a placa de laminação e um número de jatos suficientes para a secagem. Além disso, ainda foi possível obter valores preditos que, estando de acordo com o modelo, diminuíram os erros durante os experimentos.

O sistema de secagem mostrou-se eficiente para a etapa de evaporação do solvente, obtendo-se produtos com as propriedades desejadas em um curto período de tempo. Assim sendo, a utilização desse sistema em pequena escala e a nível laboratorial foi um passo importante para uma posterior definição de um secador a nível industrial, já que possibilitou a observação das características de secagem do

material, de modo a prever o modo de secagem deste quando em escala industrial.

O sistema de laminação, estruturado pelo uso de régua que possuíam desníveis em diferentes alturas, apresentou eficácia na fabricação de lâminas em diferentes espessuras, além de proporcionar uma metodologia rápida e prática na obtenção de filmes de ótima qualidade quando associada ao sistema de secagem.

Foi possível perceber a forte influência das condições climáticas durante a preparação dos filmes, tanto através da disposição dos dados na planilha, como através dos experimentos nos quais um controle de temperatura e umidade foi indispensável para a eficácia do processo de secagem e a qualidade dos filmes.

Através das variáveis inseridas no desenvolvimento da secadora, como altura de disposição dos secadores e velocidade de secagem, foi possível, tendo em vista os experimentos de avaliação das taxas de evaporação de amostras padrão quando submetidas à secagem em diferentes situações operacionais, entender as variáveis do protótipo e, ainda, estabelecer tanto os parâmetros ótimos para a evaporação do solvente, quanto a possibilidade de desenvolvimento de futuros estudos de planejamento fatorial, incluindo um número maior de fatores.

A escolha do pululano, como polímero para produção de filmes durante o desenvolvimento da metodologia com o uso dos laminadores e da secadora, foi mais que aceitável, uma vez que esse polímero, como já esperado, apresentou características altamente favoráveis durante os testes, sendo possível um maior desempenho na montagem do protótipo e avaliação de suas variáveis.

Através das análises de caracterização, foi visível uma relação entre a espessura dos filmes, os pesos médios e os tempos de desintegração dos mesmos, o que permitiu que estudos posteriores sejam conduzidos no sentido de relacionar diferentes espessuras à necessidade de administração de fármacos que necessitam de alta dosagem.

Os diferentes valores encontrados para as espessuras e os tempos de desintegração foram adequados aos limites apresentados na literatura para filmes de rápida desintegração, em especial para filmes produzidos pelos laminadores 100 e 200 μm . Os desvios encontrados para os resultados de peso médio, no entanto, foram altos e podem estar relacionados a problemas de nivelamento da placa ou da régua laminadora. Para tanto, seria preciso uma pesquisa mais profunda no sentido de minimizar tais desvios, já que esse parâmetro estaria diretamente relacionado à

produção de filmes medicamentosos, que apresentariam baixa uniformidade de conteúdo.

Os resultados das análises mecânicas mostraram que foram produzidos filmes com alta resistência à ruptura, principalmente quando comparados a valores frequentemente apresentados na literatura e levando-se em conta o fato de não haver sido encontrada uma diferença significativa entre os parâmetros. Disso concluiu-se que a espessura não está alterando a composição química desses filmes, podendo ela estar relacionada às características de elasticidade, plasticidade e ductibilidade, apresentadas pelas lâminas produzidas pelo uso de diferentes laminadores

Prosseguir com estudos de formulação pode significar um passo para melhorar as propriedades dos filmes, tais como tempos de desintegração e propriedades mecânicas, além de possibilitar a obtenção de custos de formulação menores, mantendo o mesmo padrão de qualidade.

Estudos de qualificação do equipamento, com posterior validação do método de produção, são perspectivas a serem cumpridas posteriormente que incluiriam o desenvolvimento de um sistema de corte e rolos eficientes, estudos de estabilidade e avaliação farmacocinética, para que, então, a partir daí, sejam propostos estudos pré-clínicos e clínicos com os filmes, a fim de se estabelecer uma comparação dos mesmos com formas farmacêuticas convencionais.

O processo de produção de filmes por evaporação do solvente, que até então era demorado e diretamente dependente do manipulador e dos processos de secagem natural ou em estufa, foi substituído por uma técnica com maior produtividade, facilidade de operação e que permitiu a obtenção de produtos de qualidade. Apesar de a obtenção do protótipo ter sido uma etapa fundamental para propiciar o desenvolvimento de um novo produto, fazem-se necessários, ainda, estudos mais profundos de planejamento, como um maior conhecimento de todas as variáveis do processo e da robustez deste, que já contemplem a perspectiva de escala industrial. Diante disso, torna-se importante pensar em estudos de controles estatísticos de processo e otimização do processo estabelecido, a fim de se buscar eficiência e economia.

REFERÊNCIAS

ALLEN, L. V.; POPOVICH, N. G.; ANSEL, H.C. **Formas Farmacêuticas e Sistemas de Liberação de Formas Farmacêuticas e Sistemas de Liberação de Fármacos**. 8 ed. Porto Alegre: Editora Artmed, 2007

ASTM. **ANSI/AMCA (D 882-09)**. Standard Test Method for Tear Resistance of Plastic Film and Sheeting.

ASHE. Converting Equipment: **Guide to Winding and Slitting**. Disponível em <www.ashe.co.uk>. Acesso em: 04 set, 2010

BARNHART, S. Thin film oral dosage forms, in: Modified release drug delivery technology. **Drugs and the pharmaceutical sciences**, vol.183 pp. 209.216. 2010

BARNHART, S.D.; SLOBODA, M.S. The Future of Dissolvable Films. **Drug Delivery Technology**, vol.7, n.8, p.34-37, set. 2007.

BILIADERES, C.; KONTOGIORGOS, V.; LAZARIDOU, A. Molecular weight effects on solution rheology of pullulan and mechanical properties os its films. *Carbohydrate Polymers*, vol.52, p.151-166, 2003.

BIOENVELOP TM. Disponível em: <<http://www.paladin-labs.com/index.asp>> Acesso em: 12 jan, 2011.

BIOFILM. Disponível em: <<http://www.biofilm.co.uk>>. Acesso em: 04 jan, 2011

BOGUE, B.; HARIHARAN, M. Orally Dissolving Film Strips: The final Evolution of Orally Dissolving Dosage Forms. **Drug Delivery Technology**, vol. 9, n.2, p. 24-29, feb. 2009.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Consolidado de Normas de Medicamentos Similares, Genéricos e Específicos. DOU. jul. 2010

BREITENBACH. J. Melt extrusion: from process to drug delivery technology. **European Journal of Pharmaceuticals and Biopharmaceuticals**, vol. 54, p. 107-117, 2002.

CANEVAROLO JR., S. V. **Ciência dos Polímeros**: Um texto básico para tecnólogos e engenheiros. São Paulo: Editora Artiber, 2004.

CHAKRABORTY, S.; MISHRA, B.; SHUKLA, D.; SINGH, S. **Mouth Dissolving Tablets II: An Overview of Evaluation Techniques**. Disponível em: <www.scipharm.at>. Acesso em Acesso em: 20 jan, 2009

CHUANBIN, W.U.; MCGINITY, JAMES W. Influence of methylparaben as a solid-state plasticizer on the physicochemical properties of Eudragitw RS PO hot-melt extrudates. **European Journal of Pharmaceuticals and Biopharmaceuticals**, vol. 56, p. 95-100, mar. 2003.

CILURZO, F.; CUPONE, I. E.; MINGHETTI, P.; SELMIN, F.; MONTANARI, L. Fast Dissolving films made of maltodextrins. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, vol. 70, p. 895-900, jul. 2008.

COVIELLO, T.; MATRICARDI, P.; MARIANECCI, C. ALHAIQUE, F.; Polyssaccharide Hidrogels for modified release formulations. **Journal Controlled Release**, vol. 119, p. 5-24, jan. 2007.

Da SILVA, L.F. **Análise de transferência convectiva de massa através de equipamento experimental**. 2010. 58f. Monografia (graduação) – Curso de Engenharia Mecânica –, Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões, Santo Ângelo, 2010.

DIXIT, R.P.; PUTHLI, S.P. Oral Strip Technology: Overview and future potential. **Journal Of Controlled Release**, vol. 139, p. 94-107, jun. 2009.

FABRA, M. J.; TALENS, P.; CHIRALT, A. Effect of alginate and γ Carrageenan on tensile properties and water vapour permeability of sodium caseinate-lipid based films. **Carbohydrate Polymers**, vol. 74, p. 419-426, mar. 2008.

FREY, P. Film Strips and Pharmaceuticals. **Pharmaceutical Manufacturing and Packing Sources**, Pensilvânia, 2008. Disponível em: <<http://www.adhesivesresearch.com/Files/PMPS%20Winter%2006%20Film%20Strip%20&%20Pharm.pdf>>. Acesso em: 20 jan, 2009.

G.HEBRE-SELLASSIE, I.; MARTIN, C. **Pharmaceutical Extrusion Technology**. Drugs and the Pharmaceutical Sciences. Vol. 133. New York: Informa Healthcare, 2007. p 1-37; 225-244.

GIL, E. **Controle Físico-Químico de Qualidade de Medicamentos**. 2 ed. São Paulo: Pharmabooks, 2007.

GILES, H.; MOUNT, E.; WAGNER, J. **Extrusion: The Definitive Processing Guide and Handbook**. NEW YORK: William Andrew, Inc., 2005.

GREB, E. **Are orally dissolving strips easy for manufacturers to swallow**. Disponível em <<http://pharmtech.findpharma.com>>. Acesso em 20 jan, 2010.

HIRANO, K.; INAGAKI, N.; ITOH, Y.; KINOSADA, Y.; MATSUURA, K.; NISHIMURA, M. SHIMODA, H.; TANIGUCHI, K.; TSUKIOKA, T.; YAMAMOTO, M.; YAMASHITA, H. Preparation of a fast dissolving oral film containing dexamethasone: a possible application to antiemesis during cancer chemotherapy. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, vol. 73, n.3, p. 361-365, nov. 2009.

HUGHES-MEDICAL CORP. Disponível em: <<http://www.hughes-medical.com/>> Acesso em: 17 jan, 2011

INCROPERA, F. P. **Fundamentos da Transferência de Calor e de Massa**, 2 ed. Rio de Janeiro: LTC, 1998.

KATSUMA, M.; MAEDA, A.; SAKOA, K.; TASAKI, H.; UCHIDA, T.; YOSHIDA, T. Salting-out taste-masking system generates lag time with subsequent immediate release. **International Journal of Pharmaceutics**, vol, 35, n.4, nov. 2008.

KLIEMANN, L. M. **Desenvolvimento Tecnológico de Biofilmes para administração de fármacos por via oral**. 2006. 78f. Monografia (graduação) – Curso de Farmácia – Clínica Industrial, Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões, Santo Ângelo, 2006.

LABTEC-PHARMA. Disponível em: <http://www.labtecpharma.com/index.php?article_id=24>. Acesso em: 14 jan, 2011

LAMIM, R. Quitosana e N-carboximetilquitosana: **Desenvolvimento de Biofilmes para aplicações farmacêuticas**. 2006. 78f. Dissertação (Mestrado) – Programa de Mestrado acadêmico em Ciências Farmacêuticas, Universidade do Vale do Itajaí, Itajaí, 2006.

KUNDU, J.; PATRA, C.; KUNDU, S.C. Design, fabrication and characterization of silk fibroin-HPMC-PEG blended films as vehicle for transmucosal delivery. **Material Science and Engineering**, vol. 28, p. 1376-1380, mar. 2008.

MASHRU, R. C.; SUTARIYA, V. B.; PARIKH, P. P. Development and Evaluation of Fast-Dissolving Film of Salbutamol Sulphate. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, vol.1, p. 25-34, 2005

MEATHREL, W.; MORITZ, C. Dissolvable films and their potential in IVDs. **IVD Technology**, dec, 2007. Disponível em: <http://www.adhesivesresearch.com/Files/IVDT%20Nov%20Dec%2007%20dissolvable%20films%20feature.pdf>. Acesso em: 20 jan, 2009.

MELDEX INTERNATIONAL PLC. Disponível em: <http://www.meldexinternational.com>. Acesso em: 15 jan, 2011.

MONOSOL RX, pharma philm technology. Disponível em: <http://www.monosolrx.com/>. Acesso em: 14 jan, 2011

MORITZ, C. Films That dissolve diagnostics Manufacturers' Needs. **Medical Design Technology**, oct, 2006. Disponível em: <http://www.mdtmag.com/scripts/ShowPR.asp?PUBCODE=046&ACCT=0001028&IS_SUE=0610&RELTYPE=PR&PRODCODE=3115&PRODLETT=A&CommonCount=0>. Acesso em: 21 jan, 2009.

NISHIMURA, M.; MATSUURA, K.; TSUKIOKA, T.; YAMASHITA, H.; INAGAKI, N.; SUGIYAMA, T.; ITOH, Y. In vitro and in vivo characteristics of prochlorperazine oral disintegrating film. **International Journal of Pharmaceutics**, vol. 368, p. 98-102, 2009.

NOVARTIS. **Triaminic** oral strips. Disponível em: <<http://www.triaminic.com>>. Acesso em: 14 jan, 2011

NOVARTIS. Trimedal Tosse, oral strips. Disponível em: <<http://www.triaminic.com>>. Acesso em: 14 jan, 2011

OSÉS, J.; FABREGAT-VÁSQUEZ, M.; PEDROZA-ISLAS, R.; TOMÁS, S. A. CRUZ-OREA, A.; MATÉ, J. I. Development and Characterization of composite edible films base don whey protein isolate and mesquite gum. **Journal of Food Engineering**, vol. 92, p. 56-62, nov. 2008.

PERUMAL, V.A.; LUTCHMAN, D.; MACKRAJ, I.; GOVENDER, T.; Formulation of monolayered films with drug and polymers of opposing solubilities. **International Journal of Pharmaceutics**, vol. 358, p. 184-191, mar. 2008.

PFIZER. **LISTERINE ORAL STRIPS**. Disponível em: <http://www.listerine.com/product-pocket-paks.js>. Acesso em: 04 jan, 2011

RODRIGUES, L. B.; LEITE, H. F.; YOSHIDA, M. I.; SALIBA, J. B.; JUNIOR, A. S. C.; FARACO, A. A. G. In vitro release and characterization of chitosan films as dexamethasone carrier. **International Journal of Pharmaceutics**, vol. 368, p. 1-6, oct. 2008.

ROWE, R.C.; SHESKEY, P. J.; WELLER, P. J.; **Handbook of Pharmaceutical Excipients**. 4 ed. Washington, DC: American Pharmaceutical Association/Pharmaceutical Press, 2003.

ROSSI, S. SANDRI, G. CAMELLA, C.M. Buccal drug delivery: A challenge already won? **Drug Discovery Today: Technologies**, vol. 2, n.1, p. 59-65, 2005

SASTRY, V. S.; NYSHADHAM, J. R.; FIX, J.A. Recent technological advances in oral drug delivery – a review. **Pharmaceutical Science and Technology Today**, vol. 3, n. 4, p. 138-145, abr. 2000.

SIEPMANN, F.; LE BRUN, V.; SIEPAMNN, J. Drugs acting as plasticizers in polymeric systems: A quantitative treatment. **Journal of Controlled Release**, vol. 155, p. 298-306, sep. 2006.

SZEJTLI, J.; SZENTE, L. Elimination of bitter, disgusting tastes of drugs and foods by cyclodextrins; **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, vol 61, p. 115-125, 2005.

TONG, Q.; XIAO, Q.; LIM. L-T. Preparation and properties of pullulan-alginate-carboxymethylcellulose blend films. **Food Research International**, vol. 41, p. 1007-1014, ago. 2008.

U.S. Department of Health and Human Services. FDA – **Food and Drug Administration. Questions and Answers about Onsolis** (fentanyl buccal soluble film). Disponível em: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm172039.htm>. Acesso em: 18 jan, 2011.

VIJAYARAGHAVAN, C.; VASANTHAKUMAR, S.; RAMAKRISHNAN, A.; In vitro and in vivo evaluation of locust bean gum and chitosan combination as a carrier for buccal drug delivery. **Pharmazie**, vol. 63, p. 342-347, maio. 2008.

VONDRAK, B ; BARNHART, S. Dissolvable Films for Flexible Product Format in Drug Delivery. **Pharmaceutical Technology**, Supplement, April, 2008.

WANG, Q.; DONG, Z.; DU, Y.; KENNEDY, J. F. Controlled release of ciprofloxacin hydrochloride from chitosan/polyethylene glycol blend films. **Carbohydrate Polymers**, vol. 69, p. 336-343, jan. 2007.

WYLEN, V. **Fundamentos da termodinâmica**, 4 ed. São Paulo: Edgard Blücher, 1998.

ANEXOS

Anexo 1 – Fluxogramas processos de produção

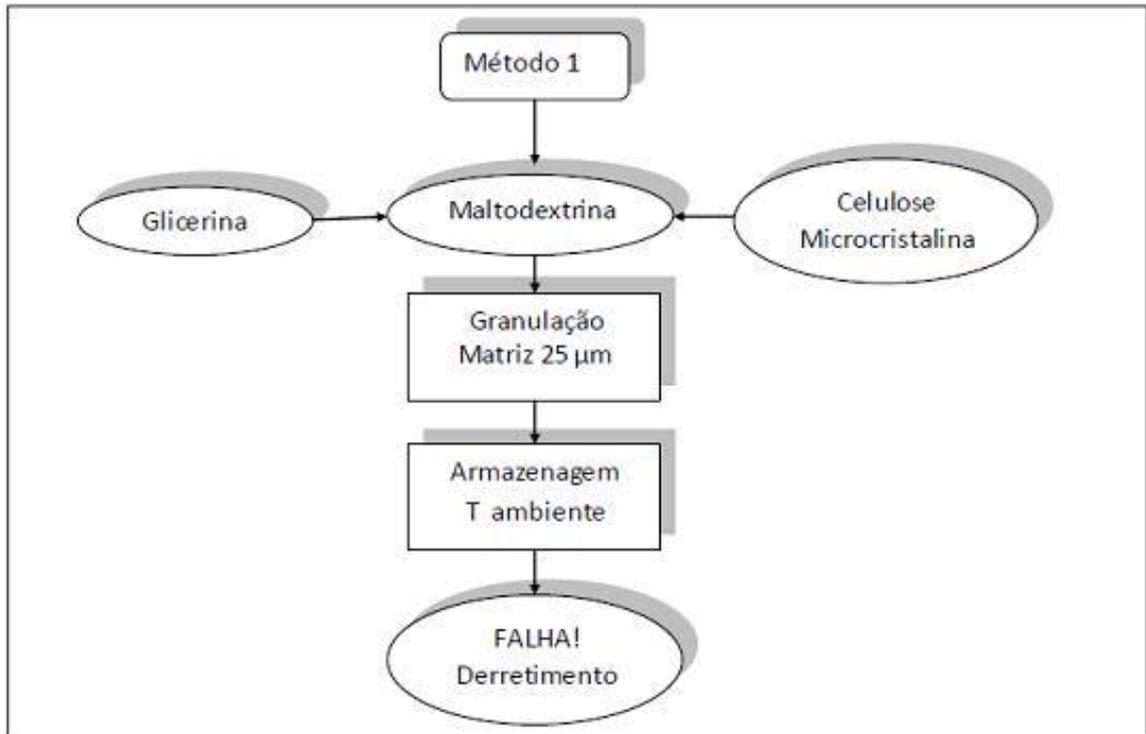


Figura 41 - Fluxograma preparação dos grânulos de maltodextrina

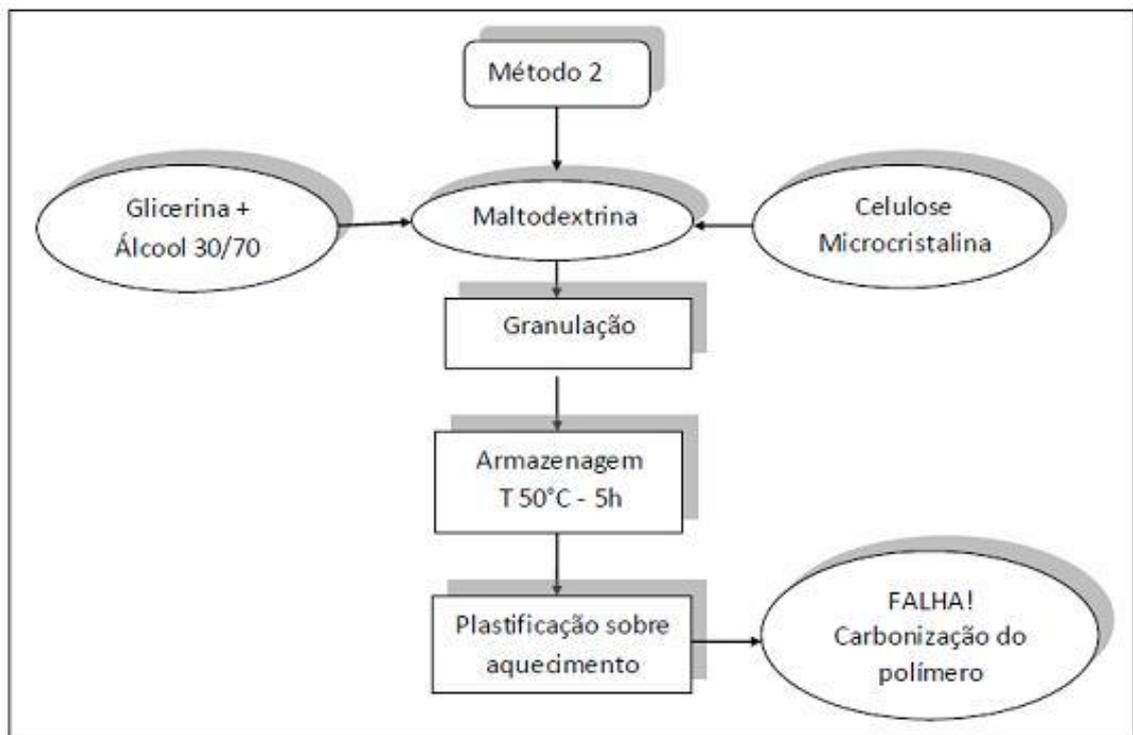


Figura 42 - Fluxograma preparação dos grânulos de maltodextrina e álcool 70%

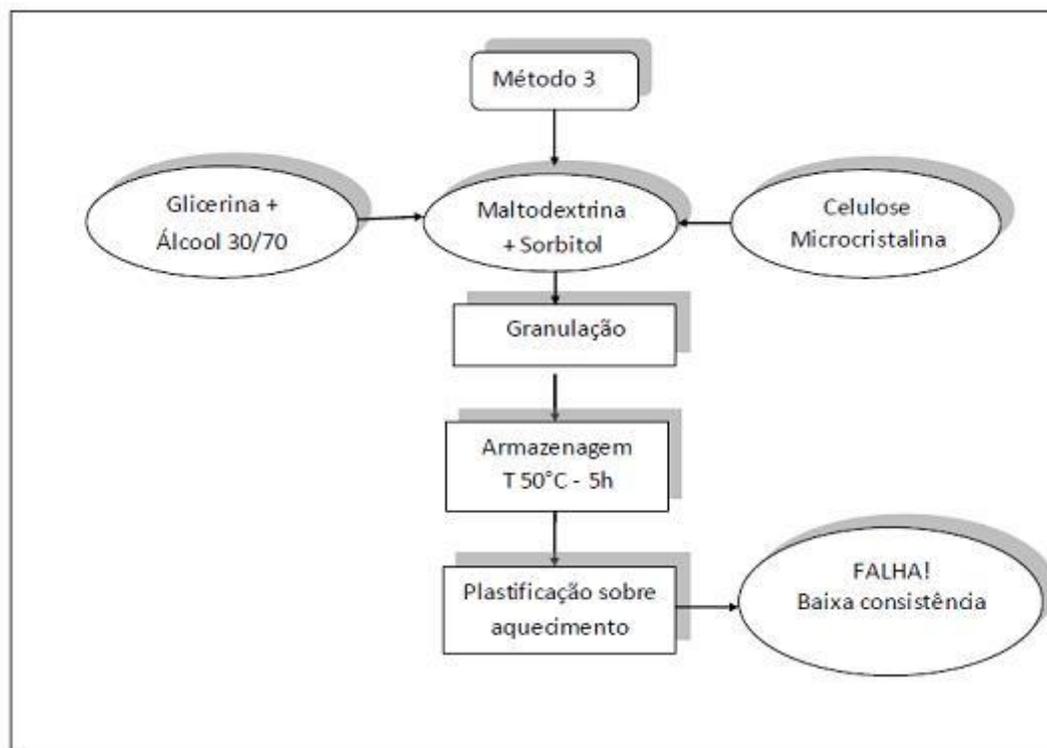


Figura 43- Fluxograma preparação dos grânulos de maltodextrina e sorbitol

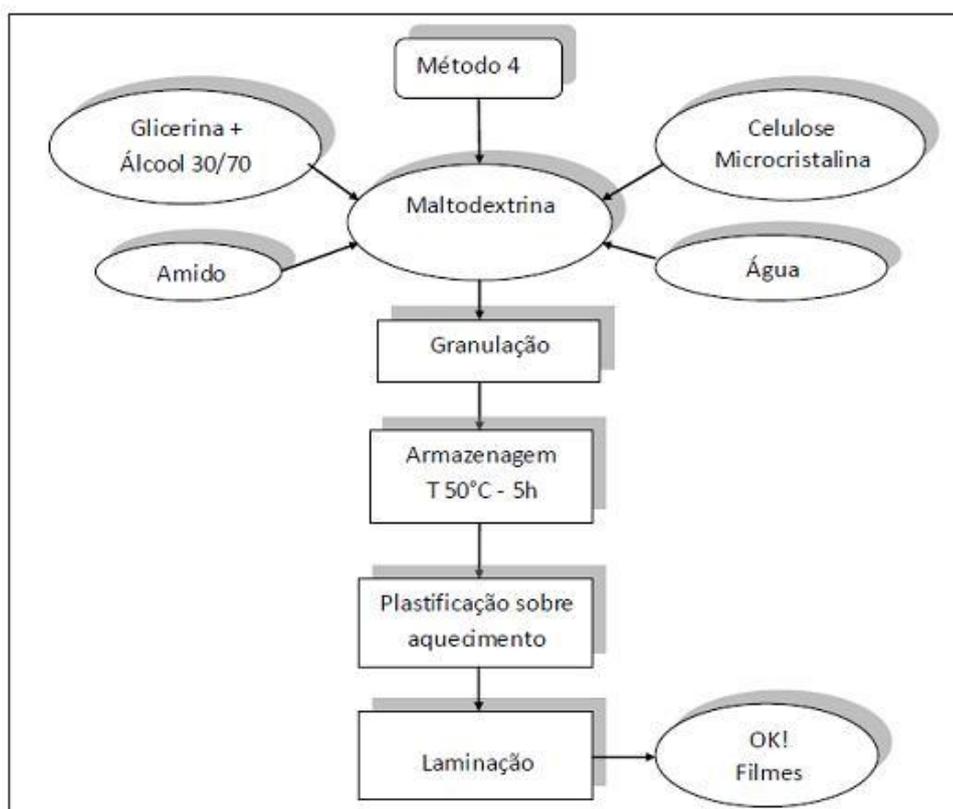


Figura 44- Fluxograma preparação de filmes de maltodextrina e amido

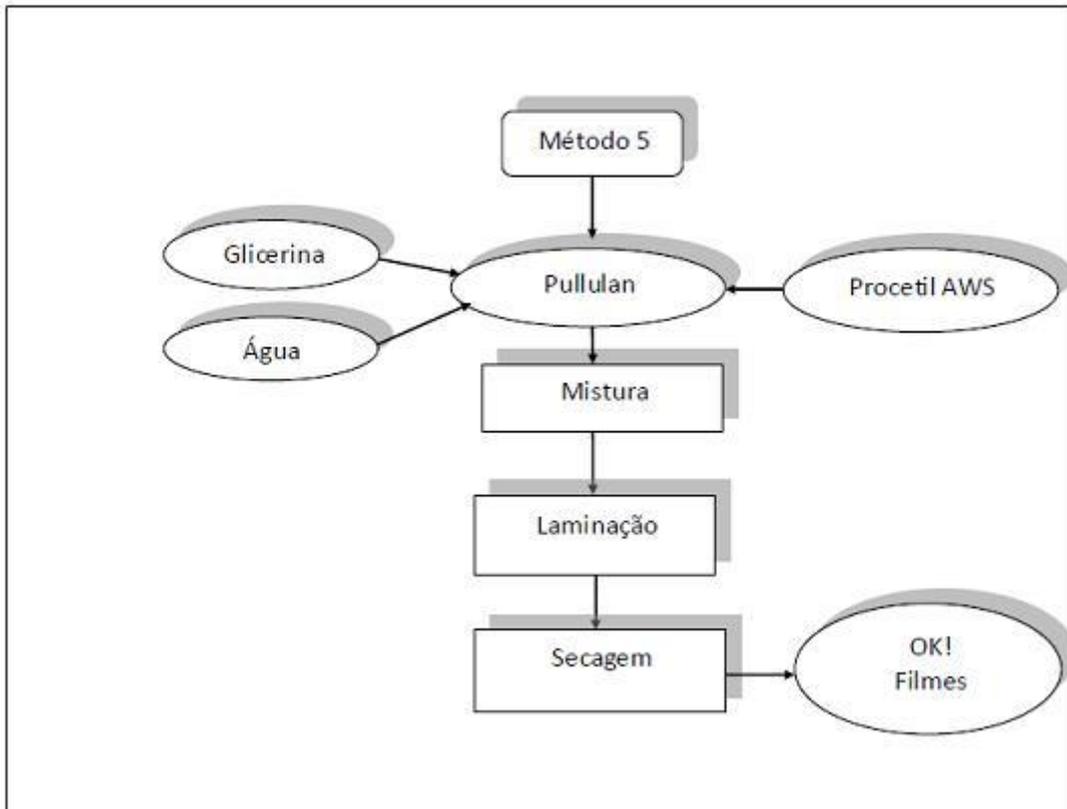


Figura 45 - Fluxograma preparação de filmes de pululano

Anexo 2 - Desenhos técnicos em PDF extrusora

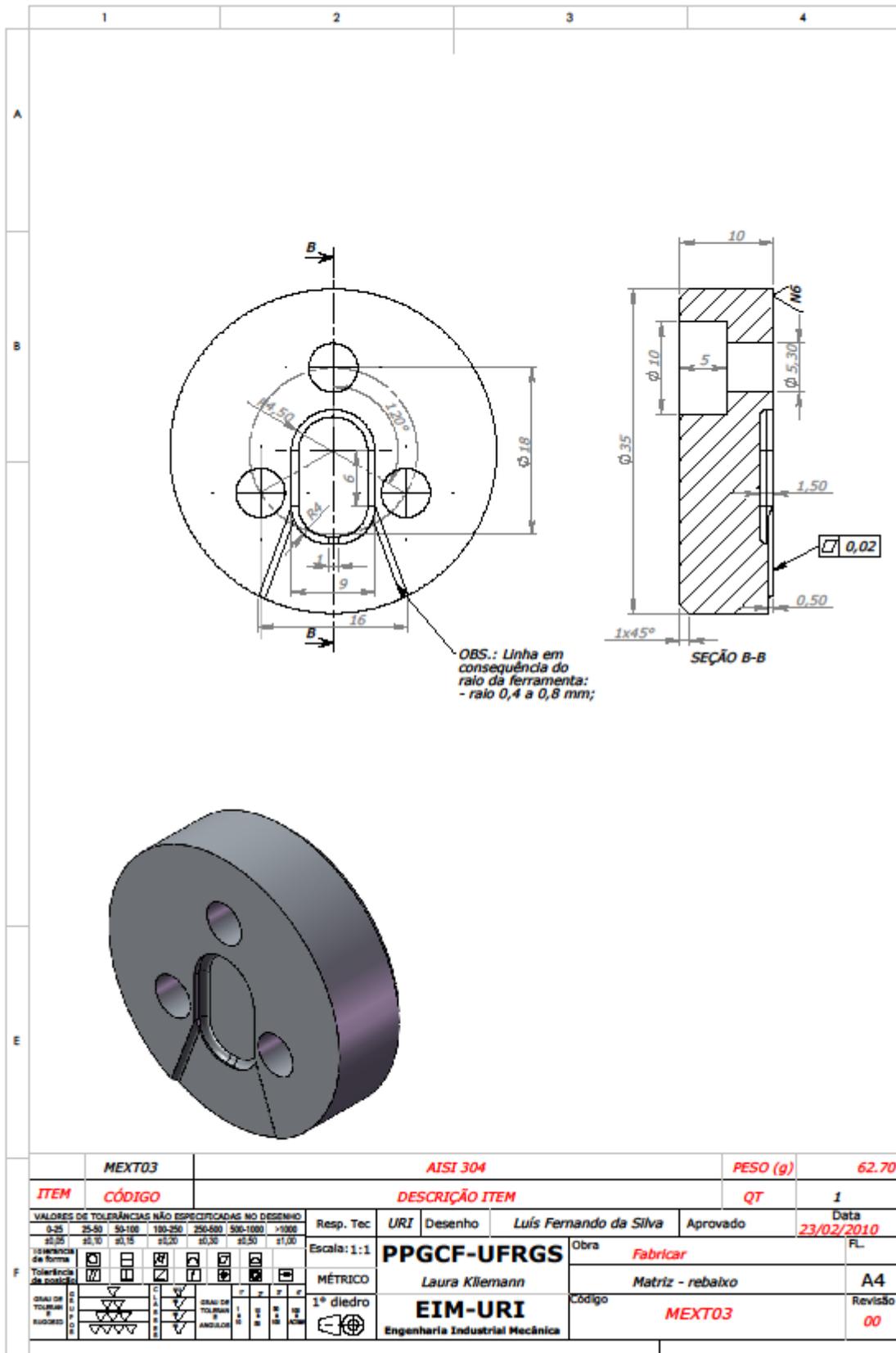


Figura 46 - Matriz extrusora

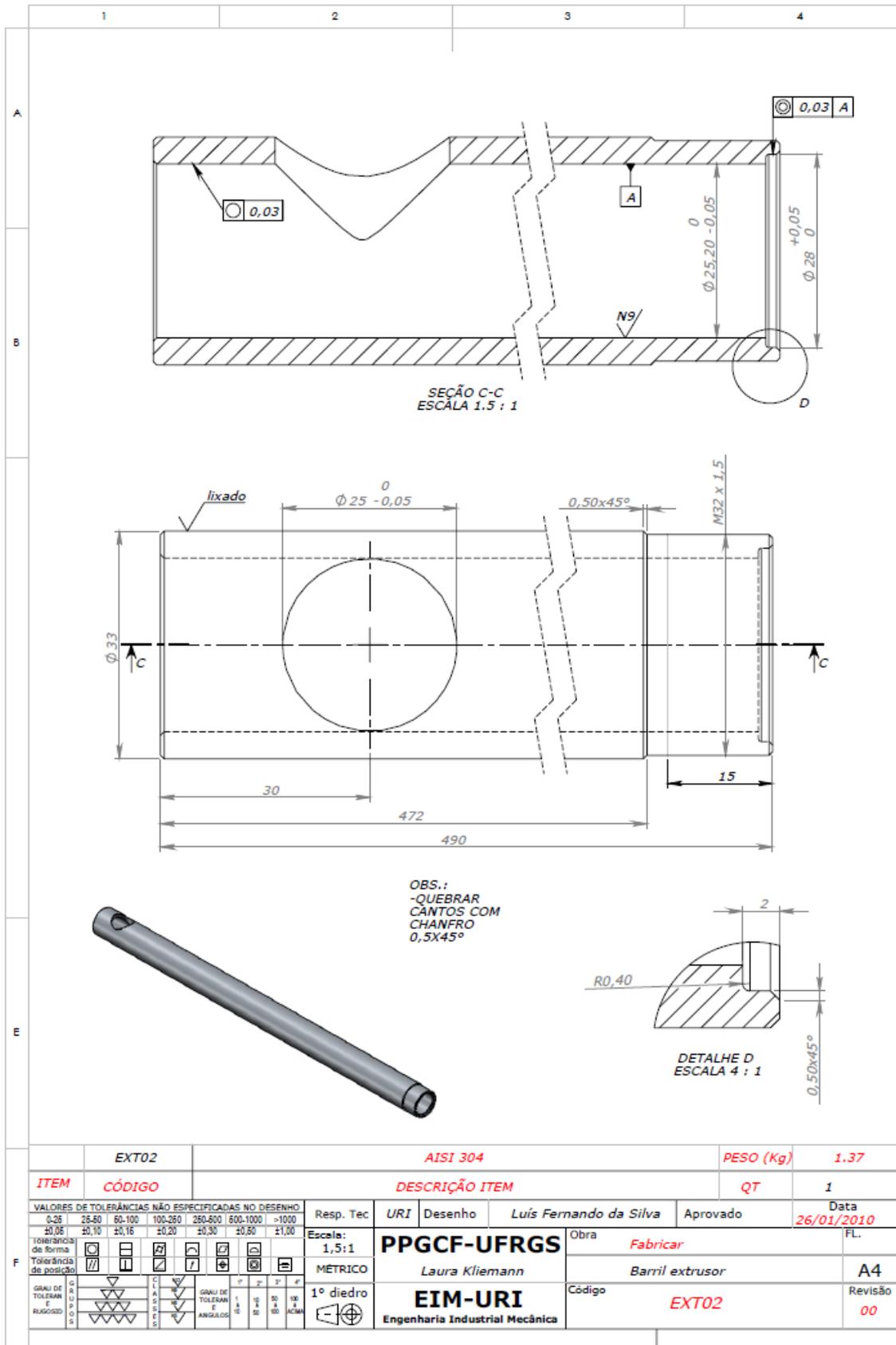


Figura 47 - Barril extrusor

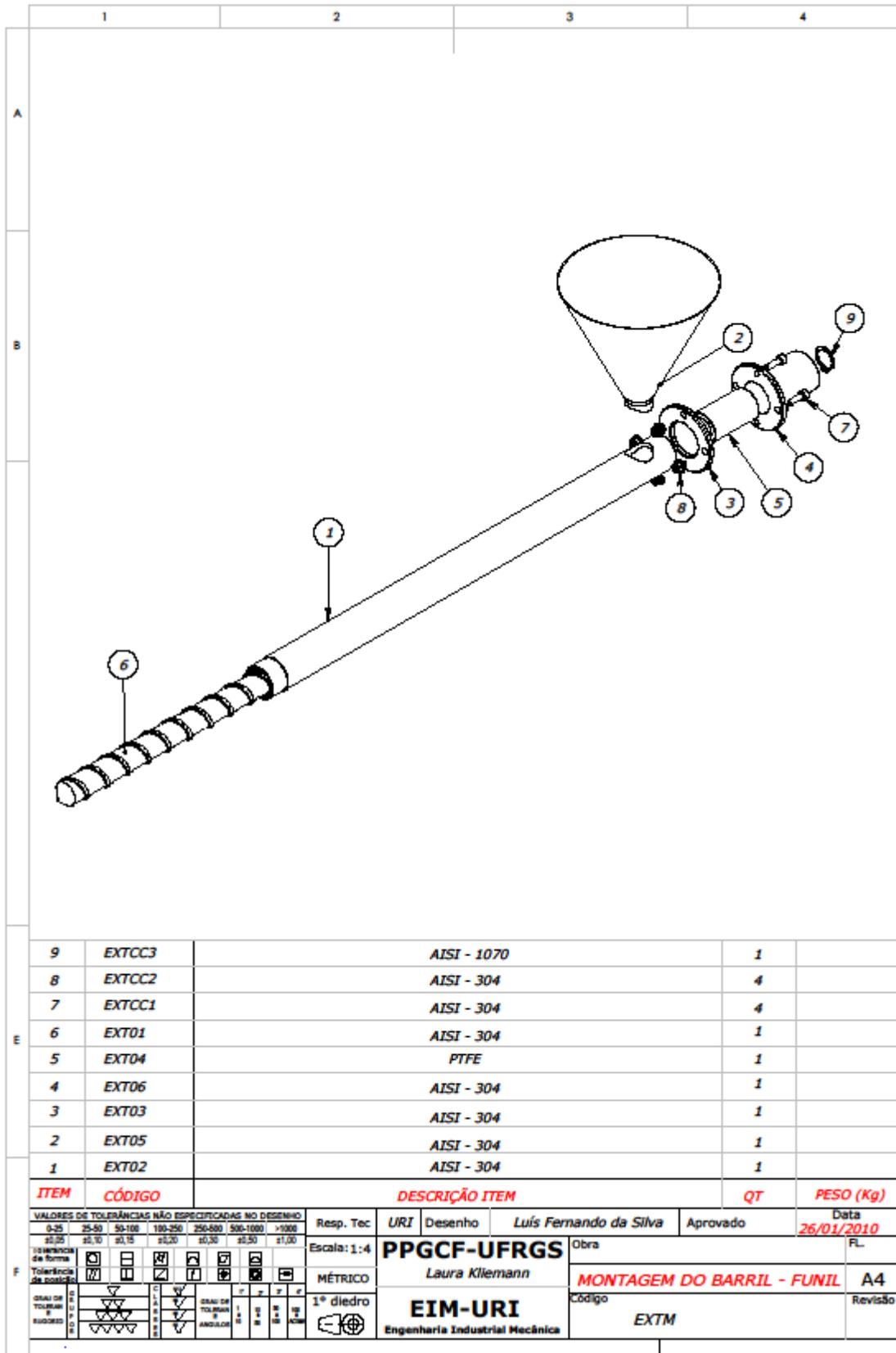


Figura 48 - Montagem do Barril - Funil

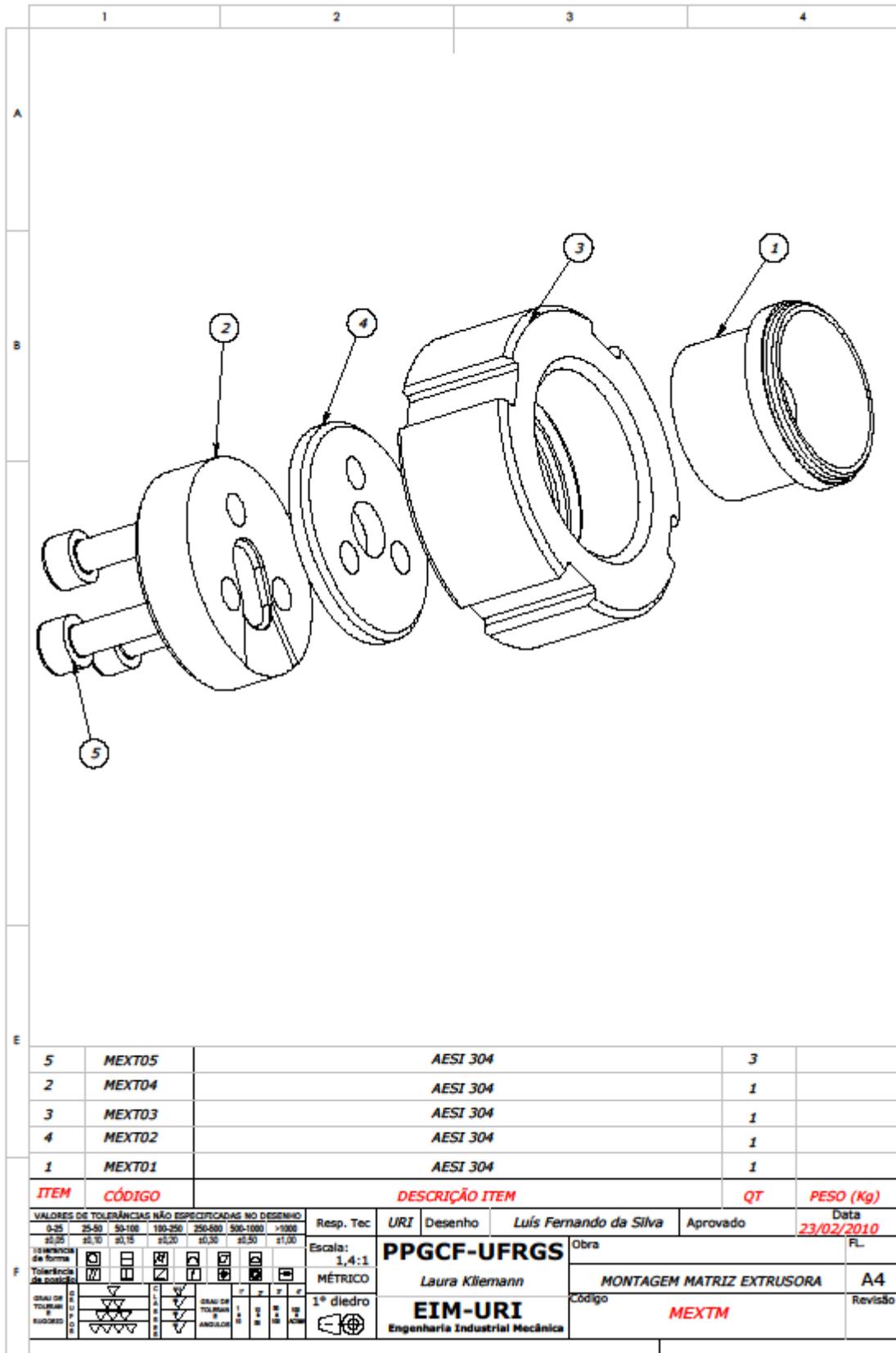


Figura 49 Montagem Matriz

Anexo 3 - Modelo matemático

Viscosidade cinemática

Considerando que o teor de umidade não altere significativamente os valores reais, a viscosidade cinemática ν (m²/s) do ar em função da temperatura, conforme a expressão a seguir:

$$\nu = (13 + (0,1 * T_{\infty})) * 10^{-6} \text{ (m}^2\text{/s)} \quad (\text{eq. A.1})$$

Onde:

T Temperatura na corrente livre (K)

Massa específica da mistura Ar-vapor d'água

Na superfície do volume de controle, a concentração do vapor d'água varia de um máximo na superfície onde o ar está saturado até o valor da corrente livre longe da superfície. A massa específica da mistura ar-vapor d'água na superfície $\rho_{A,S}$ pode ser considerada como a massa específica do vapor d'água saturado e é encontrado em tabelas de propriedades termodinâmicas da água em forma de vapor saturado. Para água em forma de vapor saturado a 20 °C, $\rho_{A,SAT} = 0,016937$ (kg/m³) (INCROPERA, 1998).

Coefficiente de difusão binária vapor d'água-ar

O coeficiente de difusão binária vapor d'água-ar, D_{AB} , onde A é água em forma de vapor e B é o ar, foi proposta em função da temperatura e da pressão, conforme a equação:

$$D_{AB} = 1,87 * 10^{-10} \frac{T_{\infty}^{2,072}}{p_{abs}} \text{ (m}^2\text{/s)} \quad (\text{eq. A.2})$$

Onde:

T_{∞} Temperatura na corrente livre (K)

p_{abs} Pressão absoluta (atm)

Umidade relativa

Conforme Wylen (1998), a umidade relativa pode ser expressa como a relação entre a massa específica do vapor d'água no ar úmido e a massa específica do vapor d'água correspondente à saturação do mesmo naquela temperatura e volume, conforme a expressão a seguir:

$$\phi = \frac{\rho_V}{\rho_{VS}} (100) (\%) \quad (\text{eq. A.3})$$

Números adimensionais

Número de Reynolds

O número de Reynolds (Re) determina o nível de turbulência do escoamento. A turbulência favorece o transporte de calor e massa. Para o cálculo do número de Re , considera-se a passagem do ar através do diâmetro hidráulico do bocal, que pode ser determinado por:

$$Re = \frac{V_S D_h}{\nu} \quad (\text{eq. A.4})$$

Onde:

V_S Velocidade na saída do bocal (m/s)

D_h Diâmetro hidráulico do bocal (m)

ν Viscosidade cinemática (m²/s)

O diâmetro hidráulico do bocal (D_h) pode ser considerado igual ao diâmetro da saída do bocal, ($D_h = D$).

Número de Schmidt

O número de Schmidt (Sc) representa a relação entre a difusividade da quantidade de movimento e a difusividade de massa (INCROPERA, 1998); Ele pode ser determinado por:

$$Sc = \frac{\nu}{D_{AB}} \quad (\text{eq. A.5})$$

Onde:

ν Viscosidade cinemática (m²/s)

D_{AB} – Coeficiente de difusão binária (m²/s)

Número de Sherwood

O número de Sherwood (Sh) médio representa a eficácia da convecção de massa na superfície (INCROPERA, 1998)

$$\overline{Sh} = \frac{\bar{h}_{massa} D_h}{D_{AB}} \quad (\text{eq. A.6})$$

Onde:

\bar{h}_{massa} Coeficiente médio de transferência de massa (m/s)

D_h Diâmetro hidráulico do bocal (m)

D_{AB} Coeficiente de difusão binária entre a espécie a vapor d'água (A) e o ar (B) (m²/s)

Para bicos circulares o diâmetro hidráulico é igual ao diâmetro do bocal $D_h = D$.

Correlação matemática para conjunto de bicos ejetores circulares

Segundo Incropera, (1998), propõem-se uma correlação para uma montagem de bicos ejetores circulares que possui a forma:

$$\frac{\overline{Sh}}{Sc^{0.42}} = K \left(A_r, \frac{H}{D} \right) G \left(A_r, \frac{H}{D} \right) F_2(Re) \quad (\text{eq. A.7})$$

Onde:

$$K = \left[1 + \left(\frac{H/D}{0.6/A_r^{1/2}} \right)^6 \right]^{-0.05} \quad (\text{eq. A.8})$$

$$G = 2A_r^{1/2} \frac{1 - 2,2A_r^{1/2}}{1 + 0,2(H/D - 6)A_r^{1/2}} \quad (\text{eq. A.9})$$

$$F_2 = 0,5Re^{2/3} \quad (\text{eq. A.10})$$

Onde:

\bar{Sh} Número de Sherwood médio

Sc Número de Schmidt

Re Número de Reynolds

H Distância entre o bocal e a placa (m)

D Diâmetro do bocal (m)

A_r Área relativa

A função K leva em consideração o fato de que, para $H/D \gtrsim 0,6/A_r^{1/2}$, o número de Schmidt médio para o conjunto de bicos diminui mais rapidamente com o aumento do valor H/D do que aquele para um único bico. A correção é válida nos intervalos:

$$2.000 \leq Re \leq 100.000$$

$$2 \leq H/D \leq 12$$

$$0,004 \leq A_r \leq 0,04$$

$$Sc \geq 0,6$$

Coeficiente convectivo médio de massa

A equação (A.6) reorganizada fornece:

$$\bar{h}_{massa} = \bar{Sh} \frac{D_{AB}}{D} \quad (\text{m/s}) \quad (\text{eq. A.11})$$

Onde:

\bar{Sh} Número de Sherwood médio

D_{AB} Coeficiente de difusão binária (m²/s)

D Diâmetro hidráulico do bocal (m)

Taxa de convecção de massa

A taxa de convecção de massa (INCROPERA, 1998) que é análoga a taxa de convecção de calor, quanto ao seu formato, pode ser expressa como:

$$\dot{m}_{conv} = \bar{h}_{massa} A_s (\rho_{A,sup} - \rho_{A,\infty}) \text{ (kg/s)} \quad (\text{eq. A.12})$$

Onde:

\dot{m}_{conv} Taxa de convecção de massa (kg/s)

\bar{h}_{massa} Coeficiente médio de transferência de massa (m/s)

A_s Área da superfície (m²)

$\rho_{A,sup}$ Massa específica da espécie vapor d'água (A) na superfície (kg/m³)

$\rho_{A,\infty}$ Massa específica da espécie A na corrente livre (kg/m³)

A área da superfície (A_s), a área da dispersão da solução, é muito próxima da área total (A_T), logo ($A_s = A_T$).

Considerando-se que a massa específica do vapor d'água (A) na superfície ($\rho_{A,sup}$) seja igual a massa específica do vapor d'água saturado, e que água compõem em 65% o peso da amostra úmida, essa consideração pode ser realizada. Mas a massa específica do vapor d'água (A) na corrente livre, ou seja, acima da superfície não pode ser obtida de tabelas termodinâmicas, então, segundo Incropera (1998), com a equação da umidade relativa do ar, que expressa a relação entre a massa específica de vapor na corrente e massa específica de vapor saturado, o teor máximo que o ar suporta a uma dada temperatura é:

$$\phi = \frac{p_V}{p_{VS}} (100) \text{ (%) (eq. A.13)}$$

Considerando que o vapor d'água na corrente livre apresenta comportamento de gás ideal, a umidade relativa na corrente livre pode ser expressa pela equação (A.14)

$$\phi_{\infty} = \frac{\rho_{A,\infty}}{\rho_{A,sat}(T_{\infty})} \quad (\text{eq. A.14})$$

Onde:

$\rho_{A,\infty}$ Massa específica da espécie A na corrente livre (kg/m³)

$\rho_{A,sat}(T_{\infty})$ Massa específica da espécie A saturada na temperatura da corrente livre

E considera-se:

$$\rho_{A,sup} = \rho_{A,sat}(T_{\infty}) \text{ e } T_{sup} = T_{\infty} \quad (\text{eq. A.15})$$

A equação (A.12) pode ser reorganizada para:

$$\dot{m}_{conv} = \bar{h}_{massa} \rho_{A,sat}(T_{\infty}) [1 - \phi_{\infty}] 60.000 \text{ (g/m}^2\text{min)} \quad (\text{eq. A.16})$$

A equação (A.16) apresenta um fator de correção 60 mil, para transformar a unidade kg/s para g/min, a primeira aponta valores extremamente baixos devido à velocidade e grandeza da reação. Outro fator alterado é a ausência da área da superfície, A_s , assim a taxa além de temporal representa o valor para um metro quadrado, o que facilita a análise dos resultados. Com a equação (A.16) pode se analisar os dados fundamentais no processo de secagem: temperatura, umidade relativa e velocidade do escoamento.

Planilha de cálculo

Dados de entrada

Conforme a descrição do modelo matemático e metodologia do roteiro lógico de cálculos montaram-se uma planilha eletrônica para auxiliar na visualização dos resultados. A primeira parte da planilha corresponde às variáveis de entrada na figura 50:

PLANILHA EXCEL PARA TAXA DE CONVECÇÃO DE MASSA			
1. Dados de entrada			
Temperatura do ar	T_{∞}	20	(°C)
Temperatura do ar	T_{∞}	293	K
Velocidade do ar	V_{∞}	5	(m/s)
Umidade relativa	ϕ	50	(%)
Pressão absoluta	P_{abs}	1	(atm)
Diâmetro do bocal	D_j	0,022	(m)
Largura da placa	a	0,16	(m)
Comprimento da placa	b	0,25	(m)
Altura do bocal até a placa	H	0,098	(m)

Figura 50 - Seção da planilha de cálculo com os dados de entrada.

A temperatura do ar pode ser fornecida de 12 a 42 °C na planilha, com incremento unitário dos valores.

A velocidade do ar foi analisada no intervalo de 1 a 20 m/s com o incremento unitário dos valores.

A umidade relativa do ar foi analisada no intervalo de 0 a 100% com o incremento de cinco pontos percentuais.

A pressão absoluta influencia na difusão e foi considerada constante em 1 atm, correspondendo ao valor encontrado no nível do mar.

Dentre os dados de entrada, o diâmetro do bocal é um valor fixo para a manufatura do mesmo.

Para dois bocais, a largura e comprimento da placa são constantes.

A altura do bocal até placa pode ser analisada em uma ampla faixa desde que fique entre os valores ótimos estipulados pelo modelo matemático.

Variáveis atmosféricas

A segunda parte da planilha (figura 51) apresenta os cálculos, em função dos dados de entrada e do modelo matemático descrito na metodologia.

2. Cálculos em função dos dados de entrada		
2.1 Variáveis atmosféricas		
Massa específica vapor d'água saturado		
Valor da tabela 2.1, em função da temperatura do ar	ρ_{vz}	0,020 (kg/m ³)
Viscosidade Cinematica do ar		
2.1	$v = (13 + (0,1 * T_{z})) * 10^{-4}$	v 1,53E-05 (m ² /s)
Difusividade binária		
2.2	$D_{AB} = 1,87 * 10^{-10} \frac{T_z^{2,072}}{P_{abs}}$	D_{AB} 2,47E-05 (m ² /s)

Figura 51 - Seção da planilha de cálculo com as variáveis atmosféricas.

Para a massa específica do vapor d'água saturado e a viscosidade cinemática do ar ambos os valores são dependentes da temperatura e são alterados na planilha conforme a mesma.

A difusividade do vapor d'água no ar depende da temperatura e da pressão absoluta.

Variáveis geométricas

Após os dados de entrada que são indispensáveis para as variáveis atmosféricas, têm-se as variáveis geométricas do protótipo, figura 52, excluindo as

variáveis geométricas fixas fornecidas nos dados de entrada, as demais são resultados da iteração entre as mesmas.

2.2 Variáveis geométricas			
Altura ótima			
2.4	$H_{oz} \approx 5D_j$ $2 \leq H/D \leq 12$	H H_{oz} H/D verificação	<input type="text" value="0,098"/> (m) <input type="text" value="0,11"/> <input type="text" value="4,454545"/> <input type="text" value="OK"/>
Passo ótimo entre os jatos			
2.5	$S_{oz} \approx 1,4H$	S_{oz}	<input type="text" value="0,137"/> (m)
Área da seção reta na saída do bocal			
2.7	$A_{sr,s} = \pi D^2 / 4$	$A_{sr,s}$	<input type="text" value="0,00038"/> (m ²)
Área da célula para um jato			
2.8	$A_{célula} = S^2$	$A_{célula}$	<input type="text" value="0,019"/> (m ²)
Área relativa			
2.6	$A_r = A_{sr,s} / A_{célula}$ $0,004 \leq A_r \leq 0,04$	A_r verificação	<input type="text" value="0,020"/> <input type="text" value="OK"/>
Área total			
2.10	$A_T = a \cdot b$	A_T	<input type="text" value="0,04"/> (m ²)
Número de jatos de ar			
2.9	$N_j = \frac{A_T}{A_{célula}}$	N_j	<input type="text" value="2,12"/>

Figura 52 - Seção da planilha de cálculo com as variáveis geométricas.

Números adimensionais

A Figura 53 representa a disposição dos cálculos dos números adimensionais Reynolds, Schmidt e Sherwood médio. Na própria planilha para Reynolds e Schmidt há um item de verificação, OK ou Não OK, é um teste para confirmar se os dados estão atendendo o modelo matemático proposto pelos autores originais ou não.

2.3 Números adimensionais		
Reynolds		
2.11	$Re = \frac{V_F D_h}{\nu}$ $2.000 \leq Re \leq 100.000$	Re <input type="text" value="7,19E+03"/> verificação OK
(Sc) Schmidt		
2.12	$Sc = \frac{\nu}{D_{AB}}$ $Sc \geq 0,6$	Sc <input type="text" value="0,620"/> verificação OK
(Sh) Sherwood médio		
2.14	$\frac{\overline{Sh}}{Sc^{0,442}} = K \left(A_r \frac{H}{D} \right) G \left(A_r \frac{H}{D} \right) F_2(Re)$	\overline{Sh} <input type="text" value="29,8"/>
2.15	$K = \left[1 + \left(\frac{H/D}{0,6/A_r^{1/2}} \right)^6 \right]^{-0,025}$	K <input type="text" value="0,958"/>
2.16	$G = 2A_r^{1/2} \frac{1 - 2,2A_r^{1/2}}{1 + 0,2(H/D - 6)A_r^{1/2}}$	G <input type="text" value="0,204"/>
2.17	$F_2 = 0,5Re^{2/3}$	F_2 <input type="text" value="186,253"/>

Figura 53 - Seção da planilha de cálculo com os números adimensionais.

Dados de saída

Os dados de saída a que se propõe o trabalho estão apresentados na figura 54 com o coeficiente convectivo de massa e a taxa de convecção de massa por unidade de área.

3 Dados de saída		
Coeficiente convectivo de massa		
2.18	$h_{massa} = Sh \frac{D_{AB}}{D}$	$h_{massa} = \boxed{0,0332} \text{ (m/s)}$
Taxa de convecção de massa		
2.21	$\dot{m}_{conv} = h_{massa} \rho_{Ar} (T_{\infty}) [1 - \phi_{\infty}] 60.000$	$\dot{m}_{conv} = \boxed{16,87} \text{ (g/m}^2\text{min)}$

Figura 54 - Seção da planilha de cálculo com os dados finais de saída.

Anexo 4 – Desenhos técnicos da secadora e laminadores

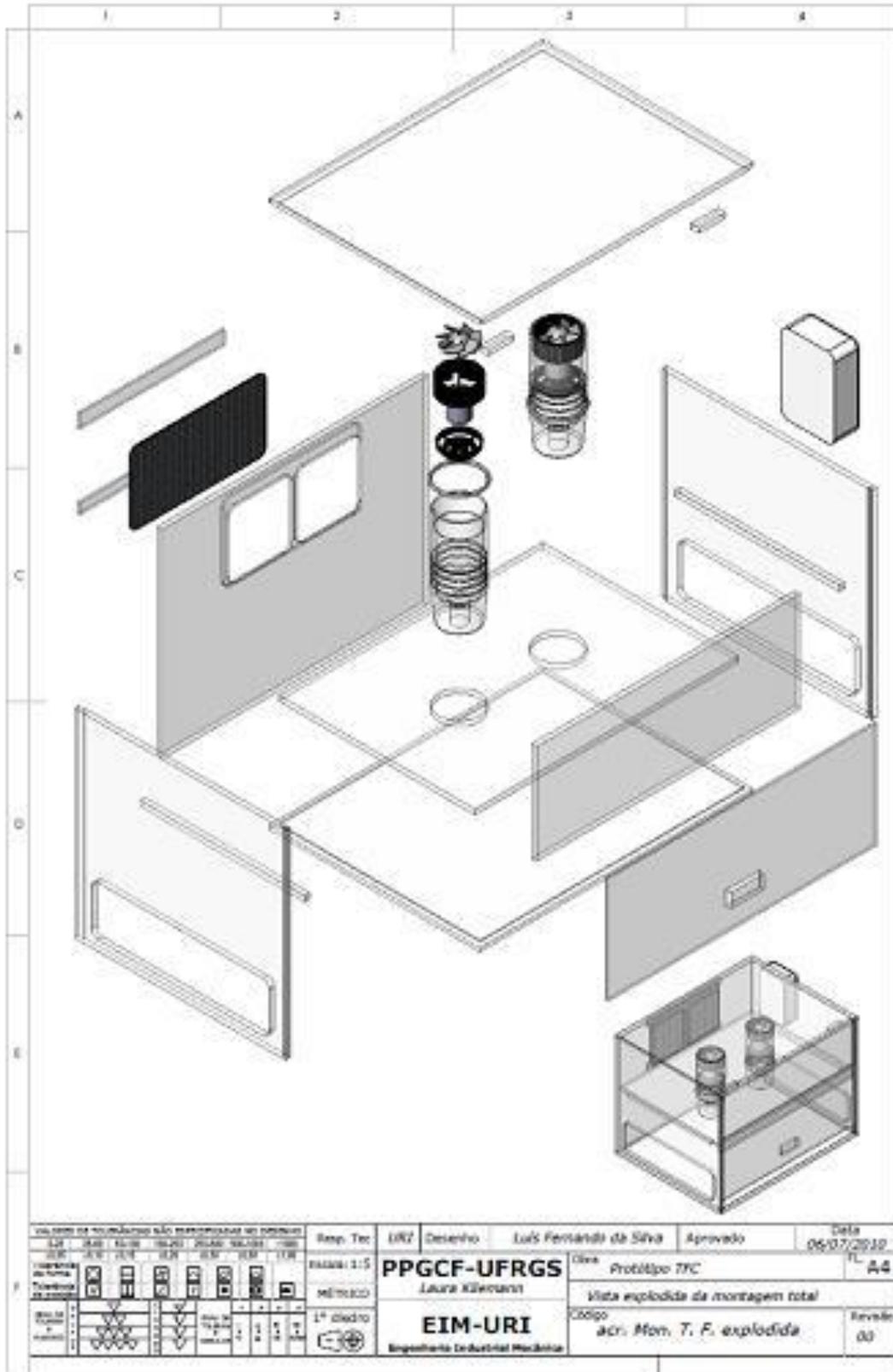


Figura 55 - Imagem explodida da montagem total

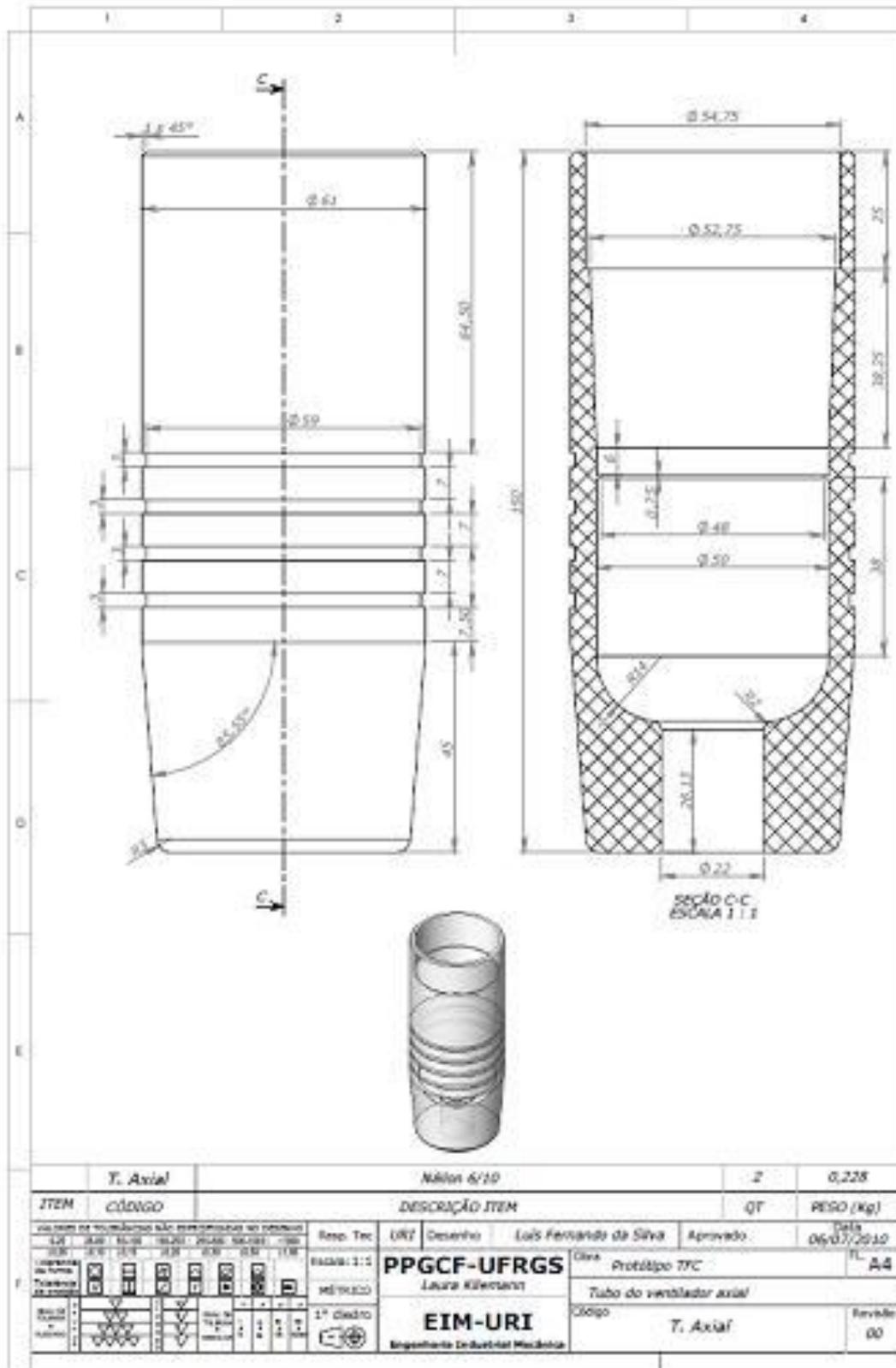


Figura 56 - Tubo de ventilador Axial

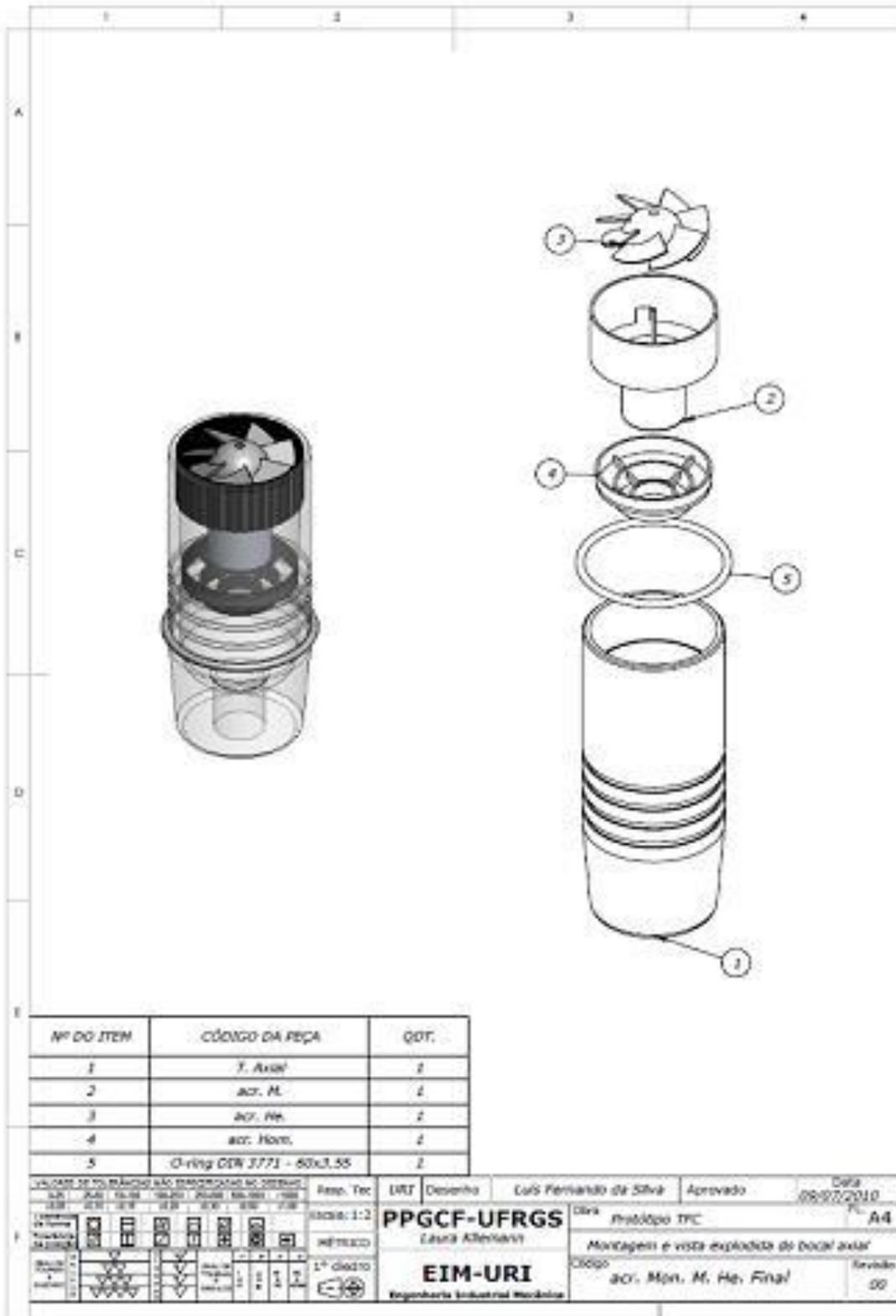


Figura 57 - Vista explodida do bocal axial

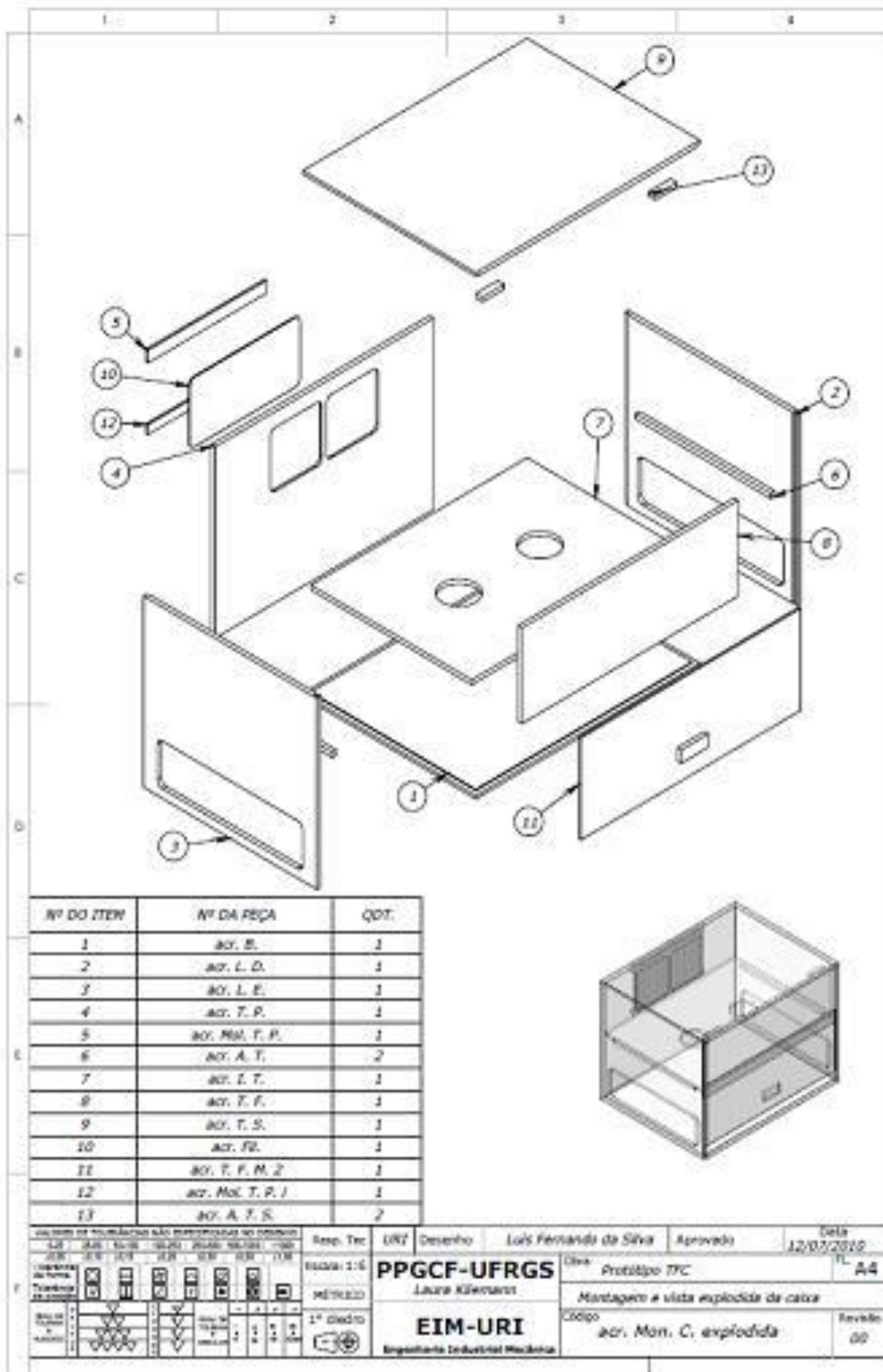


Figura 58 - Montagem e vista explodida da secadora

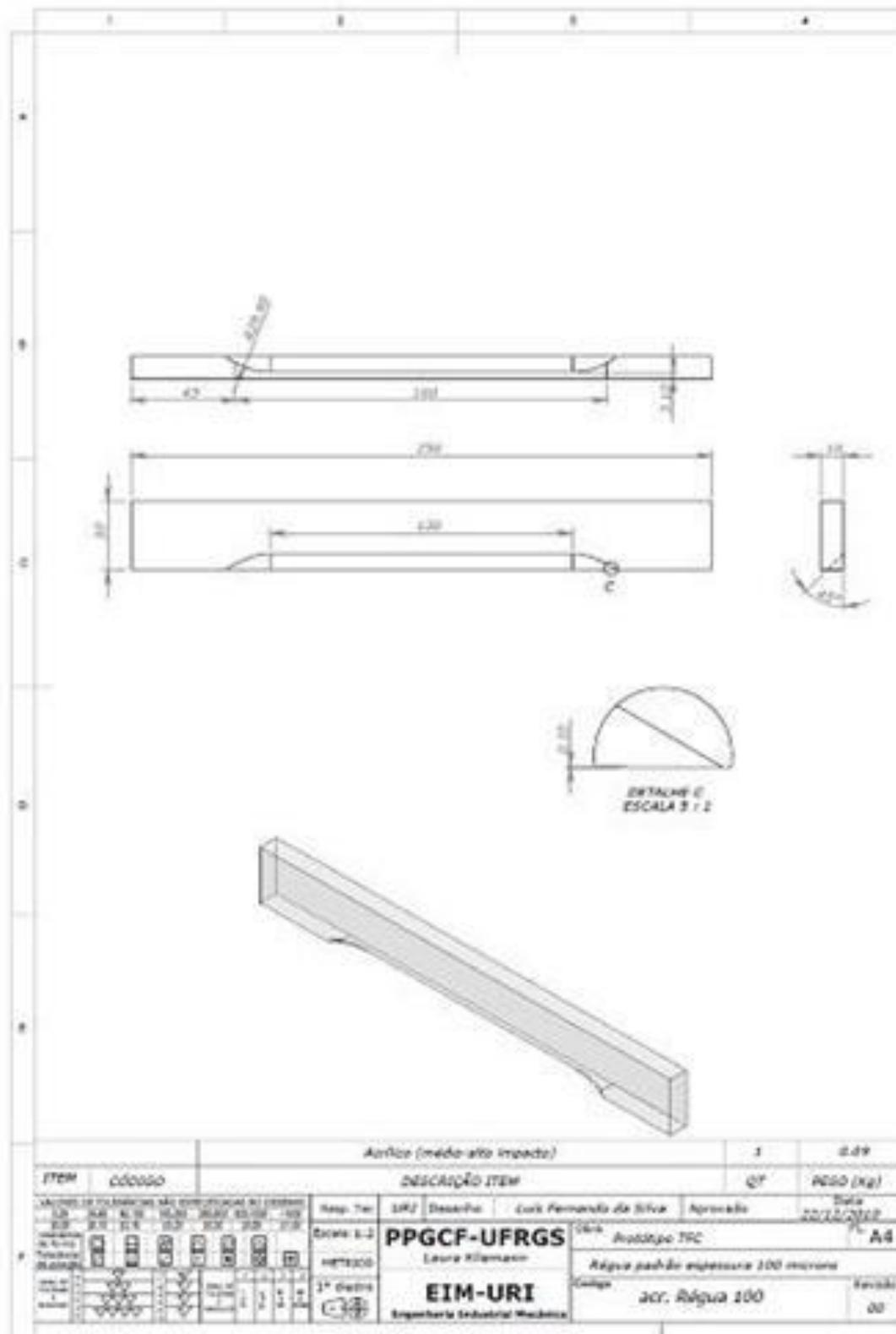


Figura 60 - Laminador 100 µm

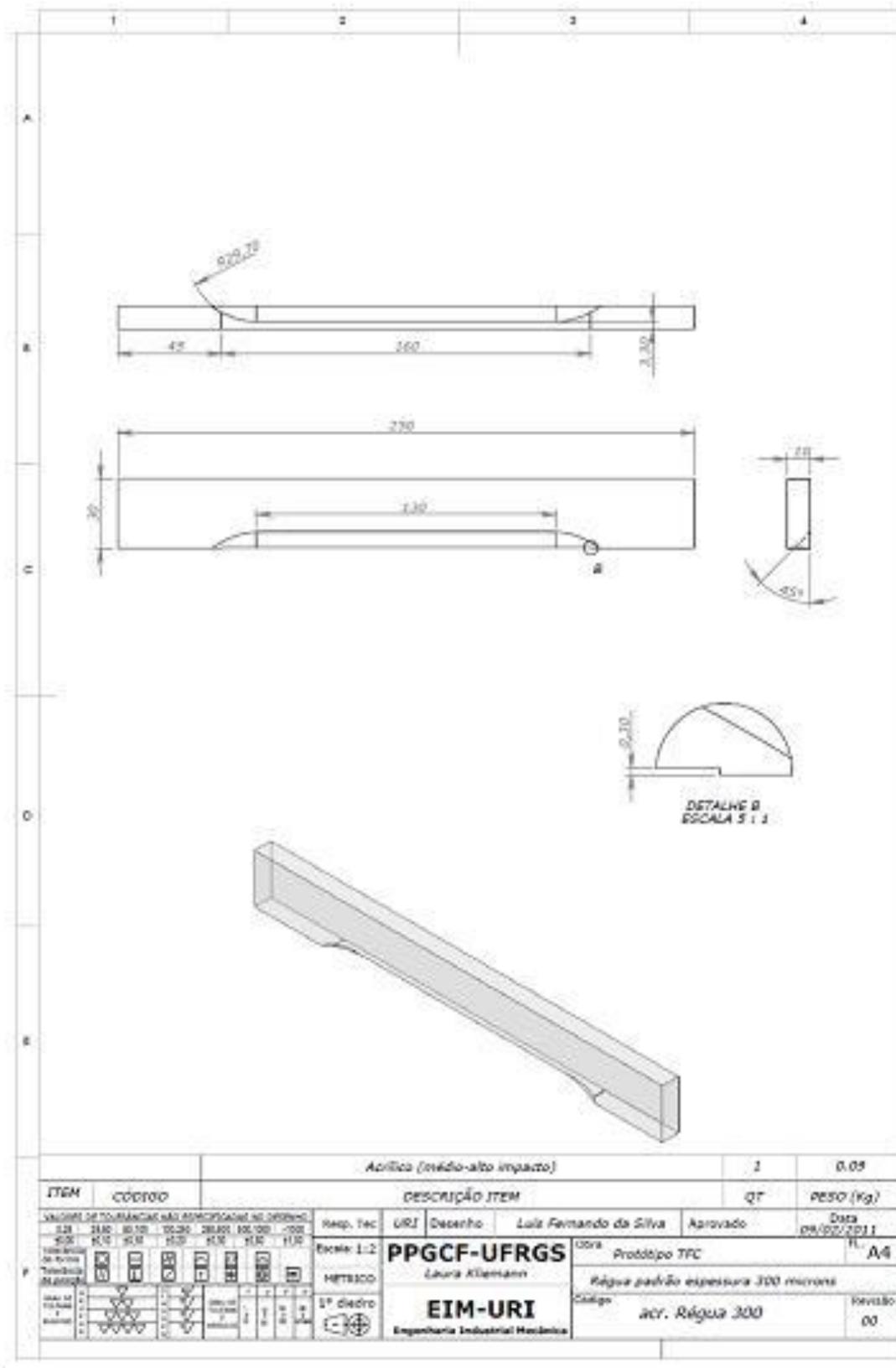


Figura 62 - Laminador 300 µm

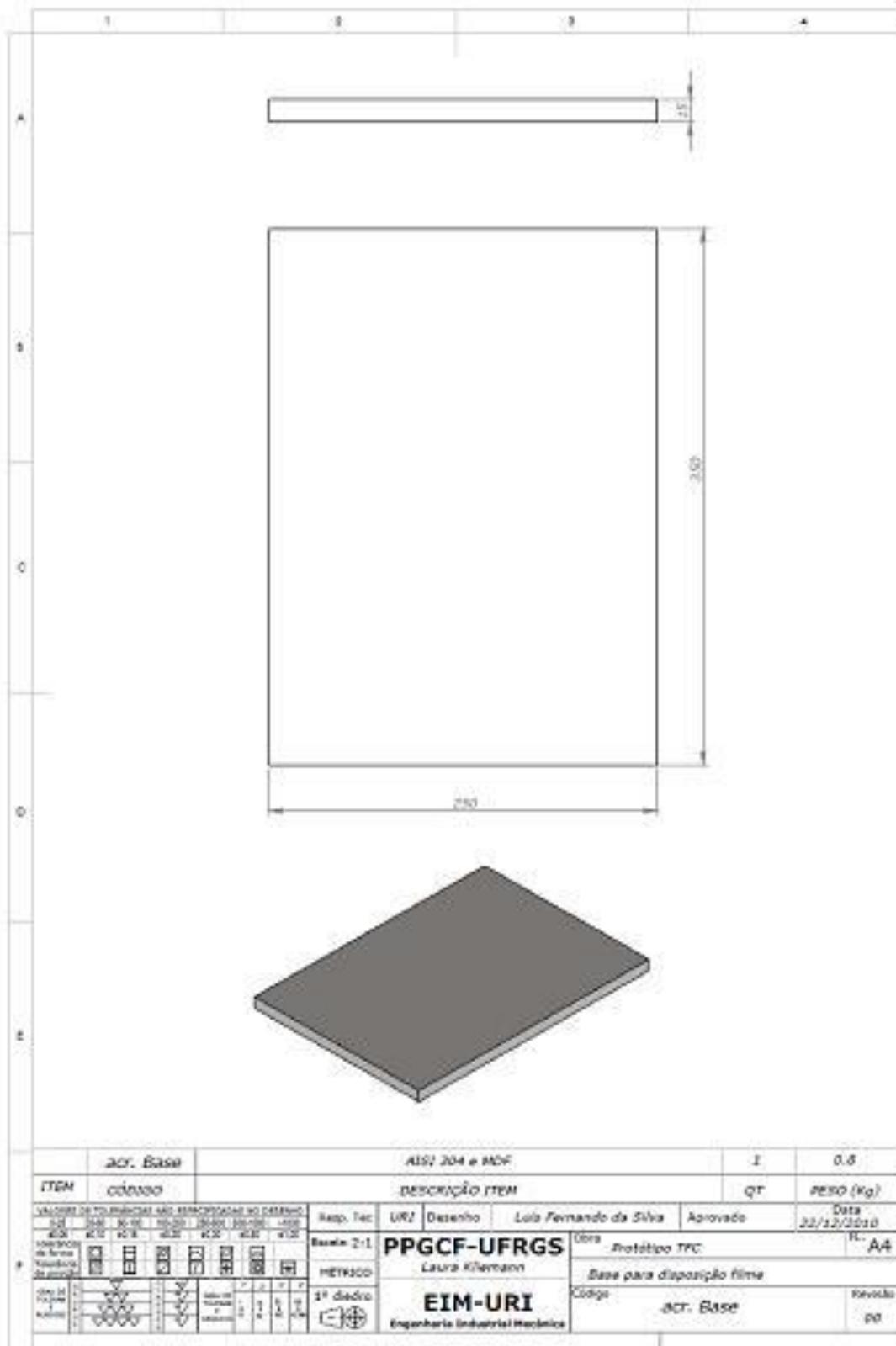


Figura 63 - Base para laminação