

UNIVERSIDADE ESTADUAL DO OESTE DO PARANÁ
CENTRO DE ENGENHARIA E CIÊNCIAS EXATAS
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO “STRICTO SENSU” EM
ENGENHARIA QUÍMICA – NÍVEL DE MESTRADO

**AVALIAÇÃO DA GRANULAÇÃO DE METFORMINA 850MG EM LEITO
FLUIDIZADO INDUSTRIAL**

JONAS LAURENTINO DE SOUZA

TOLEDO – PR- BRASIL

Fevereiro de 2012

JONAS LAURENTINO DE SOUZA

**AVALIAÇÃO DA SECAGEM DE METFORMINA 850MG EM LEITO
FLUIDIZADO INDUSTRIAL**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Engenharia Química em cumprimento parcial aos requisitos para obtenção do título de Mestre em Engenharia Química, área de concentração em Desenvolvimento de Processos.

Orientador: Edson Antônio da Silva

TOLEDO – PR- BRASIL

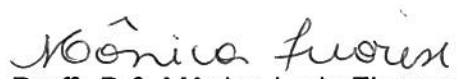
Fevereiro de 2012

UNIVERSIDADE ESTADUAL DO OESTE DO PARANÁ
CENTRO DE ENGENHARIA E CIÊNCIAS EXATAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENGENHARIA QUÍMICA

Esta é a versão final da dissertação de Mestrado apresentada por Jonas Laurentino de Souza a Comissão Julgadora do Curso de Mestrado em Engenharia Química em 24 de fevereiro de 2012

COMISSÃO JULGADORA


Prof. Dr. Fernando Palú
Co-orientador


Prof^a. Dr^a. Mônica Lady Fiorese
Membro


Prof. Dr. Sérgio Henrique Bernardo de Faria
Membro

“A mente que se abre a uma nova idéia jamais voltará ao seu tamanho original.”

Albert Einstein

DEDICATÓRIA

Este trabalho é dedicado à minha grande companheira, grande amor e esposa, Karine Nunes dos Santos de Souza, por todo amor e dedicação a mim dispensados durante a trajetória deste curso.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Prof. Dr. Edson Antônio da Silva, pelos ensinamentos, pela dedicação para mim dispensada e por me “adotar” nesta jornada, à Prof. Dra. Mônica Lady Fiorese, pela acolhida e atenção, ao Prof. Dr. Marcos Flávio Pinto Moreira, pelo tempo à mim dedicado e pelas idéias dadas à mim.

À grande empresa pela qual trabalho, por viabilizar a realização deste trabalho e investir em meu crescimento.

Aos meus colegas que indiretamente me auxiliaram na realização deste trabalho: Fábio Hidalgo, Bruno Borborema, Pablo Santos, Luiz Loose, Marcos Leite e Andréia Lenhard.

À minha família, pelo incentivo e por acreditarem em mim.

À Deus, que me dá força para levantar em todo e qualquer tropeço.

SUMÁRIO

RESUMO.....	xiv
SUMÁRIO.....	iv
LISTA DE FIGURAS.....	vii
LISTA DE TABELAS.....	x
NOMENCLATURA.....	xi
ABSTRACT.....	xvi
 CAPÍTULO 1 – INTRODUÇÃO.....	 1
 CAPÍTULO 2 – REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	 3
2.1 METFORMINA.....	3
2.2 GRANULAÇÃO.....	5
2.2.1 Granulação Por Via Úmida.....	6
2.2.2 Agente Aglutinante.....	9
2.2.3 Produção de Comprimidos.....	11
2.3 FLUIDIZAÇÃO.....	12
2.3.1 Queda de Pressão.....	17
2.3.2 Velocidade Mínima de Fluidização.....	19
2.3.3 Influência da Densidade e Tamanho da Partícula.....	22
2.4 GRANULAÇÃO EM LEITO FLUIDIZADO NA PRODUÇÃO DE FÁRMACOS	24
2.5 O ESTUDO DA SECAGEM	28
2.6 MELHORIAS NO PROCESSAMENTO.....	36

CAPÍTULO 3 – MATERIAIS E MÉTODOS.....	42
3.1 FORMULAÇÃO DE CLORIDRATO DE METFORMINA.....	42
3.2 GRANULADOR EM LEITO FLUIDIZADO.....	43
3.3 MÉTODO DE PREPARO DA SOLUÇÃO AGLUTINANTE.....	46
3.4 MÉTODO DE GRANULAÇÃO E SECAGEM	47
3.5 EXPERIMENTOS FLUIDODINÂMICOS.....	48
3.6 EXPERIMENTAÇÃO DE GRANULAÇÃO E SECAGEM DE METFORMINA 850 MG.....	49
3.7 ANÁLISE GRANULOMÉTRICA.....	50
3.8 METODOLOGIA DE TRATAMENTO DOS DADOS EXPERIMENTAIS.....	51
3.9 MODELAGEM.....	52
3.9.1 Parâmetros do Modelo.....	53
3.10 MELHORIAS NO PROCESSAMENTO.....	55
 CAPÍTULO 4 – RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	56
4.1 EXPERIMENTOS FLUIDODINÂMICOS.....	56
4.2 EXPERIMENTAÇÃO DE GRANULAÇÃO E SECAGEM DE METFORMINA 850MG.....	61
4.3 TRATAMENTO DOS DADOS EXPERIMENTAIS DE GRANULAÇÃO E SECAGEM DE METFORMINA 850MG.....	65
4.4 ANÁLISE GRANULOMÉTRICA.....	67
4.5 TRATAMENTO DOS DADOS EXPERIMENTAIS DE ANÁLISE GRANULOMÉTRICA.....	70
4.6 MODELAGEM.....	73
4.7 MELHORIAS NO PROCESSO.....	75
 CAPÍTULO 5 – CONCLUSÕES.....	79

5.1 SUGESTÕES PARA NOVOS TRABALHOS.....	80
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	81

LISTA DE FIGURAS

Figura 2.1. Estrutura química do cloridrato de metformina.....	3
Figura 2.2. Equipamento <i>High Shear Mixer</i>	7
Figura 2.3. Mecanismos de granulação por aglomeração (a) e por formação de camadas (b).....	8
Figura 2.4. Estágios da formação do grânulo: (a) estágio pendular, (b) estágio funicular, (c) estado capilar e (d) estado de gota.....	9
Figura 2.5. Monômero da polivinilpirrolidona (PVPK).....	10
Figura 2.6. Várias formas de contato de uma batelada de sólidos pelo fluido.....	15
Figura 2.7. Tipo de <i>slugs</i> formados em leitos fluidizados: (a) <i>Slugs</i> axiais, (b) <i>Slugs</i> de parede e (c) <i>slugs</i> flutuantes.....	16
Figura 2.8. Queda de pressão em função da velocidade superficial do gás.....	17
Figura 2.9. Altura de um leito fluidizado em função da velocidade.....	18
Figura 2.10. Classificação de Geldart para partículas utilizando ar nas condições ambientes.....	24
Figura 2.11. Figura ilustrando o princípio de aspersão de leito tipo <i>bottom spray</i> e leito tipo <i>top spray</i>	26
Figura 2.12. Esquema de um granulador tipo leito fluidizado clássico.....	27
Figura 2.13. Superfícies de rendimento.....	39
Figura 3.1. Secador em leito fluidizado utilizado em uma indústria farmacêutica.....	45
Figura 3.2. Placa distribuidora de fluido.....	46

Figura 3.3. Uma bomba de aspersão e um atomizador.....	46
Figura 3.4. Estrutura de sustentação do filtro manga do leito fluidizado e, após uma batelada.....	47
Figura 3.5. Interfaces de um software utilizado para operação de um leito fluidizado.....	47
Figura 3.6. Tanque agitador para preparo de solução aglutinante.....	48
Figura 3.7. Analisador de umidade por infravermelho.....	51
Figura 3.8. Fotografia de uma mesa de tamises utilizada para análise granulométrica.....	52
Figura 4.1. Gráficos de queda de pressão para as temperaturas de 70, 75 e 80°C, respectivamente.....	57
Figura 4.2. Queda de pressão para as temperaturas de 70, 75 e 80°C.....	58
Figura 4.3. Gráfico de queda de pressão para Metformina 850mg em leito fluidizado.....	59
Figura 4.4. Média acumulada da queda de pressão no leito fluidizado em função do tempo, para duas velocidades de vazão de ar.....	61
Figura 4.5. Gráfico da granulação e secagem de metformina 850mg na vazão de $1000\text{m}^3.\text{h}^{-1}$ nas temperaturas de 70, 75 e 80°C respectivamente.....	62
Figura 4.6. Gráfico da granulação e secagem de metformina 850mg na vazão de $1300\text{m}^3.\text{h}^{-1}$ nas temperaturas de 70, 75 e 80°C respectivamente.....	63
Figura 4.7. Gráfico da granulação e secagem de metformina 850mg na vazão de $1600\text{m}^3.\text{h}^{-1}$ nas temperaturas de 70, 75 e 80°C respectivamente.....	63
Figura 4.8. Gráfico da granulação e secagem de metformina 850mg na temperatura de 75C nas vazões de 1000, 1300 e $1600\text{m}^3.\text{h}^{-1}$ respectivamente	64

Figura 4.9. Gráfico de Pareto para análise estatística da influência da temperatura do ar de secagem e velocidade de fluxo do ar de secagem no tempo de processo de secagem de cloridrato de metformina 850mg.....	67
Figura 4.10. Granulados de metformina obtidos em duas velocidades de fluxo de ar.....	68
Figura 4.11. Diâmetro médio de granulado de cloridrato de metformina 850mg processado em leito fluidizado nas velocidades de fluxo de ar de $1000\text{m}^3.\text{h}^{-1}$ e $1600\text{m}^3.\text{h}^{-1}$, em função do tempo de processo.....	69
Figura 4.12. Gráfico de Pareto para análise estatística da influência da temperatura do ar de secagem e velocidade de fluxo do ar de secagem no diâmetro médio do granulado de secagem de cloridrato de metformina 850mg.....	72
Figura 4.13. Curva de secagem comparando os dados obtidos experimentalmente com os dados obtidos pelo modelo.....	74
Figura 4.14. Número de bateladas produzidas em relação ao número de bateladas em que ocorreu reprocesso por formação de canais preferenciais.....	76

LISTA DE TABELAS

Tabela 2.1. Comparativo de tempo demandado entre duas técnicas de processamento de fármacos.....	28
Tabela 3.1. Dados para análise do tempo de processo em função da temperatura e velocidade do ar de secagem em um planejamento experimental fracionado.....	53
Tabela 3.2. Tabela 3.2. Dados para análise do diâmetro médio em função da temperatura e velocidade do ar de secagem em um planejamento experimental fracionado.....	53
Tabela 4.1. Dados para análise dos efeitos da temperatura e velocidade de fluxo de ar no tempo de processo em um planejamento experimental fracionado.....	66
Tabela 4.2. Estimativa dos efeitos da Temperatura e Velocidade de fluxo de ar no tempo de processo.....	66
Tabela 4.3. Análise de variância.....	67
Tabela 4.4. Dados para análise dos efeitos da temperatura e velocidade de fluxo de ar no diâmetro médio do granulado final em um planejamento experimental fracionado.....	70
Tabela 4.5. Estimativa dos efeitos da Temperatura e Velocidade de fluxo de ar no diâmetro médio do granulado.....	71
Tabela 4.6. Análise de variância.....	72
Tabela 4.7. Temperatura do ar de secagem, velocidade de fluxo de ar, capacidade calorífica, porosidade, umidade do ar na entrada e umidade de equilíbrio do sólido para a modelagem matemática da secagem de Metformina 850mg.....	73
Tabela 4.8. Valores de coeficiente volumétrico efetivo de transferência de calor (h_a) e coeficiente de transferência de massa no sólido (k_{sa}) ajustados pelo modelo para cada experimento	75

NOMENCLATURA

A : efeito do fator temperatura;

a : quando o fator A está no nível alto e o fator B no nível baixo;

B : efeito do fator velocidade de fluxo de ar;

b : quando o fator B está no nível alto e o fator A no nível baixo;

Ar : número de Archimedes;

C_{pg}: Calor específico do gás;

C_{pl}: calor específico da água;

C_{ps}: Calor específico do sólido;

d: diâmetro da malha do tamis;

d_p: diâmetro da partícula;

f: taxa de secagem;

f_r : fração mássica da amostra retida no tamis;

g: aceleração da gravidade;

G_g: vazão mássica do gás;

ha: coeficiente volumétrico efetivo de transferência de calor;

H: altura do leito;

k_{sa}: coeficiente volumétrico efetivo de transferência de massa;

K: constante de secagem;

L: Altura do leito fluidizado;

m = massa da batelada utilizada no leito;

M: Umidade do sólido;

N : número de repetições;

R: constante dos gases;

$Re_{p,mf}$: número de Reynolds da partícula na mínima fluidização;

s^2 : variância;

$s(\text{efeito})$: erro padrão de um efeito;

t : Tempo;

T : Temperatura [θ];

T_g : Temperatura do gás na saída do leito;

T_{g0} : Temperatura do gás na alimentação;

T_{gfeed} : Temperatura do gás na alimentação;

T_s : temperatura absoluta do sólido;

u : velocidade do fluido;

U_g : Velocidade do ar;

UR : umidade relativa do ar em decimal;

V : volume total do leito;

X_0 :umidade inicial;

X_e : umidade de equilíbrio;

$\bar{X}$: umidade média;

Y_g : Teor de umidade do gás na saída do leito em base seca;

Y_{g0} : Teor de umidade do gás na alimentação em base seca;

Y_s : fração mássica em base seca do sólido;

Y_s^* : fração mássica do sólido em equilíbrio com o ar (em base seca);

z : variável espacial;

ΔP : queda de pressão no leito;

ε : porosidade do leito; fator de compressibilidade;

ε_{mf} : porosidade do leito na mínima fluidização;

ϕ_s : esfericidade da partícula;

λ : Calor latente de vaporização da água;

μ : viscosidade do fluido;

ρ : densidade do fluido;

ρ_g : Massa específica do gás;

ρ_s : densidade do sólido;

V : número de graus de liberdade;

AVALIAÇÃO DA SECAGEM DE METFORMINA 850MG EM LEITO FLUIDIZADO INDUSTRIAL

AUTOR: JONAS LAURENTINO DE SOUZA

ORIENTADOR: PROF. DR. EDSON ANTÔNIO DA SILVA

Dissertação de Mestrado; Programa de Pós-Graduação em Engenharia Química; Universidade Estadual do Oeste do Paraná; Rua da Faculdade, 645; CEP: 85903-000 – Toledo – PR, Brasil, defendida em 24 de fevereiro de 2012. 91 p.

RESUMO

A administração de fármacos para efeitos sistêmicos por via oral é a forma mais comum dentre os medicamentos. Dentre estes, os medicamentos na forma de comprimidos são os mais empregados. A granulação é um processo que visa melhorar o transporte do pó na máquina compressora por meio da aglomeração de partículas. A secagem em leito fluidizado acoplado à técnica de “*spray dryer*” é a técnica comumente empregada para a formação de grânulos que atendam as características necessárias de granulometria uniforme, com controle rigoroso da umidade final do granulado e tempo relativamente curto de processo quando comparado a outras técnicas para produção de medicamentos. A metformina é um fármaco, apresentado na forma de cloridrato, e administrado como comprimidos revestidos por via oral. É indicado no tratamento de diabetes, mais especificamente diabetes mellitus tipo 2. Com o objetivo de aprimorar a produtividade em um leito fluidizado industrial utilizado na granulação e secagem de metformina, faz-se necessário avaliar os efeitos das condições operacionais utilizadas no processo referentes a qualidade material particulado e o processo de produção propriamente dito. Para tanto, realizou-se o estudo fluidodinâmico da

granulação e secagem de metformina em leito fluidizado investigando assim a velocidade mínima de fluidização para o processamento deste fármaco. A influência da temperatura e da velocidade do ar de secagem no tempo de processamento da fórmula e no tamanho médio da partícula também foram avaliados. Os experimentos foram elaborados a partir da teoria da Operação Evolutiva, proposta por Box (1957). A modelagem da etapa de secagem também foi realizada. Por meio dos experimentos realizados conseguiu-se reduzir a zero os reprocessos de bateladas por formação de canais preferenciais, onde poderia ocorrer deposição de solução polimérica sobre o material particulado. Foi possível também reduzir o tempo médio de processamento em 8 minutos, agregando maior produtividade e economia para a empresa na qual este trabalho foi desenvolvido. Os resultados obtidos mostram que houve ganhos em relação a produtividade, e norteiam para onde os esforços devem ser direcionados para continuidade do melhoramento de produtividade, fornecendo uma metodologia prática para aplicação da técnica que poderá ser aplicada na produção de outros fármacos que utilizam o processo de granulação por via úmida em leito fluidizado.

EVALUATION OF DRYING OF METFORMIN 850mg IN INDUSTRIAL FLUIDIZED BED

AUTHOR: JONAS LAURENTINO DE SOUZA

SUPERVISOR: PROF. DR. EDSON ANTÔNIO DA SILVA

Master Thesis; Chemical Engineering Graduate Program; Western Paraná State University; Rua da Faculdade, 645, CEP: 85903-000 - Toledo - PR, Brazil, presented on 02 /24/ 2012.

ABSTRACT:

The oral administration of drugs for systemic effects is the most common way used in medical treatment. Among these, drugs as tablets are the most used. The granulation is a process that seeks to improve the transportation of powder in the compacting machine by the agglomeration of particles. The fluidized bed drying added to "spray dryer" technique is commonly used to form granules that reaches the required characteristics of a uniform grain, with strict control of final humidity of the granules and relatively short process when compared to other techniques for drugs production. Metformin is a drug displayed as hydrochloride and orally administered as coated tablets. It is indicated for the treatment of type 2 Diabetes mellitus. In order to improve productivity in an industrial fluidized bed used in the granulation and drying of Metformin, it is necessary to evaluate the effects of operation conditions used in the process, as particulate material and in the production process. For that purpose, it was performed the study of fluid-dynamic granulation and drying of Metformin in fluidized bed in order to investigate the minimum fluidization velocity for the process of this drug. The influence of temperature and speed of drying air in processing time of the formula, and the average particle size were also evaluated. The experiments were elaborated

based on the Evolutionary Operation Theory, proposed by Box (1957). It performed the shaping at drying stage. With these experiments was possible to reduce to zero the reworks of batches caused by the formation of preferential channels, which could occur deposition polymer solution on the particulate material. It was also possible to reduce the average processing time in 8 minutes, adding greater productivity and savings for the company where the work was developed. The results achieved, besides the gain in productivity, guide to where efforts should be directed to continue improving productivity, providing a practical methodology for applying the technique that can be applied in the production of other drugs that use the granulation process in fluidized bed.

CAPÍTULO 1

INTRODUÇÃO

A metformina é um fármaco hipoglicemiante da classe das biguanidas, mais especificamente o cloridrato de 1,1-dimetilbiguanida na forma de cristais brancos, classificado como facilmente solúvel em água (UNITED STATES PHARMACOPÉIA, 2005), apresentado como fármaco na forma de cloridrato, cujo composto apresenta $165,6 \text{ g.mol}^{-1}$ e ponto de fusão de 232°C (THE MERK INDEX, 2001).

O grande consumo de formas farmacêuticas sólidas administradas por via oral deve-se ao fato de esta forma de administração permitir a dosagem exata do fármaco, sendo ainda favorável na etapa de produção por apresentar boa produtividade, baixo custo de produção e maior estabilidade quando comparado às formas farmacêuticas líquidas ou semi-sólidas. (BANKER & ANDERSON, 2001; NACHAEGARI & BANSAL, 2004; citado por LAMOLHA & SERRA, 2007).

A fórmula cloridrato de metformina 850mg, objeto de estudo deste trabalho, é administrada como comprimidos revestidos por via oral e é indicada no tratamento de diabetes, mais especificamente *diabetes mellitus* tipo 2, para pacientes obesos ou com sobrepeso, quando o regime alimentar, de maneira isolada, não permite a normalização do peso e/ou da glicemia (KOROKOLVAS, 2006).

A produção de comprimidos pode ser realizada por três diferentes processos que conduzem os insumos da fórmula a um granulado adequado para a compressão do material particulado: A granulação por via úmida, a granulação por via seca e a compressão direta (PRISTA *et al.*, 1995).

A granulação é um processo que visa melhorar o escoamento de materiais em pó, por meio da aglomeração de partículas deste pó, produzindo grânulos de esféricos ou de forma regular, tornando-os adequados para facilitar sua compactação (BANKER & ANDERSON, 2001), além de prevenir a segregação de partículas de seus constituintes (AUGSBURGER & VUPPALA, 1997).

Para a compressão da fórmula, a granulação é benéfica por proporcionar o aumento da densidade do pó melhorando seu escoamento, melhorar a coesão entre as partículas durante e após a compactação reduzindo a tendência de laminação dos comprimidos, e reduzir a aderência do produto nos punções da máquina compressora (GORDON & FONNER, 1989).

Um sistema de granulação por via úmida amplamente utilizado na indústria farmacêutica é o sistema de leito fluidizado, que é empregado na secagem de materiais particulados, mas em equipamentos para isto projetados atua também na produção de granulados e no revestimento de granulados e comprimidos (NEUMERKEL *et al*, 1999). Tal fenômeno é propiciado por meio da aspersão de uma solução aglutinante durante a fluidização no leito (PARIKH *et al*, 1997).

A solução aglutinante é responsável por promover a aderência das partículas de pó no processo de formação de grânulos (BANKER & ANDERSON, 2001) e é adicionado na produção de cloridrato de metformina 850mg da fórmula em estudo por granulação por via úmida em leito fluidizado.

De acordo com a necessidade da indústria nos dias atuais, se faz necessário um estudo destes equipamentos para melhorar de modo contínuo a qualidade do produto acabado que atenda especificações de controle em processo, e também tornar ótima a eficiência do equipamento para atingir um maior volume de produção.

No presente trabalho, apresentam-se alguns aspectos da granulação e secagem da fórmula farmacêutica do cloridrato de metformina 850mg. Com isto objetiva-se um estudo do melhoramento de produtividade em um secador de leito fluidizado com sistema de aspersão, de modo a atingir um maior volume de produção, sem provocar impacto qualitativo no produto final. Para tanto, estudou-se a influência da temperatura e da velocidade de ar no tempo de secagem e a velocidade mínima de fluidização.

CAPÍTULO 2

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

No presente capítulo, apresenta-se o material de pesquisa com tópicos sobre o fármaco estudado, características e sua importância na indústria farmacêutica e métodos de produção em escala industrial da fórmula farmacêutica estudada. Não menos importante, apresenta-se uma revisão bibliográfica sobre a tecnologia de fluidização e seus fundamentos, além de aspectos gerais sobre secagem em leito fluidizado, citando-se outros trabalhos que envolvem secagem e modelos de secagem. Por fim, apresenta-se a fundamentação teórica de uma metodologia de melhoria em processo, a Operação Evolutiva, que também foi utilizada como base para o desenvolvimento deste trabalho.

2.1 Metformina

A metformina (Figura 2.1) é um fármaco utilizado para a normalização dos níveis elevados de açúcar no sangue e solúvel em água (UNITED STATES PHARMACOPÉIA, 2005). Como medicamento, é utilizado na forma de cloridrato, com peso molecular de $165,6 \text{ g.mol}^{-1}$ e com ponto de fusão de 232°C (THE MERK INDEX, 2001).

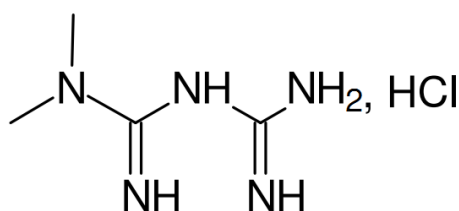


Figura 2.1. Estrutura química do cloridrato de metformina.

A fórmula cloridrato de metformina 850mg é administrada por via oral na forma de comprimidos revestidos sendo indicada, mais especificamente, para o tratamento de *diabetes mellitus* tipo 2, para pessoas obesas ou com sobrepeso e sem problemas renais (KOROKOLVAS, 2006).

A metformina, administrado na forma de comprimidos por via oral, é o anti-diabético mais usado no Brasil e nos Estados Unidos, onde foi prescrita mais de 34 milhões de vezes em 2006 como medicamento genérico (PALHEIRO, 2010). Junto com a glibenclamida (outro anti-diabético, porém uma sulfoniluréia), são os únicos medicamentos orais que constam na Lista Modelo de Medicamentos Essenciais da Organização Mundial da Saúde (OMS) para o tratamento do diabetes (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2010). No Brasil, a Metformina faz parte do programa Farmácia Popular do Ministério da Saúde, programa este que visa ampliar o acesso da população aos medicamentos considerados essenciais, oferecendo os mesmos a um custo reduzido (PORTAL DA SAÚDE, 2010).

Além da redução de ocorrência das complicações causadas pelo diabetes, a Metformina é o único anti-diabético oral comprovadamente capaz de prevenir complicações cardiovasculares (UKPDS GROUP, 1998). Também é incapaz de provocar por si só a hipoglicemia, pois não aumenta ou estimula secreções de insulina, que é uma vantagem frente a glibenclamida (JAIN *et al.*, 2003).

Para a produção de um medicamento, o processo pelo qual o mesmo é produzido é normatizado pelo órgão regulamentador da indústria farmacêutica, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Para tanto, quando uma indústria deseja produzir um medicamento, a mesma deve submeter o produto à um processo de registro, no qual consta minuciosamente a rota e parametrização do processo produtivo que será utilizado para o produto, embasado em resultados analíticos de lotes piloto realizados como parte da documentação necessária para o registro do medicamento.

O processo industrialmente utilizado para a obtenção de comprimidos de cloridrato de metformina, devido à morfologia do princípio ativo, de modo geral necessita que um processo de granulação seja realizado anteriormente ao processo de compressão da fórmula, que consiste na compactação do material

particulado no formato e porção medicamentosa do comprimido. Estes processos serão melhor detalhados nos tópicos subseqüentes.

2.2 Granulação

Os comprimidos apresentam diversas vantagens em relação às formas de administração orais líquidas e semi-sólidas, permitindo uma administração em dose única e exata do fármaco, sendo de fácil transporte, embalagem e conservação, e sendo ainda favorável na etapa de produção por apresentar boa produtividade, custo baixo de produção e maior estabilidade. (BANKER & ANDERSON, 2001; apud LAMOLHA & SERRA, 2007). Por definição, comprimidos são produtos farmacêuticos de consistência sólida, de forma variada, geralmente lenticular ou cilíndrica, obtida por mistura e posterior compressão de fórmulas medicamentosas secas (PRISTA *et al.*, 1995).

A produção de comprimidos pode ser viabilizada por três diferentes meios: A granulação por via úmida, a granulação por via seca e a compressão direta (PRISTA *et al.*, 1995). A compressão direta consiste simplesmente na compressão da mistura dos componentes da fórmula sem um processo físico antecessor para proporcionar a formação de grânulos. A granulação por via seca é conseguida pela compactação da mistura de pós e posterior redução de tamanho dos mesmos na forma de compactos com pequenas dimensões (os grânulos) com tamanho adequado para a produção de comprimidos de uma determinada fórmula (ANSEL *et al.*, 2000). A granulação por via úmida consiste na aglomeração das partículas dos constituintes da fórmula por meio da adição de um agente de aglutinação (PETROVICK, 2006).

A granulação é o processo que facilita o escoamento de materiais em forma de pó por meio da aglomeração de partículas deste pó, proporcionando o aumento da densidade do pó, e a melhora da coesão entre as partículas durante e após a compactação (BANKER & ANDERSON, 2001). Muitos pós, devido a características de superfície, ao tamanho pequeno ou forma irregular, são muito coesivos e não permitem uma boa fluidez (BERNARDES, 2006). A obtenção de grânulos da mistura desses pós, em uma determinada faixa granulométrica,

permite um melhoramento significativo nas propriedades de fluxo do material particulado, produzindo grânulos de forma esférica e/ou de forma regular, tornando-os adequados para facilitar sua compactação (BANKER & ANDERSON, 2001), x, melhorar a coesão entre as partículas durante e após a compactação reduzindo a tendência de laminação dos comprimidos (GORDON & FONNER, 1989). além de prevenir a segregação de partículas de seus constituintes (AUGSBURGER & VUPPALA, 1997). A segregação pode ocorrer devido à diferença de tamanho entre partícula ou densidade dos constituintes da fórmula. Uma boa granulação é a que resulta em grânulos nos quais os componentes da mistura estão distribuídos uniformemente, dificultando a segregação dos insumos (BERNARDES, 2006). Se ocorre a segregação, durante a compressão pode ocorrer produção de comprimidos com maior variação de peso e espessura, além da variação de uniformidade de conteúdo.

Para a produção de granulado de cloridrato de metformina, objeto de estudo deste trabalho, o processo utilizado é a granulação por via úmida, devido à disponibilidade de equipamentos para este fim na indústria onde o trabalho foi realizado, e também por ser um processo que apresenta boa produtividade na indústria, além de resultar em um granulado de alta qualidade.

2.2.1 Granulação por via úmida

Na técnica de granulação por via úmida utiliza-se um agente de aglutinação, o qual pode ser um solvente, sendo mais usualmente empregado a água, ou outro solvente orgânico volátil, isoladamente ou em misturas contendo excipientes aglutinantes (PETROVICK, 2006). As propriedades dos grânulos formados a partir desta técnica são influenciadas diretamente pela composição da solução aglutinante, o grau de molhagem da massa e a seqüência da transformação ou equipamentos utilizados para este fim (BECKER *et al.*, 1997, *apud*. PETROVICK, 2006). Para tanto, são empregados misturadores de leito fixo, de baixa ou alta velocidade; misturadores/granuladores de alto cisalhamento, podendo-se empregar para estes casos um misturador para formação da massa molhada e posteriormente forçar a passagem desta massa por uma tela para a

produção do grânulo desejado; ou então equipamentos *High Shear Mixer* (Figura 2.2) que são misturadores que possuem sistema de aspersão, hélice, e sistema de cisalhamento acoplado; e por fim também granuladores em leito fluidizado (PETROVICK, 2006), objeto de estudo deste trabalho.



Figura 2.2. Equipamento *High Shear Mixer*. À esquerda, uma fotografia da parte externa do equipamento. À direita, uma fotografia da parte interna do equipamento: no centro a hélice que promove a mistura e na lateral o *chopper* ou picador, que promove o cisalhamento da massa formada, que promoverá a formação de grânulos mais resistentes. (HIGH shear mixer, http://www.fluidairinc.com/prod_hsm_features.shtml).

Em granuladores em leito fluidizado, a formação dos grânulos é governada por dois mecanismos principais: a aglomeração e a formação de camadas, dependendo este mecanismo das condições de operação e das propriedades físico-químicas do material particulado (HEMATI *et al.*, 2003 citado por PETROVICK, 2006). Estes dois mecanismos estão ilustrados na Figura 2.3.

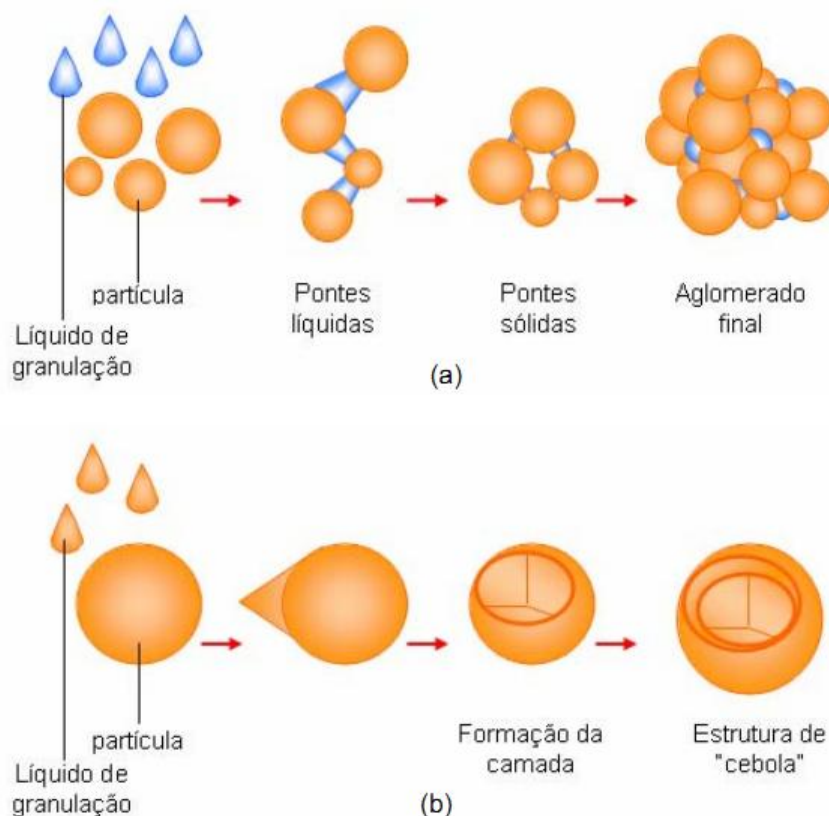


Figura 2.3. Mecanismos de granulação por aglomeração (a) ou por formação de camadas (b). (PETROVICK, 2006 adaptado de GLATT, 2010).

Primeiramente, a formação de grânulos ocorre em três etapas comuns aos dois mecanismos: a nucleação, a transição e o crescimento de esfera. No início da aspersão da solução aglutinante, as partículas primárias formam um núcleo e são mantidas unidas por pontes líquidas num estado denominado pendular. O tamanho destes núcleos depende do tamanho da gotícula aspergida e pelo poder de coesão do sistema aglutinante. Continuando a aspersão da solução aglutinante, mais núcleos são formados e há a transição para um estado intermediário denominado funicular, fenômeno este proporcionado pela redução do volume de espaço disponível para preenchimento pelo aglutinante, ocasionado pela consolidação dos grânulos (HEMATI *et al.*, 2003). A partir da consolidação dos grânulos, novas camadas úmidas sobre os núcleos granulares promovem o crescimento dos grânulos. Se a quantidade ótima de solução adicionada para formação dos grânulos é excedida, ocorre a formação de um estado denominado estado de gota, que não é interessante ao processo, pois favorece a formação de canais preferenciais prejudicando a fluidização e impedindo que o processo de

granulação continue (PETROVICK, 2006). A Figura 2.4 ilustra os quatro estágios do fenômeno relatados no presente parágrafo.

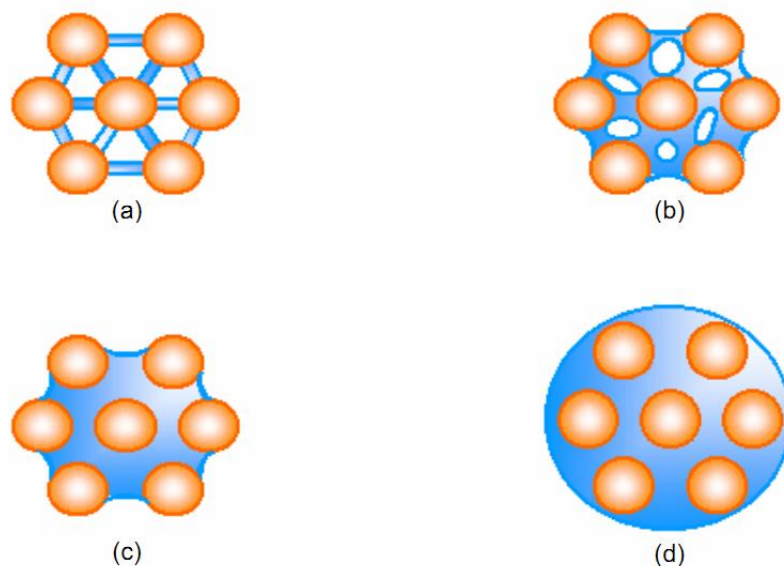


Figura 2.4. Estágios da formação do grânulo: (a) estágio pendular, (b) estágio funicular, (c) estado capilar e (d) estado de gota (PETROVICK, 2006 adaptado de AUGSBURGER & VUPPALA, 1997).

Da mesma forma, a aglomeração das partículas dos componentes da fórmula cloridrato de metformina 850mg, bem como todo o processo de granulação envolvido, é viabilizado pela adição do agente aglutinante quando da fluidização do material particulado.

2.2.2 Agente aglutinante

A formação dos grânulos a partir dos componentes de uma fórmula por meio da granulação por via úmida é facilitada por meio da ligação dos pós com um agente aglutinante, o qual pode ser incorporado a seco em meio aos componentes da fórmula e depois ativado pela adição de água, ou então pode ser empregado na forma de solução, pasta ou suspensão. Deste modo, o agente aglutinante é responsável por promover a aderência das partículas de pó no processo de formação de grânulos (BANKER & ANDERSON, 2001).

A escolha do agente aglutinante a ser utilizado em uma fórmula farmacêutica deve levar em consideração diversos fatores, como o fármaco utilizado, o processo envolvido, o formulador e o custo. O processo de granulação em leito fluidizado, a exemplo, exige maior controle da distribuição de tamanho de partículas dos excipientes e do fármaco comparado com outros processos convencionais de granulação por via úmida (HENG & CHAN, 1997).

As substâncias mais utilizadas industrialmente como agentes aglutinantes são: os polímeros naturais como o amido de milho, amido pré-gelatinizado, as gomas tragacanta, adraganta e acácia, e a gelatina; e os polímeros sintéticos, como os derivados da celulose (como a hipromelose e a carmelose sódica à exemplo), a povidona, os poliglóis e alcoóis polivinílicos (KHANKARI & HONTZ, 1997).

Uma substância largamente empregada na indústria farmacêutica como agente aglutinante para a produção de granulados é a polivinilpirrolidona (PVP). Este composto químico é um polímero da N-vinilpirrolidona (Figura 2.5), sendo este solúvel em água, e sua polimerização ocorre em altas temperaturas na presença de peróxido de hidrogênio. Este processo de polimerização pode ser controlado, podendo-se, portanto, produzir polímeros com diversos tamanhos, pesos moleculares e características de viscosidade.

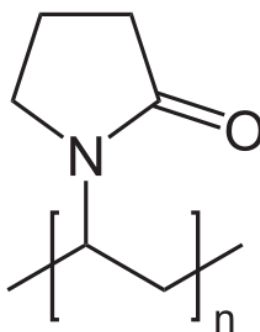


Figura 2.5. Monômero da polivinilpirrolidona (PVPK).

Estes polímeros são caracterizados de acordo com sua viscosidade em solução aquosa que é expressa como valores de K, variando entre 10 a 120, onde quanto maior o valor de K, mais viscosa é a solução polimérica (BLOCK, 2007). Dos polímeros de N-vinilpirrolidona, para a fabricação de soluções injetáveis são

utilizados os de baixo peso molecular. Os polímeros de médio e alto peso molecular são amplamente utilizados na indústria farmacêutica na forma de pó (BUHLER, 2001). Quando hidratados, estes aglutinantes produzem soluções viscosas, que possuem características adesivas que proporcionam o agrupamento das partículas da fórmula.

Quando elaborada uma formula farmacêutica, de acordo com o princípio ativo deve-se estabelecer uma composição de excipientes e aditivo de aglutinação de forma a produzir um granulado que viabilize, por meio do controle de características físicas do granulado, o processo de compressão do mesmo.

2.2.3 Produção de comprimidos

O processo físico para a obtenção de comprimidos a partir de um material particulado após a aplicação de uma força mecânica pode ser conseguido por duas etapas principais: a compressão, que consiste na redução do volume do material particulado por meio da retirada de ar existente entre os grânulos durante o empacotamento dos mesmos, e a consolidação, etapa em que ocorrem as interações entre as partículas num fenômeno de adesão resultando no aumento da força mecânica do material (MARSHALL, 2001).

A compressão consiste na aplicação de elevada força mecânica no granulado, de forma a proporcionar a compactação do mesmo, resultado da deformação do material. Esta deformação pode ser do tipo elástica, plástica ou destrutiva, estando esta associada à intensidade da força aplicada na compactação do material e o tempo de ação da mesma, assim como as propriedades físicas do material compactado (SOARES & PETROVICK, 1999).

A velocidade de compressão bem como a força aplicada durante a compactação são fatores críticos na formação dos comprimidos e dependem diretamente da natureza do material particulado. Desta forma, se a força aplicada agir por um tempo muito curto, ou seja, a altas velocidades de compressão, ou se a força for excessiva, a deformação elástica é favorecida, resultando em fraturas no comprimido durante o relaxamento da tensão (RUDNIC & SCHWARTZ, 2004). Outro fator que exerce influência sobre a compressibilidade de pós, é o tipo de

interação formado entre os grânulos durante a compactação. Esta interação pode ser estabelecida por pontes sólidas constituídas por fusão parcial dos componentes, ligações produzidas por agentes aglutinantes ou cristalização de substâncias dissolvidas, ou então por forças de atração molecular, principalmente forças de Van der Waals e forças eletrostáticas (PRISTA *et al.*, 1995).

Dentre outros fatores como a força aplicada e a velocidade de compressão já citados, a propriedade de deformação elástica, a alta porosidade, elevada porcentagem de partículas muito finas, a falta de aglutinante, a umidade excessiva ou ausente, ou cristais muito grandes podem desencadear problemas durante a compressão como a laminação dos comprimidos. Outros problemas relacionados ao equipamento, como o mecanismo de compressão, punções sujos e rugosos, também podem levar a ocorrência de comprimidos não conformes (PRISTA *et al.*, 1995).

O controle na produção de granulados que possuam boa distribuição granulométrica, mistura dos componentes e umidade adequados, pode ser conseguido pela utilização da tecnologia de fluidização.

2.3 Fluidização

A tecnologia da fluidização em escala industrial surgiu em 1926, quando o gaseificador de Winkler entrou em operação. Em 1942, estudos sobre o controle de descarga de sólidos particulados tomaram a atenção durante a otimização do processo de craqueamento catalítico de hidrocarbonetos iniciando-se os sistemas de recirculação de sólidos. Os sistemas até então desenvolvidos, levaram ao desenvolvimento da tecnologia de leito fluidizado circulante, que exerce aplicabilidade no craqueamento em petrolíferas e combustão de carvão em usinas termoelétricas (OLIVEIRA, 2001).

A fluidização de materiais particulados utilizando-se uma corrente gasosa é uma técnica que tem sido amplamente empregada na indústria química, pois oferece excelentes taxas de transferência de calor e de transferência de massa entre as fases. As vantagens tecnológicas e econômicas do emprego de leitos fluidizados são diversas, dentre elas, por exemplo, o aumento da superfície ativa

dos sólidos, a alta agitação das partículas sólidas na zona de contato, a possibilidade de automação e a utilização em processos contínuos (TARANTO & AMBROSIO, 2004).

Quando o processo de fluidização se aproxima da condição de homogeneidade, que se caracteriza pelo escoamento uniforme do fluido através do leito de partículas e pela intensa mistura das partículas, o leito fluidizado torna-se ainda mais vantajoso (TARANTO & AMBROSIO, 2004).

Existem diversas operações unitárias em Engenharia Química que envolvem sólidos particulados, que por muitas vezes é parte integral do material em processamento. De acordo com a velocidade do fluido, o sólido particulado pode se comportar de três maneiras (KYOTOKU, 2006).

Quando a velocidade do fluido é baixa, o sólido particulado fica empacotado, em um estado denominado fixo. A velocidades altas ocorre o transporte pneumático, onde os sólidos particulados são transportados para fora da coluna. Em velocidades de fluido intermediárias, há um equilíbrio entre o momento transferido do fluido para as partículas e a força gravitacional, ficando cada partícula suspensa no fluido, onde então o leito é dito estar fluidizado (KYOTOKU, 2006).

Portanto, a fluidização é uma operação unitária que envolve a interação sólido-fluido. Assim que a fluidização é iniciada, a força de atrito entre as partículas e o fluido é equivalente ao peso das partículas e a queda de pressão no leito torna-se aproximadamente constante. Durante a fluidização, podem-se observar diversos regimes, estes que irão depender de fatores como o estado físico do fluido, densidade do fluido e da partícula, características do sólido, granulometria do sólido e velocidade do fluido (RIBEIRO, 2005).

Em virtude do excelente efeito de mistura entre as fases, existem diversas aplicações para leitos fluidizados, como em processos catalíticos, indústria de petróleo, reações de gás sólido, secagem de sólidos em indústrias farmacêuticas e alimentícias entre outras. A vantagem da técnica, é que ela proporciona altas taxas de transferência de calor, massa e momento entre o sólido e o fluido, onde a maior parte do gás irá passar através do leito na forma de bolhas, ocorrendo o contato direto em uma pequena fração do sólido.

A operação de fluidização é caracterizada pela percolação de um fluido, seja líquido ou gasoso, de forma ascendente através de um leito de partículas suportadas em uma placa distribuidora do fluido, a qual possui a função de distribuir uniformemente o fluido na área transversal do leito (SANTOS *et al.*, 2005).

Para ilustrar os regimes de fluidização, consideremos um leito parcialmente cheio de sólidos particulados com escoamento de fluido uniforme. Ao passar o fluido pelo leito, à baixa velocidade do fluido, este irá permear os poros do leito das partículas, que permanecem imóveis. Aumentando-se continuamente a velocidade do fluido, a queda de pressão e o arraste individual das partículas aumentam, onde percebe-se o início da movimentação das partículas, caracterizando um fluido em suspensão. Neste estado, o regime passa de leito fixo para leito expandido (MACCABE *et al.*, 1993).

No ponto em que as partículas começam a ser ejetadas do leito, encontra-se a velocidade mínima de fluidização. Havendo um aumento na velocidade de fluidização a altura do leito cresce de acordo com a velocidade, porém a queda de pressão permanece constante.

Se o fluido é líquido, aumentando-se a velocidade acima da velocidade mínima de fluidização, gera-se uma fluidização homogênea ou particulada, que é caracterizada pela ampla uniformidade de expansão no leito e por assumir altas velocidades. Neste tipo de fluidização, o movimento das partículas no fluido é mais distante e independente e com o aumento da velocidade torna-se mais intenso.

A fluidização de sólidos utilizando-se um gás como fluido acima da velocidade mínima de fluidização, é chamada de fluidização borbulhante ou agregativa. A característica deste estado é a instabilidade do leito, sendo possível a observação da formação de bolhas e canais preferenciais (RIBEIRO, 2005).

A Figura 2.6 ilustra as diferentes condições de fluidização acima descritas, sendo (a) a condição de leito fixo, (b) quando o leito se encontra na velocidade mínima de fluidização, (c) a representação de um leito de fluido líquido em estado de fluidização homogênea ou particulada e (d) a fluidização de partículas sólidas em um fluido gasoso, em estado de fluidização borbulhante.

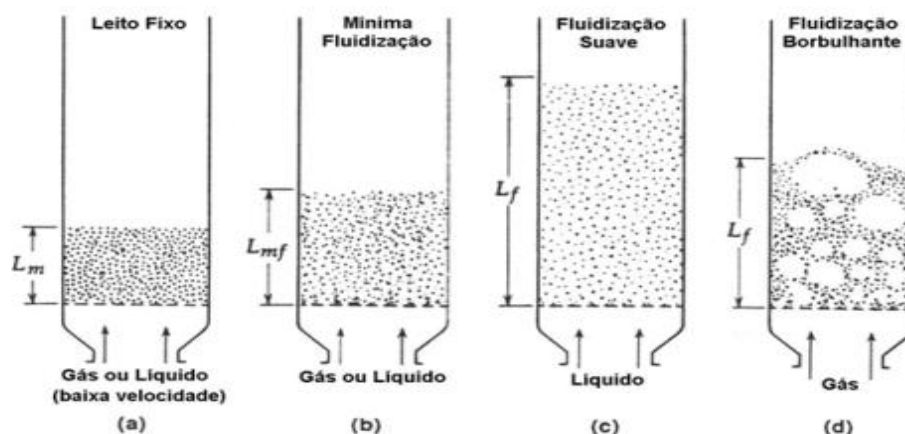


Figura 2.6. Várias formas de contato de uma batelada de sólidos pelo fluido (KUNII & LEVENSPIEL, 1991).

Na fluidização de um sólido utilizando-se um gás como fluido, o gás passa quase que totalmente na forma de bolhas, condição esta que depende da distribuição de tamanho de partícula, velocidade superficial e altura do leito. Somente uma pequena fração do gás irá escoar entre as partículas que se movem e são sustentadas pelo fluido, de modo que se torna possível dividir o regime de fluidização em duas partes: a fase bolha e a fase particulada, onde, na primeira, encontra-se vazios de gás sem partícula, e na segunda as partículas fluidizadas pelo gás.

As bolhas são encontradas de forma irregular, e tendem à crescer e a se desenvolver com a ascensão do leito. Estas bolhas percorrem o leito em um fenômeno chamado *slugging*, sendo um fenômeno geralmente indesejado, devido às variações da pressão no interior do leito e o aumento das bolhas (RIBEIRO, 2005).

Na Figura 2.7, está ilustrado uma representação das três formas de *slugs* conhecidas, sendo a primeira, chamada de *slug* axial, onde as partículas sólidas são finas e deslizam de forma suave por volta das elevações das bolhas grandes. A segunda forma ilustrada representa a forma de *slugs* de parede, que é aquela em que a bolha adere a parede e desliza ascendentemente pelo leito. A terceira representação, mostra *slugs* flutuantes, onde as partículas são maiores e a porção de sólidos acima da bolha é empurrada, caindo para o *slug* de baixo à

medida em que vai subindo, criando assim um movimento oscilatório e contínuo (KUNII & LEVENSPIEL, 1991).

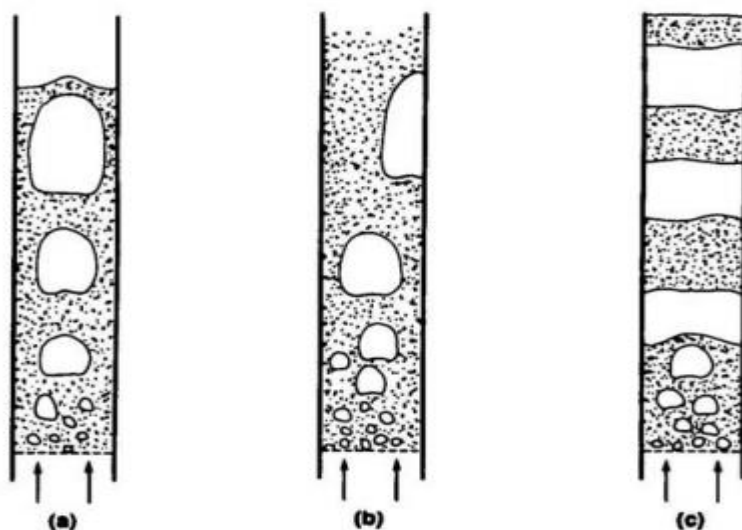


Figura 2.7. Tipo de *slugs* formados em leitos fluidizados: (a) *Slugs* axiais, (b) *Slugs* de parede e (c) *slugs* flutuantes (KUNII & LEVENSPIEL, 1991).

A altas velocidades do gás ocorre a chamada fluidização turbulenta, que se caracteriza por apresentar uma suspensão firme e pelo movimento turbulento dos sólidos e bolhas do gás com diferentes tamanhos e formas, não sendo possível identificar, nestas condições, a superfície do leito.

A generalização de que para líquidos a fluidização é particulada e para sólidos é borbulhante não é totalmente válida. A diferença da densidade dos componentes do sistema é parâmetro importante, pois diversos sólidos podem exibir fluidização borbulhante com água. À pressões elevadas, gases podem apresentar uma fluidização particulada de sólidos finos, e sólidos de densidade média exibem fluidização particulada para um limite de velocidade e fluidização borbulhante à elevadas velocidades (MCCABE *et al.*, 1993 citado por RIBEIRO, 2005).

2.3.1 Queda de Pressão

A chamada curva fluidodinâmica é obtida pela relação entre a queda de pressão no leito fluidizado e a velocidade do fluido.

A Figura 2.8 descreve a queda de pressão, quando, devido a velocidade do fluido, o estado do leito passa de fixo para fluidizado. No estado de leito fixo, com a velocidade de fluidização de 0 a 4 cm.seg⁻¹, as partículas se encontram no fundo da coluna, e a partir de 4 cm.seg⁻¹ de velocidade de fluido, começa a ocorrer a fluidização. Com o aumento da velocidade, a queda de pressão permanece estabilizada, e a altura do leito aumenta, em um fenômeno característico de leitos fluidizados (Figura 2.9).

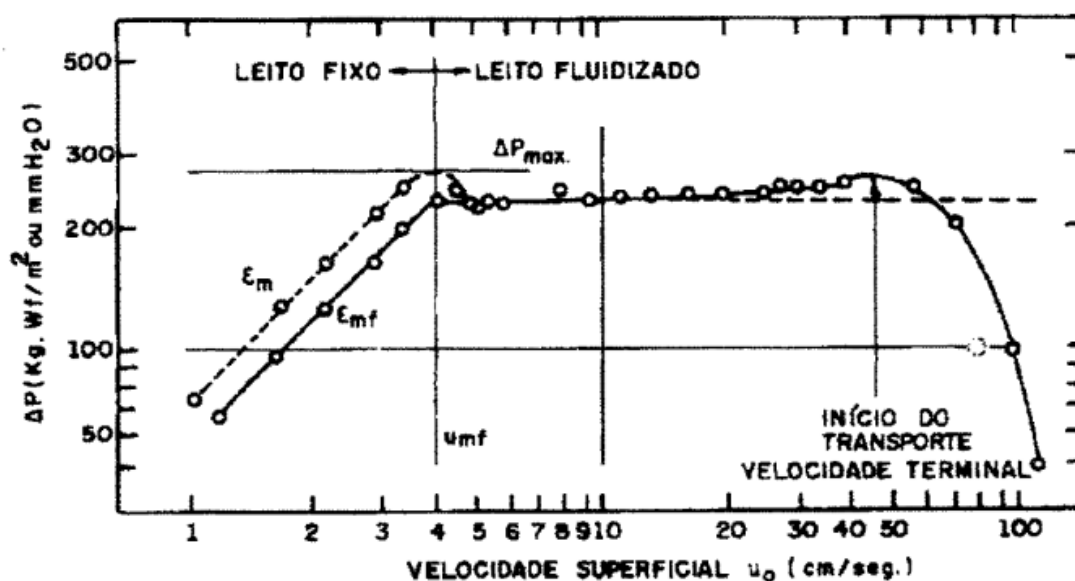


Figura 2.8. Queda de pressão em função da velocidade superficial do gás (KUNII & LEVENSPIEL, 1991).

A região AB na Figura 2.9 representa a altura do leito em função da velocidade, quando o leito se encontra em leito fixo, ou seja, onde as partículas se encontram no fundo da coluna. Aumentando-se a velocidade a queda de pressão

no leito aumenta, e em B inicia-se o regime fluidizado onde ocorre a expansão do leito. Realizando-se o procedimento inverso, partindo-se do ponto C, diminuindo-se a velocidade observa-se uma nova curva CDE, atribuindo-se esta diferença às variações da porosidade do leito. As condições mínimas de fluidização são verificadas na transição do ponto D, observados em velocidade decrescente, entre o estado de leito fixo e de leito fluidizado (RIBEIRO, 2005).

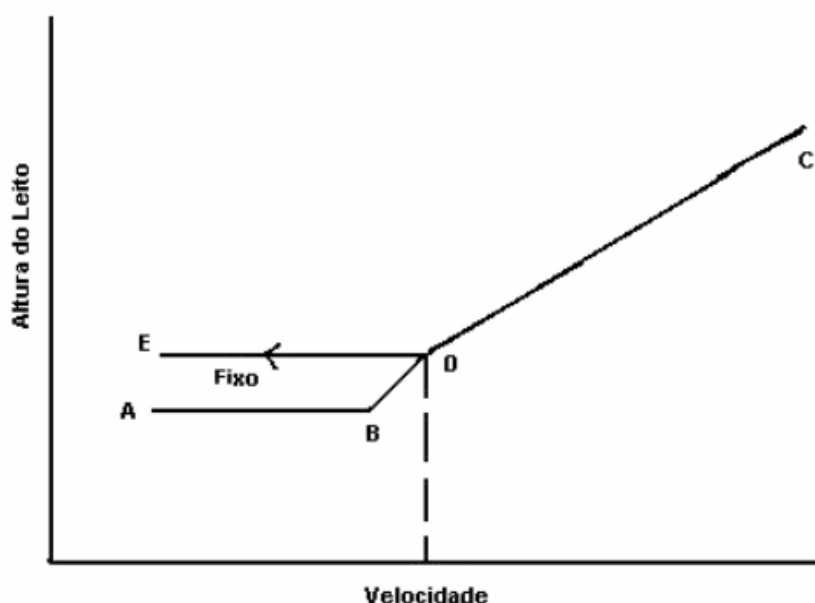


Figura 2.9. Altura de um leito fluidizado em função da velocidade (COURDERC, 1985 citado por RIBEIRO, 2005).

Segundo Richardson (1971) (citado por RIBEIRO, 2005), o comportamento descrito anteriormente dificilmente é observado na prática, porém, variações a partir deste modelo ideal, facilitam a indicação de fatores que irão influenciar no desempenho do leito.

Estas variações podem ter diversas origens, na maioria das vezes atribuídas às forças inter-partículas existentes e a má distribuição do fluido no leito, e outras origens, entre elas a expansão do leito quando a velocidade do fluido se aproxima da velocidade mínima de fluidização e antes que a queda de pressão se iguale ao peso das partículas; na tendência de as partículas se agregarem; na formação de canais preferenciais; na não uniformidade da

estrutura do leito o que irá gerar regiões de leito fixo e de leito fluidizado simultaneamente (RICHARDSON, 1971 citado por RIBEIRO, 2005).

2.3.2 Velocidade Mínima de Fluidização

Define-se velocidade mínima de fluidização a velocidade de fluido em que há intersecção com a queda de pressão, quando esta se iguala ao peso do leito de partículas. A partir deste instante, inicia a fluidização, nas diversas formas descritas anteriormente, de acordo com o aumento de velocidade. A velocidade mínima de fluidização é fator importante para cálculos e projetos de engenharia, podendo ser obtido experimentalmente ou por correlações empíricas encontradas na literatura (RIBEIRO, 2005).

Nas equações abaixo (1.1 à 1.10), Kunii & Levenspiel (1991) descrevem um método para obtenção da velocidade mínima de fluidização por meio da composição da queda de pressão igualando-se ao peso aparente do leito por unidade de área da secção transversal:

$$\Delta P = g(1 - \varepsilon)(\rho_s - \rho)H \quad (1.1)$$

Onde:

ΔP = queda de pressão no leito

g = aceleração da gravidade

ε = porosidade do leito

ρ = densidade do fluido

ρ_s = densidade do sólido

H = altura do leito

Na mínima fluidização: $\varepsilon = \varepsilon_{mf}$

Ergun, no final da década de 40, mostrou que a queda de pressão em leitos é composta de duas contribuições, sendo uma associada aos atritos viscosos e outra associada aos efeitos de inércia, que predomina no regime turbulento de fluidização, relacionando as contribuições na equação:

$$\frac{\Delta P}{H} = \frac{150u\mu}{\phi_s^2 d_p^2} \frac{(1-\varepsilon)^2}{\varepsilon^3} + \frac{1,75\rho u^2(1-\varepsilon)}{\phi_s d_p \varepsilon^3} \quad (1.2)$$

Onde:

ΔP = queda de pressão no leito [PA]

H = altura do leito [m]

u = velocidade do fluido [m/s]

μ = viscosidade do fluido [kg/m.s]

ϕ_s : esfericidade da partícula

d_p = diâmetro da partícula [μm]

ρ = densidade do fluido [g/cm^3]

ε = porosidade do leito [-]

Considerando-se as equações anteriores, de acordo com as equações subseqüentes, para o ponto de mínima fluidização, tem-se uma equação quadrática para a velocidade mínima de fluidização (u_{mf}):

$$\frac{1,75}{\varepsilon_{mf}^3 \phi_s} Re_{p,mf}^2 + \frac{150(1-\varepsilon_{mf})}{\varepsilon_{mf}^3 \phi_s} Re_{p,mf} = Ar \quad (1.3)$$

Onde Ar é o número de Archimedes dado por:

$$Ar = \frac{gd_p^3 \rho (\rho_s - \rho)}{\mu^2} \quad (1.8)$$

Sendo $Re_{p,mf}$ o número de Reynolds da partícula na mínima fluidização dado por:

$$Re_{mf} = \frac{u_{mf} \rho d_p}{\mu} \quad (1.4)$$

Quando as partículas são pequenas, simplifica-se a equação para:

$$u_{mf} = \frac{d_p^2 (\rho_s - \rho) g}{150 \mu} \frac{\epsilon_{mf}^3 \phi_s^2}{1 - \epsilon_{mf}}, \quad Re_{p,mf} < 20 \quad (1.5)$$

E se as partículas são relativamente grandes, com Re acima de 1000, simplifica-se a equação para:

$$u_{mf}^2 = \frac{d_p (\rho_s - \rho) g}{1,75 \rho} \epsilon_{mf}^3 \phi_s, \quad Re_{p,mf} > 1000 \quad (1.6)$$

Outra equação usualmente utilizada é a de Wen e Yu:

$$u_{mf} = \left[(33,7^2 + 0,0408 Ar)^{1/2} - 33,7 \right] \frac{\mu}{\rho d_p} \quad (1.7)$$

Para $Re < 20$:

$$u_{mf} = \frac{d_p^2 (\rho_s - \rho) g}{1650 \mu} \quad (1.9)$$

Para $Re > 1000$:

$$u_{mf}^2 = \frac{d_p (\rho_s - \rho) g}{24,5 \rho} \quad (1.10)$$

2.3.3 Influência da Densidade e Tamanho da Partícula

O comportamento de um leito fluidizado utilizando um gás como fluido, irá depender das propriedades da partícula e do gás, como a densidade, tamanho da partícula, coesão das partículas entre outros (RIBEIRO, 2005).

No processamento industrial de diversos materiais em forma de partículas e pó que não são uniformes, para que seja possível o estudo do comportamento deste material particulado, torna-se necessário defini-lo como um todo. Desta forma, para conhecer a distribuição de tamanhos de partículas, trata-se o material particulado como um todo se definindo diâmetros médios de partícula que acabam por representar o comportamento de toda a distribuição granulométrica de material particulado (FRARE *et al.*, 2000).

Segundo Kunni & Levenspiel (1991) Geldart dividiu o comportamento de partículas sólidas em quatro grupos bastante distintos. A classificação de Geldart é dada pela diferença de densidades entre o sólido e o fluido em função do tamanho médio das partículas e está abaixo descrita:

Grupo A: Partículas com baixas densidades e/ou pequenos diâmetros. Essa classe de sólidos fluidiza facilmente em baixas velocidades de fluidização, e em altas velocidades, torna-se relativamente fácil o controle de formação de bolhas. Após a velocidade mínima de fluidização, o leito se expande consideravelmente antes do aparecimento das bolhas. Quando a velocidade é ainda maior que a velocidade mínima de formação de bolhas, o leito é chamado de borbulhante. Neste estado as bolhas se rompem ou se unem continuamente e o aumento do número das bolhas prejudica a vazão do sólido. O acréscimo de partículas mais finas facilita esta fluidização, pois estas partículas irão agir como lubrificantes (KUNII & LEVENSPIEL, 1991).

Grupo B: Partículas com densidades entre 1,4 e 4 g/cm³ e com diâmetros entre 40 e 500 µm. Estas partículas fluidizam bem, com influente ação das bolhas e rápido crescimento destas, que surgem logo acima da velocidade mínima de fluidização. Aumentando-se a velocidade de fluidização, o leito apresentará pequenas bolhas que irão crescer e se desfazer ao longo do leito, apresentando altas velocidades de vazão de sólidos.

Grupo C: Neste grupo estão as partículas coesivas e bastante finas. Nestas condições, a fluidização é dificultada, pois o peso das partículas é maior que a força exercida pelo gás. Uma maneira de processá-las é misturando-as com partículas maiores (Grupo B de Geldart). As partículas deste grupo são de grande interesse para a indústria, pois apresentam aplicabilidade como catalisadores, na indústria cerâmica ou como pós magnéticos. Durante a fluidização, na base ocorre a formação de canais diferenciais e de grandes aglomerados, no meio as aglomerações se tornam menores e no topo diminuem ainda mais e ocorre uma fase menos densa com a presença até de partículas não associadas. A passagem destes aglomerados de forma repetitiva em um sistema circulante faz com que eles se tornem de tamanhos constantes, sendo assim, a fluidização circulante se mostra eficiente para processar essas partículas (LI *et al.*, 1999).

Grupo D: Partículas grandes e densas. Sendo assim, são partículas de difícil fluidização, apresentando grande número de bolhas e canais preferenciais. Os leitos fluidizados que operam com este tamanho de partículas, apresentam bolhas que se unem se tornando grandes, e a fase densa tem baixa porosidade. Um exemplo de partículas do grupo D de Geldart é a secagem de café em forma de grãos (KUNII & LEVENSPIEL, 1991).

A Figura 2.10 ilustra a classificação de Geldart, em um diagrama válido para a fluidização tendo como fluido o ar em condições ambiente:

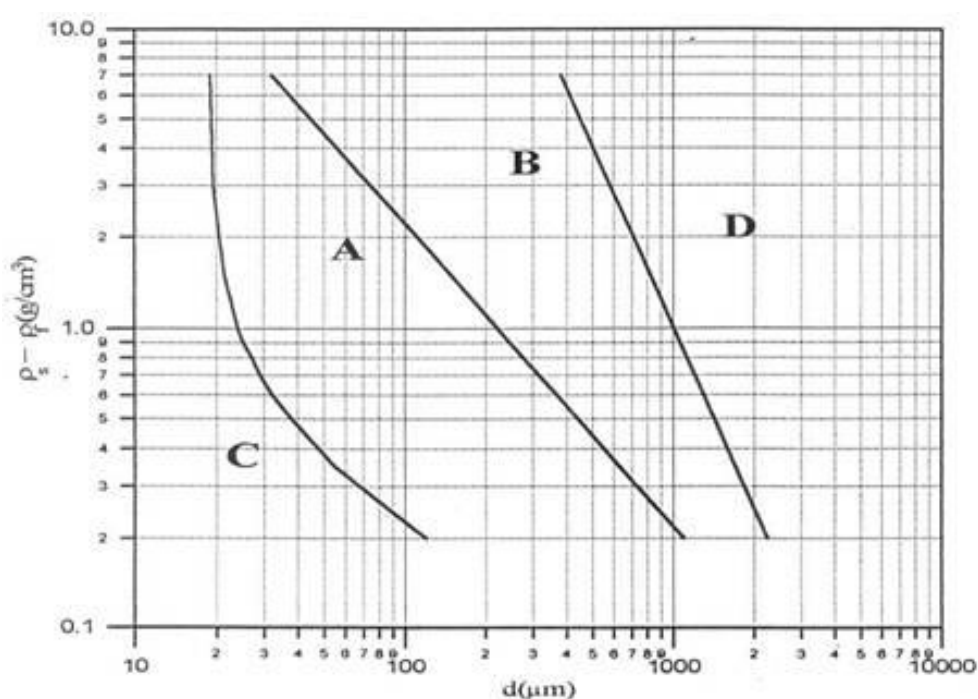


Figura 2.10. Classificação de Geldart para partículas utilizando ar nas condições ambientes (KUNII & LEVENSPIEL, 1991).

2.4 Granulação em Leito Fluidizado na Produção de Fármacos

Como já citado anteriormente, granuladores em leito fluidizado têm ampla aplicação na indústria, devido a grande capacidade de processamento, relativamente baixo preço de construção, fácil operação e alta eficiência térmica

(SILVA, 2010). Estes equipamentos são apropriados para qualquer tipo de sólido úmido, desde que o mesmo apresente a capacidade de entrar em estado de fluidização.

Uma aplicação de granuladores em leito fluidizado largamente empregada é na granulação de fórmulas sólidas na indústria farmacêutica, para a secagem do material particulado, mas também na produção de grânulos e no revestimento de granulados (NEUMERKEL *et al.*, 1999).

Na produção de comprimidos, as máquinas compressoras necessitam que a massa a ser comprimida seja uniforme em termos de granulometria, umidade, fluidez e mistura dos componentes da fórmula. Tal necessidade deve-se a precisão necessária quanto ao peso dos comprimidos, pois este parâmetro está diretamente ligado à quantidade de matéria ativa dosada por comprimido. A uniformidade granulométrica está relacionada à velocidade de fluxo na alimentação da máquina compressora, não se podendo variar este fluxo para não haver variação no peso dos comprimidos. A umidade também se relaciona ao fluxo devido a propriedade de coesão entre as partículas. A coesão pode ser prejudicial ao fluxo, porém é necessária para evitar problemas de quebra de comprimidos. Este efeito negativo é resolvido com a adição de insumos lubrificantes a fórmula, que deve estar uniformemente distribuídos em toda a massa.

A maioria das matérias-primas utilizadas para a produção de uma forma farmacêutica sólida não possuem morfologia definida, fazendo-se necessário ainda formar as partículas com granulometria uniforme durante o processo produtivo. Para atender a esta necessidade e todas as outras citadas anteriormente, em um passado não muito distante as indústrias farmacêuticas se utilizavam de misturadores para misturar os componentes da fórmula, molhava-se a massa, forçava-se a passagem da mesma por uma tela para o cisalhamento da massa úmida e formação dos grânulos e utilizavam-se estufas para proporcionar a secagem e posteriormente passava-se a massa por um calibrador, para dar a uniformidade ao tamanho das partículas. O problema desta metodologia é o elevado tempo de processamento devido ao grande número de operações requeridos e ao longo tempo de secagem em estufa.

Atualmente, todas as exigências (granulometria uniforme, controle rigoroso da umidade do granulado e tempo curto de processo) são atendidas com a utilização de secadores em leito fluidizado acoplado à um atomizador (*spray-dryer*). Devido à grande capacidade de mistura dos componentes nestes equipamentos, os insumos são rapidamente misturados, e uma solução aglutinante é aspergida no leito pulveréreo por um atomizador promovendo a coesão das partículas amorfas promovendo o crescimento dos grânulos, enquanto simultaneamente se realiza a secagem do granulado formado (PARIKH *et al.*, 1997). Este bico de aspersão pode estar localizado no fundo do leito, quando então este leito é chamado de “*bottom spray*”, ou então localizado na parte superior do leito, em leitos conhecidos como “*top spray*” (MENDONÇA, 2010). A Figura 2.11 ilustra a diferenciação dos dois tipos de sistema de aspersão para granulação em leito fluidizado, *bottom spray* e *top spray*:

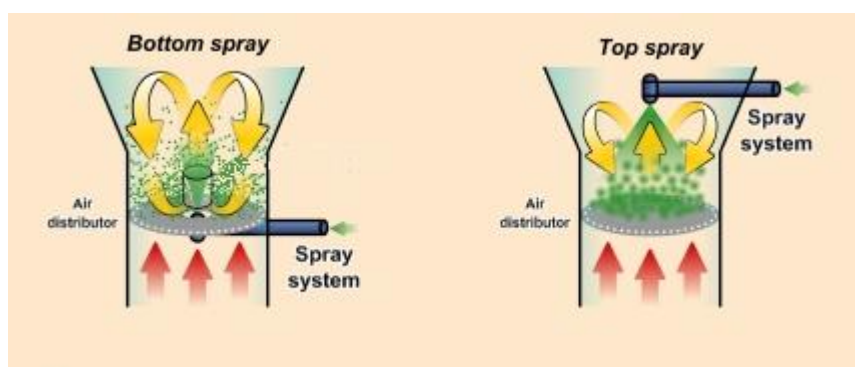


Figura 2.11. Figura ilustrando o princípio de aspersão de leito tipo *bottom spray* (à esquerda), e leito tipo *top spray* (à direita). (Adaptado de BOTTOM, 2011).

O granulador e secador de leito fluidizado “*top spray*” é constituído por uma unidade de processamento de ar, uma câmara de contenção do produto, distribuidor de ar, aspersor, torre de processamento, filtros, exaustor, sistema de controle e operação e sistema de bombeamento do líquido aglutinante (BLOCK, 2007). A Figura 2.12 representa simplificada um esquema de um secador em leito fluidizado utilizado para a granulação.

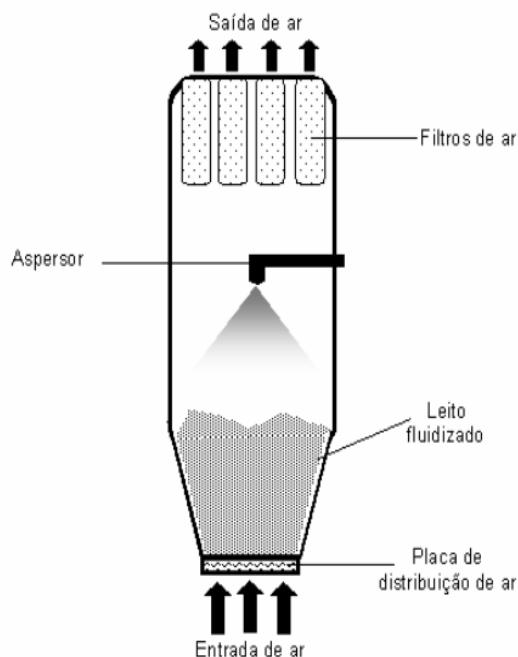


Figura 2.12. Esquema de um granulador tipo leito fluidizado clássico (BLOCK, 2007).

A Tabela a seguir, apresenta dados experimentais comparativos de tempo de processo demandado para o preparo de massa de alguns fármacos para uma determinada indústria farmacêutica, realizado em fluxograma misturador–estufa–granulador e em leito fluidizado:

Tabela 2.1. Comparativo de tempo demandado entre duas técnicas de processamento de fármacos.

Comparativo de Tempo de Secagem Por Dois Diferentes Métodos		
Produto	Tempo de processo	
	Misturador-Estufa-Granulador	Leito Fluidizado
Atenolol 25mg	27 horas	6 horas
Paracetamol 750mg	21 horas	3 horas
Metformina 850mg	7 horas	2 horas
Ibuprofeno 600mg	15 horas	3 horas

2.5 O Estudo da Secagem

O estudo da secagem em leitos fluidizados é em geral, relativamente complexo devido ao grande número de fenômenos envolvidos. Podem ser percebidos, à exemplo, diferentes regimes de fluidização em períodos de taxa de secagem constante e decrescente, além de a formação de bolhas (RIZZI, 2008). Podem ocorrer, segundo Fortes & Okos (1980), diferentes mecanismos de transferência de massa do interior do material particulado para a superfície. O estudo destes mecanismos é indispensável para o correto entendimento e descrição da secagem.

A modelagem matemática é uma poderosa ferramenta que pode ser utilizada no projeto e na otimização do processo de secagem. Para tanto, os modelos utilizados para a representação da secagem podem ser classificados em empíricos, semi-empíricos e teóricos.

Os modelos teóricos partem de equações de balanço de massa e energia e de quantidade de movimento para as fases sólidas e fase fluida (MOREIRA, 2000). Dentre os diversos modelos que se enquadram na classificação de semi-empíricos, os principais são os modelos difusivos. O modelo difusivo pode ser desenvolvido considerando ou não o encolhimento ou então acoplado a um modelo convectivo. Estes modelos são amplamente utilizados pelas boas respostas neles obtidas, mesmo que possuam muitas considerações teóricas que o levam a perder parte do significado físico. Tais modelos são mais fundamentados na teoria quando comparados a modelos empíricos (MOREIRA, 2000). Neste sentido, exemplifica-se com o modelo de Midilli *et al.* (2002) um modelo semi-empírico obtido experimentalmente na secagem de cogumelos, pólen e pistache, na forma de uma simplificação do modelo teórico de Fick.

Dentre os vários modelos empíricos existentes na literatura, destaca-se o modelo obtido por Lewis (1921) (equação 2.1):

$$\frac{d\bar{X}}{dt} = K(\bar{X} - X_e) \quad (2.1)$$

E integrando obtêm-se a equação 2.2:

$$\frac{\bar{X} - X_e}{X_0 - X_e} = e^{-Kt} \quad (2.2)$$

Em que:

X_0 : umidade inicial;

X_e : umidade de equilíbrio;

$\bar{X}$: umidade média;

K : constante de secagem.

Outro exemplo são os modelos de Page (1949) e Henderson & Pabis (1961), que são modelos empíricos bastante utilizados para a representação da secagem de produtos agrícolas.

De modo geral, modelos empíricos apresentam bom ajuste de dados, apesar de apenas dentro de uma faixa de medida. Isto restringe sua utilização a problemas bem particulares, o que é compensado pela matemática pouco complexa utilizada.

Para representar dados experimentais do fenômeno da secagem, usualmente utiliza-se gráficos de conteúdo de umidade médio em função do tempo. No período de taxa constante de secagem, a superfície do material é mantida num nível de umidade tal qual que a secagem ocorre de forma constante, sem interferência do material particulado, como se somente a água e o ar de secagem fossem parte do sistema. Quando a migração de água do interior do sólido para a superfície passa a influenciar na taxa de secagem, considera-se o término do período de taxa constante e começa, nesta condição o período de taxa decrescente de secagem (CHIRIFE, 1983).

Diversos modelos empíricos e semi-empíricos têm sido propostos na tentativa de explicar os fenômenos de transferência de massa e calor no processo de secagem. Neste sentido, Boyce (1965) apresentou um modelo semi-empírico estacionário de leito profundo subdividido em finas camadas, onde eram calculadas propriedades como umidade e temperatura. Morey & Cloud (1973) propuseram um modelo matemático para avaliar o desempenho de secadores de fluxo cruzado com múltiplas colunas de secagem. Resio *et al.* (2004) (citado por PETRY, 2007) utilizaram um modelo de secagem, onde a variação de teor de umidade é dado pela Lei de Fick, porém apresentando outra equação para difusividade efetiva, considerando que esta é função da temperatura e da energia de ativação para difusão, que é calculada pela equação de Clausius-Clapeyron.

Conforme acima exposto, para descrever o comportamento da secagem, vários modelos são propostos na literatura. A modelagem matemática, além de proporcionar a otimização do processo, possibilita a redução do número de amostras utilizadas para verificação da umidade, e ainda prever os efeitos de alterações nas variáveis do processo (CALÇADA *et al.*, 2004). Para simular a secagem em um leito fluidizado, é possível utilizar, por exemplo, um modelo com três equações sem levar em consideração a existência de fases distintas, considerando-se encolhimento desprezível, gradientes de temperatura no interior do grânulo desprezível, vazões de ar e regime de fluidização constante, paredes adiabáticas, capacidade calorífica constante para o ar e para o sólido num curto intervalo de tempo, além de considerar que a mistura é do material particulado é perfeitamente homogênea e que o ar na saída do leito está em equilíbrio térmico com o material particulado (BROOKER *et al.*, 1992).

A partir de um balanço de energia, a equação resultante está descrita em (2.3):

$$\rho_s (1 - \varepsilon) L C p_s \frac{dT}{dt} = \rho_s (1 - \varepsilon) L \lambda \frac{dM}{dt} + \rho_g U_g C p_g (T_{g0} - T_g) \quad (2.3)$$

Onde:

ρ_s : densidade do sólido;

ε : Porosidade do leito;

L: Altura do leito fluidizado;

C_{p_s} : Calor específico do sólido;

T: Temperatura;

t: Tempo;

λ : Calor latente de vaporização da água;

M: Umidade do sólido;

ρ_g : Massa específica do gás;

U_g : Velocidade do ar;

C_{p_g} : Calor específico do gás;

T_{g0} : Temperatura do gás na alimentação;

T_g : Temperatura do gás na saída do leito.

Um balanço de massa da água no leito pode ser descrito pela equação (2.4):

$$\rho_g U_g (Y_g - Y_{g0}) = - \rho_s (1 - \varepsilon) L \frac{dM}{dt} \quad (2.4)$$

Onde:

ρ_g : Massa específica do gás;

ρ_s : Massa específica do sólido;

U_g : Velocidade do ar;

Y_g : Teor de umidade do gás na saída do leito em base seca;

Y_{g0} : Teor de umidade do gás na alimentação em base seca;

ε : Porosidade do leito;

L: Altura do leito fluidizado;

M: Umidade do sólido;

t: Tempo;

Um modelo estudado e validado em vários trabalhos para simular a secagem em um leito fluidizado, é o modelo proposto por Massarani & Silva Teles (1992). Este modelo associa uma fase sólida e outra gasosa com velocidade, umidade e temperatura próprias para cada ponto do sistema (CALÇADA *et al.*, 2002). O modelo é composto por um sistema de quatro equações diferenciais parciais não lineares, associados a relações de equilíbrio termodinâmico entre as fases, representados por um conjunto de restrições algébricas. Para este modelo, expressa-se o balanço de massa para a fase gasosa por (2.5):

$$\varepsilon \rho_g \frac{\partial Y_g}{\partial t} + G_g \frac{\partial Y_g}{\partial z} = f \quad (2.5)$$

Sendo:

ε : porosidade do leito;

ρ_g : massa específica do gás;

f: taxa de secagem.

Y_g : fração mássica em base seca do gás;

t: tempo;

G_g : vazão mássica do gás;

z: variável espacial.

E o balanço de energia para a fase gasosa (2.6):

$$\frac{\partial T_g}{\partial t} + \frac{G_g (c_{pg} + Y_g)}{\varepsilon \rho_g (c_{pg} + Y_g - R)} \frac{\partial T_g}{\partial z} = \frac{h_a \cdot (T_g - T_s) - \lambda \cdot f}{\varepsilon \rho_g (c_{pg} + Y_g - R)} \quad (2.6)$$

Sendo:

ε : porosidade do leito;

ρ_g : massa específica do gás;

λ : calor latente de vaporização da água.

C_{pg} : calor específico do gás;

f : taxa de secagem.

G_g : vazão mássica do gás;

h_a : coeficiente volumétrico efetivo de transferência de calor;

R : constante dos gases;

t : tempo;

T_g : temperatura absoluta do gás;

T_s : temperatura absoluta do sólido

Y_g : fração mássica em base seca do gás;

z : variável espacial.

O balanço de massa para a fase sólida se dá por (2.7):

$$(1 - \varepsilon) \rho_s \frac{\partial Y_s}{\partial t} = -f \quad (2.7)$$

Onde:

ε : porosidade do leito;

ρ_s : densidade do sólido.

f : taxa de secagem.

t : tempo;

Y_s : fração mássica em base seca do sólido.

E o balanço de energia da fase sólida será (2.8):

$$(1 - \varepsilon) \rho_s (c_{ps} + Y_s c_{pl}) \frac{\partial T_s}{\partial t} = h_a \cdot (T_g - T_s) - \lambda \cdot f \quad (2.8)$$

Onde:

ε : porosidade do leito;

ρ_s : densidade do sólido.

λ : calor latente de vaporização da água.

C_{pl} : calor específico da água.

C_{ps} : Calor específico do sólido;

f : taxa de secagem.

h_a : coeficiente volumétrico efetivo de transferência de calor;

t : tempo;

T_g : temperatura absoluta do gás;

T_s : temperatura absoluta do sólido

Y_s : fração mássica em base seca do sólido.

Sendo para as equações acima (2.9):

$$f = k_s a \cdot (Y_s - Y_s^*) \quad (2.9)$$

Onde:

f: taxa de secagem.

$k_s a$: coeficiente volumétrico efetivo de transferência de massa;

Y_s : Fração mássica em base seca do sólido.

Y_s^* : fração mássica do sólido em equilíbrio com o ar (em base seca);

Para cálculo da taxa de transferência de massa da equação 2.9, é necessário conhecer uma equação que correlacione a umidade no equilíbrio (2.10):

$$Y_s^* = Y_s^*(\bar{T}_g, \overline{UR}) \quad (2.9)$$

Onde:

Y_s^* : fração mássica do sólido em equilíbrio com o ar (em base seca);

T_g : temperatura absoluta do gás;

UR: umidade relativa do ar em decimal.

Estando estas equações sujeitas as condições iniciais (2.11):

$$\begin{aligned} T_s(z,0) &= T_{s0} \\ Y_s(z,0) &= Y_{s0} \end{aligned} \quad (2.11)$$

E as condições de alimentação (2.12):

$$\begin{aligned} T_g(0,t) &= T_{g\text{feed}} \\ Y_g(0,t) &= Y_g \end{aligned} \quad (2.12)$$

O modelo proposto por Massarani & Silva Teles (1992) foi estudado por Calado (1993), que validou o modelo de duas fases utilizando-o para a secagem de soja e milho, também foi estudado por Mayta (1994) que determinou o coeficiente global de transferência de massa na secagem de sementes de milho em leito deslizante e fluxo cruzado, estudou a influência da variação de parâmetros operacionais e validou o modelo de duas fases e também por Calçada (2002) que avaliou a adequação do modelo a duas fases na secagem em leito fluidizado, utilizando partículas de alumina, objetivando verificar a influência da vazão e da temperatura do ar de secagem durante o processo, entre outros autores que estudaram este modelo.

2.6 Melhorias no processamento

O melhoramento de processos, seja em caráter qualitativo ou quantitativo, é fator importante e é foco constante na indústria contemporânea, visando segurança nos aspectos de ordem econômica e ambiental (ALMEIDA & QUININO, 2008). Muito se tem concentrado esforços na descoberta de novos produtos e processos, mas também na melhoria e aperfeiçoamento destes. Muitas vezes o fator limitante é a falta de pessoal técnico, porém se embasado em uma metodologia, é possível que o próprio operador do processo execute o método e promova a melhoria em processo. Box (1957) descreveu um método de melhoria de processos, que possibilita a sua execução no curso normal de produção pelo próprio pessoal da planta. A filosofia básica é que a execução dos

processos industriais deve ocorrer de forma a gerar não apenas produtos, mas também informações sobre como promover melhorias no processo.

Diferentes indústrias costumam ter grupos de especialistas e técnicos trabalhando em desenvolvimento de processos, empregando uma grande variedade de técnicas, que vão desde o estudo fundamental do processo à desenvolver até a avaliação dos efeitos das mudanças nas variáveis (BOX, 1957). Neste sentido, os métodos de otimização de processos são muito utilizados na análise das possibilidades de melhoria, permitindo estudar o efeito simultâneo dos fatores que compõem o processo, identificar os principais fatores que influenciam no processo e determinar as melhores condições de operação, de forma a conseguir produto com menor variabilidade e com níveis aceitáveis de custo e qualidade (WERKEMA & AGUIAR, 1996).

Sendo assim, na ausência de pessoal especializado tecnicamente, a taxa de melhoria se torna limitada. Deste modo, esta ausência acaba por tornar inexistente ou não efetiva a busca de novas formas de atingir uma maior eficiência do processo.

Neste sentido, o método Operação Evolutiva (que é usualmente citado pela abreviação EVOP, de *Evolutionary Operation*) proposto por Box (1957) é uma ferramenta que tem sido aplicada com sucesso considerável ao longo dos últimos anos.

A metodologia fundamenta-se em um modo de operação de processo que é construído e executado no próprio processo para aumentar a produtividade. Ele usa algumas idéias simples de estatística e é executado durante a rotina normal de produção em grande parte pelo pessoal da própria operação ou processo considerando a filosofia de que é quase sempre ineficiente executar um processo industrial somente para produzir o produto, ou seja, o mesmo deve ser executado de forma a gerar o produto, além de informações sobre como melhorar o produto (BOX, 1957).

Embora o método tenha sido desenvolvido especificamente como uma técnica de produção para a indústria química, acredita-se que tem aplicabilidade mais geral.

Na indústria química, o processo em larga escala tem sido estabelecido depois de considerável experimentação em pequena escala. Não são esperadas, obviamente, características em larga escala completamente diferentes das obtidas em pequena escala, pois se assim fosse, os esforços e tempo empregados durante a etapa em pequena escala seriam em vão (MONTALVÃO, 1978). Na transposição de escala, são preservadas as principais características do processo, que devem preservar as características qualitativas do produto obtidas em pequena escala, porém é possível se encontrar pequenos detalhes que são importantes economicamente.

Segundo Box (1957), as condições ótimas de operação em pequena escala geralmente fornecem não mais do que uma primeira aproximação ao processo ideal em larga escala. Por consequência, é comum a necessidade de uma considerável modificação das condições de trabalho em relação à pequena escala, para que seja possível a obtenção de resultados semelhantes ou melhores em escala industrial. Nestas modificações, variações inesperadas, visto que qualquer efeito resultante no processo deve estar relacionado diretamente com modificações das variáveis operacionais (SCARRAH, 1997).

De acordo com Drumond *et al.* (1999), a metodologia de superfície de resposta permite o direcionamento para condições ótimas para um processo com um mínimo de experimentos e a precisão desejada. No entanto, é adequada para pesquisas conduzidas em laboratório ou em planta piloto, devido às grandes interferências nos fatores.

Para melhor exemplificar, a Figura 2.13 mostra como, na transposição de escala a superfície de rendimento/eficiência pode ficar distorcida e deslocada. A Figura exemplifica superfícies de rendimento para um processo químico qualquer em função da concentração e o tempo de reação. Pode-se notar na Figura, que a melhor combinação de tempo e concentração em pequena escala (ponto P) dará rendimento baixo em larga escala. Neste sentido, estudos para mover o ponto P (ótimo para a pequena escala) até o ponto ótimo para o processo em larga escala, devem ser necessariamente realizados em larga escala, já que a pesquisa em pequena escala tende sempre a retornar ao ponto P (BOX, 1957).

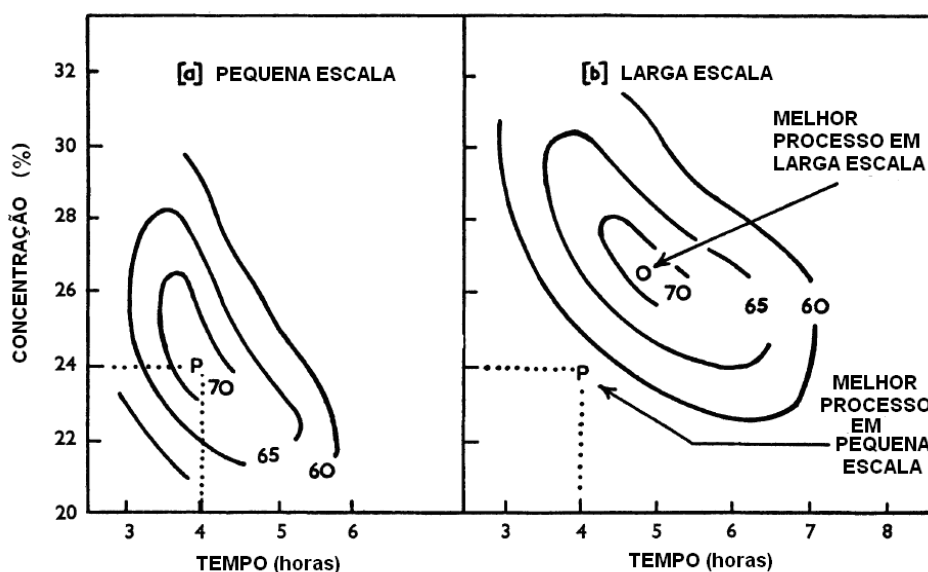


Figura 2.13. Superfícies de rendimento, mostrando os contornos do rendimento percentual, para um processo realizado (a) em pequena escala (b) em larga escala (adaptado de BOX, 1957).

Embora o diagrama apresentado na Figura 2.13 represente este ponto, deve ser considerado apenas para uma simplificação do problema. Isto porque na prática, o que existe é uma distorção e deslocamento não em duas dimensões, mas sim distorções e deslocamentos multidimensionais, ou seja, existem diversas variáveis que podem interferir na condição ótima do processo (MONTALVÃO, 1978). Neste sentido, quase que inevitavelmente o produto estará sendo processado a taxas de produção mais baixas, com eficiências mais baixas, e com uma qualidade final do produto mais baixa do que aquele equipamento pode produzir (MONTALVÃO, 1978).

Quando na transposição de escala o rendimento ou eficiência do equipamento, ou qualidade do produto, ou seja, algum parâmetro do processamento não é conseguido em níveis satisfatórios, muitas vezes o processo torna-se inviável. Quando isso acontece, pode-se esperar que um melhoramento das condições de processamento desejadas deva ser explorado na própria escala em que se pretende obter este melhoramento.

Embora o melhoramento aqui esteja exemplificado em termos de rendimento ou eficiência de um processo, deve ser entendido que condições que dão um rendimento ou eficiência mais elevados muitas vezes não representam a

melhor forma de processamento, pois em contrapartida poderiam elevar consideravelmente seu custo ou geração de resíduos, por exemplo.

Encontra-se na literatura, trabalhos em que o método EVOP fora aplicado com sucesso na otimização de processos industriais. Para exemplificar, Sobrinho (2002) utilizou a Operação Evolutiva no processo de produção de leite em pó, em um sistema de secagem composto por evaporador tubular e um secador atomizador de disco centrífugo. Neste trabalho Sobrinho (2002) aplicou a metodologia EVOP no intuito de diminuir a quantidade de leite em pó classificada como sedimento B, otimizando as variáveis de teor de sólidos do concentrado e vácuo produzido na câmara de secagem. Após a aplicação da metodologia, o autor conseguiu a redução de 4,23% para 0,25% da quantidade de leite em pó classificada como sedimento B.

De modo geral, o método EVOP (Operação Evolutiva) mostra-se uma ferramenta simples, porém poderosa, que deve ser aplicada à indústria na produção em larga escala, de forma contínua e sistemática (MOLTAVÃO, 1978). Não requer complexas coletas de dados, sendo que a coleta de dados, bem como a experimentação, pode ser realizada pelo próprio operador na indústria após receber treinamento básico para tanto. O método indica áreas para as quais as tentativas fundamentais para melhoramento do processo devem ser dirigidas. Não menos importante, o método EVOP deve incluir níveis de segurança que tornem pequeno o risco de produção com qualidade insatisfatória. Sendo assim, o método consiste em planejamento de um ciclo de pequenas variações nas condições de operação.

Realizada a revisão bibliográfica e considerando-se os objetivos deste trabalho, encontrou-se na literatura uma gama considerável de trabalhos envolvendo a secagem de fármacos, porém geralmente voltados a aspectos da ciência farmacêutica, e com detalhes superficiais no que diz respeito à engenharia envolvida no processo.

Neste último enfoque, para exemplificar, alguns trabalhos mais recentes: Oliveira & Ravagnani (2001) estudaram o revestimento de pós em leite fluidizado com circulação interna, realizando ensaios fluidodinâmicos através da obtenção de gráficos de queda de pressão no equipamento em função da vazão de ar

introduzida no sistema; Ribeiro (2005) estudou o comportamento fluidodinâmico de partículas secas e úmidas em um leito fluidizado pulsado rotativo, comparando os resultados com resultados obtidos em um leito fluidizado rotativo; Ambrósio & Taranto (2001) estudaram a secagem em leito fluidizado agitado mecanicamente, realizando análises de caracterização física como distribuição dos tamanhos das partículas, determinação da densidade do sólido, e isoterma de sorção de água; Navarro & Reyes (2001) estudaram a secagem de cenouras em leito fluidizado, apresentando resultados experimentais e de modelagem da secagem; e Vitor & Massarani (2002) estudaram as propriedades fluidodinâmicas da secagem em leito fluidizado em batelada de partículas de tapioca.

Sendo assim, o estudo da granulação e secagem de metformina 850mg em leito fluidizado vem a contribuir para a indústria e para a Engenharia Química, pois não se encontram na literatura trabalhos que envolvam o estudo deste fármaco utilizado mundialmente e que explorem aspectos de sua produção em larga escala.

CAPÍTULO 3

MATERIAIS E MÉTODOS

No presente capítulo, encontra-se apresentado o material utilizado nos experimentos, bem como os equipamentos utilizados e o método experimental aplicado para obtenção dos dados fluidodinâmicos na avaliação da granulação e secagem de metformina 850mg.

3.1 Formulação de Cloridrato de Metformina 850mg

A fórmula farmacêutica de comprimidos de Cloridrato de Metformina de 850mg é composta basicamente pelo princípio ativo de Cloridrato de Metformina, com excipientes para melhorar características físicas do granulado, mais especificamente amido de milho e dióxido de silício coloidal, todos na forma de pó, água para diluição da solução polimérica e polivinilpirrolidona k-30 como aditivo aglutinante.

Conforme descrito no item 2.1, a fórmula farmacêutica produzida industrialmente tem sua produção normatizada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Esta normatização é específica para cada medicamento produzido e para cada indústria que o produz, sendo embasada em documentação de registro da formulação medicamentosa. Esta documentação é submetida à aprovação pela ANVISA, constando nela, dentre outras coisas, toda a parametrização do processo produtivo do medicamento. Este processo, para que tenha o registro aprovado, deve ser validado por meio da sua realização em triplicata, e posterior análise físico-química, de caráter qualitativo e quantitativo, que comprove a sua reprodutibilidade.

Dentre os vários parâmetros fixados no registro do produto, a quantidade de cada batelada bem como dos constituintes da fórmula são contemplados.

Portanto, para o processamento de metformina 850mg, cada batelada processada da fórmula em pó continha 226 kg de pó, e a solução total adicionada à fórmula durante o processamento continha 11,25 kg de polivinilpirrolidona k-30. Outro parâmetro importante a ser assegurado durante o processo é a faixa de umidade em que o granulado deve se encontrar ao final da etapa de secagem em leito fluidizado. Este parâmetro é importante, pois influencia, além da compressibilidade do granulado, no tempo de desintegração do comprimido no organismo humano, bem como no tempo de dissolução do fármaco no organismo humano. Para este medicamento, portanto, o granulado final deverá estar sempre na faixa de umidade entre 1,9% e 2,1% em base seca.

3.2 Granulador de Leito Fluidizado

O equipamento de leito fluidizado utilizado para a granulação e secagem de Metformina 850mg deste trabalho (Figura 3.1) é todo em aço inoxidável com capacidade de 840 litros. A coluna do leito possui 3 metros de altura e o diâmetro do leito é de 1,2 metros.

O ar utilizado como fluido é alimentado por uma caldeira situada externamente à planta de operação e purificado por uma sequência de filtros de diferentes porosidades antes da entrada na câmara de secagem.

A placa distribuidora de fluido do leito (Figura 3.2) é fixada na base da bacia de alimentação do leito. A parte inferior da placa, na forma de colméia, é assim projetada para promover a distribuição uniforme do ar de secagem. A parte superior da placa de distribuição é em forma de tela para sustentar o material particulado quando este não se encontra fluidizado. O equipamento também possui dois visores transparentes e iluminação interna para visualização do comportamento do leito bem como o regime de fluidização momentâneo.



Figura 3.1. Equipamento de leito fluidizado utilizado em uma indústria farmacêutica.

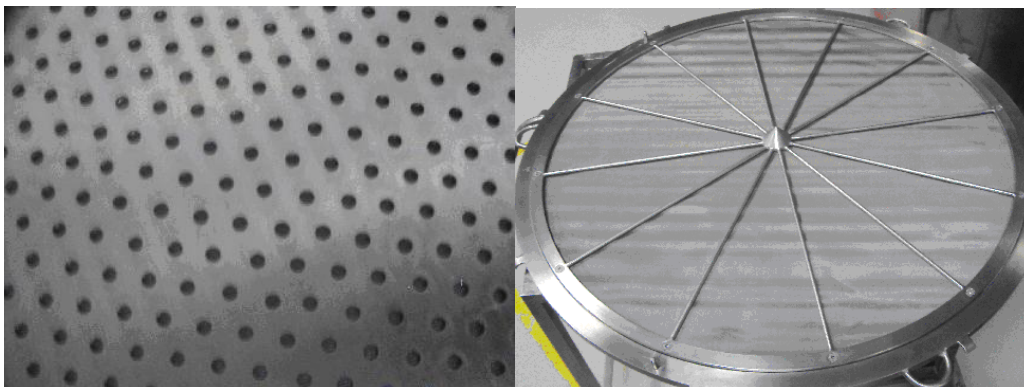


Figura 3.2. Placa distribuidora de fluido. A foto à direita mostra a parte inferior da placa, e a foto da direita mostra a parte superior.

Na lateral do leito, há três possibilidades de acoplamento do sistema de aspersão, definida de acordo com o comportamento do granulado no leito durante o processo e suas características físicas bem como a quantidade de pó processada.

O sistema de aspersão é constituído por uma bomba, que conduz o líquido de um recipiente externo ao leito para um tubo de aço inoxidável que segue concêntrico ao leito até o centro, onde há o acoplamento de um atomizador conforme ilustrado na Figura 3.3:

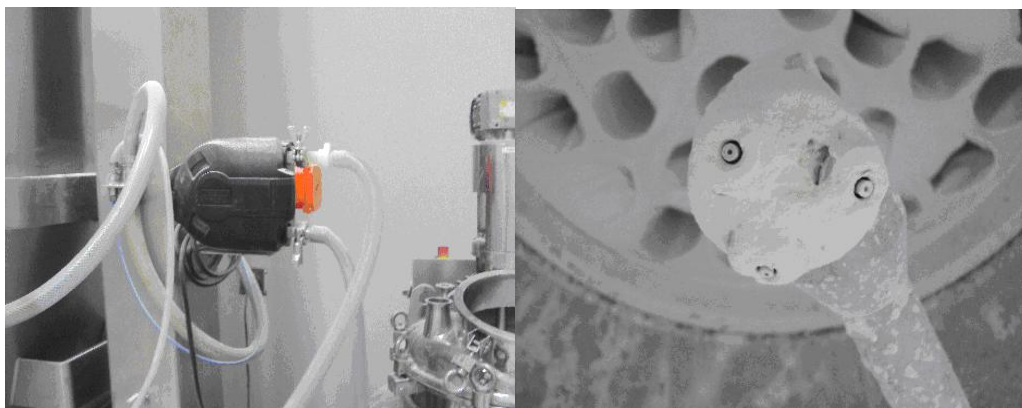


Figura 3.3. À esquerda, um sistema de aspersão. À direita um atomizador.

Na parte superior da coluna, o leito é equipado com um filtro de mangas, sustentado por uma estrutura em aço inoxidável que suspende o filtro por um arco no perímetro do leito, e mantém as mangas do leito suspensas por ganchos fixados a estrutura de sustentação (Figura 3.4). A estrutura possui sistema de vibração, onde o intervalo em que o filtro vibra e o tempo de vibração são controlados pelo software do próprio equipamento.

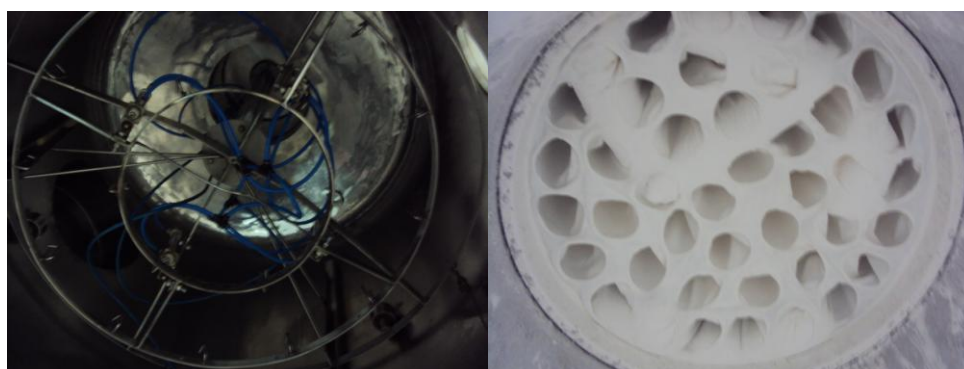


Figura 3.4. Na primeira foto, representada a estrutura de sustentação do filtro manga do leito fluidizado. Na segunda, o filtro manga sustentado, após uma batelada.

O equipamento é automatizado sendo controlado por meio do *software* do próprio equipamento, o qual é conectado a uma central que processa sinais de sensores, termopares e válvulas situados no leito. Os termopares utilizados são do tipo S (Platina/Ródio-Platina), sendo a composição do termoelemento positivo Pt 87% Rh 13% (Ródio-Platina) e do termoelemento negativo 100% Pt, em que a força eletromotriz produzida é de -0,236 mV a 18,693 mV, que, segundo especificações do fornecedor é adequado para temperaturas até 1760°C, com erro aceitável de $\pm 2^\circ\text{C}$. A Figura 3.5 mostra a interface de um software utilizado para operação do secador. À esquerda, os parâmetros da operação, e à direita um diagrama dos componentes do leito.



Figura 3.5. Interfaces de um software utilizado para operação de um leito fluidizado.

Os contatos entre a base da bacia de alimentação com a parte fixa da coluna do leito, e da superfície lateral da estrutura do filtro, com a lateral do leito, são vedados por câmaras de ar que permanecem infladas durante o processo. Esta operação de inflar as câmaras também é comandada por meio do software.

3.3 Método de Preparo da Solução Aglutinante

Como agente aglutinante para formação do granulado foi utilizado uma solução de Polivinilpirrolidona-30 (PVPK-30). Um tanque agitador com capacidade para 200 litros e sistema de aquecimento (Figura 3.6) foi utilizado

para a dissolução do polímero polivinilpirrolidona-30 em água a de 50°C e concentração de 281,25g/L.



Figura 3.6. Tanque agitador utilizado para preparo de solução aglutinante no processamento de cloridrato de metformina 850mg.

A quantidade total de solução polimérica adicionada durante a batelada foi de 40 litros.

3.4 Método de Granulação e Secagem

Para a etapa de mistura dos insumos da fórmula, foi realizado a mistura dos mesmos por fluidização por um período de 10 minutos na vazão de trabalho de cada batelada. Cada batelada continha 226Kg de pó.

Em cada batelada, após 10 minutos de processo iniciou-se a aspersão da solução polimérica aglutinante por meio de uma bomba peristáltica com velocidade de 40 rpm, equivalente à $52,58 \text{ L.h}^{-1}$, conforme receita preconizada na ordem de fabricação do produto.

Após 35 minutos de processo a bomba peristáltica foi acelerada para 60rpm, equivalente à $79,36 \text{ L.h}^{-1}$.

O total de polímero aglutinante adicionado à fórmula foi de 11,25Kg diluídos em 40L de água.

Ao final da adição da solução aglutinante, isso aos 49 minutos, chegou-se a um máximo de umidade, cujo resultado difere de acordo com a vazão de fluxo de ar aplicada e será apresentado posteriormente nos resultados e discussão deste trabalho. Procedeu-se então a secagem do granulado até a faixa de 1,9% à 2,1% de umidade em base seca, conforme já explicado no item 3.1.

Durante todo o processamento da batelada, a cada 60 segundos o sistema de vibração do filtro manga do leito foi acionado automaticamente por 6 segundos.

3.5 Experimentos Fluidodinâmicos

Para encontrar a velocidade mínima de fluidização, procedeu-se conforme o processo preconizado no registro do produto. Este processo, no que diz respeito ao equipamento, contempla o tempo de processo e velocidade da aspersão de solução aglutinante. Desta forma, tomou-se nota da pressão do ar em função da vazão em intervalos de 2 segundos, no tempo de processo entre 39 e 49 minutos.

Para testar a influência da temperatura na velocidade mínima de fluidização, foram coletados valores de queda de pressão em função da vazão nas temperaturas de 70°C, 75°C e 80°C, variação 5°C para mais e para menos da condição de trabalho já utilizada na produção de granulado de cloridrato de metformina. Para tanto, procedeu-se a abertura da válvula que controla a passagem do ar na exaustão do leito, permitindo o controle da passagem de ar pela coluna. Em ascendentes velocidades de ar na alimentação, tomadas com diferentes vários valores de queda de pressão foram coletadas.

Mediante este procedimento, verificou-se a necessidade de avaliar quanto tempo de tomada de valores de queda de pressão seriam suficientes para representar ΔP (queda de pressão) em determinada velocidade de fluxo de ar. Para tanto se estabilizou o leito em uma determinada vazão na alimentação, e anotou-se a queda de pressão a cada 2 segundos, plotando-se no gráfico a média acumulada do valor de ΔP ao longo do tempo. Tal experimento foi realizado, pois sendo graficamente possível verificar a estabilização da pressão após

determinado período de tempo, tempos de tomada de valores de ΔP acima deste determinado período podem ser utilizados para representar ΔP naquela velocidade de fluxo de ar.

Finalmente, aumentou-se gradativamente velocidade de fluxo de ar na alimentação do leito, repetindo-se a tomada de valores de ΔP para diferentes valores de vazão.

3.6 Experimentação de Granulação e Secagem de Metformina 850mg

As bateladas de secagem de metformina foram realizadas nas temperaturas de 70, 75 e 80°C, nas vazões de 1000, 1300 e 1600 m³.h⁻¹. Coletou-se amostras do material a cada minuto para análise de umidade.

As análises de umidade foram realizadas em analisador de umidades por de infravermelho, de marca Gehaka, modelo IV 1200 (Figura 3.7).



Figura 3.7. Analisador de umidade por infravermelho.

Os experimentos foram realizados em tréplica, e o resultado expresso pela média das três determinações de teor de umidade em função do tempo.

3.7 Análise Granulométrica

A análise granulométrica foi realizada analisando-se amostras de 20g da mistura em mesa de tamises (Figura 3.8) com peneiras de 14, 18, 25, 35, 50 e 170 mesh.

As amostras foram coletadas em intervalos de 5 minutos, nas vazões de 1000, 1300 e 1600 m³.h⁻¹. Os experimentos foram realizados em triplicata, e o resultado expresso pela média das três determinações de granulometria em função do tempo.



Figura 3.8. Mesa de tamises utilizada para análise granulométrica.

Para calcular, a partir dos experimentos realizados, o diâmetro médio, também conhecido como diâmetro médio de Sauter utilizou-se a equação 3.1 (PINTO, 2006):

$$D = (\sum f_r \cdot d) / \sum f_r \quad (3.1)$$

Onde:

f_r = fração mássica da amostra retida na peneira;

d = diâmetro da malha da peneira.

3.8 Metodologia de Tratamento dos Dados Experimentais

Para analisar o efeito da temperatura do ar e da velocidade de fluxo de ar no tempo de processo da batelada realizou-se planejamento experimental fatorial 2^2 . Cada fator foi analisado com dois níveis sendo temperatura 70°C e 80°C, e velocidade de fluxo de ar 1000 m³.h⁻¹ e 1600 m³.h⁻¹. Avaliou-se aleatoriamente tempos de secagem de dezesseis bateladas sendo quatro para cada condição do experimento. A Tabela 3.1 apresenta a matriz do planejamento experimental utilizada:

Tabela 3.1. Dados para análise do tempo de processo em função da temperatura e velocidade do ar de secagem em um planejamento experimental fracionado.

Tempo de Processo em Função da Temperatura e Velocidade do Ar de Secagem	
Fator	
Temperatura (°C)	Velocidade de fluxo de ar (m ³ .h ⁻¹)
70	1000
80	1000
70	1600
80	1600

Paralelamente a esta análise, realizou-se outro planejamento experimental fatorial 2^2 para verificar o efeito da temperatura do ar e da velocidade de fluxo de ar no diâmetro médio final do granulado. Os níveis analisados foram temperatura de 70°C e 80°C, e velocidade de fluxo de ar de 1000 m³.h⁻¹ e 1600 m³.h⁻¹. O diâmetro médio do granulado final de dezesseis bateladas sendo quatro para cada condição do experimento foi avaliado. A Tabela 3.2 apresenta a matriz de planejamento experimental utilizada:

Tabela 3.2. Dados para análise do diâmetro médio em função da temperatura e velocidade do ar de secagem em um planejamento experimental fracionado.

Diâmetro Médio em Função da Temperatura e Velocidade do Ar de Secagem	
Fator	
Temperatura (C)	Velocidade de fluxo de ar (m ³ .h ⁻¹)
70	1000
80	1000
70	1600
80	1600

Para avaliar a compressibilidade do granulado final utilizou-se uma carta controle dos parâmetros físicos da etapa de compressão. Na carta controle verificam-se parâmetros físicos como peso médio, resistência mecânica, perda por atrito e tempo de desintegração, devendo-se estes parâmetros variar dentro de um limite preestabelecido. Para análise destes parâmetros, utilizam-se equipamentos como balança semi-analítica para verificação do peso médio, friabilômetro para quantificação de perda por atrito mecânico, durômetro de bancada para quantificação da resistência mecânica de comprimidos e desintegrador para verificação do tempo de desintegração.

3.9 Modelagem

O modelo utilizado para a etapa de modelagem foi o proposto por Massarani & Silva Teles (1992). O modelo utiliza-se de quatro equações

diferenciais parciais não lineares, associando-se relações de equilíbrio termodinâmico entre as fases.

Os dados obtidos experimentalmente nas temperaturas de ar de secagem de 70, 75 e 80°C e nas velocidades de fluxo de ar de secagem de 1000, 1300 e 1600m³.h⁻¹ foram comparados com os valores preditos pelo modelo.

Para a utilização deste modelo, adota-se que a fase sólida comporta-se como uma mistura perfeita não considerando a existência de fase bolha. As equações deste modelo estão descritas na seção 2.5 desta dissertação, nas equações 2.5 à 2.12.

O modelo matemático é composto por um conjunto de equações diferenciais (balanço de massa e energia) em uma equação algébrica (relação de equilíbrio). Como não se dispunha de dados experimentais a respeito da relação de equilíbrio entre as fases, adotou-se como constante a umidade de equilíbrio no sólido, este valor foi obtido experimentalmente secando-se pequena fração do material até a umidade do sólido em base seca tender a uma constante em função do tempo.

As equações diferenciais parciais foram resolvidas por meio do método das linhas. No método das linhas as derivadas espaciais são aproximadas por diferenças finitas transformando o problema de resolução de equações diferenciais parciais num sistema de equações algébricas.

Para a solução do modelo foi utilizado o software Maple 13[®].

3.9.1 Parâmetros do Modelo

A porosidade do leito foi calculada a partir da equação 3.2 (BRINQUES, 2005):

$$\varepsilon = 1 - \frac{m}{\rho_s V} \quad (3.2)$$

Onde:

ε = Porosidade do leito;

m = massa da batelada utilizada no leito;

ρ_s : densidade do sólido;

V : volume total do leito.

O volume total do leito é produto da secção transversal do leito pela altura atingida pelas partículas no leito.

A capacidade calorífica da Metformina foi estimada utilizando-se a teoria da contribuição dos grupos (GOODMAN, 2003) por meio das equações 3.3 e 3.4:

$$A = \exp\left(6.7796 + \sum_i^{NG} a_i n_i + \sum_i^{NG} b_i n_i^2\right) \quad (3.3)$$

Onde a e b são coeficientes tabelados para cada grupo de moléculas n (GOODMAN, 2003);

$$C_p^s = \frac{A}{1000} T^{0.793} \quad (3.4)$$

Onde A é obtido pela equação 3.3 e T é a temperatura do sólido.

A massa específica do sólido foi calculada por picnometria. A capacidade calorífica da água, a massa específica do ar e o calor latente de vaporização da água para as temperaturas de trabalho foram obtidos na literatura (MORAN & SHAPIRO, 2002).

O coeficiente volumétrico efetivo de transferência de calor (ha) e o coeficiente de transferência de massa no sólido (Ksa) tiveram seus valores ajustados a partir dos dados experimentais e da aplicação do método de

otimização Simplex Downhill (NELDER & MEAD, 1965) minimizando a seguinte função objetiva (3.5):

$$F_r = \sum_{i=1}^n \left(\frac{Y_i^{\text{exp}} - Y_i^{\text{calc}}}{Y_i^{\text{exp}}} \right)^2 \quad (3.5)$$

Onde Y_i^{exp} é a umidade em base seca obtida experimentalmente no tempo i e Y_i^{calc} é a umidade em base seca obtida a partir do modelo no tempo i .

3.10 Melhorias no processamento

A partir dos resultados obtidos no planejamento experimental, foram implementadas as condições ótimas de operação do equipamento de leito fluidizado embasando-se na teoria da Operação Evolutiva proposta por Box (1957), objetivando-se com isso a redução no tempo de processamento no leito fluidizado.

Implementadas as condições ótimas de operação, monitorou-se o processo para avaliar a numero de reprocessos em um período de dois meses.

CAPÍTULO 4

RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 Experimentos Fluidodinâmicos

Foram realizados experimentos para avaliar a queda de pressão em função da velocidade nas temperaturas de 70, 75 e 80°C. Para a realização deste experimento, abrindo-se gradativamente a válvula situada na exaustão do leito, quando se conseguiu estabilizar o leito em uma determinada velocidade de fluxo de ar, anotou-se vários valores de queda de pressão em intervalos de 2 segundos, por um período de 30 segundos. Os resultados obtidos nesta etapa encontram-se apresentados na 4.1 e estão representados pelas médias das quedas de pressão anotadas e seus respectivos desvios padrão.

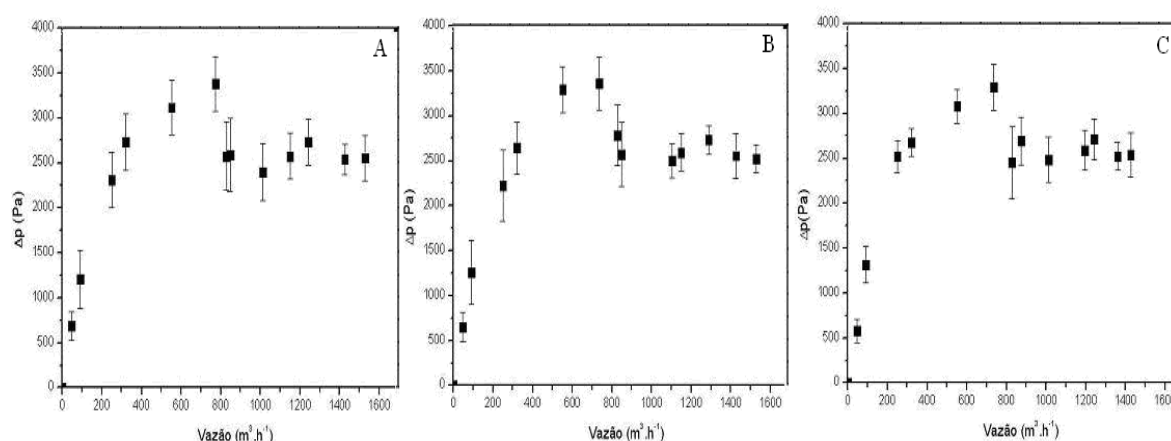


Figura 4.1. Queda de pressão em função da vazão para as temperaturas de: (A) 70°C, (B) 75°C e (C) 80°C.

Também se realizou o procedimento inverso, tomando-se valores de pressão em função da vazão para valores descendentes de fluxo de ar. Para tanto, quando em plena fluidização e com a válvula da exaustão aberta, iniciou-se

o procedimento fechando-se a válvula gradativamente, e tomando-se nota de vários valores de queda de pressão para valores de fluxo de ar, em intervalos de 2 segundos, por um período de 30 segundos. A curva obtida a 75°C pode ser visualizada na Figura 4.3, simbolizada por (○) e representada nos mesmos eixos da curva fluidodinâmica obtida da queda de pressão em função da vazão para valores ascendentes de fluxo de ar, simbolizada por (■):

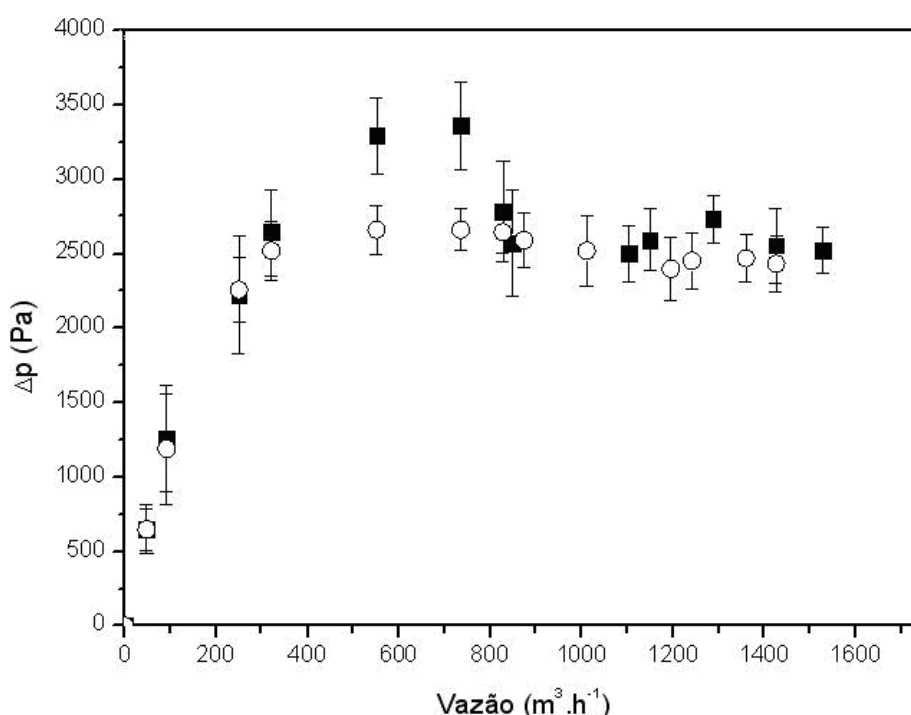


Figura 4.2. Queda de pressão para Metformina 850mg em leito fluidizado.

Pode-se visualizar no gráfico que a instabilidade na região de mínima fluidização reflete maiores desvios padrão em relação à média para vazões ascendentes (média dos desvios padrão igual a 262,88 m³.h⁻¹). Quando do decréscimo verifica-se na Figura 4.2 menores desvios padrão (média dos desvios padrão igual a 195,53 m³.h⁻¹), pois não existe a necessidade de exceder a pressão para que este leve o material particulado do estado de leito fixo para o estado fluidizado, visto que o leito, para valores descendentes de fluxo, já se encontrava em fluidização e estabilizado.

A partir dos resultados apresentados na Figura 4.2, observa-se que nos três ensaios a queda de pressão ocorre em torno de $800 \text{ m}^3.\text{h}^{-1}$, não existindo portanto, influência significativa da temperatura na velocidade mínima de fluidização.

Todas as análises de queda de pressão foram realizadas nos tempos de 39 a 49 minutos de processo da batelada. Isto porque este período corresponde aos últimos 10 minutos de aspersão de solução aglutinante. Neste período, o material particulado encontra-se mais úmido, com maior coesividade e com maiores diâmetros de partícula. Nestas condições, a velocidade mínima de fluidização é mais alta, e sendo assim, a determinação da velocidade mínima de fluidização para estas condições nos dá um valor de fluxo de ar que conseqüentemente excede a mínima fluidização para outras condições na mesma batelada.

Não se considera aqui, a significância do tamanho da partícula bem como sua densidade e coesividade na velocidade mínima de fluidização. Porém, procurou-se trabalhar com a condição mais crítica, pois segundo a classificação de Geldart para partículas (KUNII & LEVENSPIEL, 1991) se excedendo a mínima velocidade de fluidização para estas condições, certamente em condições de menor coesividade, menor umidade e menores diâmetros de partícula a velocidade mínima de fluidização também será excedida.

Para melhor visualização, a Figura 4.3 representa os resultados obtidos para a queda de pressão nas temperaturas de 70, 75 e 80°C , plotados nos mesmos eixos:

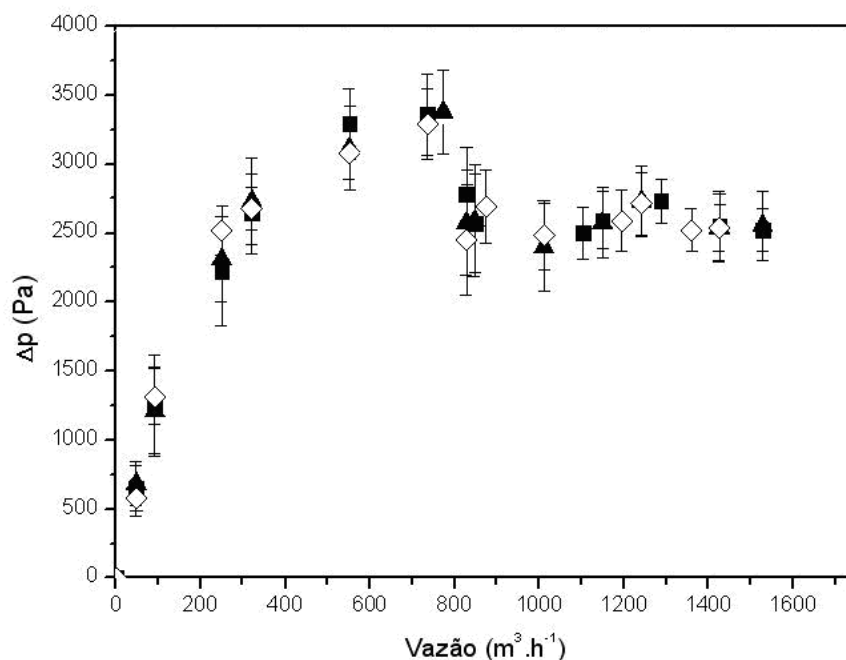


Figura 4.3. Queda de pressão para as temperaturas de 70°C (■), 75°C (◇) e 80°C (▲).

Os resultados experimentais representam uma variação do modelo apresentado por Kunii & Levenspiel (1991), o que é satisfatório, considerando-se que dificilmente um resultado igual ou próximo é obtido, segundo Richardson (1971) (citado por RIBEIRO, 2005). Os resultados condizem também com os resultados obtidos por Oliveira & Ravagnani (2001), que realizaram experimentos fluidodinâmicos para o revestimento de pós em leito fluidizado com circulação interna. Reyes & Navarro (2001) também obtiveram variações do modelo de Kunii & Levenspiel (1991) para secagem de cenouras em leito fluidizado. Rizzi Júnior (2008) obteve curvas fluidodinâmicas próximas a este estudo quando secou gramíneas em leito fluidizado.

A Figura 4.4 mostra a estabilidade da pressão para determinadas vazões em função do tempo. Tal experimento foi realizado para verificar o tempo de estabilização dos resultados obtidos de queda de pressão para uma velocidade de ar, para assegurar que os dados obtidos a cada 2 segundos por um período de 30 segundos de queda de pressão para a curva fluidodinâmica, representam de fato a média da queda de pressão para uma determinada velocidade de ar. Para tanto, se estabilizou o leito em uma determinada vazão, e anotou-se a queda de pressão a cada 2 segundos, plotando-se no gráfico a média acumulada da

pressão ao longo do tempo. Deste modo, foi possível verificar médias de pressão ao longo do tempo para uma vazão sem apresentar tendências de decréscimo ou acréscimo com o decorrer do tempo.

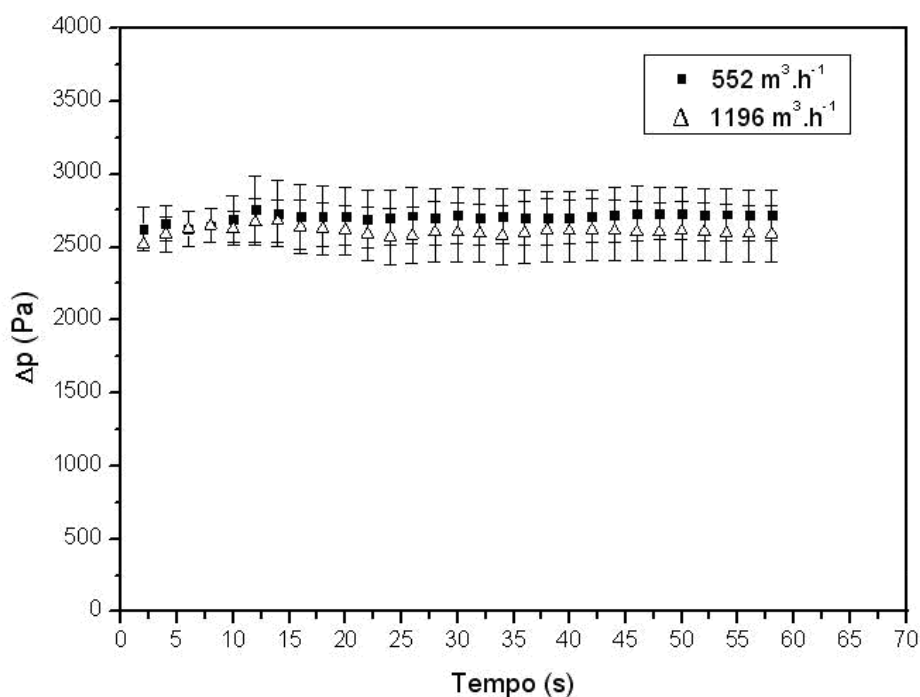


Figura 4.4. Média acumulada da queda de pressão no leito fluidizado em função do tempo, para duas velocidades de vazão de ar diferentes ($552 \text{ m}^3 \cdot \text{h}^{-1}$ e $1196 \text{ m}^3 \cdot \text{h}^{-1}$).

Pode-se perceber, portanto, a coerência na construção das curvas fluidodinâmicas apresentadas no trabalho, visto que a média acumulada estabiliza-se após 10 segundos, mostrando que os resultados obtidos com 30 segundos expressam de fato a média da queda de pressão no leito naquela velocidade de fluxo.

4.2 Experimentação de Granulação e Secagem de Metformina 850mg

Os experimentos de granulação e secagem de cloridrato de metformina 850mg foram realizados nas temperaturas de 70, 75 e 80°C, e nas vazões de 1000, 1300 e 1600m³.h⁻¹.

Os resultados obtidos para as três temperaturas e velocidades de fluxo estão apresentados nas Figuras 4.5 a 4.7:

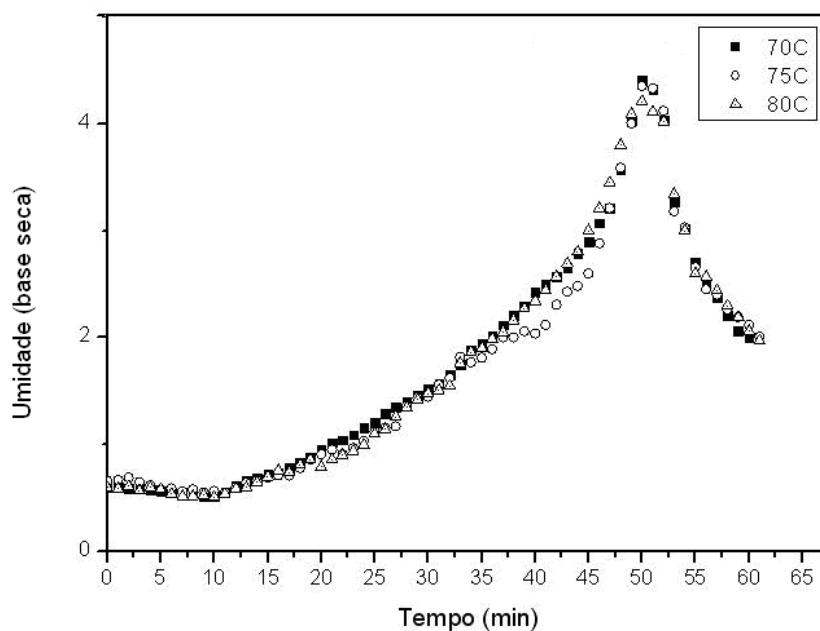


Figura 4.5. Gráfico da granulação e secagem de metformina 850mg na vazão de 1000 m³.h⁻¹ nas temperaturas de 70, 75 e 80°C respectivamente.

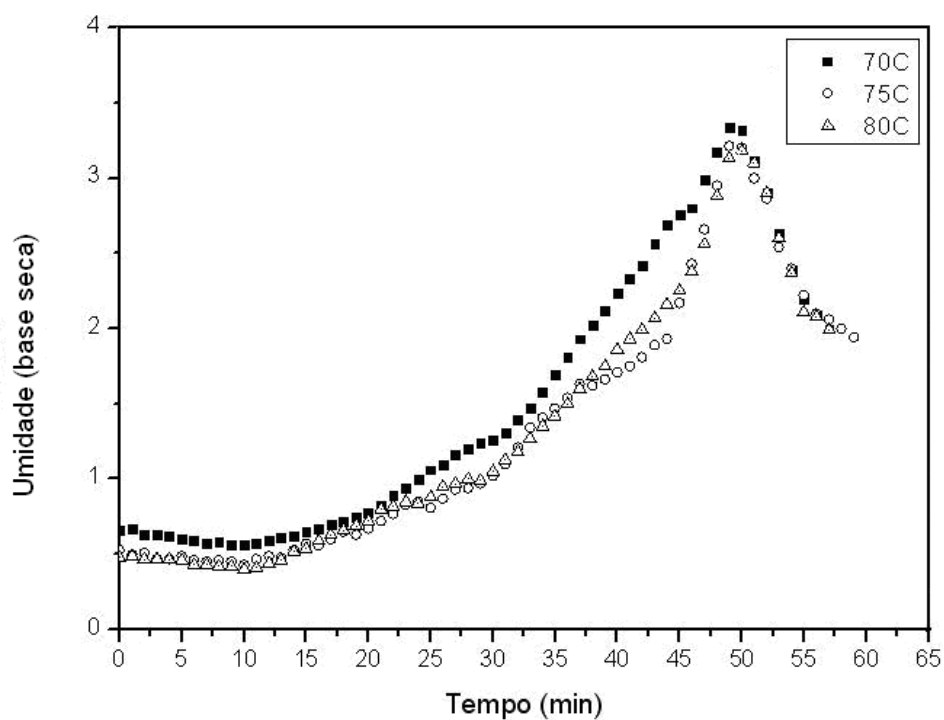


Figura 4.6. Gráfico da granulação e secagem de metformina 850mg na vazão de 1300m³.h⁻¹ nas temperaturas de 70, 75 e 80C respectivamente.

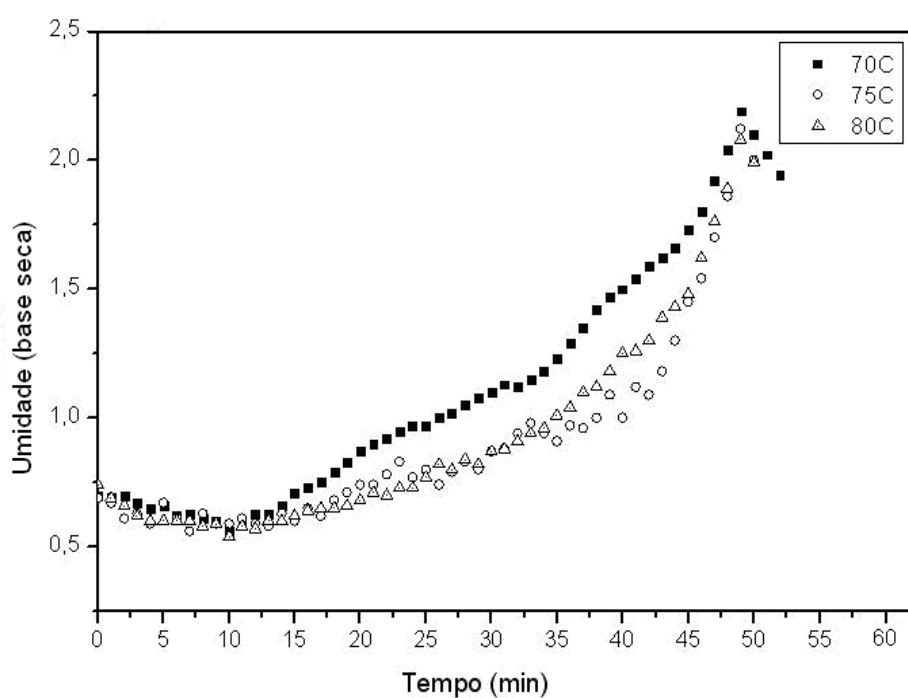


Figura 4.7. Gráfico da granulação e secagem de metformina 850mg na vazão de 1600m³.h⁻¹ nas temperaturas de 70, 75 e 80C respectivamente.

Para as três velocidades de gás de fluido, nos primeiros 10 minutos, observa-se nas Figuras 4.5 a 4.7 um pequeno decréscimo de umidade da fórmula. Nesta etapa, os insumos estão secos, e o objetivo da fluidização não é a secagem, mas sim a mistura dos insumos que fazem parte da fórmula. A partir do 10º minuto, inicia-se a aspersão da solução polimérica. A partir deste instante, a umidade da mistura aumenta gradativamente como resultado da concorrência entre a solução polimérica adicionada à fórmula e a secagem no leito. A partir do 35º minuto de processo, percebe-se para as três velocidades de fluido que a umidade aumenta mais acentuadamente, e que assim segue até os 49 minutos de processo. Tal fato deve-se ao aumento da aspersão de solução aglutinante por meio da aceleração da bomba peristáltica utilizada no processo de 40 RPM para 60 RPM o que incrementa a adição de $26,78 \text{ L.h}^{-1}$ à fórmula, ou seja, a diferença entre a entrada de água contida na solução e a saída de água por meio da secagem proporcionada pelo leito é aumentada.

A partir dos 49 minutos, toda a solução de polivinilpirrolidona (40 litros) já foi adicionada à fórmula. A partir deste instante, portanto, ocorre exclusivamente a etapa de secagem. Para a fórmula Metformina 850mg, a umidade ideal para a compressão do granulado deve estar entre 1,9% e 2,1%, de acordo com o que foi descrito no tópico 3.1 desta dissertação. Deste modo, para as três velocidades de vazão, a umidade final do granulado deve estar nesta faixa de umidade.

Nota-se que para as três vazões a variação da umidade em função do tempo mostrou curvas semelhantes nas temperaturas avaliadas, apresentando apenas um pequeno deslocamento uma em relação à outra no eixo das ordenadas. Esta diferença está relacionada com a absorção da umidade que é favorecida nos níveis de temperaturas menores.

A umidade variou ao longo do tempo. Para a vazão de $1000\text{m}^3.\text{h}^{-1}$, a umidade aumentou ao longo do tempo devido a adição de solução polimérica até o tempo de 49 minutos de processo. Posteriormente inicia-se a etapa exclusiva de secagem. Este comportamento é menos visível nas vazões de $1300\text{m}^3.\text{h}^{-1}$ e $1600\text{m}^3.\text{h}^{-1}$, onde os resultados de umidade apresentam maior variabilidade entre si, o que pode ser atribuído à instabilidade gerada no leito com o aumento da vazão. Segundo RIBEIRO (2005), a fluidização de sólidos utilizando-se um gás como fluido com vazões acima da mínima fluidização, tem como característica a

instabilidade do leito sendo favorável para a formação de bolhas e canais preferenciais.

Para melhor ilustrar o efeito da vazão no processo, a Figura 4.8 apresenta a variação no teor de umidade da metformina em função do tempo, para as vazões de 1000, 1300 e 1600 m³.h⁻¹ na temperatura 75°C:

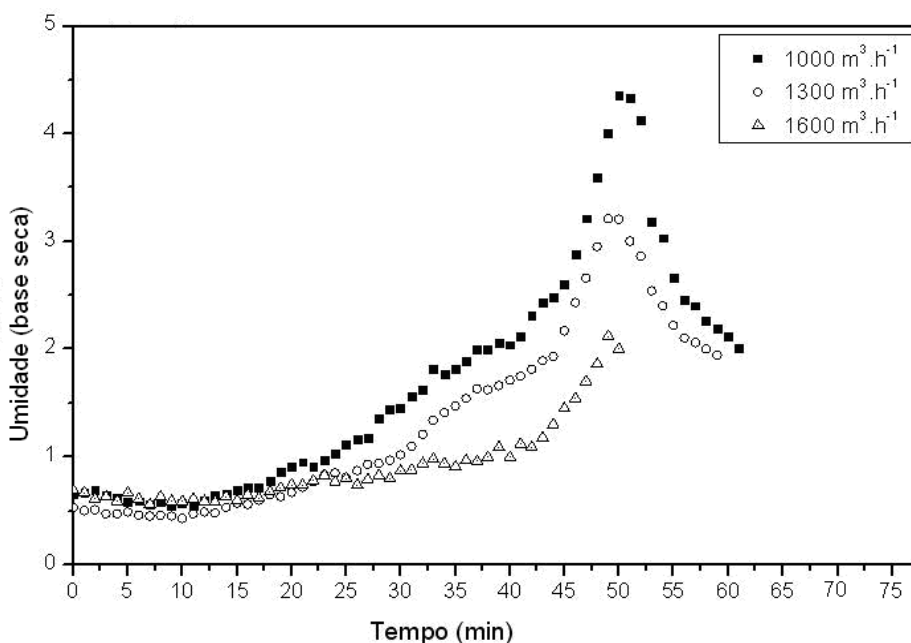


Figura 4.8. Granulação e secagem de metformina 850mg na temperatura de 75°C nas vazões de 1000, 1300 e 1600 m³.h⁻¹ respectivamente .

Observa-se através da Figura 4.8 que para a vazão de 1000 m³.h⁻¹, procedeu-se a secagem até a faixa de umidade ideal, demandando para tanto, 61 minutos de processo, para aquela vazão, e naquela condição inicial de umidade que a batelada continha aos 49 minutos de processo.

Para a vazão de 1300 m³.h⁻¹, procedeu-se da mesma maneira, demandando para tanto menos tempo: 59 minutos de processo. A redução do tempo de secagem atribui-se tanto à maior vazão aplicada durante a secagem, bem como à umidade inicial do granulado na etapa exclusiva de secagem, que por sua vez, deve-se ao processo de granulação ter sido realizado também com uma vazão maior que a condição citada anteriormente. Isto se evidencia analisando-se a curva de granulação e secagem a 1600 m³.h⁻¹. Com uma vazão

ainda maior, a secagem torna-se mais eficiente, diminuindo a taxa de aumento de umidade proporcionado pela adição da solução ao leite. Nesta velocidade de fluxo, a umidade chega à um máximo de 2,12% de umidade em base seca, deixando-se por apenas 2 minutos o equipamento em etapa exclusiva de secagem, obtendo-se um granulado final de 2% de umidade com 51 minutos de processamento.

4.3 Tratamento dos Dados Experimentais de Granulação e Secagem de Metformina 850mg

Para verificar estatisticamente a influência da temperatura do gás e da vazão do gás no tempo de processo, por meio dos experimentos realizados aleatoriamente de acordo com a Tabela 4.1, estudou-se a estimativa dos efeitos dos fatores em relação à resposta tempo de processo.

Tabela 4.1. Dados para análise dos efeitos da temperatura e vazão no leite no tempo de processo em um planejamento experimental fracionado.

Tempo de Processo em Função da Temperatura e Vazão do Ar de Secagem						
Fator		Tempo de Processo (min)				Total (min)
Temperatura (C)	Vazão (m ³ .h ⁻¹)					
70	1000	60	61	60	59	240
80	1000	61	60	59	59	239
70	1600	55	54	52	52	213
80	1600	50	52	51	52	205

O software utilizado para solução do planejamento experimental foi o Statistica[®]. Calculou-se, por meio do software utilizado, a estimativa dos efeitos dos fatores temperatura e velocidade de fluxo de ar e da interação entre estes. Os dados obtidos estão apresentados na Tabela 4.2:

Tabela 4.2. Estimativa dos efeitos da Temperatura e Vazão de ar no tempo de processo.

Fator	Efeito (min)	Erro padrão (min)	p-valor
Média dos ensaios	56,06250	±0,272431	0,000000
Temperatura (°C)	-1,12500	±0,544862	0,061255
Vazão (m³.h⁻¹)	-7,62500	±0,544862	0,000000
Temp. x Vazão	-0,87500	±0,544862	0,134272

A Tabela 4.2 nos mostra que quando se aumentou a temperatura de 70°C para 80°C, o tempo médio de processo diminuiu em 1,125 min. em média. Também verifica-se que quando a vazão de ar foi aumentada de 1000 m³.h⁻¹ para 1600 m³.h⁻¹, o tempo médio de processo diminuiu 7,625 min. em média. E por fim, é possível visualizar na Tabela 4.2 que a interação dos dois fatores em níveis altos diminuiu o tempo médio de processo em 0,875 min. em média.

Porém, tendo sido calculados os efeitos dos fatores temperatura do ar de secagem e vazão do ar de secagem bem como o erro padrão, deve-se verificar quais dos efeitos calculados são significativos. Consideremos então o intervalo de confiança de 95%, sendo assim significativos os efeitos cujo p-valor é menor do que 0,05, ou seja, dentro do limite experimental avaliado, apenas a vazão apresentou efeito significativo no tempo de processo.

Verifica-se na Tabela 4.2, que a vazão ar exerce um efeito negativo sobre o tempo de processo, ou seja, quanto maior a vazão de ar, menor é o tempo dispensado na batelada.

O coeficiente de correlação para este experimento foi $R^2=0,93013$, significando que o ajuste linear foi satisfatório, havendo a necessidade, porém, de se comparar com o teste F (Tabela 4.3):

Tabela 4.3. Análise de variância.

Fonte de variação	SQ	GL	QM	Fcalc	Ftab
Regressão	0,344437	3	80,22917	67,5614	3,49
Resíduos	0,004445	12	1,1875		
Total	0,348882	15			

De acordo com a Tabela 4.3, $F_{\text{calc}} \gg F_{\text{tab}}$, indicando que o modelo linear proposto é válido.

A Figura 4.9 representa o gráfico de Pareto para os experimentos realizados, mostrando graficamente que a velocidade de fluxo de ar é significativa para o tempo de processo:

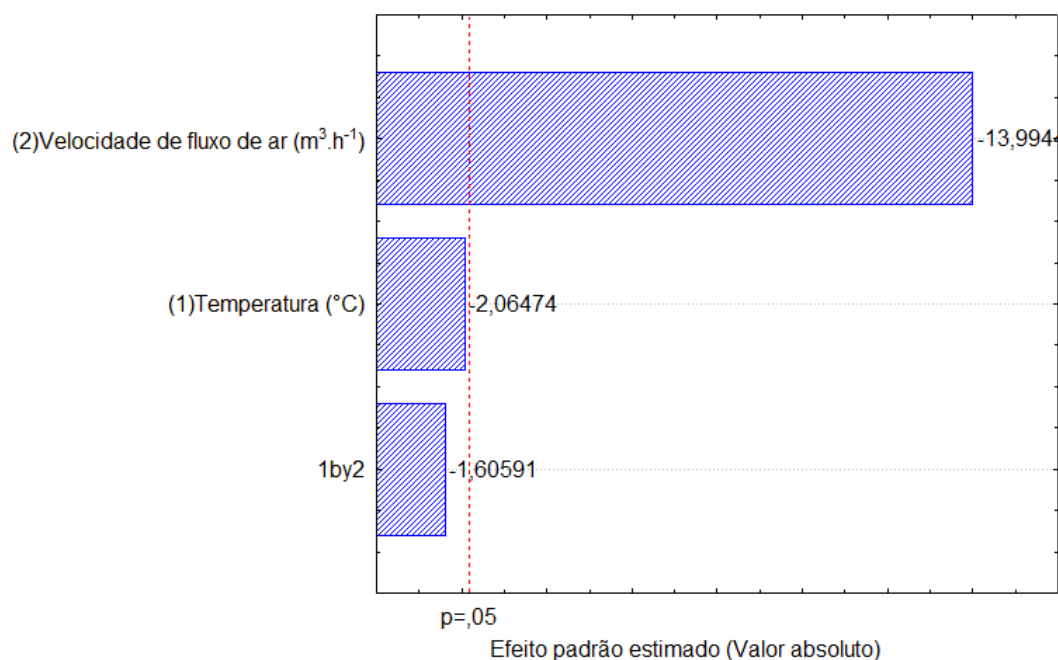


Figura 4.9. Gráfico de Pareto para análise estatística da influência da temperatura do ar de secagem e velocidade de fluxo do ar de secagem no tempo de processo de secagem de cloridrato de metformina 850mg.

4.4 Análise Granulométrica

A diminuição do tempo de processo é efeito desejável em qualquer operação industrial, desde que não ocorram perdas significativas na qualidade desejada do produto ou perdas em tempo num processo subsequente da cadeia produtiva. Para as três velocidades de fluxo de ar analisadas, foi possível obter um granulado que atendesse a especificação de umidade, aparentemente uniforme e com boa propriedade de fluxo. Neste sentido, porém, foi verificado visualmente que o granulado final obtido dos experimentos apresentou diferente aspecto para as diferentes velocidades de fluxo de ar (Figura 4.10).



Figura 4.10. (a) granulato de cloridrato de metformina 850mg processado em leito fluidizado na velocidade de fluxo de ar de $1600\text{m}^3\cdot\text{h}^{-1}$. (b) granulato de cloridrato de metformina 850mg processado em leito fluidizado na velocidade de fluxo de ar de $1000\text{m}^3\cdot\text{h}^{-1}$.

Para a compressão de partículas de cloridrato de metformina 850mg no processo estudado não há especificação definida para tamanho de partícula, mas sabe-se que tal parâmetro influencia diretamente nas propriedades de fluxo do material na máquina compressora, porém desde que o granulato apresente fluidez adequada e uniformidade na distribuição granulométrica, não há restrição para o tamanho de partícula.

Aparentemente, a granulometria obtida a menores velocidades de fluxo de ar era em média, maior que a granulometria obtida em maiores velocidades de fluxo de ar. Para confirmar tal verificação, realizou-se a análise granulométrica do material particulado produzido nas velocidades de $1000\text{ m}^3\cdot\text{h}^{-1}$ e $1600\text{ m}^3\cdot\text{h}^{-1}$, verificando-se em mesa de tamises o diâmetro médio das partículas em função do tempo nestas velocidades de fluxo de ar. O experimento foi realizado em tréplica e o resultado obtido representado pela média das determinações. Os diâmetros médios obtidos estão representados na Figura 4.11.

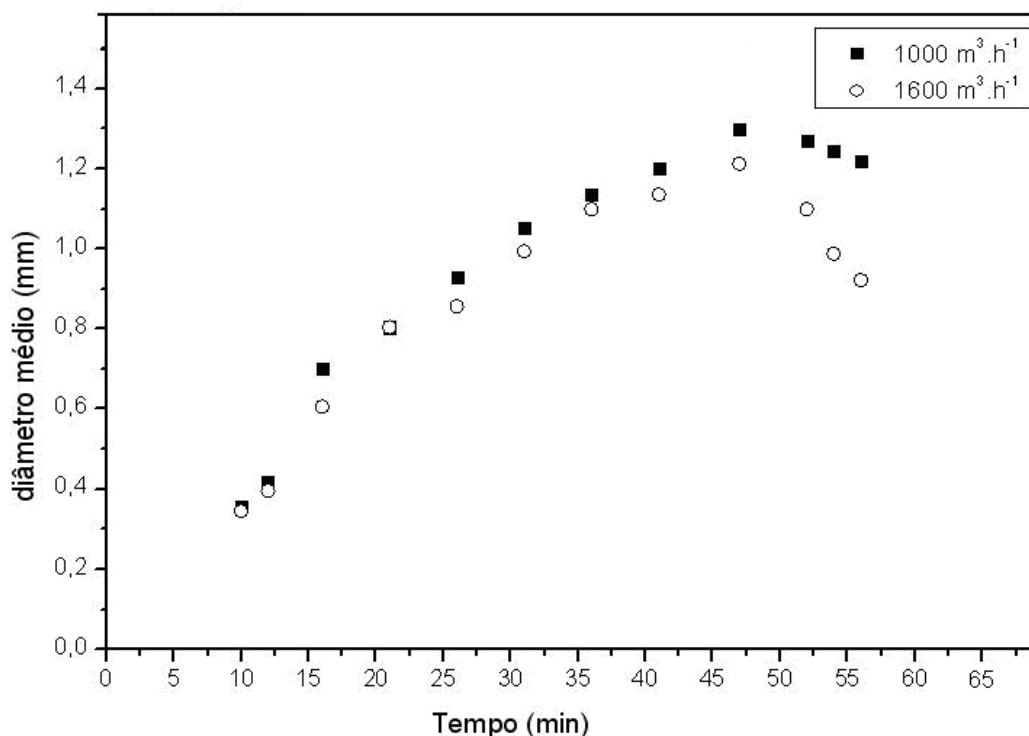


Figura 4.11. Diâmetro médio de granulato de cloridrato de metformina 850mg processado em leito fluidizado nas velocidades de fluxo de ar de $1000\text{ m}^3.\text{h}^{-1}$ e $1600\text{ m}^3.\text{h}^{-1}$, em função do tempo de processo.

Através da Figura 4.11 se pode perceber que a média granulométrica à velocidade de fluxo de ar de $1000\text{ m}^3.\text{h}^{-1}$ é maior que a média granulométrica à $1600\text{ m}^3.\text{h}^{-1}$ de velocidades de vazão de ar. Tal fenômeno pode ser explicado pela etapa de formação de grânulos, onde há a aspersão de solução aglutinante. Em maiores velocidades de fluxo, maior parte de água em solução é evaporada antes de promover a aglutinação das partículas de pó. O menor número de partículas aglutinadas levará à formação de menores grânulos ao final do processo.

Outro fator que explica a diferença granulométrica, é que a maiores velocidades, o maior atrito físico entre as partículas ocasionado pelo regime turbulento do leito leva à quebra dos grânulos ainda em formação e com pouca resistência. Isto pode ser verificado na Figura 4.11, onde se pode também a este fator atribuir as diferenças nas médias granulométricas durante o processo, evidenciando-se este fator no período exclusivo de secagem, onde, sem a adição de solução aglutinante, as partículas deixam de se aglutinar, e a granulometria média diminui com o atrito entre as partículas.

4.5 Tratamento dos Dados Experimentais de Análise Granulométrica

Mesmo tendo-se obtido granulados adequados para a compressão da fórmula, fez-se o estudo da influência da vazão e da temperatura no tamanho das partículas.

Do mesmo modo que para o estudo das estimativas dos efeitos dos fatores em relação ao tempo de processo, estudou-se, portanto, as estimativas dos efeitos dos fatores em relação à granulometria, a fim de comprovar estatisticamente a discussão apresentada no item 4.4.

Para verificar estatisticamente a influência da temperatura do gás e da vazão no diâmetro médio do granulado final, utilizando-se o software Statistica®, estudou-se a estimativa dos efeitos dos fatores em relação à resposta diâmetro médio do granulado por meio de experimentos realizados aleatoriamente (Tabela 4.4):

Tabela 4.4. Dados para análise dos efeitos da temperatura e vazão do ar no diâmetro médio do granulado final em um planejamento experimental fracionado.

Diâmetro Médio das Partículas em Função da Temperatura e Vazão do Ar de Secagem						
Fator		Diâmetro médio (mm)				Total (mm)
Temperatura (C)	Vazão (m ³ .h ⁻¹)					
70	1000	1,1890	1,2174	1,2375	1,2097	4,8536
80	1000	1,2073	1,1899	1,2403	1,2277	4,8652
70	1600	0,9072	0,8922	0,9162	0,9290	3,6446
80	1600	0,9344	0,9542	0,9088	0,9324	3,7298

Calculou-se, por meio do software utilizado, a estimativa dos efeitos dos fatores temperatura e vazão de ar no diâmetro médio do material particulado e da interação entre os fatores. Os dados obtidos estão apresentados na Tabela 4.5:

Tabela 4.5. Estimativa dos efeitos da Temperatura e Vazão de ar no diâmetro médio do granulado.

Fator	Efeito (mm)	Erro padrão (mm)	p-valor
Média dos ensaios	1,068325	±0,004811	0,000000
Temperatura (°C)	0,012100	±0,009623	0,232523
Vazão de ar (m³.h⁻¹)	-0,29305	±0,009623	0,000000
Temp. x Velocidade	0,009200	±0,009623	0,357910

A Tabela 4.5 nos mostra que quando se aumentou a temperatura de 70°C para 80°C, o diâmetro médio do granulado aumentou em 0,01 mm em média e que quando a vazão de ar foi aumentada de 1000 m³.h⁻¹ para 1600 m³.h⁻¹ o diâmetro médio do granulado diminuiu 0,29 mm em média.

Da mesma forma como no planejamento realizado no tópico 4.3 deste trabalho, tendo sido calculados os efeitos dos fatores temperatura do ar de secagem e vazão do ar de secagem bem como o erro padrão, deve-se verificar quais dos efeitos calculados são significativos. Consideremos então o intervalo de confiança de 95%, sendo assim significativos os efeitos cujo p-valor é menor do que 0,05, ou seja, dentro do limite experimental avaliado, apenas a velocidade de ar apresentou efeito significativo no tamanho médio do material particulado.

Analisando-se a Tabela verifica-se portanto, que o efeito do aumento da vazão do ar de secagem diminui significativamente o tamanho médio das partículas, porém estatisticamente, o aumento da temperatura do ar de secagem e a interação entre os dois fatores não aumentam significativamente o tamanho médio das partículas num intervalo de 95% de confiança.

Sendo assim conclui-se com a análise da Tabela 4.5, que a vazão do ar exerce um efeito negativo sobre o diâmetro médio do granulado, nos demonstrando que em maiores vazões de ar obtém-se granulados com menores diâmetros médios.

O coeficiente de correlação para este experimento foi $R^2=0,98726$, sugerindo que o ajuste linear foi satisfatório. Avaliou-se então a Tabela de análise de variância para confirmar a sugestão por meio do teste F (Tabela 4.6):

Tabela 4.6. Análise de variância.

Fonte de variação	SQ	GL	QM	Fcalc	Ftab
Regressão	0,344437	3	0,114812333	309,954	3,49
Resíduos	0,004445	12	0,000370417		
Total	0,348882	15			

De acordo com a Tabela 4.6, $F_{calc} \gg F_{tab}$, indicando que o modelo linear proposto é válido.

Para concluir, abaixo representado está o diagrama de Pareto para este planejamento experimental, mostrando a significância da velocidade de fluxo de ar no diâmetro médio do granulado (Figura 4.12):

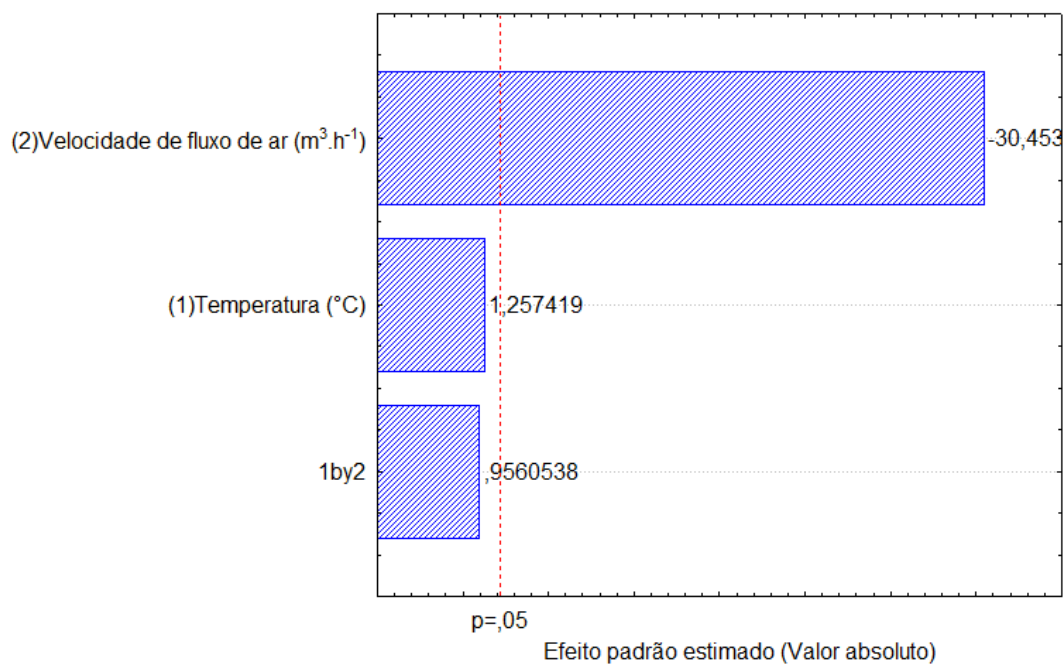


Figura 4.12. Gráfico de Pareto para análise estatística da influência da temperatura do ar de secagem e velocidade de fluxo do ar de secagem no diâmetro médio do granulado de secagem de cloridrato de metformina 850mg.

4.6 Modelagem

O modelo matemático foi utilizado para representar o período referente exclusivamente a etapa de secagem (à partir dos 49 minutos de processo). A equação e considerações do modelo são apresentadas na secção 3.9. Para avaliar a performance do modelo foram comparados os resultados obtidos com as simulações da umidade do sólido com os valores experimentais. As condições experimentais da etapa de secagem foram as seguintes: Temperatura: 70, 75 e 80°C, e velocidades de fluxo de ar de 1000, 1300 e 1600m³.h⁻¹.

A porosidade do leito foi 0,933. A densidade do sólido 0,670Kg.L⁻¹ e o valor de A utilizado para o cálculo de Cp_s foi 6,9184.

Na Tabela 4.7 são apresentados as condições de alimentação do ar (temperatura, umidade) de secagem e a umidade inicial e de equilíbrio do sólido.

Tabela 4.7. Temperatura do ar de secagem, vazão do ar de secagem, capacidade calorífica, porosidade, umidade do ar na entrada e umidade de equilíbrio do sólido para a modelagem matemática da secagem de Metformina 850mg.

Experi- mento	Temperatur a do ar de secagem (°C)	Vazão do ar de secagem (m ³ .h ⁻¹)	Y ₀ :(umidade inicial) Kg água/Kg sólido seco	Y _{g0} (umidade do ar na entrada) Kg água/Kg ar seco	Y _{eq} (umidade de equilíbrio) Kg água/Kg sólido seco
1	70	1000	0,047	0,027	0,0047
2	75	1000	0,0435	0,027	0,0048
3	80	1000	0,0421	0,026	0,0047
4	70	1300	0,0332	0,027	0,0049
5	75	1300	0,0318	0,027	0,0047
6	80	1300	0,021	0,025	0,0047
7	70	1600	0,02	0,026	0,0046
8	75	1600	0,02	0,026	0,0047
9	80	1600	0,0199	0,025	0,0045

A Figura 4.13 representa graficamente a comparação dos dados obtidos experimentalmente com os resultados obtidos pelo modelo secando-se o

granulado de cloridrato de metformina nas condições iniciais: temperatura de 75°C e na velocidade de fluxo de ar de secagem de 1300 m³.h⁻¹:

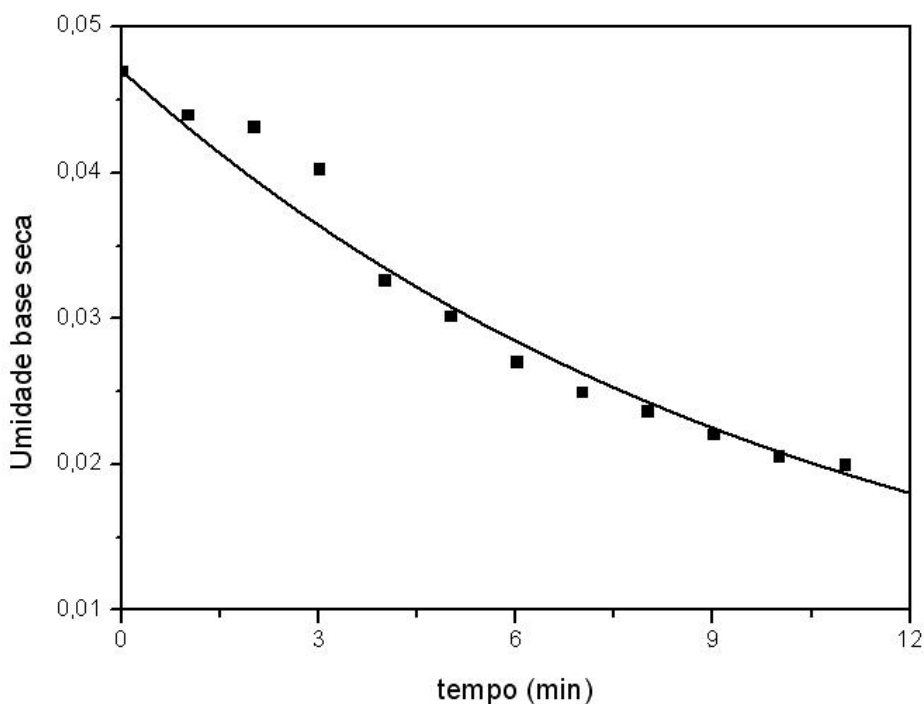


Figura 4.13. Curva de secagem comparando os dados obtidos experimentalmente com os dados obtidos pelo modelo.

Verifica-se pelo gráfico que os dados obtidos experimentalmente são bem representados pelo modelo, não havendo valores muito discrepantes aos obtidos pelo modelo. Para verificar tal constatação calculou-se o coeficiente de correlação dos dados obtidos pelo modelo com os experimentais, que resultou em 0,974 para este experimento, o que é um resultado satisfatório para um leito de grande porte utilizado industrialmente.

A Tabela 4.8 apresenta os parâmetros ajustados obtidos pelo modelo em cada experimento e os respectivos coeficientes de correlação:

Tabela 4.8. Valores de coeficiente volumétrico efetivo de transferência de calor (h_a) e coeficiente de transferência de massa no sólido (k_{sa}) ajustados pelo modelo para cada experimento.

Experimento	$k_{sa} \text{ (min}^{-1}\text{)}$	$h_a \text{ (KJ/Kg} \cdot ^\circ\text{K}^{-1}\text{)}$	R^2
1	64,4611	1.241,11	0,9746
2	63,7619	872,87	0,9424
3	59,4586	1.437,32	0,9606
4	60,7051	2.442,68	0,9849
5	47,9831	3.930,10	0,9575
6	53,7319	3.052,22	0,9934
7	57,9507	2.768,72	0,9895
8	26,4915	1.077,79	0,9645
9	26,0832	1.266,78	0,9621

De acordo com a Tabela 4.8, verificou-se que os valores de coeficientes de correlação obtidos ficaram acima de 0,94, mostrando o bom ajuste do modelo escolhido frente aos dados obtidos experimentalmente.

Os valores ajustados do coeficiente volumétrico efetivo de transferência de calor (h_a) e do coeficiente de transferência de massa no sólido (k_{sa}) apresentaram diferentes valores principalmente em função da vazão do ar. Pode-se perceber maiores valores de “ h_a ” na vazão de ar de $1300 \text{ m}^3 \cdot \text{h}^{-1}$, maiores inclusive do que na velocidade de $1600 \text{ m}^3 \cdot \text{h}^{-1}$. Tal fato pode ser explicado pelos valores da umidade inicial do sólido que nos experimentos 8 e 9 eram menores quando comparados com os demais experimentos. Valores menores da umidade resultam num menor coeficiente de difusão da água no interior do sólido, reduzindo a taxa de secagem e consequentemente o valor do parâmetro “ K_{sa} ”.

4.7 Melhorias no Processo

Visando a melhoria de eficiência do leito fluidizado industrial e observadas as peculiaridades de cada experimento realizado neste trabalho, posteriormente aos experimentos realizados procedeu-se a inserção de um comando no software do equipamento, o qual desliga o leito e o sistema de aspersão, quando o mesmo

atinge uma vazão mínima de $900 \text{ m}^3 \cdot \text{h}^{-1}$, ou seja, ligeiramente acima da velocidade mínima de fluidização. Sendo assim, já na primeira semana do mês de junho de 2011, o número de reprocessos por formação de canais preferenciais reduziu-se a zero como pode ser observado na Figura 4.14.

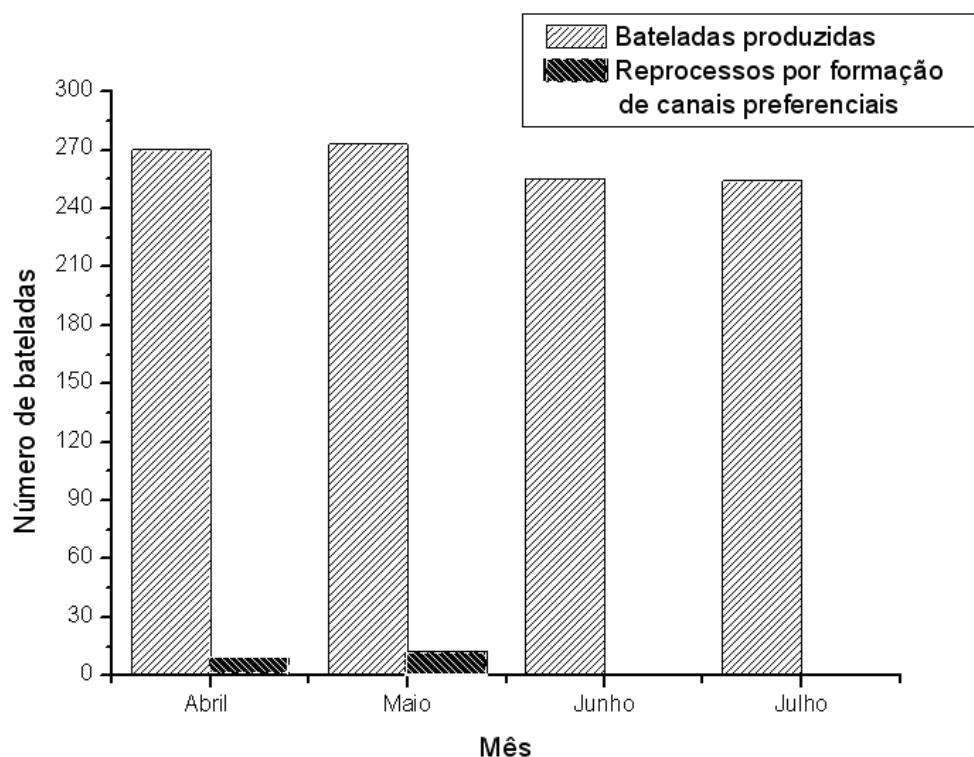


Figura 4.14. Número de bateladas produzidas em relação ao número de bateladas em que ocorreu reprocesso por formação de canais preferenciais. Após a inserção de um comando no equipamento que desliga o leito e o sistema de aspersão quando o mesmo atinge uma vazão mínima de $900 \text{ m}^3 \cdot \text{h}^{-1}$, os reprocessos por formação de canais preferenciais deixaram de ocorrer.

Tal resultado é interessante ao processo, pois, se ocorre a formação de canais preferenciais durante a aspersão da solução aglutinante, a solução é toda aspergida na superfície da batelada, ocorrendo a deposição de grande concentração de polímero e não ocorrendo a formação de grânulos. Por consequência, a posterior compressão do granulado é prejudicada ou pode até não ser conseguida, além de prejudicar a uniformidade de conteúdo do comprimido final e o sistema de liberação do fármaco, com regiões de alta concentração polimérica, inviabilizando a comercialização dos comprimidos.

oriundos daquela batelada, trazendo grande prejuízo à empresa a qual o leito pertence.

A determinação da velocidade mínima de fluidização, para este fim, deve ser analisada continuamente na planta industrial. Isto porque os fatores que influenciam na velocidade mínima de fluidização podem variar. Se as propriedades físicas do material particulado mudarem, por exemplo, a densidade, ou o tamanho médio das partículas, o regime de fluidização poderá mudar, mudando consequentemente a velocidade de mínima fluidização.

Neste sentido, a metodologia desenvolvida pode ser aplicada em outros fármacos que utilizam o processo de granulação por via úmida, visto que cada fármaco trabalhado na planta apresentará variadas características físicas e consequentemente diferentes velocidades mínimas de fluidização, com diferenças que podem ser significativas ou não, porém isso só poderá ser verificado na experimentação.

Até para um mesmo fármaco, a matéria-prima utilizada, no processo de síntese, pode levar a um material com diferentes propriedades no final do processo. Por outro lado, em equipamentos de leito fluidizado como o utilizado neste trabalho, em que é possível a visualização rápida da velocidade do ar instantânea bem como a queda de pressão instantânea, a análise da velocidade mínima de fluidização torna-se demasiadamente simples.

Com os experimentos de secagem e granulação da fórmula de cloridrato de metformina, verificou-se que em maiores velocidades do ar de secagem o tempo de processamento é menor, porém o tamanho médio das partículas também diminui. Nas condições investigadas, a formação de material particulado com menores diâmetros médios de partícula não causou problemas na etapa de compressão do granulado. Este efeito foi desejavelmente planejado, adotando-se a metodologia proposta por Box (1957), em que aplicou-se uma pequena variação nos parâmetros, 10°C na temperatura do ar de secagem e 300 m³.h⁻¹ na velocidade do ar de secagem, para mais e para menos, para tornar pequeno o risco de produção de uma batelada com qualidade insatisfatória.

De acordo com o método da Operação Evolutiva, os experimentos realizados indicaram para que direção as tentativas fundamentais para

melhoramento do processo devem ser dirigidas: o aumento da velocidade do ar de secagem. Neste sentido, seguindo a metodologia da operação evolutiva, um novo planejamento experimental poderia ser realizado para avaliar uma velocidade ainda maior que $1600 \text{ m}^3.\text{h}^{-1}$, visto que de acordo com os experimentos realizados, o aumento da velocidade do ar de secagem diminuiu o tempo de processamento, aumentando a eficiência do leito fluidizado.

Dos experimentos realizados, a velocidade do ar de secagem de $1600 \text{ m}^3.\text{h}^{-1}$ diminuiu o tempo de processo em 8 minutos em relação à velocidade praticada de $1300 \text{ m}^3.\text{h}^{-1}$, ou seja, de 59 minutos da situação inicial para 51 minutos. Considerando uma indústria que processa 15 bateladas por dia, o ganho em tempo foi de 120 minutos por dia. Isto, acrescentado à uma pequena melhoria no tempo de intervalo entre uma batelada e outra, leva à um aumento de produtividade no equipamento de 2 bateladas por dia. Este incremento na produção, considerando-se o tamanho do lote utilizado no experimento, resulta em um aumento de 500.000 comprimidos de cloridrato de metformina 850mg por dia.

Além deste ganho significativo na produtividade do leito fluidizado, a visualização do parâmetro que leva a um melhoramento da eficiência do equipamento permitiu o direcionamento dos esforços dispensados no processo para a otimização da velocidade máxima do ar de secagem. Quando conseguido isso, deve-se então realizar nova experimentação para avaliar se o efeito que este novo incremento na velocidade do ar de secagem não irá prejudicar a qualidade final do granulado.

CAPÍTULO 5

CONCLUSÕES

Embasado nos objetivos deste trabalho, e de acordo com os resultados experimentais obtidos, foi possível reduzir o tempo de processamento na produção de cloridrato de metformina 850mg e conseqüentemente aumentar a produtividade nesta operação.

O estudo fluidodinâmico permitiu reduzir a produção de bateladas com qualidade insatisfatória, por meio de uma análise simples, mas fundamental para o controle do leito. A metodologia aplicada pode, portanto, servir de ferramenta para ser utilizada pelos próprios operadores da planta na investigação da mínima fluidização para qualquer fármaco processado na planta.

Os experimentos de granulação e secagem tomando-se nota da umidade em função do tempo, permitiram conhecer melhor o equipamento utilizado, visto a tecnologia ser relativamente nova, especialmente na planta estudada.

Os planejamentos experimentais realizados, mostraram que o tempo de processamento da fórmula de cloridrato de metformina depende fortemente da velocidade de fluxo de ar, porém, quando a velocidade de fluxo de ar foi mais alta, produziu grânulos com menores diâmetros médios.

Frente à verificação do comportamento do material particulado na etapa de compressão, verificou-se que a granulometria média não impediu a compressão do granulado.

Sendo assim, este trabalho de estudo da secagem de cloridrato de metformina 850mg atingiu seus objetivos iniciais, trazendo ao leitor o embasamento teórico para o entendimento da problemática, e atingindo-se o objetivo principal, que foi o aumento de produtividade naquele equipamento enquanto em operação em larga escala, utilizando-se conhecimentos da Engenharia Química e premissas da metodologia da Operação Evolutiva propostas por Box (1957).

5.1 Sugestões Para Novos Trabalhos

É importante aqui ressaltar, que os experimentos realizados, embasados na teoria da Operação Evolutiva, apenas mostram para qual direção os próximos estudos devem ser direcionados. Ao verificar que o rendimento do equipamento é maior com uma vazão de ar maior, sugere-se que novos experimentos venham à ser realizados, investigando se em velocidades ainda maiores a produtividade no leite fluidizado será ainda maior. Tendo-se avaliado a influência da temperatura e da vazão de ar no processamento, sugere-se ainda avaliar outras variáveis que podem exercer influência, como velocidade de aspersão da solução aglutinante por exemplo. Deve-se também avaliar experimentos com outros fármacos, para verificar a influência da morfologia do fármaco nos regimes de secagem e no processo granulação.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AHRENS, D. C.; VILLELA, F. A. **Secagem Estacionária de Sementes de Trigo com Utilização de Gás Liquefeito de Petróleo**. Revista Brasileira de Sementes. V. 27. São Paulo, 2005.

ALMEIDA, G. M.; QUININO, R. C. **Otimização de Um Sistema Químico de Geração de Vapor Pelo Método de Operação Evolucionária**. Artigo. XXVIII Encontro Nacional de Engenharia de Produção. Rio de Janeiro, RJ, 2008.

AMBROSIO, M.; TARANTO, O. P. **Secagem em Leito Fluidizado Agitado Mecanicamente e Caracterização Física de um Ácido Orgânico Cristalino**. 29º Congresso Brasileiro de Sistemas Particulados, ENEMP. São João del Rei, 2001.

ANSEL, H. C.; POPOVICH, N. G.; ALLEN, L. V. **Formas Farmacêuticas e Sistemas de Liberação de Fármacos**. 6ª Ed. São Paulo: Premier, 2000.

AUGSBURGER, L. L.; VUPPALA, M. K. Theory of granulation. In: PARICKH, D. M. **Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology**. New York: Marcel Dekker, 1997.

BANKER, G. S.; ANDERSON, N. R. Comprimidos. Em: LACHMAN, L.; LIEBERMAN, H. A.; KANIG, J. L. **Teoria e Prática na Indústria Farmacêutica**. Fundação Calouste Gulbenkian, 509 – 596p. Lisboa, 2001.

BARROS NETO, B. de; SCARMÍNIO, I. S; BRUNS, R. E. **Otimização Simplex Planejamento e otimização de experimentos**. Editora Unicamp. Campinas, 1995.

BECKER, D.; RIGASSI, T.; DI, A. Effectiveness of binders in wet granulation: a comparison using model formulations of different tabletability. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 23, n. 8, 1997.

BERNARDES, L. J. L. **A Granulação de Materiais**. Artigo. Cerâmica Industrial. Grantec Tecnologia Para Homogeneização e Granulação de Materiais. São Paulo, 2006.

BLOCK, L. C. **Desenvolvimento e Caracterização de Comprimidos de Metformina 500mg de Liberação Imediata: Efeito de Aglutinantes**. Dissertação de Mestrado. Universidade do Vale do Itajaí. Itajaí, 2007.

BOTTOM. Figura. Disponível em: <
http://www.gate2tech.com/article.php3?id_article=6> Acesso em: 23 de jun. 2011.

BOYCE, D. S. **Grain moisture and temperature changes with position and time during through drying**. Journal Agricultural Engineering Research. V. 10. 1965.

BOX, G. E. P. Evolutionary Operation: A Method For Increasing Industrial Productivity. **Journal of the Royal Statistical Society**. Series C (Applied Statistics). Vol. 6, n. 2. Junho, 1957.

BRINQUES, G. B. **Adsorção de Tolueno de Solução Aquosa em Leito de Carvão Ativado em Planta Piloto**. Dissertação de Mestrado. Programa de Pós-Graduação em Engenharia Química. UFRS. Porto Alegre, 2005.

BROOKER, D. B.; BAKKER – ARKEMA, F. W.; HALL, F. W. **Drying and storage of grains and oilseeds**. The AVI Van Nostrand Reinhold. New York, 1992.

BUHLER, V. **Kollidon – Polyvinylpyrrolidone For The Pharmaceutical Industry**. Ed. 6, 588p. Ludwigshafen: Basf, 2001.

CALADO, V. M. A. **Secagem de Cereais em Leito Fixo e Fluxos Cruzados**. Tese de Doutorado. PEQ/COPPE/UFRJ. Rio de Janeiro, RJ, 1993.

CALÇADA, L. A.; MASSARANI, G.; WILDHAGEM, G. R. S. Estimação de Parâmetros na Secagem em Leito Fluidizado. **Revista Universidade Rural**. Série Ciências Exatas e da Terra. Ed. Seropédica. V. 21. Rio de Janeiro, 2002.

CALÇADA, L. A.; SILVA, L. S.; REIS, G. G.; MANCINI, M. C. Determinação do Coeficiente Global de Transferência de Massa na Secagem de Sementes de Agrião e Agrião D'água em Leito Fixo e Leito Fluidizado: Modelo a Duas Fases. Artigo. **Revista Universidade Rural**. Série Ciências Exatas e da Terra. Ed. Seropédica. V. 23. n. 1-2. Rio de Janeiro, 2004.

COUDERC, J. P. Incipient fluidization and particulate systems. In: DAVIDSON, J. F., CLIFT, R., HARRISON, D. **Fluidization**. 2ed. London: Academic Press, 1985, cap.1, p. 1-41.

CHIRIFE, J. Fundamentals of the drying mechanism during air dehydration of foods. In: MUJUMDAR, A. **Advances in Drying**. Ed. Hemisphere Publishing Corporation. V. 3. Washington, 1983.

DRUMOND, F. B.; DELLARETTI, O.; CHENG, L. C. **Integração do Desdobramento da Função Qualidade (QFD) e Métodos Estatísticos de Desenvolvimento de Produtos**. Congresso Brasileiro de Gestão de Desenvolvimento de Produtos e International Symposium on Quality Function Deployment. Belo Horizonte, Minas Gerais, 1999.

FORTES, M.; OKOS, M. R. Drying Theories: Their bases and limitations as applied to foods and grains. In: Mujumdar, A. **Advances in Drying**. Ed. Hemisphere Publishing Corporation, V.1. Washington, 1980.

FRARE, L. M.; GIMENES, M. L.; PEREIRA, N. C.; MENDES, E. S. **Linearização do modelo log-normal para distribuição do tamanho de partículas**. Acta Scientiarum, 22(5), 1235 – 1239p., 2000.

GELDART, D., Gas **Fluidization Technology**. Ed. John Wiley & Sons, Nova Iorque, 1986.

GLATT. **Innovative Technologies For Granules And Pellets**. Disponível em <http://www.glatt.com/e/16_downloads/pdf/technologien_e.pdf>. Acesso em: 25 de jun. 2011.

GOODMAN, B. T. **Thermodynamic Property Prediction For Solid Organic Compounds Based on Molecular Structure**. Department of Chemical Engineering Brigham Young University, 2003.

GORDON, R. E.; FONNER, D. E. Granulation Technology And Tablet Characterization. In: LIEBERMAN, H. A.; LACHMAN, L.; SCHWARTZ, J. B. **Pharmaceutical dosage forms: Tablets**. Ed. 2. New York: Marcel Dekker, 1989.

HEMATI, M.; CHERIF, R.; SALEH, K.; PONT, V. Fluidized bed coating and granulation: influence of process-related variables and physicochemical properties on the growth kinetics. **Powder Technology**, n. 30, 2003.

HENDERSON, S. M.; PABIS, S. Grain drying theory. I. Temperature effect on drying coefficient. **Journal of Agriculture Engineering Research**. V. 6, N. 3. 1961.

HENG, P. W. S.; CHAN, L. W. Drug Substance and Excipient Characterization. Em: PARIK, D. M. **Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology**. New York: Marcel Dekker, 1997.

HIGH shear mixer. Fotografia. Disponível em:
http://www.fluidairinc.com/prod_hsm_features.shtml. Acesso em: 12 mai. 2011.

JAIN, R.; KILO, C.; MCGILL, J.; MERSEY, J.; MEZITIS, N.; RASKIN, P. Starting patients with type 2 diabetes on insulin therapy using once-daily injections of biphasic insulin aspart 70/30, biphasic human insulin 70/30, or NPH insulin in combination with metformin. **Journal of Diabetes and Its Complications**. v. 17, n. 6, 2003.

KHANKARI, R. K.; HONTZ, J. Binders and Solvents. In: PARIKH, D. M. **Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology**. New York: Marcel Dekker, 1997.

KOROKOLVAS, A. **Dicionário Terapêutico**. Guanabara. 2006/2007. Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.

KYOTOKU, G. B. C. **Melhorias no Processo de Um Reator de Leito Fluidizado**. Departamento de Engenharia Química. UFPE, 2006.

KUNII, D., LEVENSPIEL, O. **Fluidization Engineering**. Butterworth – Heinemann, 2nd. Ed., USA, 1991.

LAMOLHA, M. A.; SERRA, C. H. R. **Avaliação das Propriedades de Fluxo dos Granulados e Dissolução de Comprimidos de Hidroclorotiazida 50mg Obtidos por Granulação Úmida**. Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas, v.43, n.3, São Paulo, 2007.

LEITO fluidizado. Fotografia. Disponível em: < <http://goiania.olx.com.br/maquina-de-secagem-iid-11393979>>. Acesso em: 22 de jun. 2011.

LEWIS, W. K. The rate of drying of solids materials. In: The Symposium on Drying. **The Journal of Industrial & Engineering Chemistry**, n. 13. 1921.

LI, H., HONG, R. E WANG, Z., Fluidizing ultrafine powders with circulating fluidized bed. **Chemical Engineering Science**, v. 54, p.5609, 1999.

MACCABE, W.L.; SMITH, J.C.; HARRIOTT, P. **Unit Operations of Chemical Engineering**. 5nd Edition, McGraw-Hill, Inc., New York, 1993.

MARSHALL, K. Compressão e consolidação de sólidos em pó. In: LACHMAN, L.; LIEBERMAN, H. A.; KANING, J. L.; **Teoria e Prática na Indústria Farmacêutica**. v. 1. Fundação Calouste Gulbenkian. Lisboa, 2001.

MASSARANI, G.; TELES, A. S. Aspectos da Secagem em Sistemas Particulados. In: FREIRE, J. T.; SARTORI, D. M. J. **Tópicos Especiais em Secagem**. São Carlos, SP, 1992.

MAYTA, M. S. A. **Estudo de Coeficiente de Transferência de Massa na Secagem de Grãos em Leito Deslizante e Fluxos Cruzados.** Dissertação de Mestrado. PEQ/COPPE/UFRJ. Rio de Janeiro, 1994.

MAYTA, M. S. A.; PINTO, J. C.; MASSARANI, G. **Estudo de Coeficiente de Transferência de Massa na Secagem de Grãos em Leito Deslizante e Fluxo Cruzados.** Artigo. Anais do XXI ENEMP. Ouro Preto, MG, 1993.

MENDONÇA, C. F. V. **Desenvolvimento e Avaliação de Revestimento Aplicado à Cápsulas de Gelatina Dura Gastro-Resistentes em Escala Magistral.** Dissertação de Mestrado. Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade de Sorocaba. Sorocaba, São Paulo, 2010.

MIDILLI, A.; KUCUK, H.; YAPAR, Z. A new model for single-layer drying. **Drying Technology.** V. 1, n. 3. Philadelphia, 2002.

MONTALVÃO, W. **Otimização Experimental Com Operação Evolutiva.** Dissertação de Mestrado. Instituto de Matemática, Estatística e Ciência da Computação. UNICAMP. Campinas, 1978.

MOREIRA, M. F. P. **Secagem de Gel Agar.** Dissertação de Mestrado. Programa de Pós-Graduação em Engenharia Química. Universidade Estadual de São Carlos. São Carlos, 2000.

MORAN, M. J.; SHAPIRO, H. N. **Princípios de Termodinâmica para Engenharia.** Editora LTC. 4ª edição. Rio de Janeiro, 2002.

MOREY, R. V.; CLOUD, H. A. **Simulation and Evaluation Of a Multiple Column Crossflow Grain Dryer.** Transaction of the ASAE. V. 16. USA, 1973.

NACHAEGARI, S. K.; BANSAL, A. K. **Co-processamento de Excipientes Para Formas de Dosagem Sólidas**. Pharm. Technol., v. 4, n.2, 42-52p. Ed. Bras. São Paulo, 2004.

NAVARRO, O.; REYES, A. **Secado de Zanahorias en un Lecho Fluidizado**. Artigo. Depto. Ingeniería Química, USACH. Chile, 2001.

NELDER, J. A.; MEAD, R. A Simplex Method for Function Minimization. **The Computer Journal**, v. 7, n. 4, 1965.

NEUMERKEL, O.; SAKR, A.; SUS, W. Studies of the production and testing of fluidized-bed rotor granules with modified release. **Pharmazie**, v. 54, USA, 1999.

OLIVEIRA, J. C. D. **Estudo Experimental de uma Válvula Cônica Para Controle da Descarga de Sólidos em Leito Fluidizado**. Dissertação de mestrado. Departamento de Engenharia Térmica e de Fluidos. Unicamp, 2001.

PAGE, G. E. **Factors influencing the maximum of air drying shelled corn in thin layer**. Dissertação de Mestrado. Purdue University. Indiana, 1949.

PALHEIRO, F. C. **Metformina**. Artigo. Disponível em:
<http://www.cfcp.com.br/a/index.asp?n=38991&lg=pt>. Acesso em: 11 jun. 2010.

PARIKH, D. M.; BONCK, J. A.; MOGAVERO, M. Batch fluid bed granulation. In: PARIKH, D. M. **The Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology**. Ed. Marcel Dekker. New York, 1997.

PETROVICK, G. F. **Desenvolvimento e Avaliação Tecnológica de Granulado Revestido Contendo Produto Seco Por *Spray Drying* de *Achyrocline***

Satureioides (Lam.) D.C. Asteraceae (Marcela). Dissertação de mestrado. Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas. UFRS, 2006.

PETRY, V. J. **Desenvolvimento De Um Modelo Para a Transferência de Calor e Massa em Meios Granulares.** Tese de Doutorado. Instituto de Matemática da Universidade Estadual do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, 2007.

PINTO, L. **Efeito das Condições de Operação e da Geometria do Reator Sobre a Distribuição de Tamanhos de Partícula de Uma Polimerização em Suspensão.** Dissertação de Mestrado. Programa de Pós-Graduação em Engenharia Química. UFSC. Florianópolis, 2006.

PINTO, L. A. A.; TOBINAGA, S. Secagem de materiais fibrosos: músculos de peixes. In: FREIRE, J. T.; SARTORI, D. J. M. **Tópicos Especiais em Secagem.** Ed. UFSCar, V.1. São Carlos, 1992.

POLING, B. E.; PRAUSNITZ, J. M.; O'CONNELL, J. P. **The Proprieties of Gases and Liquids.** The McGraw-Hill Companies. Fifth Edition. Boston, 2004.

PORTAL DA SAÚDE. **Farmácia Popular já disponibilizou mais de sete milhões de medicamentos para diabéticos.** Artigo. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/aplicacoes/noticias/noticias_detalhe.cfm?co_seq_noticia=38958. Acesso em: 11 jun. 2010.

PRISTA, L. N.; ALVES, A. C.; MORGADO, R. **Tecnologia Farmacêutica.** Ed. 5, v.1, p.199-478. Fundação Calouste Gulbenkian. Lisboa, 1995.

RAVAGNANI, G.; OLIVEIRA, W. P. **Revestimento de Pos em Leito Fluidizado com Circulacao Interna.** In: 29º Congresso Brasileiro de Sistemas Particulados, ENEMP. São Joao Del Rei, 2001.

RESIO, A. N. C.; AGUERRE, R. J.; SUAREZ, C. **Drying Characteristics Of Amaranth Grain. Journal of Food Engineering.** V. 65. Argentina, 2004.

REYES, A.; NAVARRO, O. **Secado de Zanahorias en Un Lecho Fluidizado.** In: 29º Congresso Brasileiro de Sistemas Particulados, ENEMP. São Joao Del Rei. Brasil, 2001.

RIBEIRO, M. S. R. **Estudo Fluidodinâmico de Um Leito Fluidizado Pulsado Rotativo Com Partículas Secas e Úmidas.** Faculdade de Engenharia Química. UNICAMP, 2005.

RICHARDSON, J. F. Incipient Fluidization and Particulate Systems. 1971. In: DAVIDSON, J. R.; HARRISON, D. **Fluidization.** Ed. 2. Academic Press. London, 1977.

RIZZI JR, A. C. **Secagem de Sementes de Gramíneas (*Braschiaria brizantha*) em Leito Fluidizado.** Tese de Doutorado. Programa de Pós-Graduação em Engenharia Química. Universidade Estadual de São Carlos. São Carlos, 2008.

RUDNIC, E. M.; SCHWARTZ, J. D. Formas farmacêuticas sólidas por via oral. In: GENNARO, A. R. **Remington: A Ciência e a Prática da Farmácia.** 20ª Ed. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 2004.

SANTOS, M. A.; CAMPOS, A. F. P.; MARQUES, F. C.; ATAÍDE, C. H. **Efeito da Área Livre do Distribuidor de Ar na Expansão do Leito Fluidizado Borbulhante.** VI Congresso Brasileiro de Engenharia Química em Iniciação Científica. Unicamp, 2005.

SCARRAH, W. P. Improve production efficiency via evolutionary operation. **Chemical Engineering**. V. 94. Dezembro, 1987.

SILVA, R. P. **Tecnologia da Fluidização**. Disponível em: <<http://www.fluidizacao.com.br>>. Acesso em: 21 ago. 2010.

SOARES, L. A. L.; PETROVICK, P. R. Física da Compressão. **Caderno de Farmácia**, v. 15, n.2, 1999.

SOBRINHO, P. S. C. **Utilização da Metodologia Operação Evolutiva (EVOP) Para Melhoria de Processo Na Indústria de Alimentos**. Tese de Pós-Graduação. Programa de Pós-Graduação em Ciência e Tecnologia de Alimentos. Universidade Federal de Viçosa. Minas Gerais, 2002.

TARANTO, O. P.; AMBROSIO, M. C. B. Estudo fluidodinâmico do leito fluidizado pulsado rotativo. **Acta Scientiarum. Technology**. v. 26, n. 1, p. 53-57, Maringá, 2004.

THE MERK INDEX. **An Encyclopedia Of Chemicals, Drugs, and Biologicals**. 13 ed. New Jersey: Merk, 2001.

UKPDS GROUP. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). **The Lancet**. V. 352, 1998.

UNITED STATES PHARMACOPÉIA. 28 th ed. Rockville: United States Pharmacopeial, 2005.

VITOR, J. F. A., MASSARANI, G. **Secagem em Leito Fluidizado de Material Particulado: Experimentacao da Operacao em Batelada.** Anais do 30º Congresso Brasileiro de Sistemas Particulados. São Carlos. São Paulo, 2002.

WERKEMA, M. C. C.; AGUIAR, S. **Otimização Estatística de Processos: Como determinar a condição de operação de um processo que leva ao alcance de uma meta de melhoria.** Fundação Christiano Ottoni. Belo Horizonte, Minas Gerais, 1996.

WORLD HEALTH ORGANIZATION, 15ª Edição. Organização Mundial da Saúde. Disponível em: <http://www.who.int/medicines/publications/EML15.pdf>. Acesso em: 11 jun. 2010.