Ricardo Stanley Vilar Davidson

PREPARAÇÃO, CARACTERIZAÇÃO E APLICAÇÃO FARMACÊUTICA DE MATRIZES CELULÓSICAS POROSAS PRÉ-FORMADAS

PREPARATION, CHARACTERIZATION AND PHARMACEUTICAL APPLICATION OF PRE-FORMED POROUS CELLULOSE MATRICES

1996

UNIVERSIDADE DO PORTO
FACULDADE DE FARMÁCIA

PREPARAÇÃO, CARACTERIZAÇÃO E APLICAÇÃO FARMACÊUTICA DE MATRIZES CELULÓSICAS POROSAS PRÉ-FORMADAS

Ricardo Stanley Vilar Davidson

Dissertação de candidatura ao grau de Doutor, apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto

ESTOCOLMO E PORTO 1996

Este trabalho foi realizado na Suécia, nos laboratórios de Desenvolvimento Galénico da firma Pharmacia AB, unidade Therapeutics, e suportado por bolsas de estudo concedidas pela JNICT ao abrigo dos programas "Ciência" e "Praxis XXI".

Dedico este trabalho a minha mulher, que com a sua compreensão, carinho e apoio, o tornou possível.

Agradecimentos

Aos meus Pais, Avó, Padrinhos e amigos pelo encorajamento, apoio e carinho que muito me ajudaram, os meus agradecimentos.

Os meus agradecimentos ao Professor Doutor Luís Vasco Nogueira Prista, que com a generosidade e o empenho que lhe são característicos, aceitou o cargo ingrato de ser o orientador à distância de uma tese elaborada numa instituição estranha.

Ao Dr. Gert Ragnarsson que me recebeu no seu laboratório e orientou o meu trabalho, pelo seu empenho, amizade, hospitalidade e paciência, os meus profundos agradecimentos.

Ao Dr. Lars Sundberg, que na sua capacidade de administrador e como colega e amigo fez com que a minha estadia na Suécia fosse o mais confortável possível, a minha sentida gratidão.

À firma Kabi Pharmacia AB, hoje Pharmacia-Upjohn, que aceitou receber um técnico estranho nos seus laboratórios, e que não obstante as grandes mudanças que entretanto sofreu, nunca deixou de assumir em pleno os seus compromissos perante o mesmo, os meus gratos reconhecimentos.

Aos colegas que, mesmo sob as pressões consideráveis do trabalho na indústria, tinham sempre um momento disponível para mim, e que me deram a oportunidade de auferir de um ambiente de trabalho excepcional, os meus sinceros agradecimentos. O espírito de equipa, a eficiência informal e a competência discreta que encontrei servir-me-ão de modelo.

Ao Dr. Ragnar Ek, com quem tive largas horas de discussão frutífera, de quem recebi muitas referências, e que prontamente partilhou comigo um pouco do seu vasto conhecimento da indústria da celulose, os meus agradecimentos.

Aos colegas com quem tive o privilégio de trabalhar mais directamente, Torkel Gren, Anders Ringberg e Seth Björk, pela sua colaboração e companhia agradável e estimulante; e ao técnico de manutenção Owe Gustavsson, pela sua assistência com os acessórios e adaptações que fabricamos, e pelo seu inesgotável bom humor, a minha gratidão e amizade.

Ao longo deste trabalho, com as suas múltiplas ramificações, foi necessário recorrer ocasionalmente ao apoio material ou técnico de unidades da empresa que não estavam directamente envolvidas nesta parte do projecto. Esse apoio foi sempre prestado, com a maior boa-vontade e eficiência.
Agradeço portanto a Ingrid Sjögren, do laboratório de toxicologia, pelo apoio nas primeiras tentativas de obter cortes de PCMs.
A minha sincera gratidão ao Dr. Martin Wikberg e ao Gabriel Dellal do laboratório de Uppsala, pelo fornecimento atempado de material, e ao Heikki Kironlanti pela sua ajuda com os revestimentos.
Os meus agradecimentos também à Drª Karin Calmer e John Cosby da secção de ensaios de dissolução cuja cooperação foram cruciais numa fase final e crítica da minha estadia.

Os ensaios de microscopia acústica não teriam sido possíveis sem a colaboração do Dr. Lazlo Revay e da Elizabeth Lindström da firma Ericsson Telecom AB, a quem agradeço.

Finalmente, devo manifestar o meu reconhecimento pelas influências e apoios que recebi de quatro Professores Catedráticos da nossa Universidade, quem tive o privilégio de conhecer. O Prof. Dr. Walter Osswald da Faculdade de Medicina, que orientou os meus primeiros passos perclitantes na investigação, o Prof. Dr. Luís Prista e Prof. Dr. Ramos Morgado, os mestres da tecnologia farmacêutica, e ao Prof. Dr. A. Albuquerque que me deu o seu apoio e estímulo em iniciar o projecto aqui exposto.

É habitual nestes casos agradecer profusamente à Instituição que concede a bolsa. Não me parece justo, se me concederam o apoio financeiro foi porque viram em mim um investimento sólido, só espero que entre estas capas se encontre a justificação dessa confiança.
Agradeço sim, e com toda a sinceridade, a eficiência, cortesia e dedicação da Drª Olga Martinho, da Drª Cristina Silva, e demais elementos do Departamento de Bolsas da J.N.I.C.T., que muito contribuíram para encurtar a distância a que me encontrei.

'The habit of aprehending a technology in its completeness: this is the essence of technological humanism, and this is what we should expect education in higher technology to achieve. I believe it could be achieved by making specialist studies the core around which are grouped liberal studies. But they must be relevant; the path to culture should be through a man's specialism, not by-passing it...
'A student who can weave his technology into the fabric of society can claim to have a liberal education; a student who cannot weave his technology into the fabric of society cannot claim even to be a good technologist.'

Lord Ashby, *Technology and the Academics* §

§Citado em J. E. Gordon, "The New Science of Strong Materials" Penguin Books Ltd. England 1976.

Abreviaturas e siglas

DOP	"Degree of Polymerization", grau de polimerização, a expressão DOP é consagrada como termo técnico.
D.P.	Desvio Padrão, calculado com (n-1) no divisor.
EQN	Entidade Química Nova, um fármaco de desenvolvimento recente.
FFUM	Forma Farmacêutica de Unidade Múltipla. Uma forma que se pode dividir em parcelas discretas, em geral idênticas. Típicamente uma cápsula contendo pequenos esferóides.
FFUMLC	Forma Farmacêutica de Unidade Múltipla de Libertação Controlada. Por exemplo uma cápsula com esferóides revestidos. A sua eficácia não depende da integridade do todo mas sim da integridade dos esferóides individualmente.
FFUS	Forma Farmacêutica de Unidade Singela, típicamente é um comprimido ou uma cápsula cheia de um pó. Não se pode dividir em parcelas idênticas discretas.
FFUSLC	Forma Farmacêutica de Unidade Singela de Libertação Controlada. Por exemplo, um comprimido revestido, cuja eficácia depende da sua integridade.
HPMC	Hidróxipropilmetilcelulose
IMEV	Imagem de Microscopia Electrónica de Varrimento. Fotografia Polaroid® da imagem traçada no ecrã do microscópio electrónico.
NUM	Núcleo de Unidade Múltipla. São os esferóides, PCMs, cristais de fármaco ou outras partículas devidamente caracterizadas que após revestimento constituirão a FFUMLC.
PCM	"Porous Cellulose Matrix", designação formal de uma matriz porosa de celulose conforme consta da patente.
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
ST	Svenska Trämjöllsfabrikerna AB, fabricante de celuloses.
SE-NMR	"Spin-Echo" Nuclear Magnetic Ressonance. Técnica de RMN empregue para determinar a porosidade (distância média de difusão) em PCMs dilatadas.
TRC	Tubo de raios catódicos.

Índice sistemático

	Página
Agradecimentos	iv
Lista de abreviaturas e siglas	vi
Índice sistemático	vii
Lista de figuras	ix
Lista de tabelas	xi
Resumo	xii
Abstract	xiii
Résumé	xiv
Capítulo I, Introdução	
Colocação das matrizes celulósicas porosas pré-formadas dentro do contexto farmacêutico.	1
Capítulo II, O objectivo	13
Capítulo III, Materiais e métodos	
Descrição das matérias-primas	15
Descrição do processo de fabrico	27
Capítulo IV, Caracterização do produto	
Morfologia	33
Distribuição de tamanhos de partícula	37
Propriedades mecânicas	51
Porosidade (penetrometria)	63
Dilatação em água (análise de imagem)	69
Aumento de porosidade com a dilatação (RMN "spin-echo")	87
Capítulo V, Discussão da primeira parte	
Discussão dos resultados obtidos, propostas de mecanismos de formação, conclusões.	91
Capítulo VI, Incorporação de fármacos	
Introdução	137
Materiais e métodos, geral	138
Incorporação do paracetamol	141
Doseamentos e resultados	144
Morfologia distribuição interna do paracetamol	146
Outras substâncias-modelo	155
Incorporação da cianocobalamina	163
Incorporação da teofilina	175
Lotes com paracetamol para revestimento	175
Conclusões	182
Capítulo VII, Revestimento	
Introdução	185
Métodos e materiais de revestimento	186
Lotes revestidos: ensaios preliminares	189
por atomização superior	192
no aparelho "Kugelcoater"	196
Morfologia	199
Revestimento de PCMs com pré-revestimento	202
Conclusões	206
Capítulo VIII Dissolução	
Introdução, equações de libertação	209
Metodos	215
Resultados	218
Conclusões	231
Capítulo IX, Discussão final e conclusões	243

Página

Apêndices -

1 - Notas sobre métodos de análise das celuloses. 259
Técnica empregue para determinação do DOP.
Boletins de análise de algumas celuloses.
Gráficos de determinações de tamanho de partícula.

2 - Esquema e especificações do aparelho de fabrico. 263

3 - Penetrometria de mercúrio, descrição, comentários, e relatórios. 265

4 - Microscopia electrónica de varrimento, descrição, comentários. 269

5 - Descrição do método de RMN "spin-echo". 277

6 - Apresentação breve da microscopia acústica de varrimento. 283

7 - Revestimento em leito fluido, aparelhos e métodos.
Mecanismos de formação de película. 289

Referências - 305

Lista de figuras

		Página
1 -	Comparação do mercado de bloqueadores do cálcio como formas farmacêuticas convencionais e de libertação controlada	2
2a.g -	Micrografias ópticas de suspensões em água das celuloses	24-25
2h -	Esquema das ligações de hidrogénio da molécula de celulose.	24-25
2i -	Esquema de uma fibra de celulose	24-25
3 -	IMEV de uma PCM típica	36-37
4 -	IMEVs de PCMs de celulose S-20	36-37
5 -	IMEVs de PCMs de celulose S-10	36-37
6 -	IMEVs de PCMs de preparadas com teores altos e baixos de água	36-37
7 -	IMEVs de esferóides de celulose microcristalina	36-37
8 -	IMEVs de PCMs de celulose Solka-Floc BW-20	36-37
9 -	IMEVs de PCMs de celulose Sanacel 90	36-37
10 -	IMEVs e macrofotografias de PCMs de celulose Sanacel 300	36-37
11 -	Ampliações das superfícies de PCMs (IMEV)	36-37
12a,b -	Microfotografias ópticas de PCMs em corte	36-37
12c.g -	Microfotografias ópticas de PCMs em corte, imagens processadas	36-37
13a.c -	IMEVs de PCMs em formação	36-37
13d.h -	Macrofotografias de PCMs em formação	36-37
13i -	Gráfico de teor de água *versus* tempo de processamento	36-37
14a-c -	Gráficos de distribuição de tamanho de partícula, PCMs normais	46
14d-f -	Gráficos de distribuição de tamanho de partícula, lotes especiais	47
14g-i -	Gráficos de distribuição de tamanho de partícula, teores diferentes de água	48
14j-k -	Gráficos de distribuição de tamanho de partícula, celulose S-10	49
14l -	Gráficos de distribuição de tamanho de partícula, médias, S-20 e S-10	49
14m -	Gráficos de distribuição de tamanho de partícula, Avicel e Solka-Floc	50
14n-o -	Gráficos de distribuição de tamanho de partícula, celuloses Sanacel	50
15a-c -	Diagramas de compressão de PCMs, lotes normais	54
15d-f -	Diagramas de compressão de PCMs, teores diferentes de água	55
15g-j -	Diagramas de compressão de PCMs, celulose S-10	56 e 57
15k -	Diagramas de compressão de PCMs, celulose Solka-Floc	57
15l -	Diagramas de compressão de PCMs de "pell-mix"	58
15m -	Diagramas de compressão de esferóides de Avicel e "controlo"	58
16 -	IMEVs de PCMs esmagadas	58-59
17a -	Esquema da montagem do dinamómetro	59
17b -	Agulha de penetração e acessório de montagem no dinamómetro	60
18a -	Gráficos de penetração de PCMs, lotes normais e de celulose S-10	61
18b -	Gráficos de penetração de PCMs, teores diferentes de água	62
18c -	Gráficos de penetração de PCMs de Solka-Floc e obtidos por "pell-mix"	62

		Página
19a -	Distribuição de diâmetros nominais de poro em PCMs, lote 009	67
19b -	Distribuição de diâmetros nominais de poro em PCMs, lotes 003 e 015	67
19c -	Distribuição de diâmetros nominais de poro, PCMs de S-10, Sanacel 90 e 300	67
19d -	Distribuição de tamanhos nominais de poro, esferóides de Avicel e Solka-Floc	68
19c -	Distribuição de diâmetros nominais de poro, PCMs do lote 00, e esferas de vidro	68
19c -	Distribuição de diâmetros nominais de poro, PCMs obtidos por "pell-mix"	68
20 -	Esquema da câmara para medições de dilatação em água das PCMs	83
21 -	Histograma de dilatação das PCMs *versus* matéria-prima ediâmetro	83
22a -	Gráficos de dilatação de PCMs *versus* tempo, lotes normais	84
22b -	Gráficos de dilatação de PCMs *versus* tempo, teores diferentes de água	84
22c -	Gráficos de dilatação de PCMs *versus* tempo, Avicel e Solka-Floc	85
22a -	Gráficos de dilatação de PCMs *versus* tempo, celulose S-10	85
23 -	Gráficos de dilatação *versus* DOP e porosidade	86
24 -	Imagens processadas de PCMs dilatadas	86-87
25a -	Gráficos do aumento da distância média de difusão com a dilatação em água, determinada por RMN "spin-echo" em esferóides de Avicel e PCMs de Solka-Floc	89
25b -	Gráficos do aumento da distância média de difusão com a dilatação em água, determinada por RMN "spin-echo" em PCMs de celuloses S-20 e S-10	90
26a -	Representação esquemática do aparelho de carga utilizado para ensaios de 2 g	158
26b -	Esquema da união rotativa montada no aparelho de carga	159
27a -	Velocidade de arrefecimento e aparecimento de precipitação durante a incorporação do paracetamol a partir de uma solução etanólica	160
27b -	Distribuição do paracetamol em colunas-modelo, solventes diferentes	160
27c -	Distribuição do paracetamol em colunas-modelo,pré-tratamentos diferentes	161
27d -	Distribuição da cianocobalamina em colunas-modelo, solventes diferentes	161
27e-	Distribuição de diâmetros nominais de poro, dois lotes de PCMs com paracetamol	162
27f-	Diagramas de compressão de PCMs carregadas	162
28a.b -	Micrografias ópticas de PCMs com paracetamol em corte, luz normal e polarizada	162-163
28c-e -	IMEVs de PCMs carregadas com paracetamol	162-163
28f -	IMEV de uma PCM caregada com paracetamol e revestida com Avicel	162-163
28g-j -	Imagens de microscopia acústica de PCMs com paracetamol e controlo	162-163
29 -	Legenda e dados técnicos	183-184
29a-e	Macrofotografias de PCMs carregadas com cianocobalamina	184-185
29f -	Macrofotografias de PCMs coradas carregadas com paracetamol e teofilina, colunas-modelo de celulose com cianocobalamina, PCMs revestidas	184-185
30a -	Representação esquemática do aparelho de revestimento "Nica"	207
30b -	Representação esquemática do aparelho de revestimento "Kugelcoater"	208
31 -	IMEVs de matrizes revestidas e seccionadas	208-209

		Página
32 -	Legenda	235
32a-c -	Diagramas de dissolução, lotes A, B e C	236 e 237
32d -	Diagrama de dissolução diferencial, lotes A, B e C, final com coalescência	237
32e -	Diagrama de dissolução, lote D	238
32f.g -	Diagramas de dissolução inicial, lotes A, B e C	239 e 240
32h.i-	Diagramas de dissolução diferencial, lotes A, B e C, diversas situações	241 e 242
33a-d -	IMEVs de PCMs revestidas após libertação	242-243
34 -	Ilustração das aplicações potenciais das PCMs	256

Lista de Tabelas

		Página
1 -	Características das matérias-primas	25
2 -	Lotes produzidos, matérias primas e pormenores do fabrico	31 e 32
3a -	Distribuição dos tamanhos de partícula, PCMs de celulose S-20	40
3b -	Distribuição dos tamanhos de partícula, PCMs com teor baixo de água	41
3c -	Distribuição dos tamanhos de partícula, PCMs com teor alto de água	42
3d -	Distribuição dos tamanhos de partícula, PCMs de celulose S-10	43
3e -	Distribuição dos tamanhos de partícula, esferóides de Solka-Floc e Avicel	44
3f -	Distribuição dos tamanhos de partícula, PCMs de Sanacel 90 e 300	45
4 -	Porosidade total de vários tipos de PCM	66
5 -	Dados da validação do sistema de análise de imagem	73
6 -	Resultados das determinações de dilatação de PCMs e esferóides	75
7 -	Comparações estatísticas da dilatação entre lotes equivalentes	76
8 -	Comparações estatísticas da dilatação entre fracções diferentes	78
9 -	Comparações estatísticas da dilatação entre lotes de teores diferentes de água	79
10 -	Dilatação volúmica das PCMs, calculada	81
11 -	Alterações permanentes das PCMs após a dilatação	82
12 -	Resultados de "spin-echo" NMR, aumento da distância média de difusão	88
13 -	Resumo das características dos lotes 01 a 03 (com paracetamol)	144
14 -	Características dos lotes de PCMs com incorporação de fármacos	179 a 181
15 -	Teores de paracetamol das PCMs revestidas	219
16 -	Flutuação de PCMs dos lotes A e C	221
17 -	Resultados dos ensaios de dissolução do lote A	224
18 -	Relação das inclinações das rectas de dissolução, lote A	226
19 -	Resultados dos ensaios de dissolução do lote C	227
20 -	Resultados dos ensaios de dissolução do lote B	229
21 -	Resultados dos ensaios de dissolução do lote D	230

Resumo

As matrizes de celulose descritas no presente trabalho são agregados de fibras de celulose, sem qualquer aglutinante, aproximadamente esféricos, e com uma elevada porosidade. A novidade do sistema reside no facto de as matrizes poderem ser preparadas e selecionadas antes da incorporação de fármacos, reduzindo assim desperdícios. A segurança de manuseamento é melhorada graças à redução de emissão de poeiras de princípio activo. O sistema é aqui apresentado como portador de fármaco formando núcleos para revestimento, obtendo-se formas farmacêuticas de libertação controlada onde a formulação dos núcleos não interfere com o controle da libertação. Existem, no entanto, outras aplicações desas matrizes porosas (PCMs).

O método de **fabrico** resume-se em misturar a celulose fibrosa com água, granulação da mistura, e esferonização e secagem parcial numa corrente de ar helicoidal no interior de um ciclone modificado. Foram ensaiados vários tipos de celulose e diferentes proporções de água.

A **caracterização** do produto incidiu sobre os seguintes parâmetros:
Morfologia - O aspecto das PCMs de celuloses fibrosas é muito semelhante. As deficiências de esferonização indicam quais são as condições de fabrico menos favoráveis.
Distribuição de tamanhos de partícula - Algumas situações tendem a produzir distribuições normais. Os diâmetros de partícula produzidos em quantidades úteis vão de 0,5 mm a 1,4 mm, variando com a matéria-prima e da proporção de água inicial.
Propriedades mecânicas - A compressão produz deformações plásticas. A resistência à penetração indica que condições desfavoráveis produzem PCMs menos resistentes, e que as PCMs não são isotrópicas.
Porosidade - A penetrometria de mercúrio revela que cerca de 50% do volume das PCMs é espaço livre, e a maior parte na região dos 10 μm de diâmetro nominal.
Dilatação em água - Determinada por análise de imagem, revela que as PCMs de celuloses com fibra mais longa dilatam menos que as PCMs de celuloses de fibra mais curta. Valores típicos vão de 11 a 20 % do volume para PCMs de celuloses fibrosas. A expansão é reversível.
Aumento da porosidade com a dilatação - A distância média de difusão foi determinada por ressonância magnética nuclear de "spin-echo", a dilatação das PCMs é acompanhada de um aumento marcado da distância média de difusão.

A **incorporaração** de alguns **fármacos** nas PCMs foi efectuada por vários métodos, servindo o paracetamol (teores de cerca de 30 %) como modelo para os ensaios subsequentes. Fizeram-se algumas tentativas de caracterizar a distribuição interna do paracetamol nas PCMs, incluíndo microscopia acústica de varrimento. Foi incorporada cianocobalamina para servir de modelo de distribuição e tentou-se controlar a distribuição pelo processo de incorporação. Em geral, a distribuição do fármaco depende das suas propriedades físico-químicas, e não do método utilizado.

As PCMs foram **revestidas** com películas limitadoras da libertação do fármaco, principalmente a partir de dispersões de éteres de celulose, tendo surgido algumas dificuldades devido à porosidade superficial do material e à fragilidade de alguns tipos de PCMs. Dois sistemas de revestimento foram utilizados, tendo-se concluído que o "Kugelcoater" era o mais apropriado.

Os resultados dos ensaios de **dissolução** confirmam que é possível aplicar nestas matrizes um revestimento controlador da libertação eficaz, e que a coalescência da película por aquecimento é necessário para que haja um período de libertação a uma taxa constante. Também se conclui que um pré-revestimento será necessário para uniformizar a superfície das PCMs. A libertação a partir de PCMs sem revestimento é praticamente instantânea, portanto confirmando que as matrizes exercem uma influência reduzida sobre a taxa de libertação do fármaco.

Abstract

The cellulose matrices described in this work are cellulose fibre aggregates, with no added binder, approximately spherical in shape and with a high porosity. The novelty of the system is that the matrices can be prepared and sized prior to any drug loading, thus reducing waste. The system allows a greater handling safety due to reduced drug dust emissions. The system is presented here as a drug carrier, and as cores for coated controlled release pellets, where the pellet formulation does not interfere with the release kinetics of the drug. There are, however, other applications for these porous cellulose matrices (PCMs).

The **method of manufacture** involves mixing the fibrous cellulose with water, granulating the mixture and partial drying with spheronization in a helical air stream in a modified cyclone. Various cellulose types and different water contents were tested.

The **characterisation** of the material covered the following parameters:
Morphology - PCMs made from fibrous celluloses have a similar appearance. Spheronization faults indicate non-optimal manufacturing conditions.
Particle size distribution - Some conditions tend to produce normal distributions. The particle diameters produced in useful quantities range from about 0,5 mm to 1,4 mm depending on the cellulose type and water content of the starting mixture.
Mechanical properties - Compression tests produced plastic deformations. Penetration tests indicate that the PCMs are anisotropic, and non-optimal conditions produce more fragile matrices.
Porosity - Mercury penetrometry reveals that about 50% of the volume of the PCMs is void, most of this porosity appears to be in the region of 10μm nominal pore diameter.
Expansion in water - Measured by image analysis, shows that PCMs from celluloses with longer fibres expand less than PCMs from short fibre celluloses. Typical values range from 11 to 20% by volume for PCMs from fibrous celluloses. Most of this expansion is reversible.
Pore expansion - The mean diffusion distance was measured by spin-echo nuclear magnetic resonance. Expansion of the PCMs was coincident with a marked increase in the mean diffusion distance.

Drug loading was carried out using different methods. Paracetamol (about 30% loading) was used as a model drug for further tests. Some attempts were made at defining the distribution of paracetamol inside the PCMs including scanning acoustic microscopy. Cyanocobalamine was used as a distribution model drug and attempts were made at controlling the distribution. The distribution was found to be generally dependant on the physico-chemical properties of the drug rather than on the method of loading.

The PCMs were **coated** with rate-limiting membranes mainly from cellulose ether dispersions. Some difficulties were encountered due to the high surface porosity and the relative fragility of some of the PCMs. Two coating systems were employed, the "Kugelcoater" proving to be the most adequate.

The **dissolution** tests confirmed that it is possible to give the PCMs an effective coating in order to control the drug release rate. Also, the curing of the coating is essential in order to obtain a release rate plateau. A pre-coating is considered necessary to smooth the surface of the PCMs. The drug release from uncoated PCMs is practically instantaneous, thus confirming that the matrices themselves do not limit the dissolution rate to a significant extent.

Résumé

Les matrices de cellulose décrites dans ce travail sont des aggregations de fibres de cellulose, sans aucun agglutinant, d'une forme presque sphérique, et avec une grande porosité. La nouveauté du système est que les matrices peuvent être fabriquées et tamisées avant qu'on y incorpore un principe actif, portant à une réduction des dechets. On assure aussi une meilleure sécurité de manipulation par la réduction de l'emission de poussières de principe actif. Le système est présenté ici comme un porteur de principe actif, aussi capable d'être revêtu devenant une forme pharmaceutique de libération controllée, sans interférence de la formulation des noyaux dans la libértation. Il y a aussi des autres applications de ces matrices poreuses (PCMs).

La **methode de préparation** comprend le mélange de la cellulose avec de l'eau, la granulation de ce mélange, et le séchage et sphéronization dans une courant d'air hélicoïdal dans un ciclone modifié. On a essayé differentes variétés de cellulose et aussi divers proportions d'eau.

La **caractérisation** du matérial se definit sur les paramétres suivants:
Morphologie - L'aspect des PCMs des celluloses fibreuses est similaire. Les défauts de formation indiquent les conditions sub-optimales.
Distribution de taille de particule - Quelques situations produisent des distribuitions normales. La gamme de diamétres quantitativement utiles est de 0,5 à 1,4 mm, dépendant de la proportion d'eau et du type de cellulose.
Propriétés mecaniques - La compression produit des déformations plastiques. La résistance à la pénétration montre que les conditions de prodution sub-optimales produisent des PCMs moins résistants, et que les PCMs ne sont pas isotropiques.
Porosité - La pénétrometrie du mércure indique que près de 50% du volume des PCMs est vide, la plus grande part dans la région de 10μm du diamétre nominal.
Dilatation dans l'eau - Cela fut déterminé par l'analyse d'image, et les résultats indiquent que les PCMs de cellulose avec des fibres plus longues se dilatent moins que les PCMs de cellulose avec des fibres courtes. Les valeurs se placent entre 11 et 20% du volume pour les PCMs de celluloses fibreuses. La dilatation est réversible.
Accroissement de la porosité avec la dilatation - La distance moyenne de diffusion fut mesurée par resonance magnétique núcleaire de "spin-echo". La dilatation des PCMs se fait avec un grandissement marqué de la distance moyenne de diffusion.

L'incorporation de quelques **principes actifs** dans les PCMs fut exécutée par diverses méthodes, le paracétamol (chargé jusqu'a 30%) a servi comme modéle pour les essais subséquents. On a fait quelques tentatives pour caractériser la distribuition du paracetamol dans les PCMs, inclusivement un essai de microscopie acoustique de "scanning". La cyanocobalamine fut incorporée comme un modèle de distribuition, et on a essayé de conditionner la distribuition par la méthode de l'incorporation. En général la distribution dépend des proprietés particulières du principe actif et pas de la méthode d'incorporation.

Les PCMs ont étés **revêtues** avec des pellicules limitatives de la diffusion du principe actif, principalement avec des dispersions d'ethers de cellulose. La porosité superficielle de certains types de PCMs et sa fragilité ont posé quelques problèmes. On a essayé deux types d'appareil de revêtement, la conclusion est que le "Kugelcoater" est le plus approprié.

Les résultats des essais de **dissolution** ont confirmé qu'il est possible d'appliquer des pellicules limitatives efficaces sur les PCMs, et que la "coalescence" de la pellicule est essentielle pour obtenir un plateau de dissolution. On peut aussi conclure que l'application d'un pré-revêtment pour aliser la surface des PCMs est désirable. La dissolution du paracétamol incorporé en PCMs sans revêtement est presque intantanée, ce qui est une confirmation que la structure des PCMs ne limite pas la libération du principe actif.

Capítulo I

INTRODUÇÃO

A investigação farmacêutica tem como objectivo fundamental o desenvolvimento de formas farmacêuticas mais seguras e eficazes. Este objectivo é atingido pelo desenvolvimento de substâncias activas novas (Entidades Químicas Novas, EQNs) e pela optimização da formulação de substâncias farmacologicamente activas quer estas sejam descobertas recentes, ou já estabelecidas, produzindo formas farmacêuticas eficazes. Estas formas farmacêuticas devem libertar o fármaco quando e onde necessário, e durante o tempo adequado para obter o efeito terapêutico desejado.

Dentro deste campo de desenvolvimento galénico cada vez mais atenção está a ser prestada ao desenvolvimento de formas de libertação controlada para administração oral. Uma revisão recente (Daumesnil, 1993) de antagonistas do canal do cálcio colocados no mercado dos Estados Unidos mostra-nos um exemplo desta tendência, (figura 1). A conveniência e conforto relativo da via oral ajuda a manter um certo cumprimento por parte do doente, e a vantagem adicional de só uma ou duas tomas por dia leva a que uma fracção substancial dos doentes beneficie de um teor plasmático adequado do fármaco durante o prazo necessário.
Os custos de desenvolvimento cada vez maiores para cada EQN (Lee *et al.*, 1987; Daumesnil, 1993), em parte associados às exigências cada vez maiores por parte das entidades reguladoras, (particularmente a Food and Drug Administration, E.U.A.), levaram a uma quebra notável no ritmo de introdução de fármacos novos. Em parte esta influência é positiva, pelo menos em teoria dispomos de fármacos mais seguros, e torna-se economicamente inviável desenvolver EQNs que essencialmente duplicam as propriedades farmacológicas de fármacos existentes.

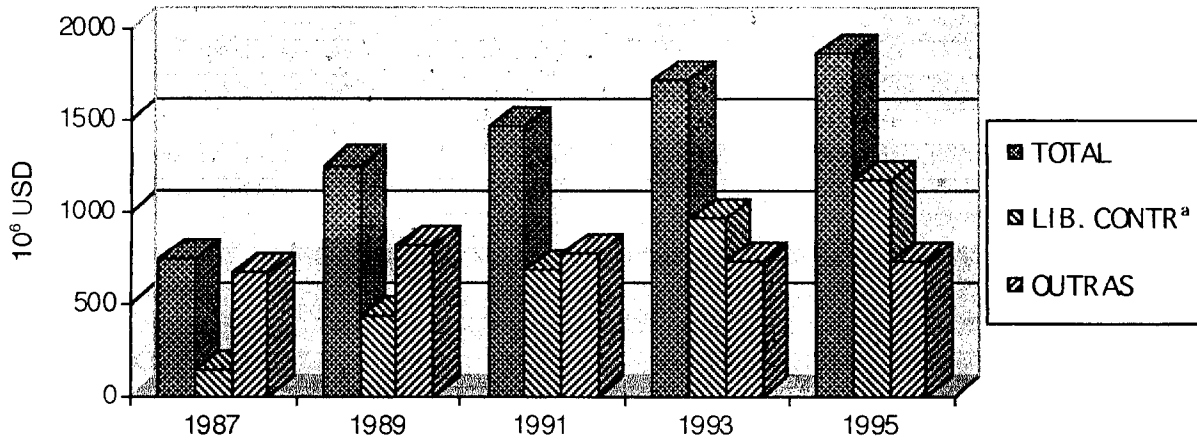


Figura 1 - Crescimento da faixa do mercado respeitante a formas de libertação controlada de bloqueadores do canal do cálcio nos E.U.A. nos últimos 8 anos; de Daumesnil, 1993, (reproduzida com autorização do autor).

Há um início de tendência para o relaxamento das restrições reguladoras, pelo menos em certas instâncias, conforme se pode exemplificar pelo "orphan drug status" introduzido nos Estados Unidos que essencialmente favorece o desenvolvimento de fármacos destinados à aplicação em patologias raras, ou por que por outras razões não seriam economicamente viáveis. Há consciência que o estrangulamento progressivo da capacidade inovadora da indústria não traz vantagem nenhuma a longo prazo (Haffner, 1994; Asbury, 1992). Do ponto de vista económico investir numa forma farmacêutica nova partindo de um fármaco bem estabelecido faz sentido, pois os benefícios poderão ser colhidos muito mais cedo, e com melhores garantias, do que o investimento em EQNs (Hsieh, 1988). Daí que o desenvolvimento galénico tenha vindo a adquirir uma estatura dentro da indústria farmacêutica que, em geral, anteriormente lhe era negado (Monkhouse *et al.*, 1993). As vantagens deste investimento são várias: formas farmacêuticas mais eficazes e seguras empregando fármacos relativamente conhecidos, desenvolvimento galénico mais eficaz e racionalizado e aquisição de um conjunto de tecnologias que mais facilmente poderão ser aplicadas a futuras EQNs.

As tentativas iniciais de condicionar a libertação de fármacos a partir de uma forma farmacêutica sólida para administração oral tinham como objectivo a proteção de fármacos sensíveis à acidez gástrica pela aplicação de um revestimento gastro--resistente (revestimento entérico), (Bruck, 1983). Geralmente tratava-se de Formas Farmacêuticas de Unidade Única (FFUS), drageificadas com açúcar e empregando polímeros ácido-resistentes mas permeáveis em meios neutros ou básicos. Estas formulações não eram concebidas para manter um nível plasmático constante ao

longo de um tempo considerável e como tal não devem ser consideradas formas de libertação controlada (Prista, 1994).

Uma das primeiras tentativas bem-sucedidas para conseguir uma libertação controlada de fármacos foi o sistema Spansule® comercializado nos Estados Unidos pela Smith Kline and French em 1952. O Spansule® era uma forma farmacêutica de unidades multiplas, heterógenea, obtendo-se o perfil de libertação pretendido à custa da libertação sequencial a partir de quatro tipos diferentes de grânulos revestidos administrados numa cápsula de gelatina dura. Embora talvez não se possa considerar hoje como um sistema de primeira escolha, o Spansule® representa um acto pioneiro que abriu o caminho (quer do ponto de vista tecnológico, quer em termos de aceitação pelo doente) para as formas modernas de libertação controlada.

De forma a obter uma libertação controlada verdadeira é necessário controlar a taxa de libertação do fármaco de maneira a produzir, *in vivo* , cinéticas de libertação previsíveis e reprodutíveis, e daí obter os níveis plasmáticos desejados. Geralmente o objectivo é uma cinética de libertação de ordem zero, na qual a taxa de libertação de fármaco é constante ao longo do tempo e independente da quantidade de fármaco ainda por libertar, até à exaustão da forma. Trata-se de uma noção elegante mas nem sempre fácil de conseguir na prática, mas mesmo a melhor aproximação que é possível na prática será um benefício para o doente, não só do ponto de vista terapêutico, mas também do ponto de vista económico. As vantagens fundamentais duma forma farmacêutica de libertação controlada sobre uma forma convencional são:

-Melhor cumprimento do regime posológico por parte do doente. A administração do medicamento uma ou duas vezes por dia tem melhores probabilidades de não ser interrompida, de particular relevância para fármacos com semi-vidas biológicas curtas, ou fármacos que necessitam de ser administrados a longo prazo para o tratamento de doenças crónicas praticamente assintomáticas (como, por exemplo, a hipertensão).

-Absorção do fármaco mais fiável e consistente, visto que as variáveis imediatas tendem a compensar-se mutuamente.

-Menos efeitos secundários locais dado que a dose total é libertada gradualmente ao longo de um percurso considerável do tubo digestivo.

-Menos efeitos secundários sistémicos visto que a concentração plasmática do fármaco em princípio não irá atingir níveis muito altos.

-Melhor eficácia nos casos em que um nível plasmático constante é desejável, visto que este não irá caír substancialmente abaixo do nível terapêutico.

-Regime terapêutico mais económico, não só por haver menos desperdício de princípio activo, mas também pela redução de custos em termos de tempo, particularmente importante em hospitais e instituições afins.

-Obtem-se a possibilidade de prever o momento de início de libertação do fármaco, nos casos onde um nível plasmático constante não é o objectivo, mas onde o momento ideal de libertação não é um momento conveniente de administração, (por exemplo, a administração de teofilina ao deitar para libertação durante a madrugada para a prevenção de ataques de asma).

Existem várias maneiras de conseguir uma libertação controlada de fármacos a partir de uma forma farmacêutica sólida para administração oral, mas na maioria dos casos depara-se com a escolha entre uma Forma Farmacêutica de Unidade Singela (FFUS) ou uma Forma Farmacêutica de Unidades Múltiplas (FFUM).
Uma FFUS de Libertação Controlada (FFUSLC) é uma entidade única, geralmente um comprimido, que por intermédio de um revestimento ou outro mecanismo limitante liberta o fármaco a uma taxa previsível uma vez que se encontre num ambiente propício.
Uma forma farmacêutica de libertação controlada de unidades múltiplas (FFUMLC) é um conjunto de unidades similares ou não, administradas em conjunto (frequentemente numa cápsula de gelatina dura), separando-se pouco tempo após a sua ingestão, sendo a taxa de libertação subsequente, a soma das taxas de libertação individuais de cada unidade. Alguns autores (Bongiovanni *et al.*, 1992) classificam as FFUMLCs de unidades dissimilares como sendo formas farmacêuticas de acção retardada ou de libertação repetida, fazendo a distinção

entre a taxa de libertação de unidades individuais e a taxa de libertação da forma farmacêutica no seu conjunto. A distinção não é importante dentro do contexto específico do presente trabalho, mas como toda a questão de terminologia está em vias de harmonização global merece ser mencionada.

Considerando a diferença de tamanhos, um comprimido pequeno teria tipicamente um diâmetro de 6 mm e uma espessura de 2,5 mm. As unidades duma FFUMLC seriam tipicamente partículas esferóides com cerca de 0,5 a 1 mm de diâmetro. A manipulação técnica de comprimidos é bastante mais fácil, e é possível verificar visualmente a continuidade de revestimento ou individualmente ou numa amostra grande. Se o revestimento se processar num tambor rotativo, então seria vantajoso optar pelas unidades maiores, embora a tecnologia deva ser escolhida em função do tamanho desejado do núcleo e não o tamanho em função da tecnologia disponível. Se o sistema de controlo da libertação depende de um mecanismo de difusão através de uma matriz, então as dimensões maiores da FFUSLC incluiriam os percursos de difusão maiores que facilitariam a obtenção das taxas de libertação desejadas.
Por outro lado está sempre presente a possibilidade de falha do sistema de controlo, por exemplo pela rotura do revestimento no caso de comprimidos revestidos por uma membrana limitante da difusão. A falha não é necessariamente de origem técnica, não é invulgar partir-se um comprimido para facilitar a sua deglutição. O resultado é conhecido como "dose-dumping" e significa que o doente irá absorver a dose diária numa hora ou menos. Uma falha semelhante numa FFUMLC levaria a que só uma pequena porção da dose seria descarregada de imediato, visto que é altamente improvável que um número importante de unidades sofresse do mesmo defeito. Embora indesejável, não representaria perigo para o doente. Mais importante talvez que este aspecto é a questão da previsão da liodisponibilidade a partir destes dois tipos de forma farmacêutica.

Alguns trabalhos anteriores (Walter-Sack, em Gundert-Remy e Möller, 1989) afirmam que partículas pequenas, entre 1 a 2 mm de diâmetro, passam do estômago para o duodeno durante o período digestivo junto com o quimo, e que as partículas maiores são retidas durante todo o período digestivo. Nestas circunstâncias torna-se claro que a ingestão de bebidas nutritivas ou outros alimentos ao longo do dia pode prolongar o período digestivo. Uma FFUMLC teria

assim uma residência gástrica relativamente curta, visto que os seus componentes se desagregariam e passariam ao duodeno.
Em contrapartida uma FFUSLC seria retida no estômago por um período maior e imprevisível, sendo ejectada quando da primeira contracção de fase 3 da actividade em jejum. A FFUSLC começaria a libertar o fármaco no estômago, quer na presença de alimentos ou não, mas o ambiente para o qual o fármaco seria libertado seria altamente variável, dependendo do conteúdo do estômago e da considerável variação individual. Esta variabilidade pode ou não afectar a absorção subsequente do fármaco e a sua metabolização. Este será um efeito fármaco-dependente e deve ser tido em conta quando da seleção de um sistema de libertação controlada.
Desde que o tempo de desintegração seja curto, o esvaziamento gástrico de uma FFUMLC ingerida com uma refeição, seria aproximadamente linear com o tempo junto com os alimentos liquefeitos. Quando a FFUMLC é ingerida em jejum, as unidades individuais teriam uma residência gástrica relativamente curta e passariam ao intestino delgado onde a absorpção e motilidade são mais previsíveis.

Embora formas gastro-resistentes não sejam estritamente formas farmacêuticas de libertação controlada, esta discussão seria incompleta se não incluísse o aviso, presente no estudo acima referido, que a retenção destas formas pode representar perigo para o doente visto que é possível prolongar consideravelmente a motilidade gástrica de tipo digestivo ao ingerir alimentos contínuamente, mesmo em quantidades pequenas. Nestas circunstâncias, e se o doente continua a aderir ao regime posológico, é possível acumular várias doses no estômago. Na primeira oportunidade (contracção da fase 3 em jejum) estas doses serão transferidas para o intestino delgado onde uma quantidade exagerada de fármaco seria absorvida. Com formas de unidades múltiplas gastro-resistentes isto não poderia acontecer visto que as partículas seriam ejectadas do estômago junto com os produtos da digestão. A retenção gástrica de cápsulas duras gastro-resistentes de amido foi alvo de um estudo (Kenyon *et al.*, 1994). Os autores concluíram que há retenção da FFUS em certas condições e, a duração da retenção afecta a velocidade de desintegração posterior das cápsulas.
Uma revisão anterior (Bechgaard *et al.*, 1978) cita, entre outras vantagens das FFUM, a possibilidade de se recuperarem por aspiração gastrica, as unidades

múltiplas que tivessem tido ingeridas em excesso, acidental ou prepositado. Uma FFUS não poderia ser fácilmente recuperada desta forma.

Outros autores (Bogentoft *et al.*, 1978), aplicando uma abordagem essencialmente prática, chegaram à conclusão que a absorção de fármacos de FFUMs gastro--resistentes é mais fiável do que a partir da FFUS correspondente. O fármaco utilizado neste ensaio foi o ácido acetilsalicílico. Estes autores encontraram casos de absorção incompleta e níveis plasmáticos muito inferiores quando da administração de FFUSs gastro-resistentes com uma refeição. No caso de FFUMs gastro-resistentes a ingestão com uma refeição não provocou alterações no perfil de absorção.

Um trabalho mais recente (Timmermans *et al.*, 1993) indica que a retenção gástrica de formas farmacêuticas de dimensões maiores é ainda mais imprevisível do que era suposto, o que torna impróprio o uso deste efeito para obter um atraso na libertação de fármacos a partir de uma FFUSLC, embora as haja deste tipo no mercado, e não elimina o risco de retenção gástrica de várias doses. A reduzida reprodutibilidade do tempo de retenção gástrico destas formas, torna necessária a aplicação de um revestimento entérico a FFUSLC que se destinam a libertar o fármaco mais a jusante no tubo digestivo (Steed *et al.*, 1994). Um sistema de retardação dependente do tempo não seria suficientemente fiável e um sistema complementar dependente do pH impõe-se como necessário, irrespectivamente do sistema escolhido para controlar a velocidade de libertação do fármaco. Esta situação ocorre, por exemplo, com sistemas de libertação de fármacos no cólon para uma acção tópica.

Outros trabalhos recentes (Clarke *et al.*, 1993) revelam que a suposição, apresentada acima, de que unidades pequenas (1-2 mm Ø) deixam o estômago da mesma forma que os alimentos liquefeitos, não é apoiada claramente pelos dados disponíveis. Em contrapartida afirmam que a densidade das partículas influencia o tempo de permanência em qualquer parte do tubo digestivo, sendo as partículas mais pesadas as que mais atraso sofrem. Estes autores, utilizando um método de seguimento por cintigrafia de raios gama de partículas marcadas com ^{99m}Tc ou ^{111}In, concluem, a partir dos seus resultados, que partículas pequenas densas (0,5 mm Ø, 2,8 $g.cm^{-3}$) apresentam a maior reprodutibilidade no seu trânsito através do tubo digestivo. Este tipo de abordagem experimental tem vindo a tornar-se bastante

comum, permitindo observar o progresso duma forma farmacêutica ao longo do tubo digestivo.

Um sistema galénico intermédio entre as FFUS e FFUM consiste na inclusão de vários mini-comprimidos revestidos numa cápsula de gelatina dura. Incluído por alguns autores nos "pellets", como aqueles baseados em grânulos esferóides (Ghebre-Sellasie, 1994), preferimos mantê-los à parte dado que o número de sub-unidades por dose é pequeno, e a tecnologia de fabrico completamente diferente. Um trabalho comparativo (Munday, 1994) indica que a libertação de fármaco a partir de mini-comprimidos revestidos é mais fiável do que a libertação a partir de um granulado convencional revestido. Deve ter-se em conta que este autor não fez a comparação com grânulos esferonizados, uniformes no tamanho, forma e rugosidade.

O problema do trânsito gastrointestinal e libertação de fármacos a partir de uma forma farmacêutica deste tipo intermédio foi abordada de uma forma elegante recorrendo à cintigrafia gama em simultâneo com o doseamento do fármaco no sangue de voluntários sãos (Wilding *et al.*, 1995). Estes autores referem-se ao método como "farmacocintigrafia" que permite confirmar a absorção (ou não) do fármaco em determinadas regiões to tubo digestivo. No caso em questão, mini-comprimidos do sistema Geomatrix® (7 mm diâmetro, 60 mg, 3-4 em cada cápsula) contendo o bloqueador do canal do cálcio (diltiazem), a administração concomitante com uma refeição não produz "dose-dumping" mas reduz a taxa de absorção inicial, aumentando a taxa de absorção tardia. O tempo médio de retenção gástrico dos mini-comprimidos encontrado foi de 52 minutos, e a gama encontrada foi de 7 a 250 minutos. Uma comparação directa com um tipo de mini-comprimido mais convencional seria incorrecta pois estes são concebidos para aumentar consideravelmente de volume com a absorção de água. Mesmo assim, estes resultados apoiam as sugestões anteriores que o trânsito intestinal de formas farmacêuticas de dimensões maiores apresenta variabilidade considerável.
Uma revisão particularmente completa da literatura sobre este problema foi editada (Follonier *et al.*, 1992).

Dos argumentos acima expostos depreende-se que embora as FFUSs não sejam de maneira nenhuma impróprias para a aplicação de tecnologia de libertação

controlada, seria possível obter melhor reprodutibilidade de libertação a partir de FFUMLCs. Do ponto de vista tecnológico o revestimento de partículas esferóides pequenas não apresenta nenhuma dificuldade especial, desde que se evitem variações substanciais de forma e tamanho (Ragnarsson *et al.*, 1988; Wesdyk *et al.*, 1990; Husson *et al.*, 1992), e a probabilidade de haver "dose-dumping" é praticamente eliminada. Em termos económicos, a aplicação de tecnologias destinadas a produzir FFUMs está a aumentar, e prevê-se que no ano 2000 representará receitas mundiais de cerca de 8 biliões de USD, ou seja mais de três vêzes o valor respeitante a 1990 (Daumesnil, 1993, de dados da Capsugel, 1991).

Para produzir FFUMLCs o fármaco terá de ser incorporado em partículas apropriadas, ou núcleos. Deixando de lado FFUMLCs do tipo matriz de difusão, temos que considerar a necessidade de aplicar aos Núcleos de Unidade Multipla (NUMs) um revestimento limitante de forma a controlar a taxa de dissolução do fármaco. Estes NUMs devem ter tamanho, forma e porosidade relativamente uniformes de maneira a assegurar uma superfície total reprodutível, e como tal características do revestimento também reprodutíveis. Devem também ter um teor relativamente homogéneo de fármaco, e devem possuir a robustez necessária para aguentar o processamento subsequente. Em certos casos os próprios cristais do fármaco podem ser revestidos directamente, embora seja mais frequente a produção de uma forma intermédia. Se o teor de fármaco pretendido é suficientemente pequeno, então poder-se-á considerar a aplicação do fármaco como uma impregnação superficial ou película sobre um núcleo inerte, tal como núcleos *non-pareil* , e subsequentemente aplicar o revestimento limitante ao núcleo assim composto. Os atributos físicos do sistema serão determinados pelos núcleos primários que serão seleccionados antes da aplicação do fármaco.
Se o teor de fármaco for demasiado elevado, então não se forma uma camada de fármaco fina, uniforme e tenaz e o processo não pode ser aplicado. Podem-se aplicar camadas mais espessas de fármaco por atomização-cristalização ("spray crystallization"), aplicando primeiro um ligante antes de aplicar o fármaco sob a forma de pó (p.ex. El-Mahrouk *et al.*, 1993) ou, aplicando o ligante junto com o fármaco em solução (p.ex. Thombre *et al.*, 1994). Ainda outros autores (Wan *et al.*, 1992) revestiram *non-pareils* com fármaco em solução com vários agentes formadores de película, obtendo assim o desejado perfil de libertação do fármaco sem recorrer a um revestimento limitante discreto. Nas outras tecnologias que

poderão ser aplicadas, tais como as de produção de grânulos esféricos, a intervenção de excipientes é essencial, e estes por sua vez irão condicionar as características do sistema.
Existem várias revisões exaustivas sobre as diversas tecnologias que se podem aplicar (Ghebre-Sellasie, 1989 and 1994).

Em paralelo com a opção tecnológica temos a escolha de excipientes apropriados. Esta escolha é limitada e, não obstante a variabilidade implícita na aplicação de um material de origem biológica, estes são geralmente os mais seguros, particularmente se representam um constituinte normal da alimentação (Kumar *et al.*, 1993). Excipientes sintéticos podem ou não ser inteiramente biocompatíveis, mesmo se já são empregues há vários anos sem efeitos biológicos indesejados. Como exemplo, podemos citar um estudo recente (Jani *et al.*, 1994) sobre o destino de dióxido de titânio ingerido por animais de experiência. Embora não tenha sido revelada qualquer patologia específica, foram encontradas nanopartículas deste adjuvante, químicamente quase inerte, depositadas no fígado e baço dos ratos empregues nos ensaios, após administração oral. Evidentemente, a inércia química e a ausência de efeitos mecânicos locais não asseguram a inércia biológica. Outros autores (Le Ray *et al.*, 1994) observaram que cerca de 2% das nanopartículas (133 ± 25 nm) radiomarcadas administradas a animais de experiência podem ser absorvidas intactas. Esta verificação pode ser importante quando se considera o tamanho mínimo de sistemas de administração de fármacos baseados em polímeros não biodegradáveis.

A celulose, nas suas várias formas, com maior ou menor grau de modificação tem-se revelado um excipiente de grande aplicação e flexibilidade tecnológica, o que justifica a sua imensa popularidade. O consumo mundial de celuloses microcristalinas e pulverizadas por parte da industria farmacêutica situa-se entre 10.000 a 30.000 toneladas por ano. Parte desta popularidade nasce da sua óptima biocompatibilidade. Como se trata de um componente normal da dieta, não se pode considerar, pelo menos no seu estado nativo, uma substância estranha ao tubo digestivo. Existem algumas áreas capazes de causar problemas na formulação, tais como a adsorpção de fármacos (Nyqvist *et al.*, 1978; Rivera *et al.*, 1994) ou a variação importante de características entre produtos nominalmente idênticos mas oriundos de fabricantes diferentes, ou até entre lotes diferentes do mesmo

fabricante. Recentemente tem havido um certo interesse neste assunto por parte de vários autores, não só do ponto de vista descritivo mas também em relação aos desempenhos técnológicos diferentes, incluindo a estabilidade do produto acabado, (Doelker *et al.*, 1987; Newton *et al.*, 1992; Landín *et al.*, 1993a, 1993b, 1993c, 1993d; Podczeck *et al.*, 1993; Wambolt *et al.*, 1993; Thomas *et al.*, 1993; Rowe *et al.*, 1994). Alguns destes autores tentaram relacionar esta variabilidade de desempenho com os diferentes graus de cristalinidade da celulose. A celulose é uma substância complexa e esperar que um parâmetro laboratorial único englobe todas as permutações induzidas pelas diferentes origens e diferenças de processamento é um tanto optimista.

A satisfação das exigências estipuladas numa Farmacopeia evidentemente não chega para assegurar a reprodutibilidade do desempenho de uma matéria-prima como a celulose. Quando se muda de fornecedor para, por exemplo, reduzir custos, deve-se aceitar ou uma alteração nas características do produto acabado (geralmente inaceitável), ou os custos de reformulação do produto.

Os custos implícitos no superar destes problemas, com estudos cuidadosos de compatibilidade e selecção e validação rigorosas dos fornecedores, é parte do preço que pagamos pela flexibilidade relativa de aplicação da celulose e a segurança inerente ao uso de um componente da dieta processado como excipiente.

Entre as tecnologias que se podem empregar para obter Núcleos de Unidade Múltipla (NUMs) com a intervenção de excipientes, encontra-se a tradicional granulação, por mistura dos pós com um líquido de granulação, extrusão, secagem e tamização. Geralmente este processo não produz NUMs ideais, visto que a forma, tamanho e, frequentemente, a porosidade são irregulares. Granulação em leito fluido é outra possibilidade, recentemente associada a um dispositivo rotativo centrífugo (Vecchio *et al.*, 1994).
A malaxagem dos pós com um líquido seguida de extrusão e esferonização é um método capaz de produzir NUMs com as características desejadas, tipicamente a partir de celulose microcristalina. MUCs com teores de teofilina até 80% foram produzidos satisfatoriamente utilizando celulose microcristalina e lactose como excipientes, (Yuen *et al.*, 1993) e posteriormente revestidos. Neste exemplo os

NUMs não revestidos levaram 4 horas a libertar a totalidade do fármaco, o que pode ser aceitável na prática, mas revela uma interferência considerável da estrutura de transporte sobre o perfil de libertação, neste caso devido à baixa porosidade do sistema. NUMs sem fármaco foram produzidos durante ensaios de optimização (Bataille *et al.*, 1993), e os dados apresentados pelos autores incluem porosidades totais inferiores a 15,5% v/v (diâmetro nominal médio <0,75 μm) para NUMs frágeis e rugosos. Recentemente a celulose pulverizada foi favoravelmente comparada com a variedade microcristalina na produção de NUMs por extrusão-esferonização, (Lindner *et al.*, 1992). Os núcleos assim produzidos tinham características mecânicas adequadas e maior porosidade, aumentando desta forma a taxa de dissolução de base, aquela que é condicionada pela estrutura em sí, o que confere ao sistema maior flexibilidade de aplicação.

Os métodos de produção de NUMs brevemente referidos acima, com a possível excepção de cristais de fármaco directamente revestidos e *non-pareils* revestidos de fármaco, produzem NUMs que necessitam de ser tamizados (e classificados, não só para retirar aglomerados) antes de aplicar o revestimento controlador da libertação. Produzir-se-á uma certa quantidade de desperdício contendo fármaco. Este desperdício não deve ser incorporado nos lotes subsequentes, pelo menos não indefenidamente, senão a caracterização de cada lote deixa de ser exacta e válida. Um trabalho sobre a optimização de parâmetros de produção de grânulos esferóides por extrusão-esferonização (Haznos *et al.*, 1992), produziu um rendimento máximo numa fracção dimensional de 72,18% (1,00-1,25 mm) embora na maior parte dos 32 ensaios apresentados o rendimento de fracção única raras vezes ultrapassava os 50%. Outros autores (Ku *et al.*, 1993) citam rendimentos de 90,9% numa fracção central demasiado larga (#20 a #14, ou seja 0,85-1,4 mm). Estes exemplos ilustram que se podem esperar desperdícios substanciais.

Capítulo II

O OBJECTIVO

Uma maneira de evitar os desperdícios inerentes às tecnologias de preparação de NUMs brevemente descritas no capítulo anterior, e ao mesmo tempo melhorar a segurança de manuseamento de fármacos tóxicos ou muito activos, é o uso de NUMs pré-formados.
Estes NUMs pré-formados são fabricados a partir de substâncias inertes e classificados. Posteriormente a fracção que interessa é carregada com o fármaco. O processo de carga poderia fazer parte do processo de fabrico do fármaco, assim evitando a necessidade de secar, triturar e classificar o fármaco, habitualmente sob a forma cristalina, e depois ter que o humedecer e secar novamente durante o processo de fabrico da forma intermédia.

Vários sistemas de portador pré-formado foram já sugeridos na literatura recente, com base em celulose (Shikoraze, 1988), agarose (Häglund *et al.*, 1994) policarbofil (Hosny *et al.*, 1994), fibrina (Ho *et al.*, 1994) ou polímeros formadores de película não especificados (Smith *et al.*, 1990). Uma abordagem recente (Wolf *et al* ., 1991; Wolf, 1992) refere o uso de celuloses substituídas de forma a permitir a ligação química do fármaco com os grupos activos do polímero. Evidentemente, o sistema só poderá ser empregue com fármacos que possuam uma reactividade química apropriada.

No presente trabalho o autor irá discutir certos aspectos do desenvolvimento e aplicação de um sistema baseado em partículas esferóides pré-formadas a partir de celulose fibrosa de qualidade farmacêutica preparadas sem a intervenção de qualquer ligante. O sistema é objecto de uma patente (Ek *et al.*, 1991) e depende da capacidade das fibras de celulose de se interligarem mecanicamente na presença de água e reterem o seu arranjo espacial depois de secas. A patente original baseava-se numa variedade de celulose microcristalina, Dynacel, fabricada pela firma Cellupharm e distinta da Avicel PH 101. Com a cessação da actividade desta firma a patente foi alargada para incluir outras variedades de celulose e processos alternativos de fabrico (Björk *et al.*, 1993).

O processo de fabrico foi já sumariamente descrito (Davidson *et al.*, 1993), e será abordado adiante em mais pormenor. Outros métodos foram também aplicados com sucesso por outros investigadores, tal como o uso de um misturador de "high-shear" especialmente concebido com superfícies internas em Teflon® para assegurar o mínimo de aderências, segundo o que já tinha sido descrito para vários excipientes (Holm *et al.*, 1993). O produto assim obtido é muito semelhante ao material que será a base desta discussão.

As características essenciais destas matrizes porosas de celulose ("Porous Cellulose Matrices", tal como foram formalmente definidas e doravante referidas como PCMs), são a sua elevada porosidade e a sua resistência mecânica, que é considerável, tendo em conta a sua estrutura aberta. Estas PCMs têm várias aplicações, quer como portadores de fármacos com a possível intervenção de um efeito de matriz hidrófila para moderar a libertação de certos fármacos (Gren *et al.*, 1994), no seu estado vazio como adjuvante de compressão para grânulos revestidos com películas frágeis (Björk *et al,*.1991a), ou ainda como sistemas de libertação controlada por incorporação de substâncias hidrófobas junto com o fármaco (Björk *et al.*, 1991b). O presente trabalho irá abordar principalmente a aplicação de PCMs como NUMs, isto é carregados com fármacos após classificação e posteriormente revestidos.

Capítulo III

MATÉRIAS-PRIMAS E MÉTODO DE FABRICO

Matérias-Primas

Materiais e fornecedores

As celuloses pulverizadas empregues neste trabalho foram produzidas pela firma Svenska Träm jöllsfabrikerna (ST) com a designação genérica de CEPO (Cellulose Powder) e com os códigos S-20 para o lote original, utilizado para a maior parte dos ensaios; S-32 para um segundo lote com características equivalentes ao primeiro; e S-10 para um lote com comprimento médio de fibra maior, preparado a partir de um lote semelhante ao S-20 (possívelmente o mesmo) mas com remoção das fracções mais finas por tamisação. Como referências empregaram-se a celulose microcristalina (Avicel PH-101, FMC Corp., DE, U.S.A.) e três variedades de celulose pulverizada, a Solka-Floc BW-20 (Edward Mendell Co. Inc., NY, U.S.A.), a Sanacel 90 e a Sanacel 300 (Cellulose Fülstoff Fabrik, Mönchengladbach, Alemanha).

Critérios de selecção

A selecção das celuloses para este trabalho obedeceu a três critérios fundamentais. Em primeiro lugar as celuloses CEPO S-20 e S-32 destinavam-se a substituir a Dynacel que foi empregue para a elaboração da patente original (Ek *et al.*,1991). Não se trata de uma equivalência directa de matéria-prima mas sim de um material que se considerou capaz de produzir um produto final equivalente.

Em segundo lugar era necessário estabelecer um termo de comparação com um excipiente comum na indústria farmacêutica. Para esse efeito selecionou-se a celulose microcristalina, embora sabendo de antemão que não se iria obter um produto final satisfatório. Interessava salientar as propriedades das celuloses fibrosas tal como tinham sido apresentadas na patente original portanto a escolha para este fim de um material não-fibroso por excelência, mas químicamente idêntico fazia sentido.

Em terceiro lugar interessava experimentar celuloses mais fibrosas como a CEPO S-10, e outras celuloses fibrosas, mas correntes no mercado, particularmente na eventualidade de não se conseguir um fornecimento certo das celuloses CEPO da ST. É neste último contexto que surgem a Solka-Floc e as Sanacel 90 e 300. A Solka-Floc tem a vantagem de ser uma celulose fibrosa constituída por fragmentos de fibras muito curtos e, como tal, representa uma situação oposta à situação representada pela CEPO S-10 em relação às celuloses tidas como normais, a CEPO S-20 e S-32. A celulose Sanacel 90 assemelha-se à CEPO S-20 e foi empregue para o fabrico de PCMs por um processo diferente, portanto interessava estabelecer uma comparação. Finalmente a Sanacel 300 tinha interesse por ser muito semelhante à CEPO S-10.

Descrição sumária da celulose e os métodos de obtenção

A celulose é um polímero natural constituído por cadeias de unidades de β-D-glucopiranose unidas por ligações glicosídicas (1-4). Abunda no reino vegetal e também é produzida por certos microrganismos. Ek, na sua tese de Doutoramento (Ek, 1995) chama à celulose "o produto químico orgânico mais abundante e com mais aplicações no mundo". A indústria farmacêutica consome anualmente 10.000 a 30.000 toneladas, e se tivermos em conta as outras aplicações da celulose e seus derivados, tais como madeira, papel e placas prensadas, obteríamos uma tonelagem anual francamente impressionante. Algumas fontes colocam o consumo mundial anual de madeira, excluíndo o seu consumo como combustível, na casa dos mil milhões de toneladas. A celulose representa em média um terço da massa de toda a matéria vegetal, (Gordon, 1976) e retém uma proporção substancial do carbono disponível na crosta terrestre.

As duas principais fontes de celulose para fins industriais são a fibra de algodão, que é celulose praticamente pura, e a madeira. A madeira contém cerca de 40-50% de celulose, 20-30% de lenhina, e 20-30% de hemiceluloses.
Para se extrair a celulose, a madeira triturada é submetida a um tratamento alcalino em solução (geralmente soda cáustica e sulfureto de sódio) a temperaturas e pressões elevadas. Este método, a base do chamado *processo kraft*, elimina a maior parte das hemiceluloses e da lenhina. A suspensão de fibras de celulose

resultante é lavada e seca de forma a obterem-se as *placas kraft* que podem ser processadas posteriormente. As condições desta solubilização alcalina não são suficientemente enérgicas para promover a transformação de celulose do tipo I para celulose do tipo II, a chamada *mercerização*. Existem outras maneiras de produzir pasta de celulose, tais como o processo de sulfito ($SO_2 + H_2O$), que embora sendo um processo ácido atinge o mesmo objectivo, ou seja, a solubilização das partes não celulósicas da madeira.

O passo seguinte ao isolamento da celulose é o seu branqueamento, que pode ser efectuado empregando hipocloritos, ou, como se tem vindo a introduzir em unidades com maior sensibilidade para os problemas do ambiente, com base em ozono.

O grau, e implicitamente o custo, do processamento determina a qualidade do produto final, em relação inversa ao rendimento em termos de aproveitamento da matéria-prima original. Como tal, a pasta de papel para jornal representa cerca de 90% da árvore original, contendo portanto quantidades importantes de lenhina e hemiceluloses, e o resultado tem propriedades mecânicas inferiores e a tendência a amarelecer com o tempo. Em contrapartida a *pasta solúvel* de celulose preparada a partir de pasta kraft ou outra pasta de qualidade representa cerca de 40% da madeira original, e é uma suspensão de fibras de celulose quase pura. Em geral a fonte botânica das diferentes pastas de celulose (particularmente as que se destinam a fins especializados) é um segredo industrial, embora se possa especular com base nas espécies dominantes em cada país e nas tonelagens produzidas.

As celuloses pulverizadas que encontram aplicação na indústria farmacêutica são geralmente obtidas a partir de placas kraft de elevada pureza, que são despolimerizadas mecânicamente, isto é trituradas, e subsequentemente tamizadas de acordo com a aplicação a que se destinam. Podem também incluir pasta solúvel na sua preparação. Essencialmente foi este o caminho percorrido para a obtenção das celuloses CEPO S-20, S-32 e S-10. Regra geral as placas kraft são preparadas a partir de madeiras de fibra longa, tais como o abeto ou outras coníferas, mas não a faia ou o eucalipto. Recentemente a imprensa noticiou a produção de placas kraft a partir de madeira de eucalipto pela Portucel, o que representa um avanço interessante no aproveitamento dos nossos recursos florestais.

A celulose microcristalina é preparada a partir de pasta solúvel que é despolimerizada por hidrólise ácida. Tipicamente parte-se de uma pasta solúvel

desfibrada, com um teor de sólidos de cerca de 5%, e ácido clorídrico a 0,2%. A mistura é mantida a 60° C durante cerca de 16 horas, a suspensão resultante é lavada, evaporada para aumentar o teor de sólidos até cerca de 15-20%, e finalmente seca por *spray-drying*. Este processo é típico para celuloses microcristalinas do tipo da Avicel PH-101 e a celulose Dynacel produzida pela extinta Cellupharm.

Existem várias formas polimórficas da celulose, detectáveis por difractometria de raios-X (Sugiyama *et al.*, 1990). A celulose I é a forma que ocorre naturalmente, a celulose II é obtida por mercerização da celulose I, ou pela precipitação de celulose regenerada. A celulose III pode ser obtida pelo tratamento da celulose I com aminas orgânicas ou amónia, e a celulose IV é o resultado do aquecimento da celulose I. As celuloses de aplicação farmacêutica são todas obtidas de celuloses vegetais sem tratamentos particularmente agressivos e como tal são todas do tipo Iβ, esta sendo a forma mais comum nas plantas superiores.

As celuloses no seu estado natural têm um grau de polimerização (*Degree Of Polymerization*, DOP) de cerca de 10.000 a 20.000, e após serem transformadas em pasta o DOP desce para cerca de 1.000 a 3.000. Este parâmetro é uma aproximação do número médio de resíduos de β-D-glucopiranose presentes em cada molécula de celulose. A determinação é feita por um método viscosimétrico, semelhante em princípio ao método da British Pharmacopœa 1988 para a determinação do peso molecular médio do dextrano. A base da técnica é a determinação da viscosidade de uma solução de celulose em etilenodiaminocobre e a partir daí calcular a viscosidade limitante que será uma função do número médio de resíduos.

O processamento subsequente da pasta de celulose tende a baixar o DOP ainda mais, e como se pode ver na tabela 1 o valor de DOP para a celulose microcristalina Avicel PH-101 é de 331, para a celulose pulverizada Solka-Floc é de 1340, e para as celuloses CEPO o valor vai de 2500 a 3400. As celuloses Sanacel, que se assemelham às celuloses CEPO apresentam valores de DOP mais baixos do que estas. Paradoxalmente a Sanacel 300 que possui o comprimento médio de fibra maior é a que exibe o valor mais baixo de DOP. O DOP não tem que acompanhar o comprimento de fibra, mas no caso de materiais de origem idêntica

como as celuloses CEPO S-10 e S-20 é o que de facto se observa. É bem possível que as duas tenham vindo do mesmo lote inicial. A comparação para as celuloses Sanacel 90 e 300 não é tão válida pois não temos qualquer indício que sejam oriundas da mesma fonte, e atendendo à morfologia do material (figura 2) e ao aspecto do material após processamento (figura 11), não deixa de ser razoável sugerir que talvez estas celuloses tenham sido preparadas a partir de pastas diferentes ou por métodos diferentes.

O valor de partida do DOP depende da fonte botânica do material, e como o processamento vai alterar este valor, é evidente que para assegurar um produto final com características reprodutíveis no que respeita ao DOP, é importante partir do mesmo material original e seguir o mesmo percurso. Esta consideração é pertinente na medida em que o comportamento tecnológico das diversas celuloses de aplicação farmacêutica existentes no mercado varia substancialmente como foi já abordado na *Introdução*, mesmo se essas celuloses satisfazem a mesma monografia compendial. Evidentemente que o desempenho tecnológico não depende só de um parâmetro, mas é interessante observar que as exigências compendiais para excipientes mostram uma tendência a alargarem-se para além dos critérios de identidade e pureza.

As cadeias de celulose adquirem a sua rigidez à custa de ligações de hidrogénio entre resíduos adjacentes na mesma cadeia, entre o átomo de oxigénio do anel e o O(3)H, e entre o O(6) e o O(2)H. Entre cadeias adjacentes estabelecem-se ligações de hidrogénio entre O(3) de uma cadeia e o O(6)H da outra, formando camadas, figura 2h, (Ek, 1995). Várias cadeias assim ligadas formam um feixe, a microfibrila, com uma espessura de cerca de 150-200 Å, contendo áreas de maior ou menor cristalinidade, dependendo esta do grau de arranjo ordenado das cadeias. Alguns autores, (Khan *et al.*, 1988) afirmam que a parte cristalina da fibrila é o núcleo do feixe e a baínha exterior seria a parte amorfa. Outros, (Salmén, 1993), descrevem a distribuição das partes amorfas como sendo de uma forma mais ou menos regular ao longo da fibrila, o modelo de franja micelar, sendo esta visão clássica mais de acordo com as propriedades mecânicas da celulose (Hermans, 1949). Existe também o modelo de cadeia dobrada, onde as moléculas de celulose reflectiriam sobre sí próprias várias vezes dentro da zona cristalina, e as zonas de contacto detas seriam as partes amorfas (Kumar *et al.*, 1993). É geralmente aceite que as

partes cristalinas não se encontram hidratadas. Esta ausência de moléculas de água permite que a estrutura molecular fique bloqueada e praticamente impermeável à água. O afastamento de rede molecular detectável por difractometria de raios-X não é alterado quando a celulose dilata na presença de água. Estas porções cristalinas podem, no entanto, ser penetradas e dilatadas por soluções concentradas de ácidos fortes, bases ou certos sais, quer de uma forma limitada ou de uma forma ilimitada, levando à dissolução, (Sjöström, 1981). Esta relativa impermeabilidade das partes cristalinas é uma das explicações para a insolubilidade relativa das celuloses nativas (tipo I). As celuloses regeneradas, como por exemplo o celofane, não possuem praticamente nenhuma cristalinidade. Na presença de água formam uma espécie de gele devido à facilidade de absorção de água e hidratação total.

Convém referir nesta altura que o termo "celulose microcristalina" não corresponde à realidade em termos de índice de cristalinidade. Esta celulose não é mais cristalina do que as celuloses pulverizadas como se pode observar na tabela 1 comparando os índices de cristalinidade obtidos a partir de espectros de ressonância magnética nuclear de carbono-13. Os valores citados na tabela 1 foram obtidos comparando as alturas dos picos referentes à celulose cristalina e à celulose amorfa; a situação mais comum é comparar as áreas sob os picos que produz índices numericamente diferentes mas sem alterar a validade da comparação. A vantagem de usar as alturas dos picos reside numa mais fácil eliminação da possível influência de resíduos de hemiceluloses que produziriam um pico na região de 80 ppm (Lennholm, 1994).
O termo "celulose microcristalina" foi cunhado por Battista (1962 e 1964) numa altura em que se faziam estimativas de cristalinidade baseadas nas solubilidades ácidas relativas das duas formas, e quando se acreditava que condições de hidrólise relativamente suaves levavam à cristalização das partes amorfas (Battista, 1950). Esta noção de que a cristalinidade da celulose microcristalina é superior à das celuloses pulverizadas pode também ser encontrada na literatura mais recente (Podczeck *et al.*, 1993; Thomas *et al.*, 1993). Outros autores, (Rowe *et al.*, 1994) descrevem variações de índice de cristalinidade entre lotes da mesma celulose que excedem as variações entre celuloses semelhantes de diferentes fabricantes, sendo as magnitudes das diferenças semelhantes aos valores apresentados na tabela 1. Os mesmos autores salientam o facto de comparações de índice de cristalinidade (e

de outros parâmetros) poderem ser difíceis devido às diferenças entre os métodos aplicados. Uma comparação entre difractometria de raios-X e ressonância magnética nuclear foi efectuada para várias amostras de celulose (Teeäär *et al.*, 1987). As conclusões deste trabalho indicam que é possível obter uma boa correlação entre os dois métodos, e que o índice de cristalinidade do algodão é substancialmente maior que o da celulose microcristalina. Parece-nos que talvez não seja aconselhável fazer afirmações demasiado dogmáticas no que respeita à cristalinidade da celulose, pelo menos no presente estado de conhecimento.

As microfibrilas de celulose são os elementos primários da fibra de celulose, que é uma estrutura tubular relativamente longa, constituída por várias camadas distintas nas quais as microfibrilas assumem uma orientação mais ou menos definida. As ubíquas orientações em hélice estão representadas, quer levógiras quer dextrógiras, mas curiosamente sempre na mesma direcção na mesma árvore (Gordon, 1976). Uma representação esquemática encontra-se na figura 2i. A fibra de celulose era originalmente uma célula cuja função era conduzir água e nutrientes ao longo do tecido vegetal, e no fim da sua vida útil assumiu um papel passivo como suporte estrutural da planta. O papel biológico das fibras de algodão é muito diferente mas a estrutura é semelhante. As fibras comunicam umas com as outras através de aberturas laterais e são unidas pelas lamelas intersticiais, de 0,1 a 1,0 mm de espessura, compostas principalmente de lenhina. Estas lamelas intersticiais servem como um mecanismo de interrupção de brechas permitindo que as fibras se separem quando submetidas a esforços maiores e assim possibilitando que as suas hélices de microfibrilas destorçam em tração ou alarguem em compressão. Este mecanismo é uma das explicações para o facto de o trabalho de fractura da madeira seja tão elevado, cerca de 10^4 $J.m^{-2}$, semelhante à do aço dúctil (Gordon, 1976). No presente contexto este mecanismo poderá sugerir que as operações de trituração e outros tratamentos mecânicos antes da solubilização da lenhina não só são altamente custosos em termos energéticos mas capazes de induzir alterações de propriedades mecânicas nas porções aparentemente intactas do material.

Características das celuloses empregues

1)- Pureza

A Solka-Floc BW-20, e as celuloses Sanacel são celuloses pulverizadas comerciais que satisfazem as monografias *Powdered Cellulose* na USP XXII/NF XVII, na Farmacopeia Europeia e na Farmacopeia Portuguesa V.

As celuloses fibrosas da ST no estado em que foram empregues neste estudo não satisfazem a monografia da Farmacopeia Portuguesa V devido a um teor ligeiramente alto de matérias éter-solúveis. Note-se que estas celuloses não foram originalmente desenvolvidas para aplicação farmacêutica. Evidentemente para desenvolvimento posterior este problema poderá ser fácilmente superado. A USP XXII/NF XVII não tem esta exigência na respectiva monografia e como tal estas celuloses podem-se considerar satisfatórias, daí serem definidas como celuloses de qualidade farmacêutica.

2)- Dimensões de partículas

A caracterização de tamanho e forma de partícula para sólidos fibrosos altamente heterógenos é difícil e, embora o equipamento de análise de imagem disponível no laboratório tivesse a precisão necessária, seria necessário processar individualmente várias centenas de partículas para obter um resultado válido. Os investigadores no Skogsindustrins Tekniska Forskningsinstitut (Instituto Sueco de Investigação de Pastas Celulósicas e Papel, Estocolmo), doravante referido como STFI, tinham precisamente desenvolvido um método para este tipo de materiais, na sua essência um sistema de análise de imagem altamente automatizado, que posteriormente descreveram (Karlsson *et al.*, 1994). Na altura prontificaram-se a realizar os ensaios, e como tal este aspecto da caracterização das matérias-primas foi efectuada por aquele Instituto, como serviço exterior contratado. Para Avicel PH--101 as dimensões encontradas incluem aglomerados de partículas, igualmente visíveis na figura 2g. A diferenciação entre partículas individuais e os aglomerados não é fácil, e foi já abordada com algum pormenor na literatura (Ek *et al.*, 1994b). No apêndice 1 aborda-se a questão das limitações deste método e incluem-se alguns gráficos de distribuição de dimensões de partícula.

3)- Volume de sedimentação

O volume de sedimentação foi determinado de acordo com o que consta da patente original (Ek *et al.*, 1991) e conforme a descrição no apêndice 1.

4)- Densidade

A densidade das celuloses foi determinada num picnómetro de hélio automático Micromeritics AccuPyc 1330 (Micromeritics, GA, E. U. A.). A pressão de hélio máxima aplicada foi de 19,5 psig (≈ 1,35 Bar), o estado de equilíbrio considerou-se como tendo sido atingido com uma variação de pressão inferior a 0,0050 psig/min. Os resultados são a média de 5 determinações seguidas sobre a mesma amostra.

5)- Morfologia

As figuras 2a a 2g são fotomicrografias à luz transmitida e à mesma ampliação de suspensões dos vários tipos de celulose a 1% m/v em água desionizada observadas sob lamela no microscópio óptico (Leica Aristomet, Leica GmbH, Alemanha). Podem-se observar as diferenças entre os vários tipos que estão de acordo com os dados numéricos apresentados na tabela 1. Deve-se salientar a semelhança entre a CEPO S-10 e a Sanacel 300. A semelhança entre a Sanacel 90 e a CEPO S-20 é visível na matéria-prima mas a superfície do material esferonizado apresenta diferenças mais marcadas (figura 11). As partículas de Avicel visíveis na figura são de facto agregados de partículas. As CEPO S-20 e S-32 são praticamente idênticas, como seria de esperar.

6)- Grau de polimerização

O significado desta determinação foi abordado acima, e neste aspecto antecipámo--nos aos compêndios farmacêuticos introduzindo esta determinação nas nossas especificações das celuloses para a preparação de matrizes porosas. Em termos da aplicação proposta supôs-se que o DOP poderia vir a condicionar o comportamento das celuloses após formação das PCMs, mesmo se não condicionasse o seu mecanismo de formação.

A técnica aplicada neste trabalho foi publicada pela Scandinavian Pulp, Paper and Board Testing Committee, sendo SCAN-CM15:88 a versão actualizada em 1988. A opção por este método deveu-se à ausência, na altura, de uma técnica compendial específica para um produto de aplicação farmacêutica. Estas análises foram levadas a cabo pelo STFI, como um serviço externo contratado. Como posteriormente foi proposta a inclusão da determinação do DOP nas monografias de celulose microcristalina e celulose pulverizada na Eur. Pharm. e na USP/NF, talvez tenha interesse comparar o método compendial proposto com o método SCAN-CM15:88. Uma cópia integral do mesmo encontra-se no apêndice 1.

Água

A água utilizada para a produção de PCMs foi a água de abastecimento comum, que em Estocolmo é de boa qualidade e é geralmente usada para este tipo de aplicação em desenvolvimento técnico. O baixo teor de iões da água de consumo poderá porventura ter alguma influência no produto final mas decidiu-se que seria melhor manter as condições idênticas numa fase inicial do estudo.
Encontra-se no apêndice 1 uma tabela de resultados analíticos extraídos de um boletim de análise da água de abastecimento dos destiladores, que se podem considerar representativos.
No laboratório de desenvolvimento galénico onde se levou a cabo o trabalho experimental não é permitido fabricar qualquer amostra para administração humana ou animal fora de uma zona de acesso controlado. Esta zona tem abastecimento de água destilada estéril, portanto não existe nenhum risco higiénico inerente a este uso de água de consumo corrente para as fases iniciais de um desenvolvimento galénico.



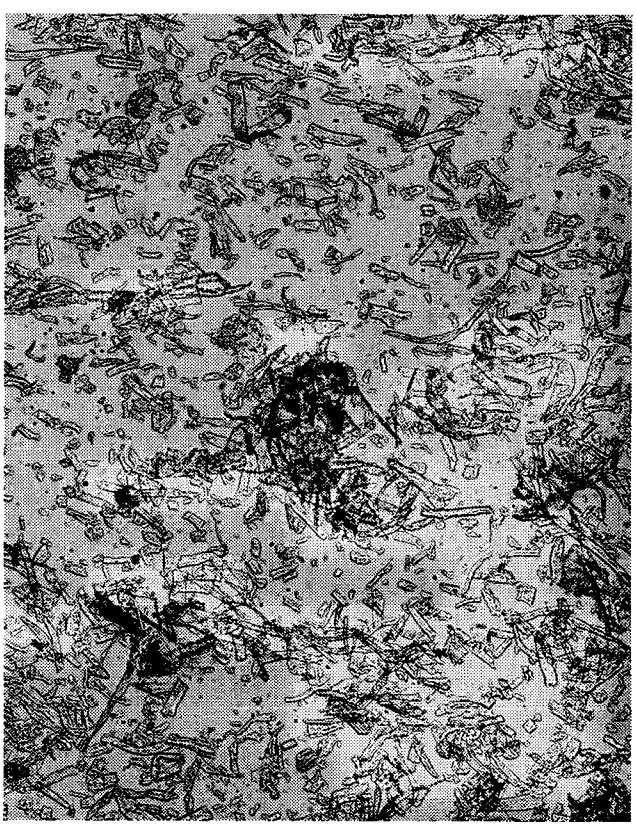
(a) CEPO S-20



(b) CEPO S-32



(c) SANACEL 90



(d) SOLKA-FLOC BW-20

Figura 2 – Diversos tipos de celulose, suspensões a 1% em água destilada, ampliação 62,5 x.

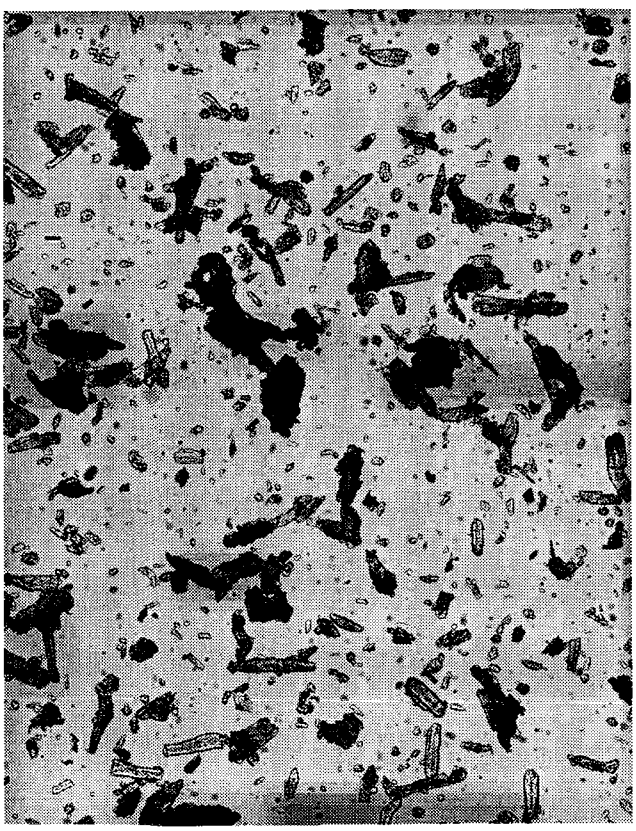
Figure 2 – Various types of cellulose, 1% suspensions in distilled water, 62,5 x magnification.



(e) CEPO S-10



(f) SANACEL 300



(g) AVICEL PH-101

Figura 2 – Continuação.

Figure 2 – Continued.

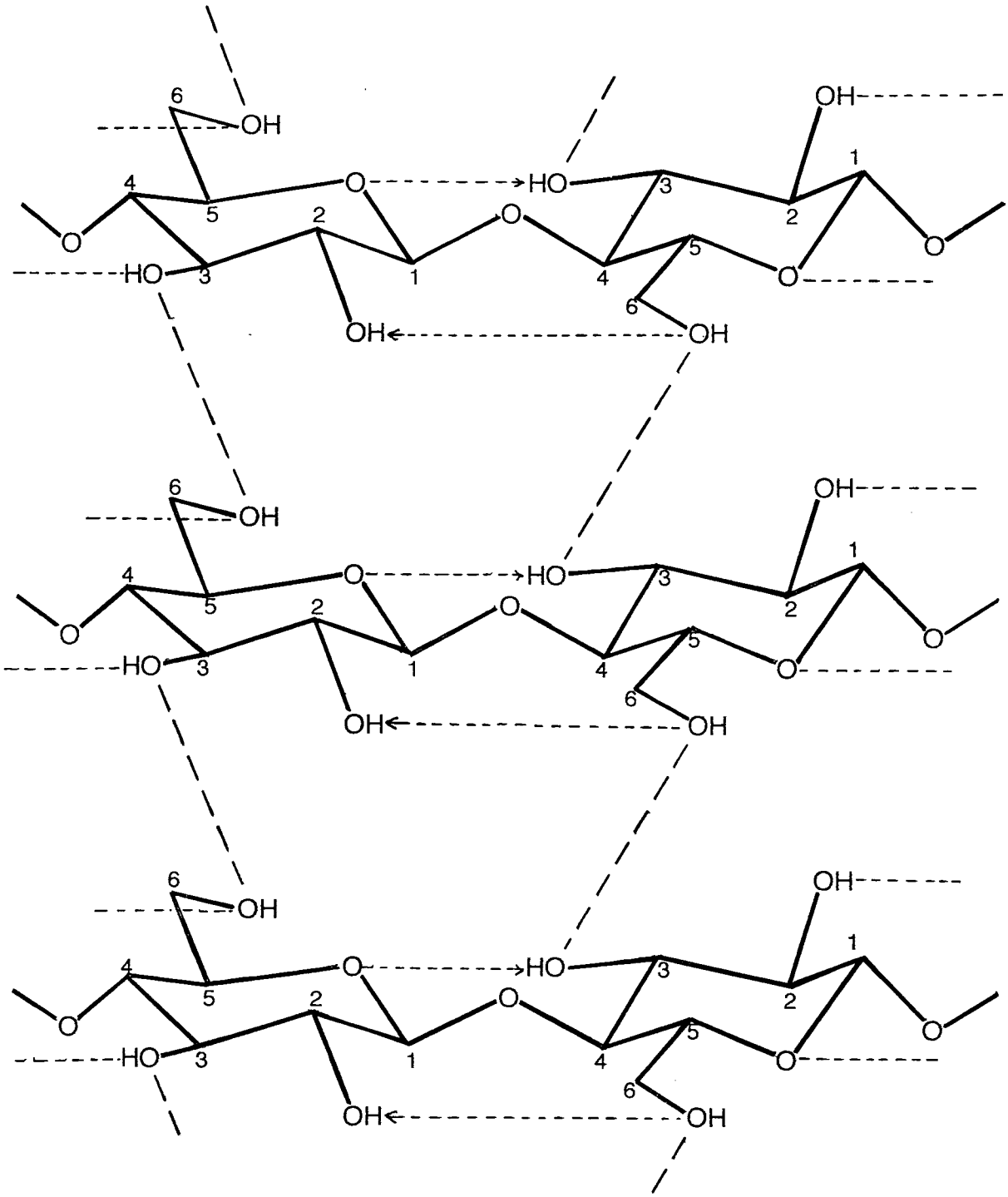


Figura 2h -
Representação esquemática das ligações de hidrogénio que conferem rigidez à molécula de celulose e ligam as moléculas formando uma estrutura ordenada plana (de acordo com Ek (1995) e Kumar *et al.* , (1993)).
- - - - - = ligações intramoleculares; — — - = ligações intermoleculares.

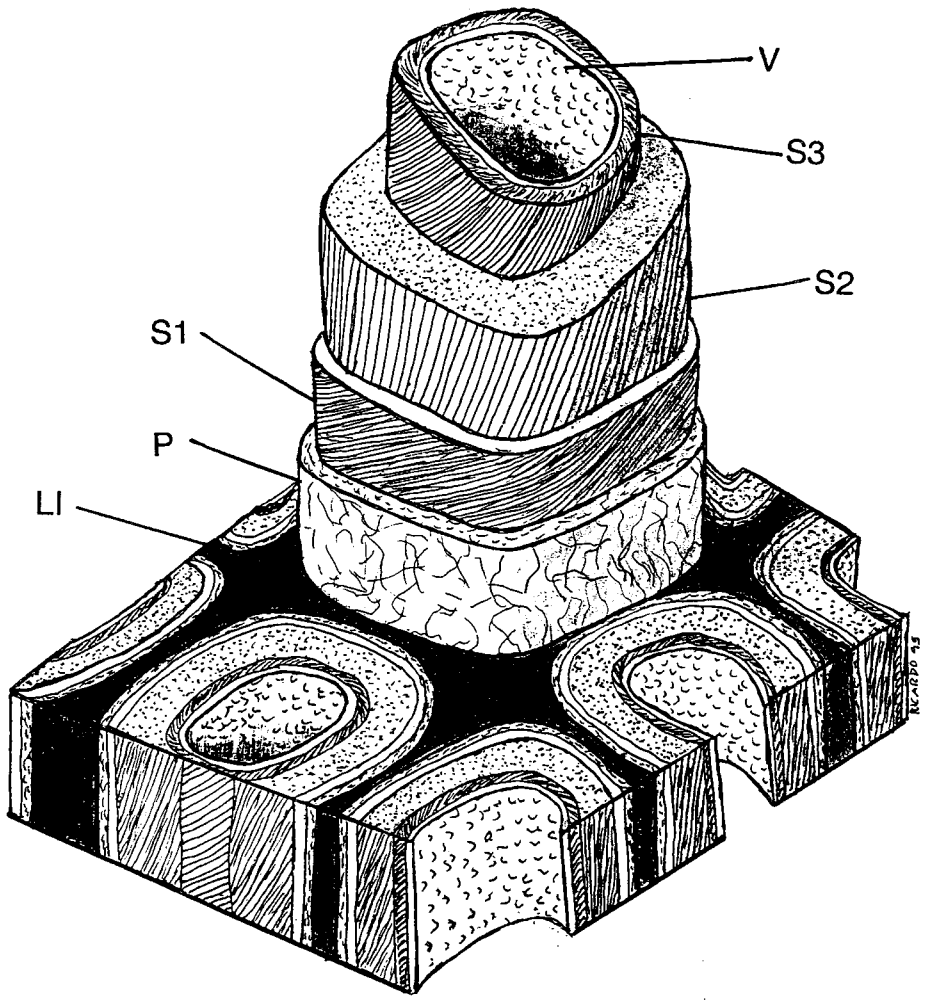


Figura 2i -
Representação esquemática de uma fibra de celulose inserida numa estrutura lenhosa. **LI** = lamela intersticial, **P** = parede primária, **S 1**, **S 2**, e **S 3** = camadas externa, média e interna da parede secundária, **V** = camada verrugosa. Baseada em Sjöström (1981) e Gordon (1976).

TABELA 1 - Resumo das características das matérias-primas.

MATERIAL	COMPRIMENTO DE FIBRA (mm *)	LARGURA DE FIBRA (μm *)	D. O. P. (¤)	VOLUME DE SEDIMENTAÇÃO (◊)	DENSIDADE (PICNOMETRIA He)	CRISTALINIDADE (RMN)
CEPO S-20	0,29	38	2517	140	1,5347 ± 0,00133	0,60 / 0,62 / 0,65†
CEPO S-32	0,29	37,9	2614	130	1,5369 ± 0,00141	0,65 §
CEPO S-10	0,48	37,7	3380	255	1,5506 ± 0,00398	0,55 / 0,58 / 0,64†
SOLKA-FLOC BW20	0,26 ‡	22,9 ‡	1345	87	1,5345 ± 0,00110	0,64 / 0,65 / 0,68†
AVICEL PH-101	0,39 ‡	28,8 ‡	331	43	1,5456 ± 0,00090	0,68 / 0,69 / 0,74†
SANACEL 90	0,245	39,4	3329	90	1,5297 ± 0,00045	0,68 §
SANACEL 300	0,36	37,6	2346	240	1,5409 ± 0,00059	0,71 §

* - De acordo com SCAN-C18, STFI Fibremaster, média aritmética da dimensão, média de 2 ensaios.
¤ - De acordo com SCAN-CM15:88, média de 2 ensaios.
† - Segundo Ek *et al.* , (1994). Índice de cristalinidade: Celulose seca / em 50% humidade rel.ª / saturada com água.
§ - Indices de cristalinidade determinadas posteriormente pelo STFI a 50% humidade relativa.
‡ - Resultados obtidos no limite de fiabilidade da técnica, ver apêndice 1, para Solka-Floc n=1.
◊ - Volume de sedimentação de acordo com Ek *et al.* , 1991 (Patente WO91/18590).

Processo de Fabrico

Mistura

O primeiro passo no processo de fabrico é a mistura da celulose (geralmente 80g) com uma quantidade determinada de água num misturador planetário (Kenwood Major, Thorn Domestic Appliances Ltd. R.U.) na velocidade "1" com um agitador em "K". A proporção de água é ajustada de maneira a obter uma massa de consistência apropriada, e posteriormente utilizada em todos os lotes semelhantes.
Devido à natureza das celuloses CEPO S-20 e S-32, é possível obter-se uma massa consistente, que não se cola às mãos mas exsuda quantidades apreciáveis de água se for comprimida, tal como acontece no crivo do granulador. Daí que um dos critérios da quantidade de água a empregar seja a ausência de exsudações apreciáveis quando se comprime a massa na mão, e consequentemente no granulador. Caso haja exsudação a massa irá perder uma quantidade de água significativa, mas impossível de prever com rigor. Esta variação do teor de água representa uma variação inaceitável de uma propriedade determinante do intermédio de fabrico. Fez-se uma tentativa de relacionar o teor de água com a consistência da massa empregando o penetrómetro de cone para pomadas e pastas (ASTM, em USP XVIII, página 483) em amostras de dois tipos de celulose, a S-20 e a S-10. Para obter massas de consistência idêntica a partir dos dois tipos de celulose, foi necessário adicionar à celulose S-10 duas vezes a quantidade de água adicionada à celulose S-20. Este teor de água demonstrou ser excessivo e o resultado desencorajador. É possível que se possa aplicar a determinação de consistência para acertar o teor de água entre dois materiais muito semelhantes, mas como critério universal não serve. O teor de água continuou a ser estabelecido subjectivamente por tentativas e depois reproduzido com rigor.

Granulação

A granulação foi efectuada à mão para os lotes preliminares, através de um crivo de 1,6 mm; subsequentemente empregou-se um granulador oscilante (Erweka AR 400, Erweka apparatebau GmbH, Alemanha) a cerca de 140 ciclos por minuto.

Empregaram-se crivos (rêdes de arame de aço inoxidável) com uma abertura de 1,6 ou 2,0 mm, dependendo a escolha do desempenho do processo, que por sua vez depende da consistência da massa. O tamanho maior geralmente produzia menos exsudação de água, mas em contrapartida o granulado não deve aglomerar-se espontaneamente. Curiosamente o tamanho do crivo não tem grande influência no tamanho do produto final conforme determinado pelos lotes preliminares, daí que se empregou um crivo ou outro mas sempre o mesmo para cada conjunto de lotes equivalentes. O objectivo de granular o material é de dividi-lo de forma a mais fácilmente se iniciar o processo de esferonização no ciclone.
Inicialmente o ciclone era aberto para a introdução do material e depois montado e posto em marcha. Posteriormente o ciclone foi carregado já em marcha, o que resultou numa quantidade menor de aglomerações.

Esferonização

Os pormenores do ciclone encontram-se no apêndice 2. Trata-se de uma alteração sobre um ciclone comum de extracção de poeiras. O ar segue um percurso espiral em elevada velocidade até à câmara de expansão no topo do aparelho onde a velocidade deverá diminuir consideravelmente antes de ser aspirado pelo tubo de escape. Como o aparelho funciona inclinado, qualquer material sólido no ar será aspirado até à câmara de expansão, onde é impedido de ser aspirado pelo escape pela combinação da sua massa, a quebra de velocidade do ar, e a força centrífuga do movimento circular. A concepção imperfeita do ciclone, e a sua modificação ainda mais imperfeita, levam a que haja pontos assaz inconvenientes, onde a velocidade do ar sofre alterações súbitas, particularmente na vizinhança do tubo de admissão e à volta da base. Com teores de água que tipicamente excedem 60% do peso total da massa, esta é suficientemente plástica para aderir à parede do ciclone e com ela colidir. A irregularidade assim produzida serve para acumular ainda mais massa que, entretanto, começa a secar sem esferonizar. A experiência indicou-nos onde se encontram estes pontos de turbulência e com a ajuda de uma ansa de arame de aço inoxidável é possível desalojar o material acumulado mesmo com o ciclone em andamento. É praticamente impossível reproduzir exactamente, de um lote para outro, a reintrodução de celulose impactada. Mesmo assim a reprodutibilidade do processo é muito boa tendo em conta a natureza improvisada da aparelhagem. Aparentemente, desde que o material não seque na parede do

ciclone não irá interferir com o mecanismo de formação, embora em todos os lotes apareçam maisalguns fragmentos, presumivelmente aderências pequenas que secaram e foram destacadas pela corrente de ar.

Alguns lotes iniciais foram produzidos num "ciclone" maior, cilíndrico, numa tentativa de aumentar o tamanho de cada lote. Estes lotes foram misturados, tamizados e posteriormente empregues nos ensaios preliminares de carga com fármacos (lote 00). A qualidade destas PCMs era ligeiramente inferior, (circularidade inferior, maior proporção de flocos), e não melhorou com o polimento do interior do aparelho. Como tal, não se utilizou este aparelho para a produção de PCMs para os ensaios definitivos.

O processo de esferonização dura cerca de 10 minutos, ou menos, se o teor de água for mais baixo. A massa não deve ficar com menos de 50-60% (p/p) de água. Este teor de água corresponde a cerca de 65% da água inicial para os lotes optimizados, conforme já publicado (Davidson *et al.*, 1993) e discutidos adiante. Caso fique demasiado seca comecerá a libertar partículas pequenas, que desaparecerão pelo escape, e se tiver mais água então, provavelmente, o processo de esferonização não estará completo e o material será demasiado plástico.
Em condições ideais é possível obter-se um rendimento da ordem de 95% do peso inicial de celulose, dos quais não mais de cerca de 5% são partículas grandes não--esferonizadas oriundas de adesões à parede do ciclone. A bomba do ciclone tem uma válvula de borboleta na sua saída que serve para regular o fluxo de ar, permitindo a sua redução, se necessário. Esta facilidade revelou-se útil durante a carga de granulado no aparelho, pois reduz a velocidade de impacto contra as paredes do ciclone (embora provávelmente aumente a quantidade impactada), numa altura em que o material está particularmente deformável e o operador tem as mãos ocupadas com a introdução do material. Uma vez carregado o ciclone as aderências são soltas com a ansa de arame e a velocidade do ar é aumentada. Em alguns casos é necessário manter mais tempo a velocidade baixa, por exemplo com massas com teores altos de água que permanecem plásticas durante um periodo maior.
O fim do processo é determinado pelo movimento do material no ciclone. Circula acima do nível do bocal de admissão mas ainda visível (e audível). Se secar demasiado começa a subir no ciclone. Tentou-se manter o tempo e as condições o

mais constante possível, mas existem dificuldades em manter uma reprodução rigorosa com este tipo de equipamento e com um operador único. No fim do processo o aparelho é desligado, o corpo do ciclone retirado, a sua base desaparafusada e as PCMs formadas, mas ainda bastante moles, são vertidas para uma bandeja de aço inoxidável e espalhadas numa camada fina para se proceder à secagem.

Secagem

A secagem processa-se a 80°C numa estufa com circulação forçada de ar fresco (VBG 24, Horo, Alemanha), durante duas horas. Ensaios preliminares revelaram que não há perda sensível de peso ao fim de uma hora, portanto duas horas foi adoptado como o tempo de secagem para todos os lotes.

Lotes preparados

A tabela 2 é uma listagem dos vários lotes fabricados e suas características essenciais. No presente trabalho numeraram-se os lotes de PCMs e esferóides com três algarismos, a partir de 003 tendo-se rejeitado os lotes 001 e 002.

Nota sobre designação de lotes

Os lotes de PCMs nas quais se incorporaram fármacos foram numerados com dois algarismos, portanto a partir de 01. Estes lotes serão descritos e discutidos mais adiante. O lote 00 corresponde ao lote de PCMs de celulose S-20 que foram utilizadas como matéria-prima para os ensaios preliminares de incorporação de fármacos. Não estão incluídas na série dos outros lotes de PCMs (003-049) porque foram preparadas no ciclone de maiores dimensões.
As PCMs produzidas pelo laboratório em Uppsala e usadas na parte final do trabalho são referidas aqui pelo número de lote atribuído pelo laboratório que as preparou. Trata-se de um só lote que foi utilizado para os ensaios de revestimento.
Finalmente os lotes de PCMs revestidas encontram-se designados por letras.

TABELA 2 - Especificações dos lotes produzidos

Lote Nº	Matéria Prima	g Água/80 g	# crivo mm	min. ciclone	Notas
003	S-20	170	2	4	a
004	S-20	250	2	5	b
005	S-20	250	2	5	b
006	S-20	250	2	5	b
007	S-20	250	2	5	b
008	S-20	250	2	5	b
009	S-20	250	2	5	b
010	S-20	250	2	5	c
011	S-20	250	2	5	c
012	S-20	250	2	5	c
013	S-32	250	2	5	d
014	S20+10%S10	250	2	5	e
015	S-20	350	2	10	f
016	S-20+Rec.	250	2	5	g
018	S-20	170	2	3,5	a
019	S-20	170	2	2,5	a
020	S-20	250	2	11	h
021	S-10	500	2	15	i
022	S-10	250	2	5	j
023	S-10	250	2	5	k
024	S-10	250	2	5	k
025	S-10	250	2	5	j
026	S-10	250	2	5	k
027	Avicel	125	1,6	5	l
028	Avicel	104	1,6	5	m
029	Avicel	104	1,6	5	m
030	Solka-Floc	250	1,6	5	n
031	Solka-Floc	170	1,6	5	o
032	Solka-Floc	170	1,6	3	p
033	Solka-Floc	200	1,6	4	q
034	Solka-Floc	200	1,6	4	q
035	Solka-Floc	200	1,6	4	q
036	Avicel	104	1,6	5	m
037	S-20	250	2	5	r
038	S-20	350	2	10	s
039	S-20	350	2	10	s
040	S-20	350	2	10	s
041	S-20	350	2	10	t
042	S-20	350	2	10+4	f
043	S-20	350	2	10+4	f
044	S-20	250	2	5	u
045	Sanacel 90	250	2	5	v
046	Sanacel 90	200	2	4	v
047	Sanacel 90	225	2	4,5	v
048	Sanacel 300	250	2	5	w
049	Sanacel 300	350	2	10 (2+8)	w

TABELA 2 - Anexo

a - Produção deficiente, utilizado para média dos lotes com teor baixo de água.

b - Produção optimizada, utilizado para cálculo de reprodutibilidade.

c - Verificação de reprodutibilidade, captura de partículas durante o processo.

d - Confirmação de equivalência de matéria-prima entre CEPO S-32 e S-20.

e - Efeito de inclusão de 10% de S-10 (8g+ 72g S-20).

f - Teor alto de água. 042 & 043 10 min. a 1/2 fluxo do ciclone + 4 min. máximo.

g - Verificação da possibilidade de reciclar material, ≈50% de material reciclado.

h - Retardação da secagem por atomização de água (100g) durante o processo.

I - Lote rejeitado, número reduzido de esferóides, todos > 5 mm.

j - Celulose de fibra mais longa, S-10, distribuição complexa, mas produção boa.

k - Como j mas sem lavar o ciclone, verificação do efeito da película de celulose.

l - Rejeitado, número reduzido de partículas grandes e muito duras.

m -Produção optimizada para Avicel.

n - Rendimento pobre, partículas demasiado grandes.

o - Rendimento deficiente, teor demasiado alto de partículas finas.

p - Rendimento adequado,teor ainda demasiado alto de partículas finas.

q - Produção optimizada para Solka-Floc.

r - Ciclone tratado com óleo de silicone, verificação do efeito da molhabilidade.

s - Introdução a 1/2 fluxo, perdas ao abrir o ciclone no final, rejeitado.

t - Ciclone parado e aberto a meio do ciclo para desalojar aderências.

u - Lote misto de 3 lotes, não caracterizado, usado para outros ensaios.

v - Ensaio de Sanacel 90, influência do teor de água.

w - Ensaio de Sanacel 300, influência do teor de água, 049 2 min. a 1/2 fluxo.

Capítulo IV

CARACTERIZAÇÃO DO PRODUTO

Morfologia

Preparação

Prepararam-se imagens de Microscopia Electrónica de Varrimento (IMEV) dos diferentes tipos de PCMs e esferóides montadas numa face de pequenos cilindros de bronze com o auxílio de uma gota de verniz celulósico metalizado. As amostras foram submetidas a revestimento metálico por "sputting" com ouro numa câmara Jeol JFC-1100 e subsequentemente observadas num microscópio Jeol JSM T-200 (Jeol-Technics Co. Ltd., Tóquio, Japão), sendo fotografadas em filme Polaroid®.
No apêndice 4 encontra-se uma breve apresentação do princípio da técnica de microscopia electrónica de varrimento com referência às suas limitações e aos artefactos mais relevantes.

A secção de 2 μm de espessura apresentada na figura 12 foi obtida num ultramicrótomo LKB com lâmina de vidro, a partir de uma PCM de celulose S-20 montada em resina Agar Resin 100 (Agar Scientific, Stansted, R. U.) e observada no microscópio óptico jé referido. As secções de 5 μm apresentadas como imagens processadas nas figuras 12c a 12g foram obtidas num micrótomo de lâmina de aço, (Jung Histocut, Leica Instruments GmbH, Alemanha) após montagem em resina acrílica Historesin do mesmo fabricante. A observação foi feita em óleo de parafina sob lamela no microscópio já referido, e a imagem processada pelo sistema descrito adiante (páginas 57 e 58). O limiar do analisador foi estabelecido para cada caso individual o que não permite uma comparação quantitativa, mas permite visualizar a distribuição de celulose dentro de cada PCM.

As macrofotografias apresentadas nas figuras 10f e 10g foram obtidas com uma Leica M2, Visoflex I, Bellows I e objectiva Focotar 40 mm 1:2,8 (Leica GmbH, Alemanha), como também as macrofotografias nas figuras 13d a 13h (Leica M2, Visoflex I, objectiva Hektor 13,5cm 1:4).

Morfologia

As PCMs produzidas pelo processo descrito no capítulo anterior consistem num emaranhado de fibras celulósicas e fragmentos de fibras com uma orientação que é geralmente aleatória no plano da superfície. A estrutura é evidentemente porosa, embora pareça mais compacta do que se esperaria atendendo ao valor de porosidade total, entre 40 e 70 % do volume da partícula (figuras 3 a 6).
A forma é esferóide embora se encontrem por vezes partículas bastante mais alongadas (p.ex. figura 9d). Frequentemente encontra-se uma depressão maior na superfície que aparenta comunicar com o interior, habitualmente menos denso (figuras 3, 4b, 5h, 6c, 11a).
Os esferóides de Avicel têm um aspecto relativamente liso, sem qualquer porosidade visível à superfície, e são morfologicamente distintos das PCMs (figura 7). Os esferóides de Solka-Floc (figura 8) têm um aspecto semelhante às PCMs, embora com uma superfície mais macia, como seria de esperar dada a granulometria mais fina da matéria-prima. São referidos aqui como PCMs, devido à sua porosidade superior por comparação com os esferóides de Avicel.
As matrizes de Sanacel 90 e Sanacel 300 (figuras 9 e 10), assemelham-se muito às de CEPO S-20 e S-10, respectivamente, justificando-se pela semelhança das matérias-primas, e satisfazem a designação de PCMs.

O interior das PCMs é essencialmente semelhante à superfície, embora possa parecer menos denso em algumas imagens. É muito difícil obter-se um corte limpo deste material visto que tende a deformar em vez de cortar, isto é, oferece pouca resistência à lâmina. Em contrapartida as partículas de Avicel são duras demais para se poderem cortar à lâmina sem se esmigalharem e, como tal, foram cortadas por abrasão com uma lixa fina a seco ("Wet & Dry", N° 600 e 1200, Carborundum Co. Alemanha) após montagem em resina epoxídica comercial (Araldite Standard, Ciba AG, Suíça), figura 7a. Como seria de esperar as partículas de Solka-Floc comportam-se de forma intermédia sendo possível obter cortes razoáveis à lâmina (figura 8a). Nas figuras 4a e 5a podem observar-se o resultado de tentativas de obter cortes de PCMs e o aspecto de PCMs rasgadas com duas lâminas, sendo este o processo mais prático de obter uma imagem representativa do seu interior.

A figura 11 é um conjunto de imagens de superfície a uma ampliação maior de PCMs relativamente grandes, (> 1 mm).

Nas figuras 12a e 12b o interior da PCM aparenta ser menos denso e o lumen das fibras em corte é visível no original. Note-se que a celulose exibe actividade óptica. Nas figuras 12c a 12g pode observar-se a distribuição interna da celulose (parte escura) para cada tipo de matriz. Secções mais finas teriam permitido efectuar uma abordagem quantitativa, mas não nos foi possível obtê-las no micrótomo de lâmina de aço e com este tipo de montagem.

Durante a produção dos lotes 010, 011 e 012 conseguiram captar-se amostras de material sem ter que parar o ciclone, colocando um pequeno recipiente no caminho do material e rapidamente aplicando uma tampa para evitar a sua perda ao passar pelo bocal do aparelho. Determinou-se o teor de água (por secagem a 80°C até peso constante) e obtiveram-se macrofotografias do material do lote 011 e algumas IMEVs, incluídas na figura 13.

Algumas das IMEVs incluídas aqui foram previamente publicadas (Davidson *et al.*, 1993 e 1995) e são reproduzidas aqui com a autorização dos proprietários dos direitos de autor.

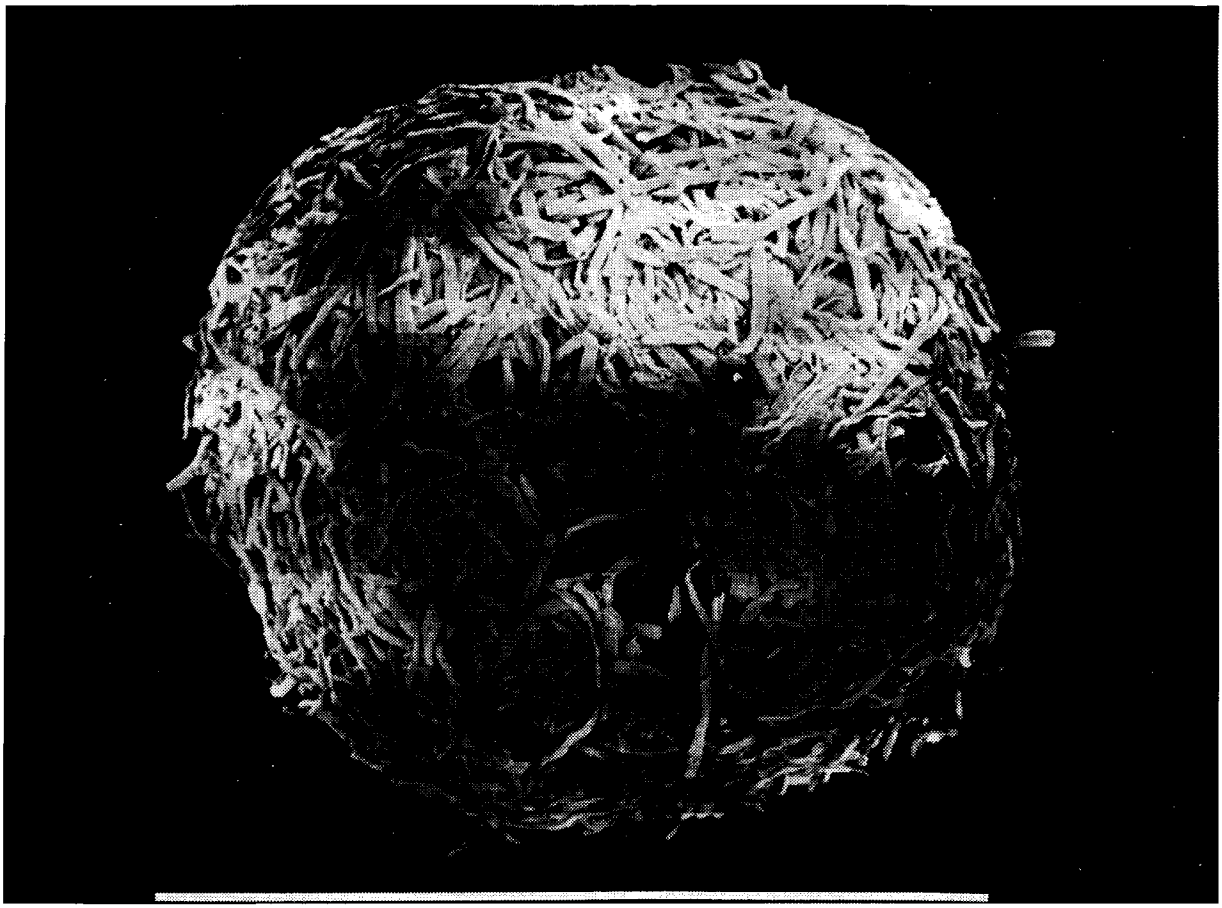
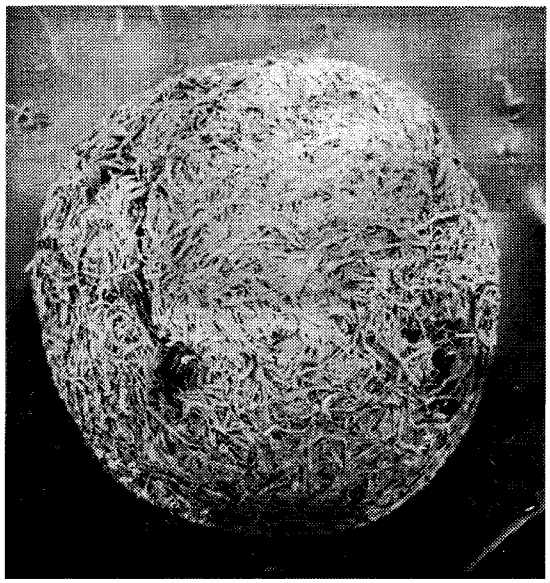


Figura 3 – Típica matriz porosa de celulose, (PCM), neste caso de celulose CEPO S-10. A barra de escala corresponde a 1,0 mm.

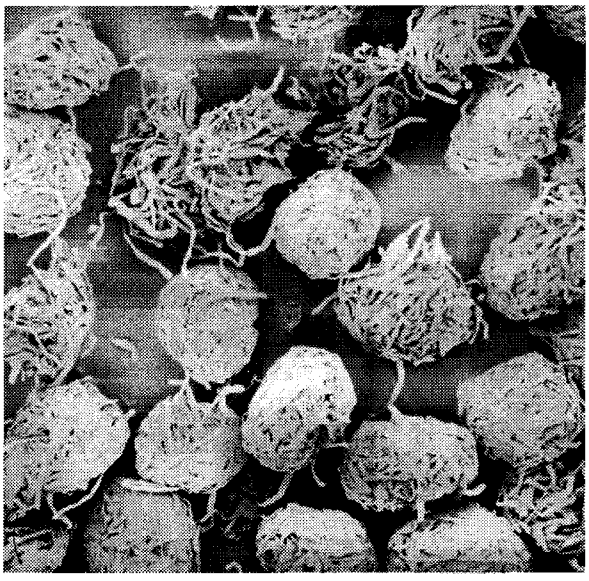
Figure 3 – Typical Porous Cellulose Matrix (PCM), in this case from CEPO S-10 cellulose. The scale bar represents 1,0 mm.



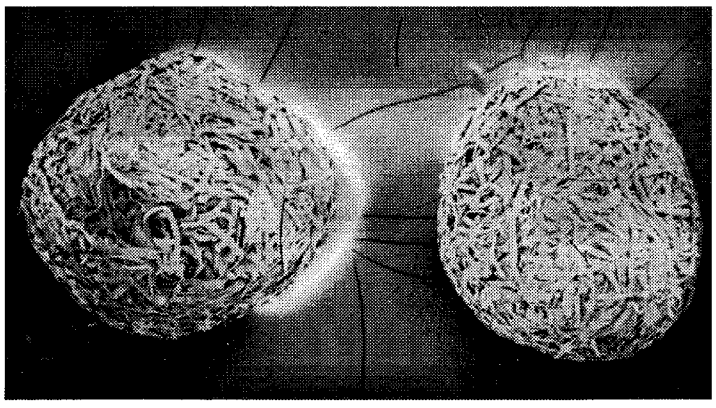
(a) ≈1,8 mm 35X



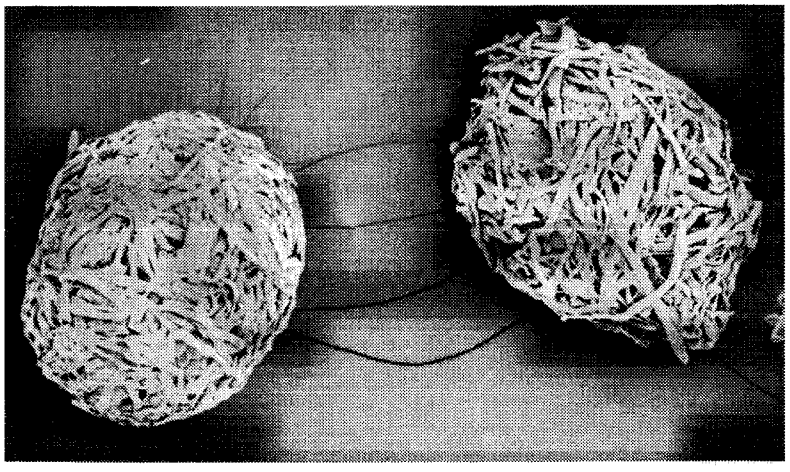
(b) ≈1,6 mm 35X



(c) ≈0,3 mm 35X



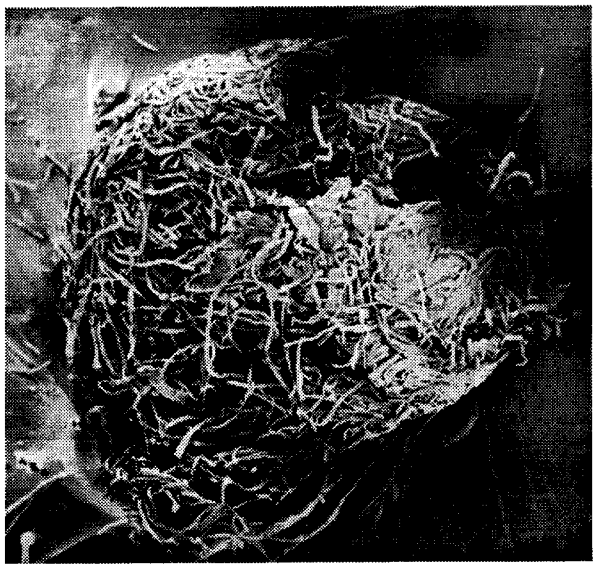
(d) ≈0,6 mm 50X



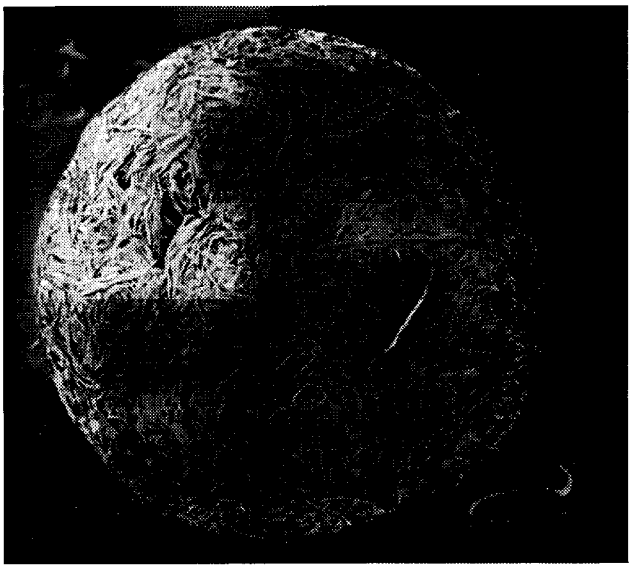
(e) ≈0,5 mm 75X

Figura 4 – PCMs de CEPO S-20, lotes 005 e 007.

Figure 4 – PCMs from CEPO S-20, batches 005 and 007.



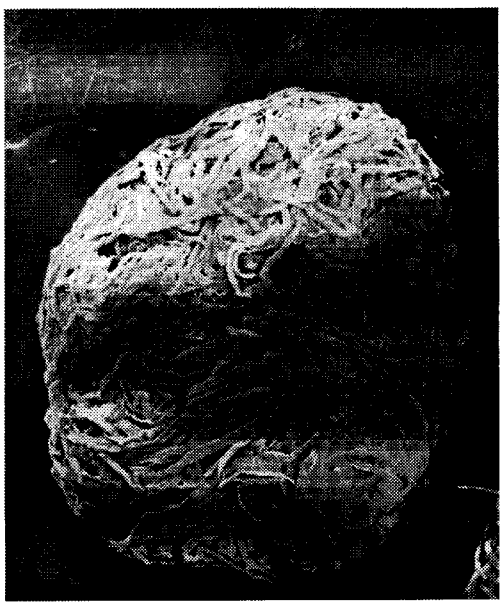
(a) ≈1,4 mm 35X



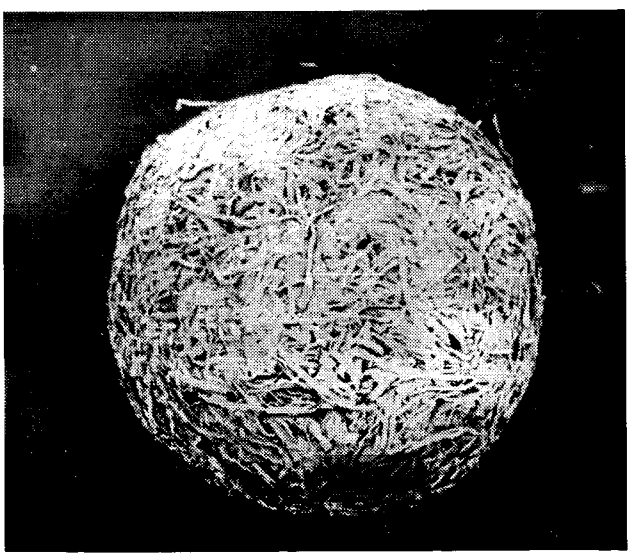
(b) ≈2 mm 35X



(c) ≈0,3 mm 35X



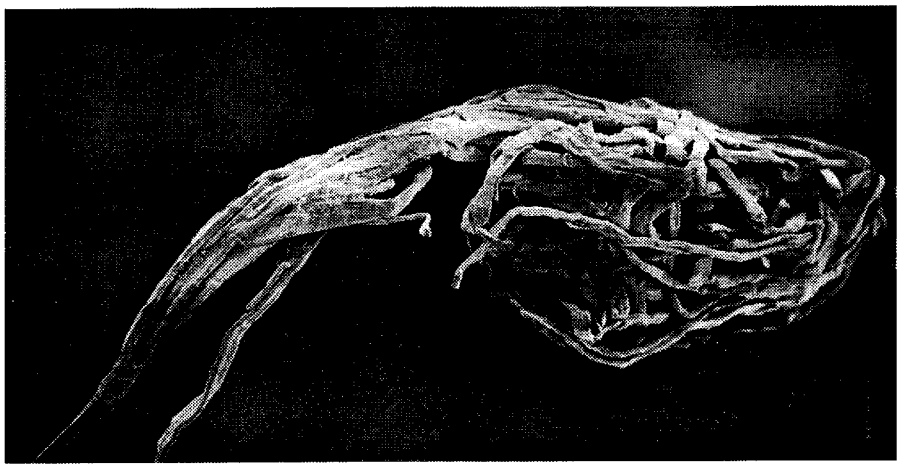
(d) ≈0,7 mm 75X



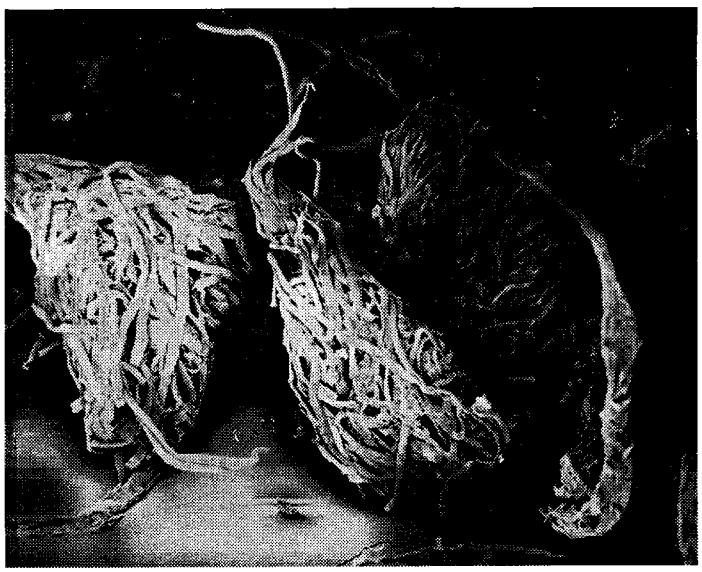
(e) ≈1,2 mm 50X

Figura 5 – PCMs de CEPO S-10, lote 025.

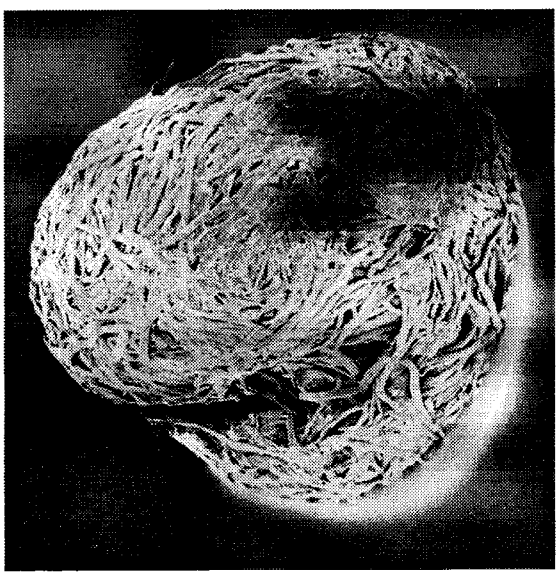
Figure 5 – PCMs from CEPO S-10, batch 025.



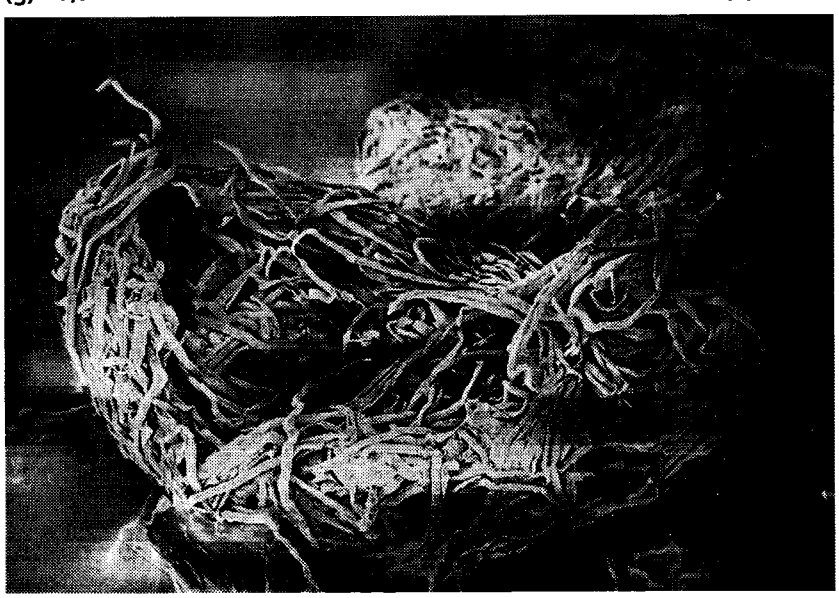
(f) ≈0,3 mm 150X



(g) ≈0,3 mm 75X



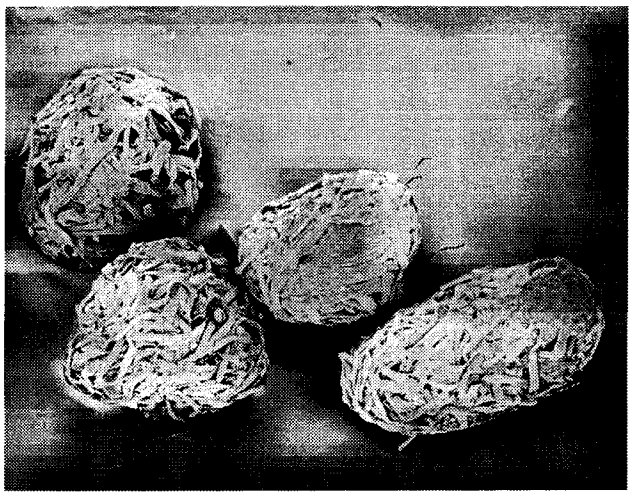
(h) ≈0,9 mm 75X



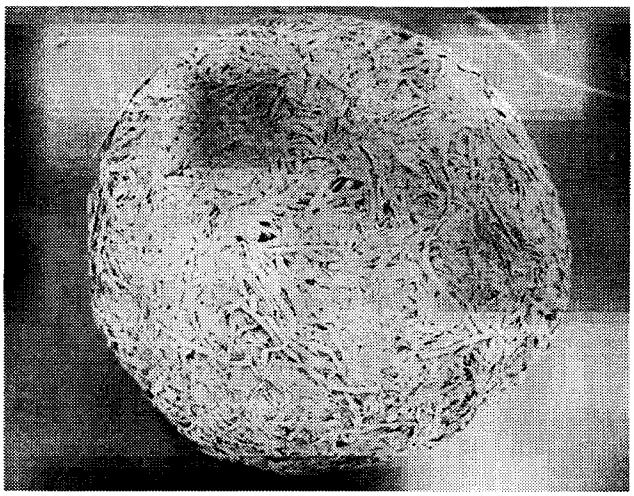
(i) ≈0,6 mm 75X

Figura 5 – Continuação, PCMs parcialmente formadas.

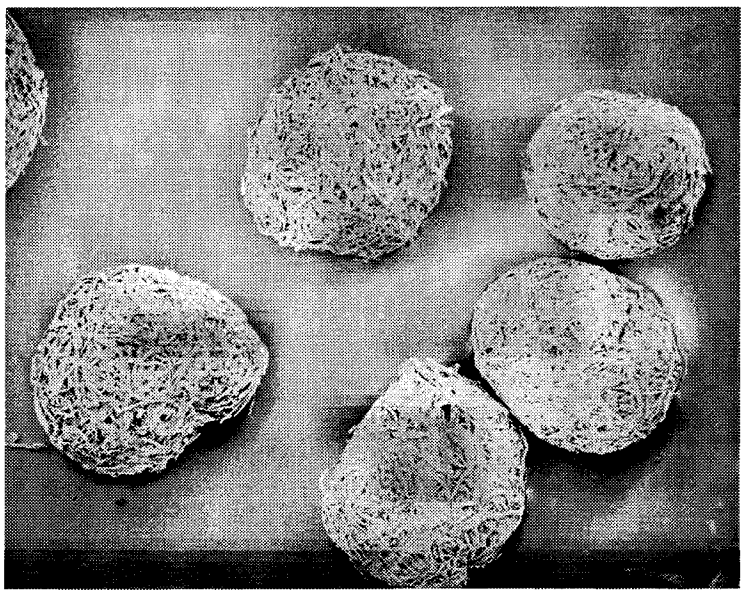
Figure 5 – Continued, partially formed PCMs.



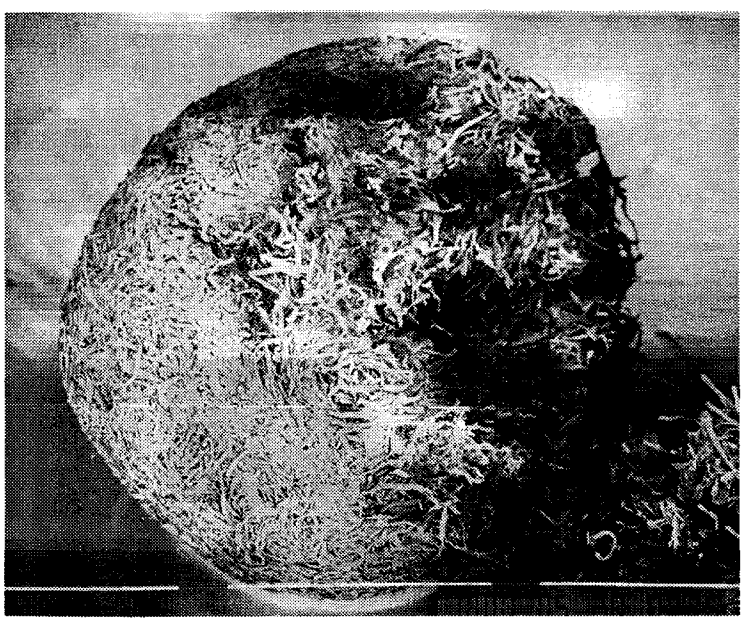
(a) ≈0,3 mm 75X



(b) ≈1,2 mm 50X



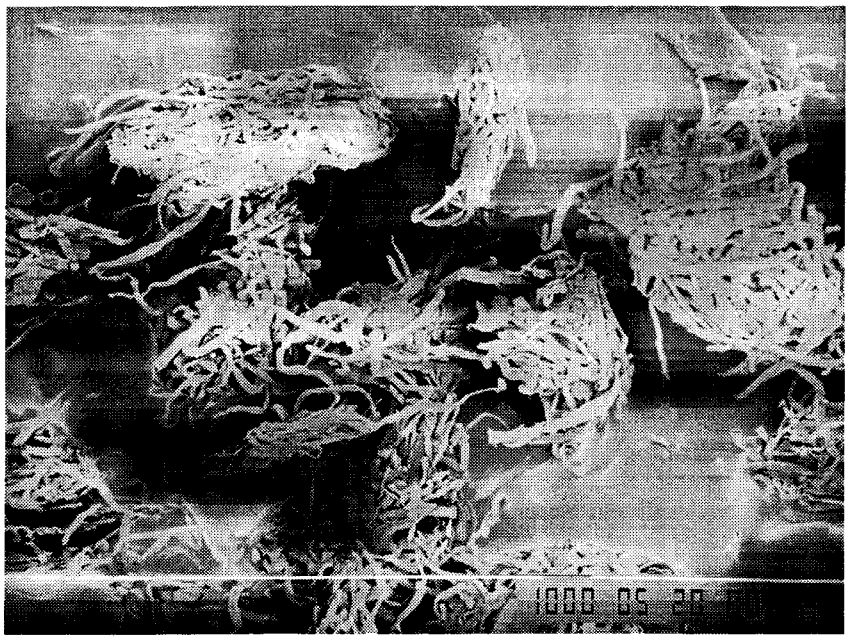
(c) ≈0,7 mm 35X



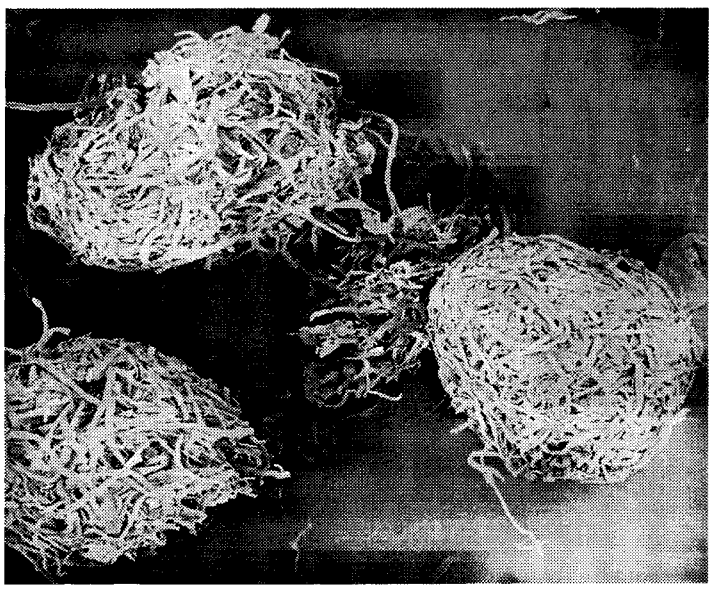
(d) ≈2 mm 35X

Figura 6 (a-d) – PCMs lote 015, de celulose S-20 preparadas com alto de água.

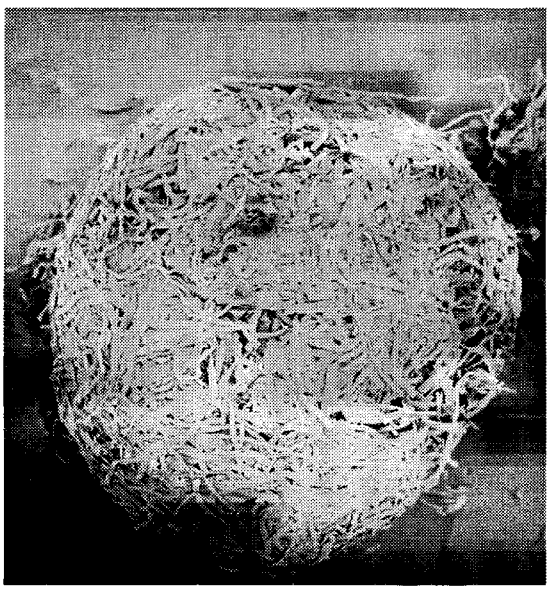
Figure 6 (a-d) – Batch 015 PCMs from S-20 cellulose, prepared with a high water content.



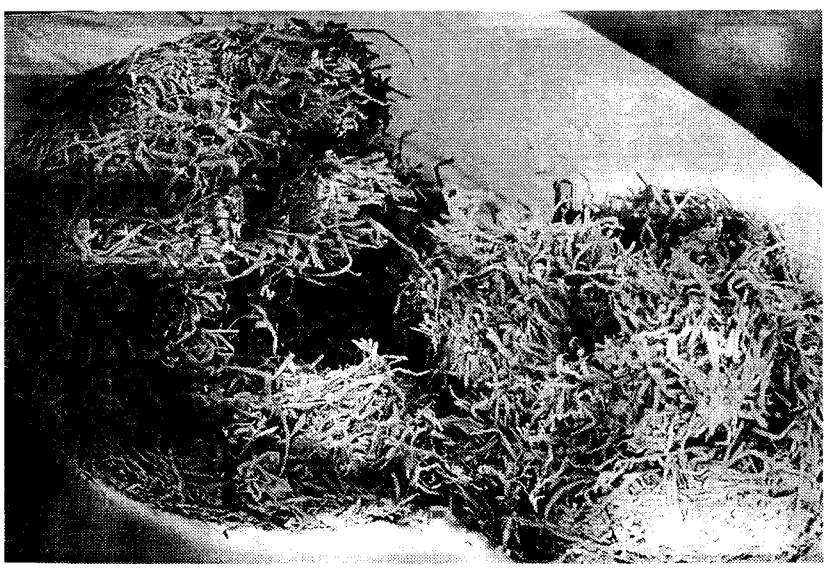
(e) ≈0,3 mm 75X



(f) ≈0,7 mm 50X



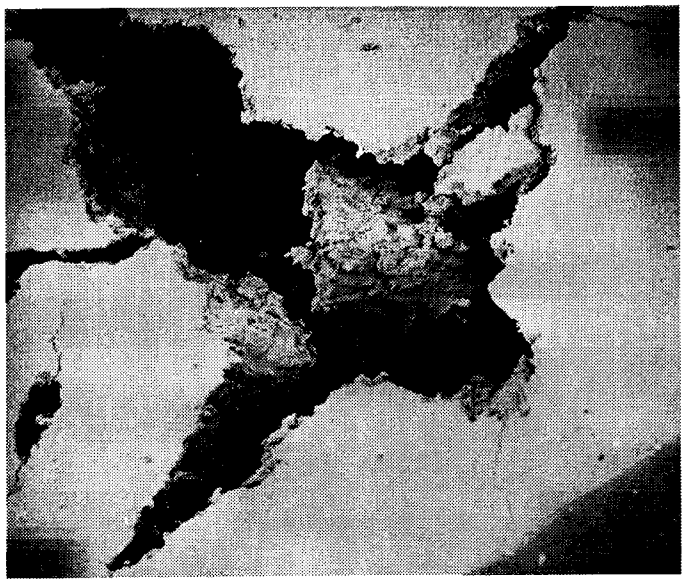
(g) ≈1,2 mm 50X



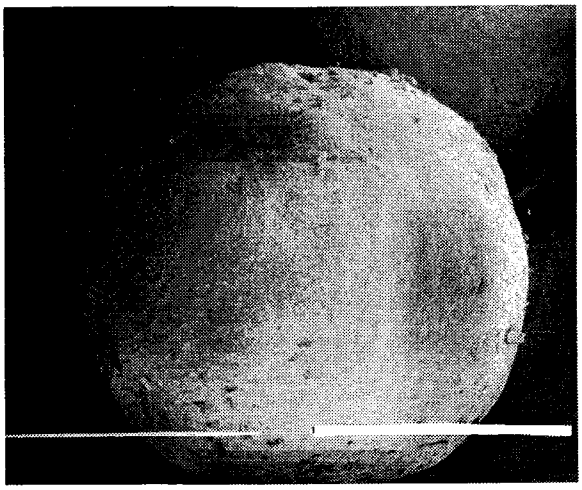
(h) ≈1,8 mm 35X

Figura 6 (e-g) – PCMs lote 019, de celulose S-20 preparadas com baixo teor de água.

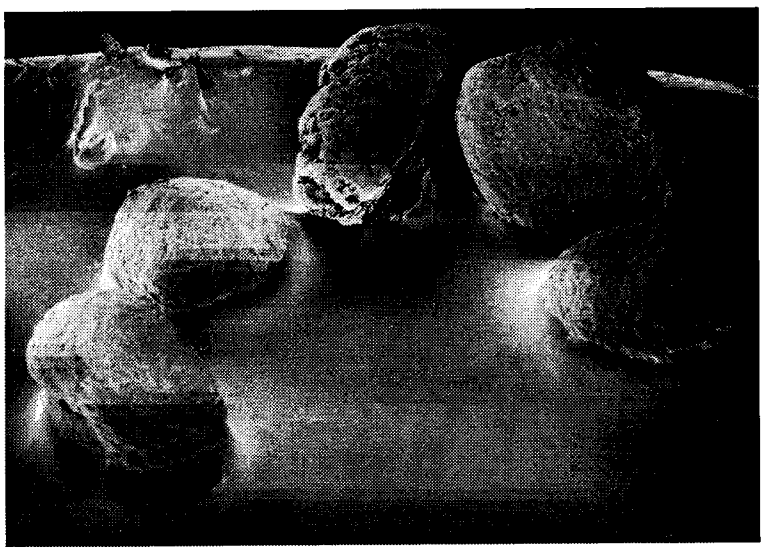
Figure 6 (e-g) – Batch 019 PCMs from S-20 cellulose prepared with a low water content.



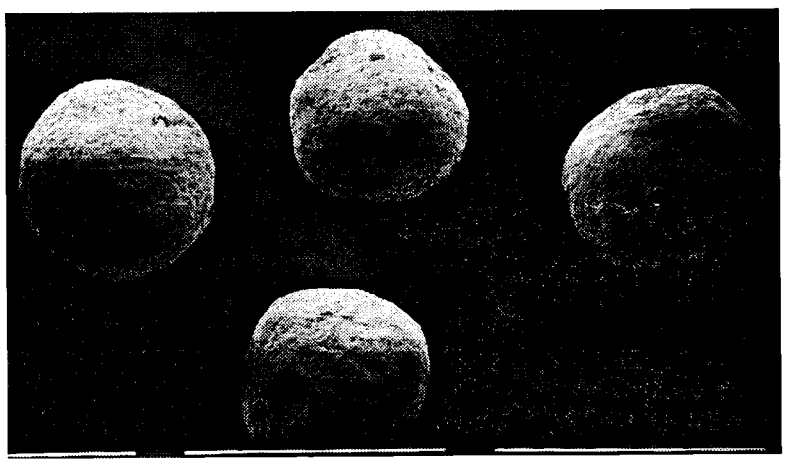
(a) ≈4 mm 35X



(b) ≈1,4 mm 35X



(c) ≈0,3 mm 75X



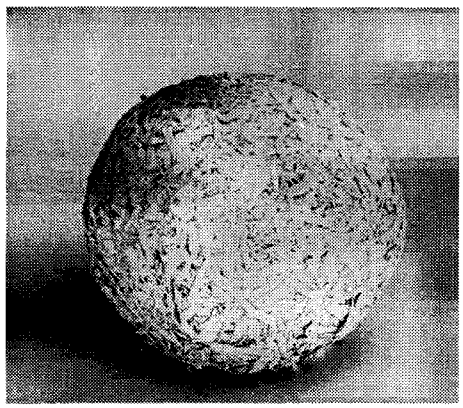
(d) ≈0,6 mm 35X

Figura 7 – Esferóides de Avicel PH-101, lote 027.

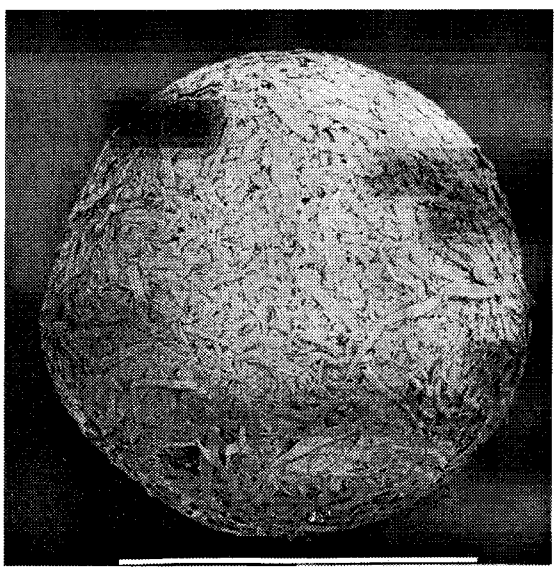
Figure 7 – Beads from Avicel PH 101, batch 027.



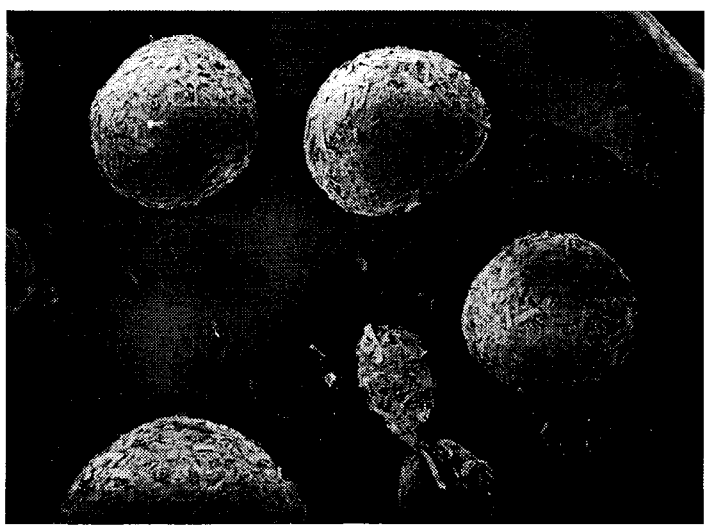
(a) ≈1,2 mm 50X



(b) ≈0,8 mm 50X



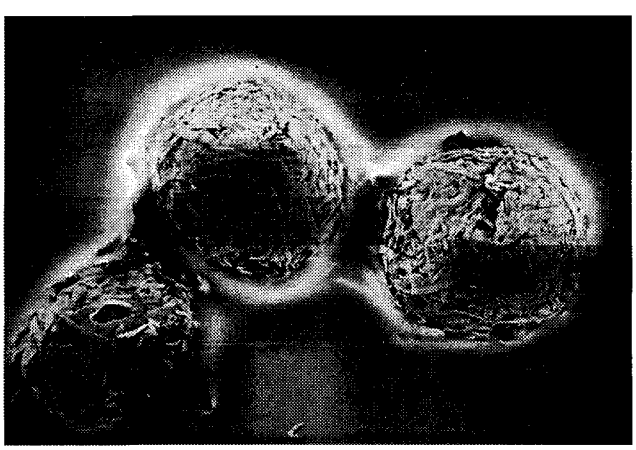
(c) ≈1,4 mm 50X



(d) ≈0,6 mm 35X



(e) ≈1 mm 35X



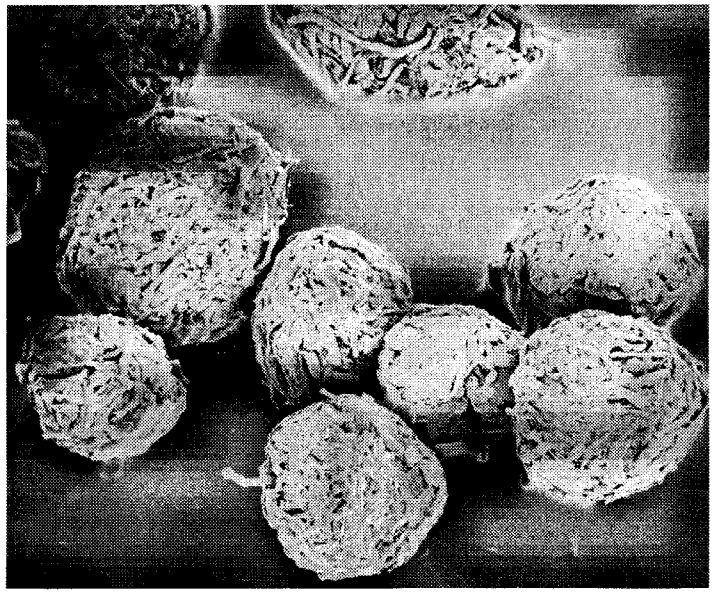
(f) ≈0,3 mm 75X

Figura 8 – PCMs de Solka-Floc BW-20, lote 033.

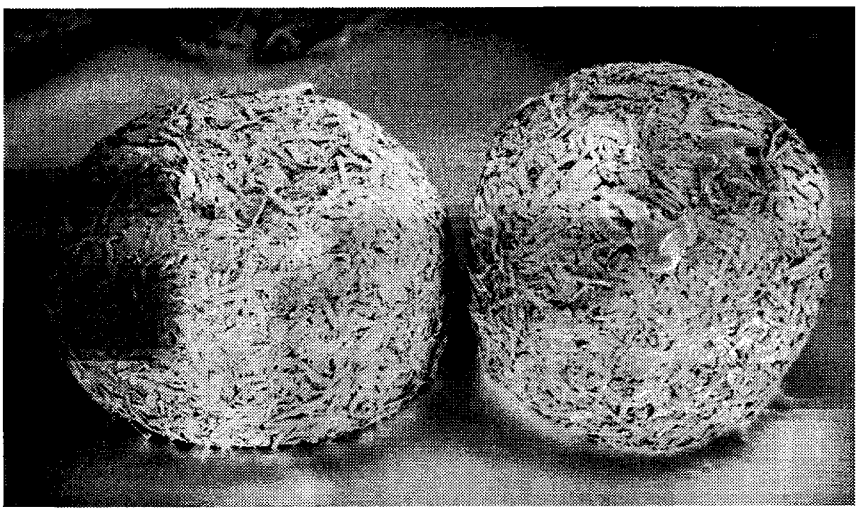
Figure 8 – PCMs from Solka-Floc BW-20, batch 033.



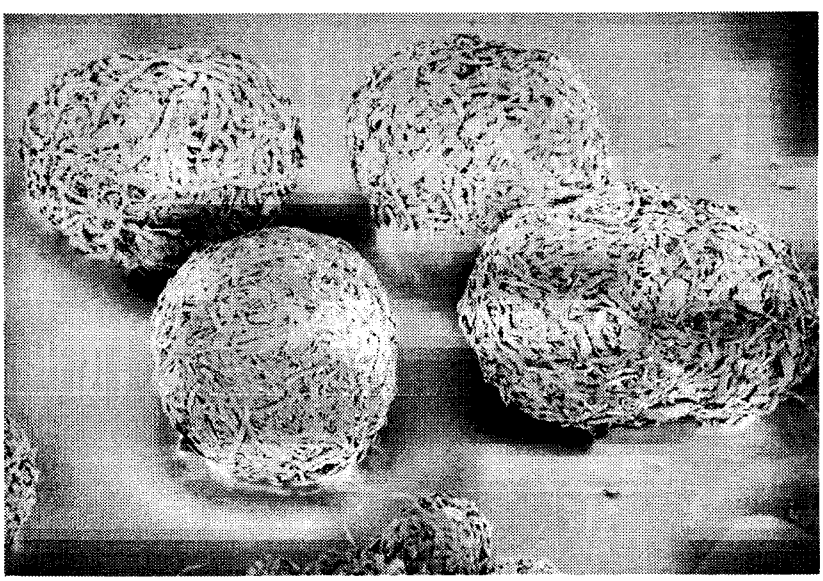
(a) ≈1,8 mm 35X



(b) ≈0,3 mm 75X



(c) ≈1 mm 50X



(d) ≈0,6 mm 50X

Figura 9 – PCMs de Sanacel 90, lote 047.

Figure 9 – PCMs from Sanacel 90, batch 047.



(a) ≈1 mm 35X



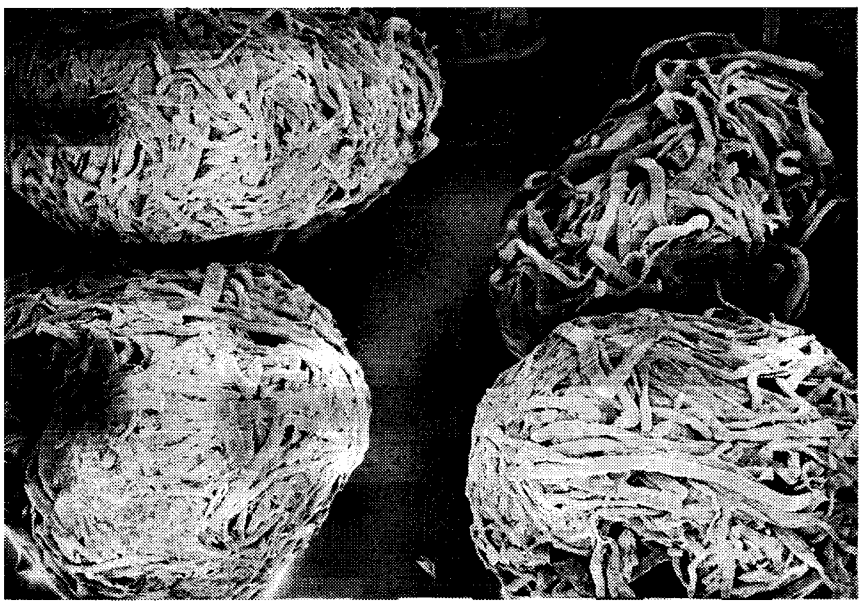
(b) ≈1,4 mm 35X



(c) ≈0,3 mm 35X



(d) ≈0,6 mm 35X



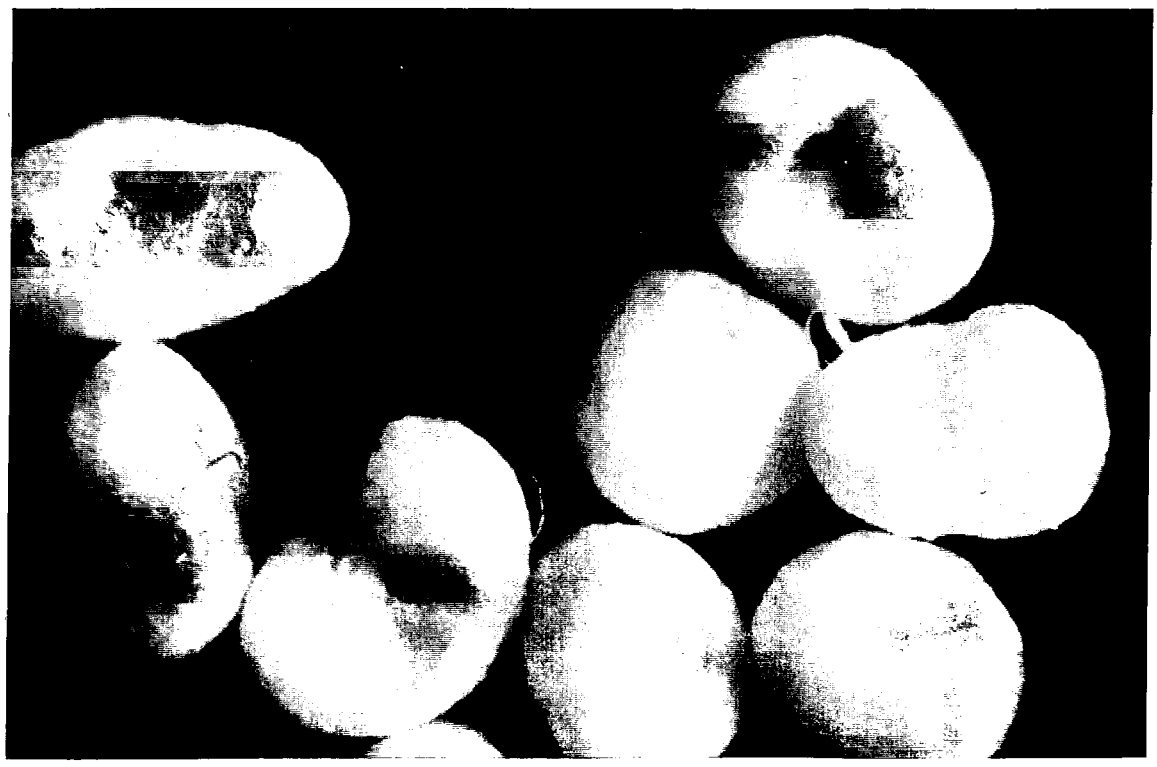
(e) ≈0,5 mm 100X

Figura 10 – PCMs de Sanacel 300, lote 049.

Figure 10 – PCMs from Sanacel 300, batch 049.



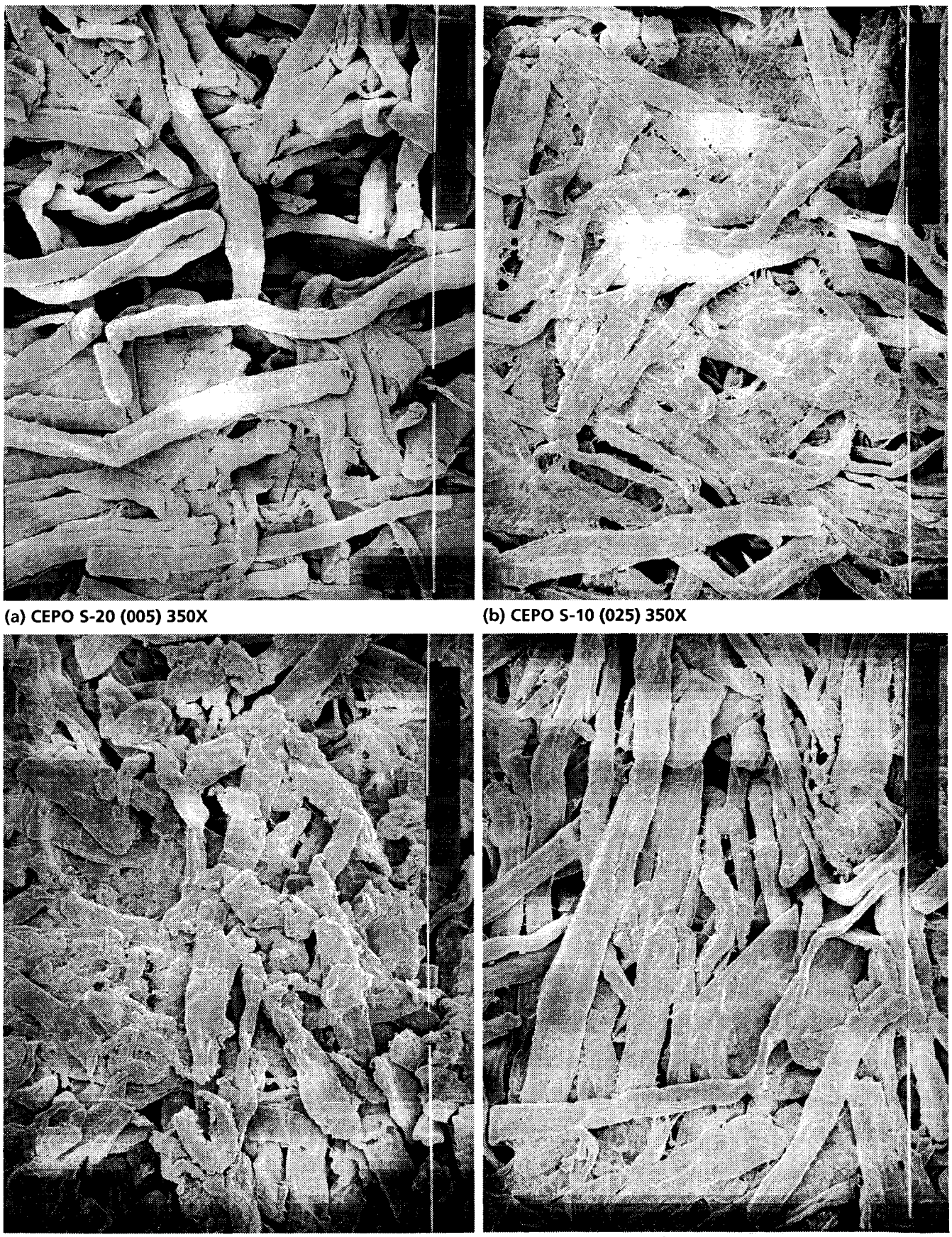
(f) ≈ 0,4 mm 31,2X



(g) ≈ 0,85 mm 31,2 X

Figura 10 (f & g) - PCMs de Sanacel 300, lote 048, macrofotografias ópticas.

Figure 10 (f & g) - PCMs from Sanacel 300, batch 048, optical macrophotographs.



(a) CEPO S-20 (005) 350X

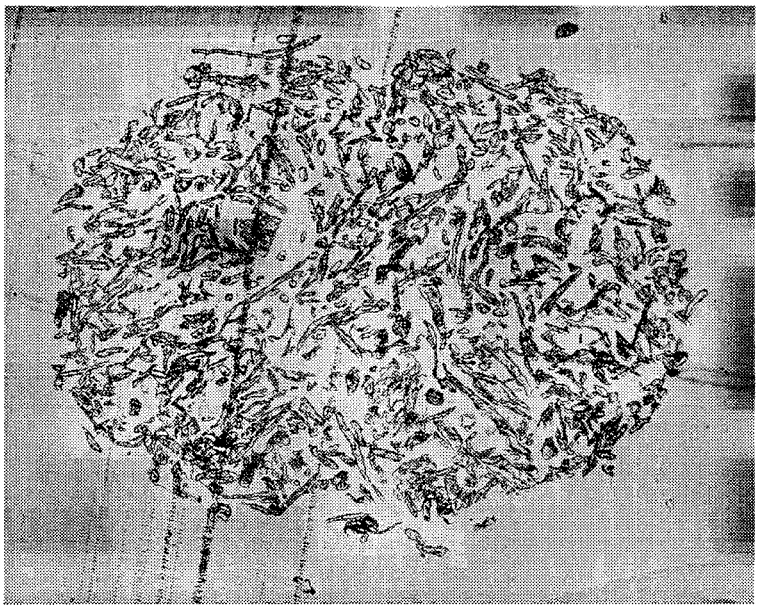
(b) CEPO S-10 (025) 350X

(c) SANACEL 90 (047) 350X

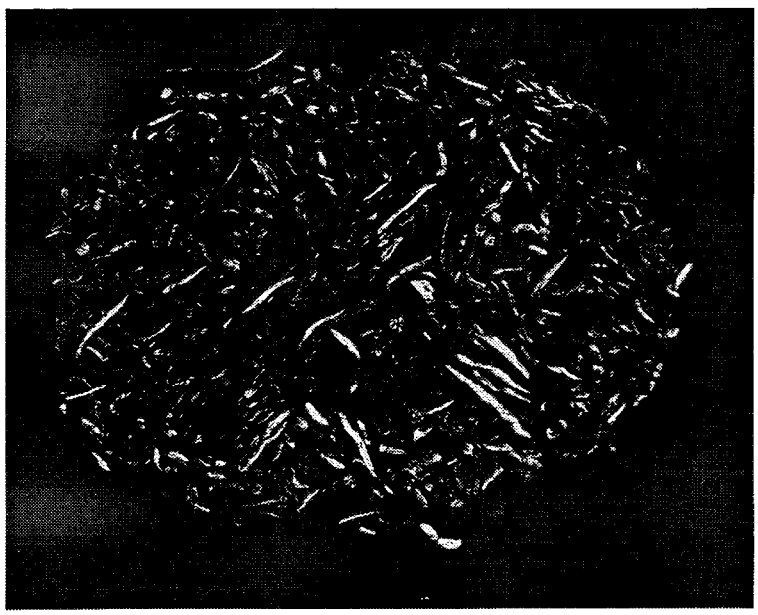
(d) SANACEL 300 (049) 350X

Figura 11 – Superfícies de PCMs de celuloses diferentes.

Figure 11 – Surface views of PCMs from different celluloses.



(a)



(b)

Figura 12 (a & b) – Corte de 2μm de uma PCM montada em resina epóxi; (a) à luz normal, (b) à luz polarizada; ampliação 125x.

Figure 12 (a & b) – 2μm section of a PCM mounted in epoxy resin; (a) plain light, (b) polarized light; magnification 125x.

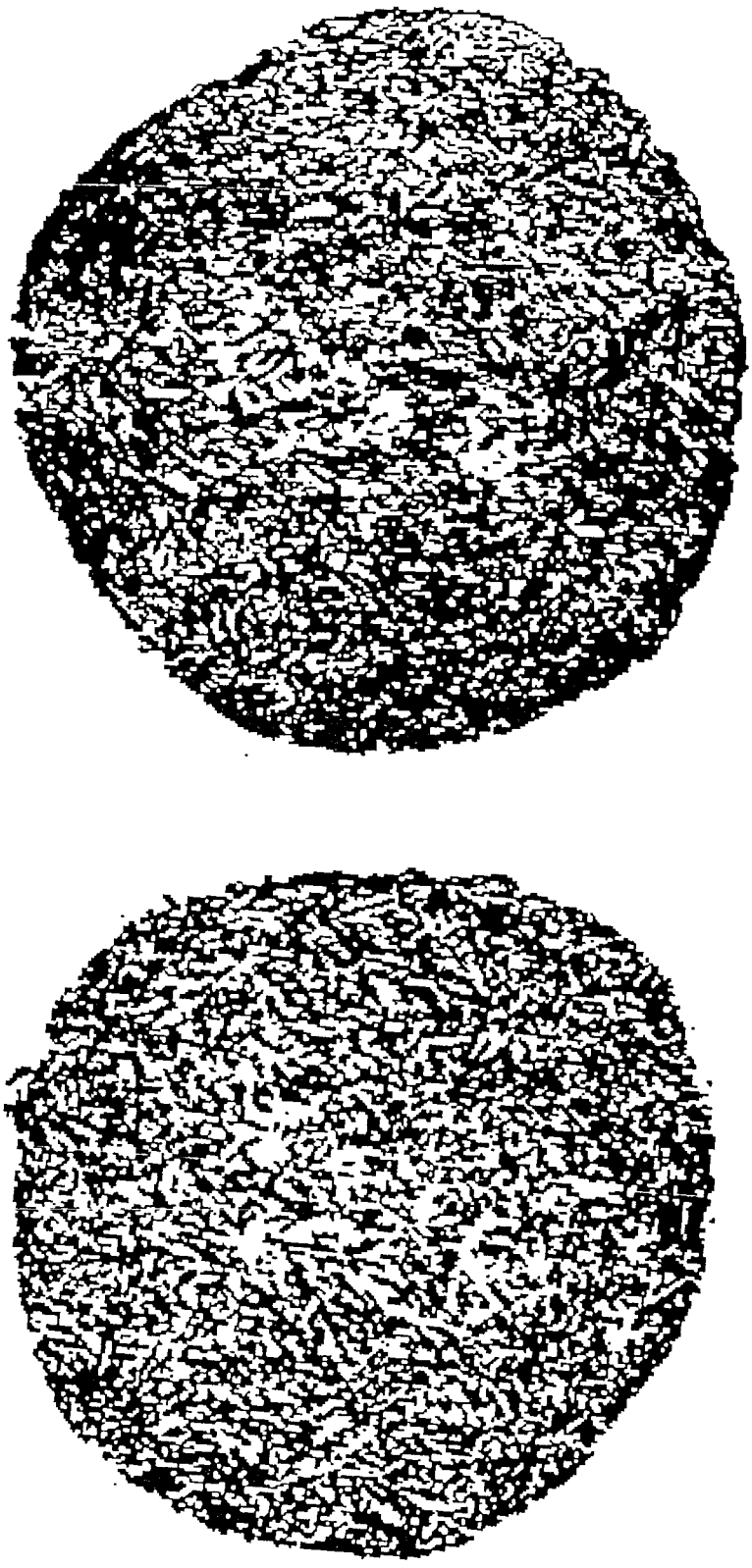


Figura 12c -
Imagens processadas de cortes de 5 μm de espessura de PCMs do lote 007, ampliação cerca de 80 x.



Figura 12d -
Imagens processadas de cortes de 5 μm de espessura de PCMs do lote 015, ampliação cerca de 80 x.

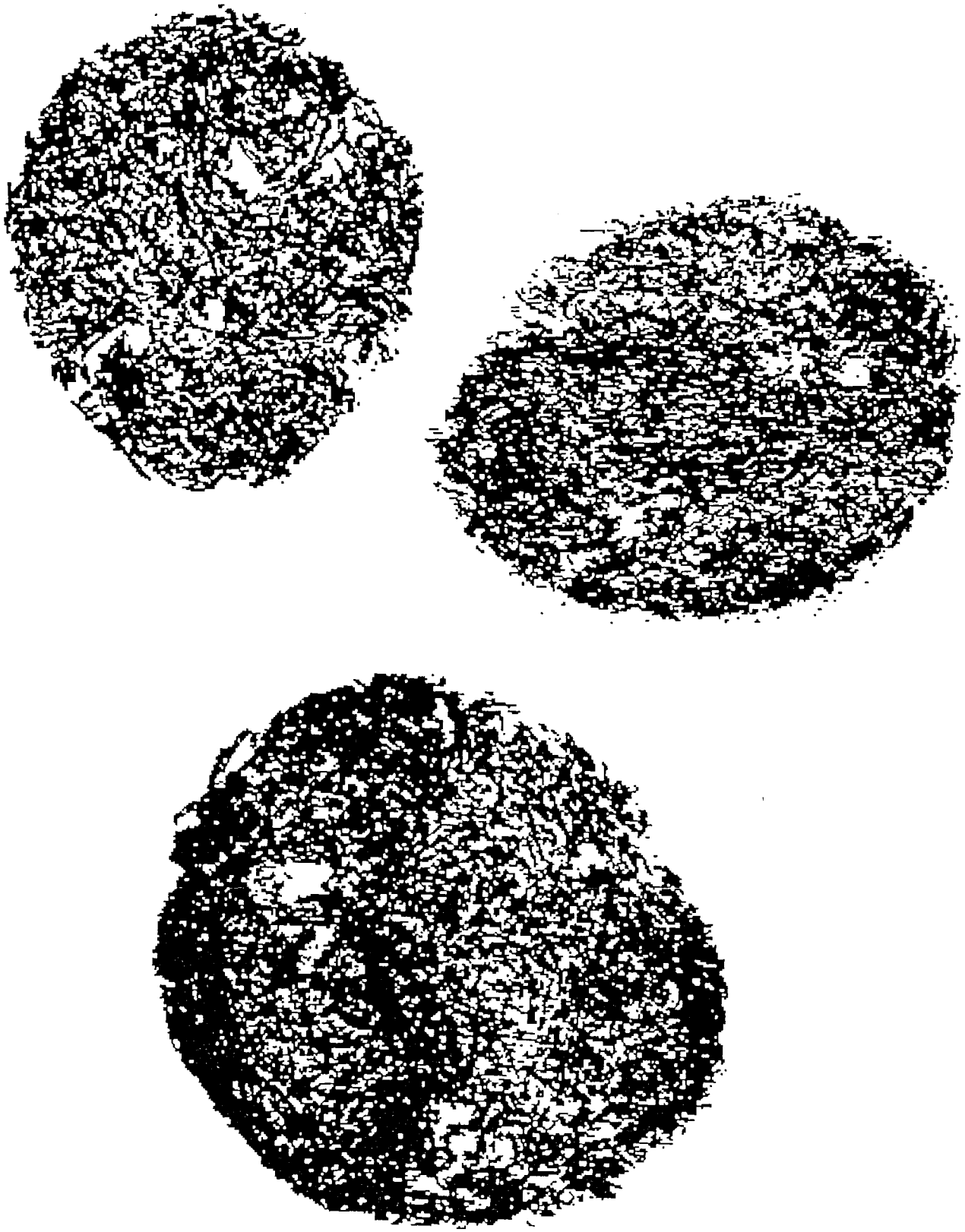


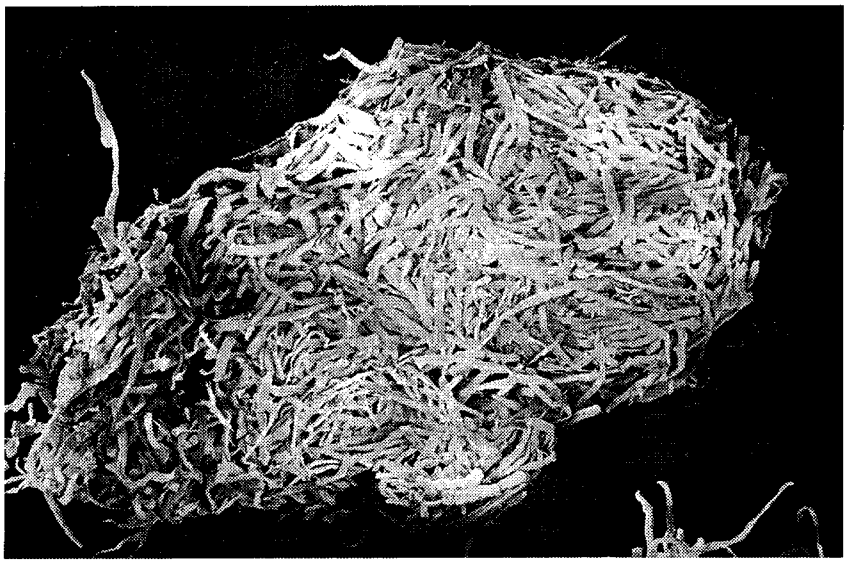
Figura 12e -
Imagens processadas de cortes de 5 μm de espessura de PCMs do lote 019, ampliação cerca de 80 x.



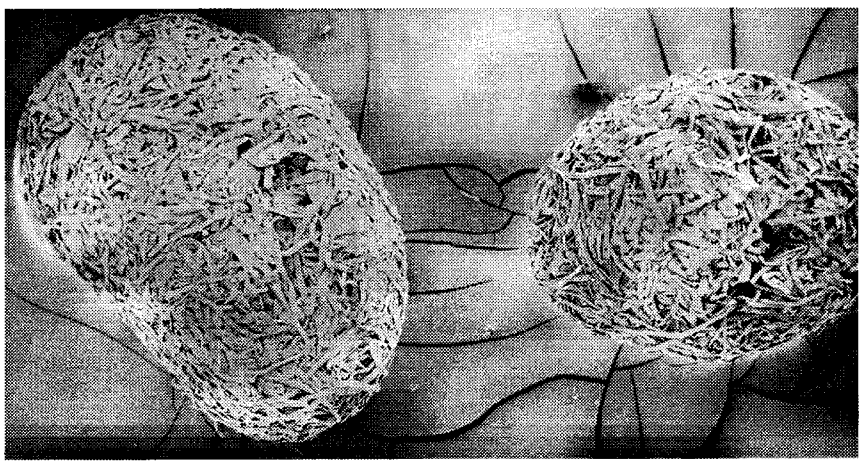
Figura 12f -
Imagens processadas de cortes de 5 μm de espessura de PCMs do lote 022, ampliação cerca de 80 x.



Figura 12g -
Imagens processadas de cortes de 5 μm de espessura de PCMs do lote B67339, ("pell-mix") ampliação cerca de 80 x.



(a) t≈30 s X75



(b) t≈1 min X35

Figura 13 (a & b) – Lote 011, em formação.

Figure 13 (a & b) – Batch 011, during formation.



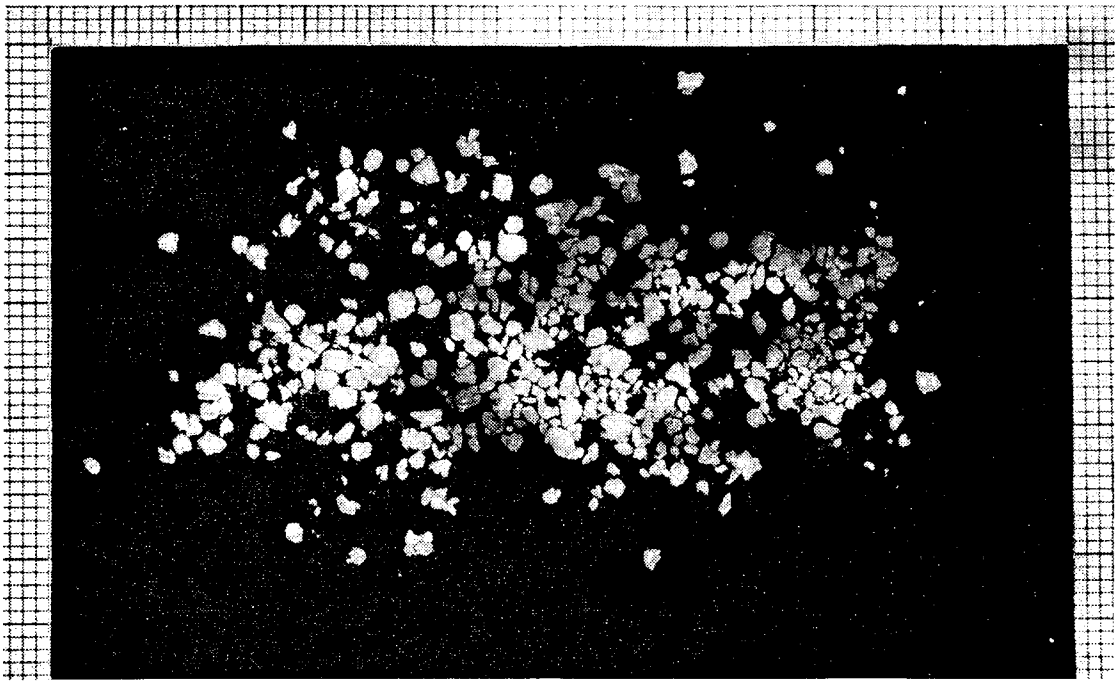
(b_2) t≈1 min X35



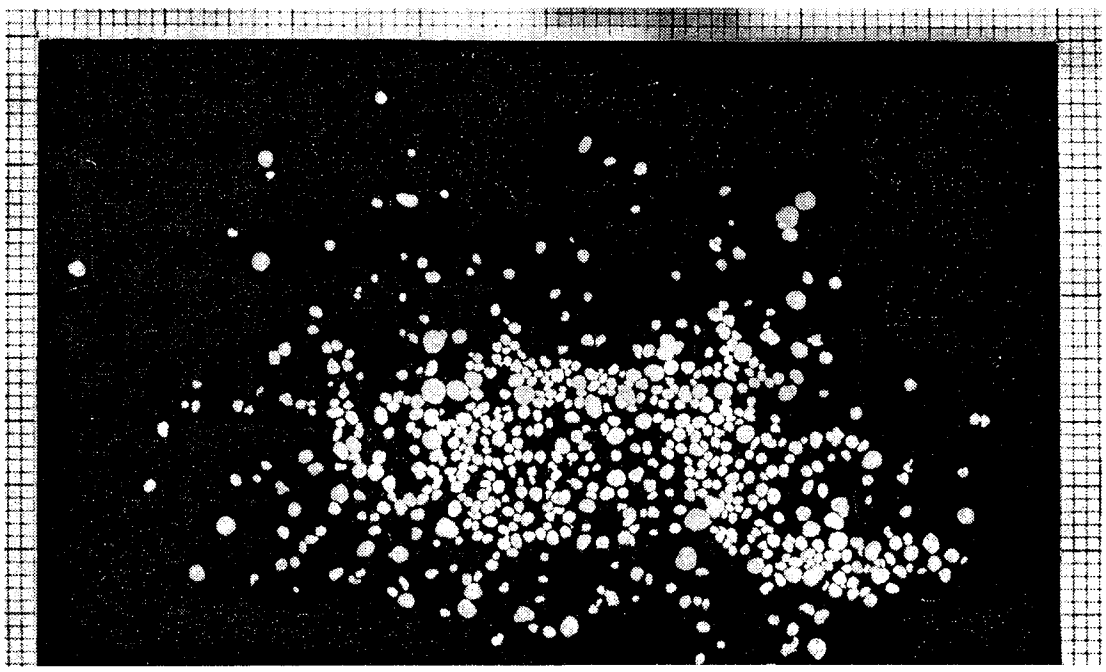
(c) t≈2,5 min X35

Figura 13 (b_2 & c) – Lote 011, em formação.

Figure 13 (b_2 & c) – Batch 011, during formation.



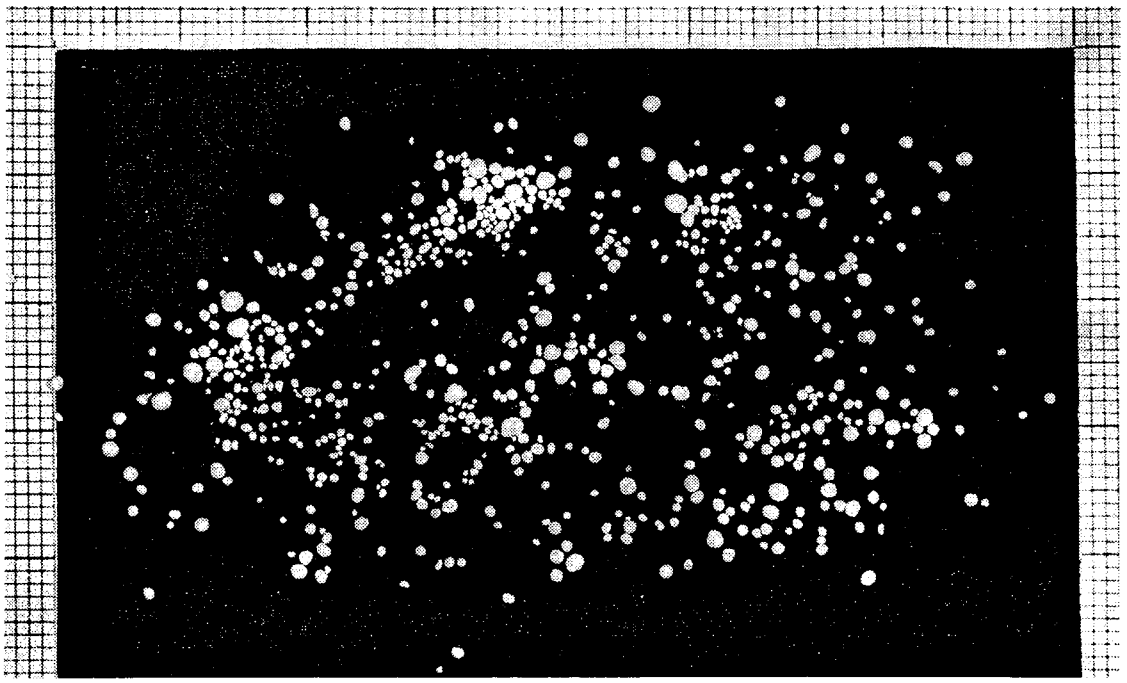
(d) t≈30 s



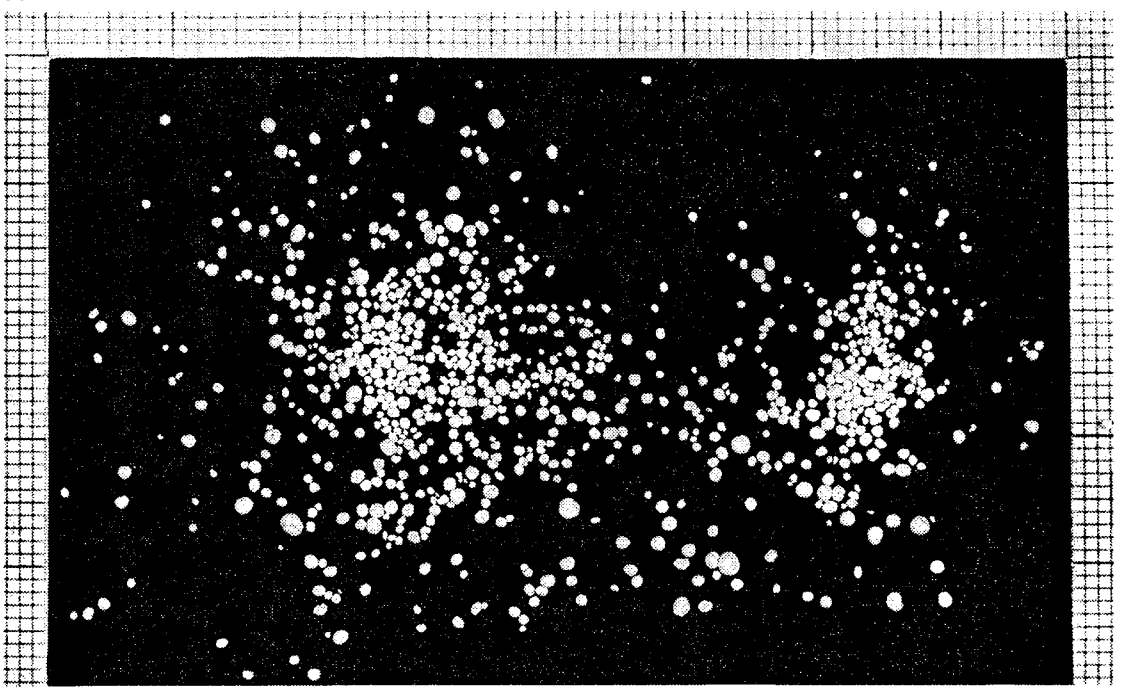
(e) t≈1 min

Figura 13 (d, e) – Lote 011 em formação. Escala nas margens corresponde a 1 mm por intervalo.

Figure 13 (d, e) – Batch 011 during formation. Lines on the border scales are 1 mm apart.



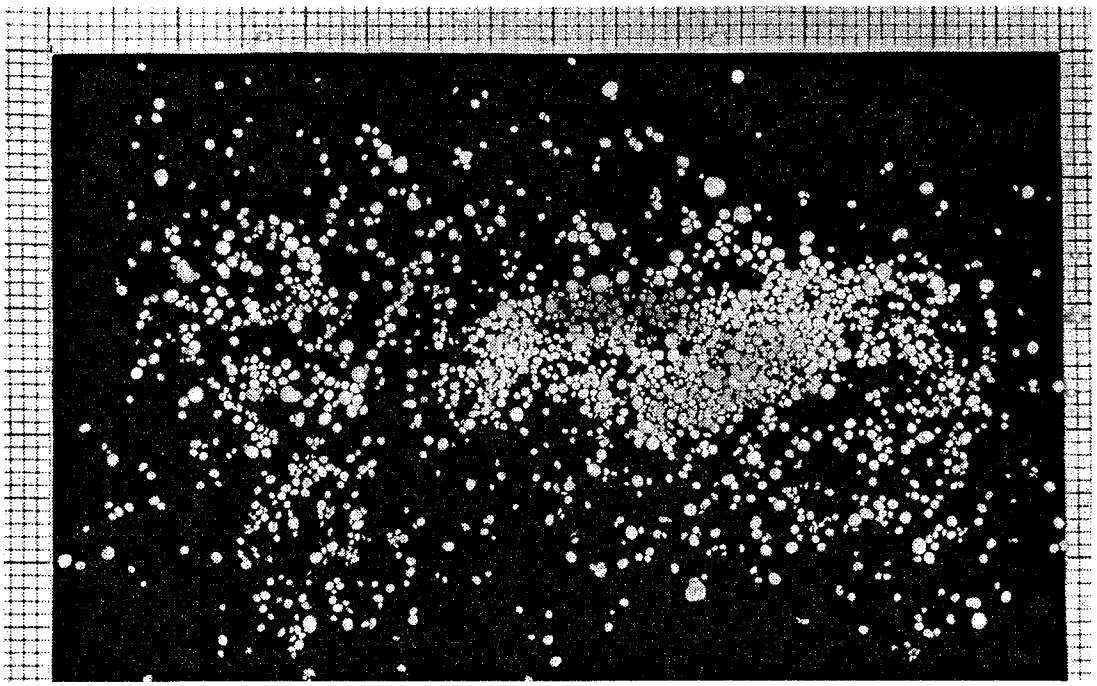
(f) t≈2,5 min



(g) t≈4 min

Figura 13 (f, g) – Lote 011 em formação. Escala nas margens corresponde a 1 mm por intervalo.

Figure 13 (f, g) – Batch 011 during formation. Lines on the border scales are 1 mm apart.



(h) t≈5 min

Figura 13 (h) – Lote 011 em formação. Escala nas margens corresponde a 1 mm por intervalo.

Figure 13 (h) – Batch 011 during formation. Lines on the border scales are 1 mm apart.

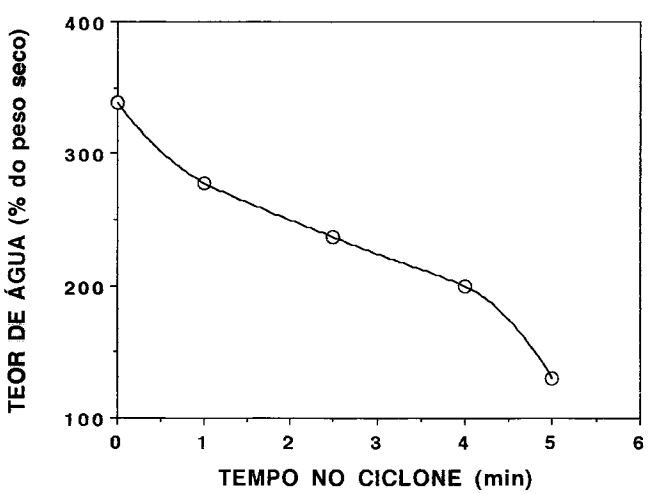


Figura 13 (i) - Teor de água para amostras do lote 011 em função do tempo de esferonização no ciclone.

Análise da Distribuição dos Tamanhos de Partícula

Na fase inicial do trabalho foi necessário estabelecer condições de produção que se aproximassem do ideal e determinar a influência dos vários parâmetros sobre o produto final. De forma a limitar a quantidade de dados a adquirir numa altura em que se sabia relativamente pouco sobre o processo, decidiu-se utilizar o rendimento total e a distribuição dos tamanhos de partícula como dados adquiridos e orientar o processo a partir desses resultados.

As PCMs foram retiradas da bandeja de secagem e depois de frias tamizadas com vibração intermitente de baixa intensidade. As primeiras tamizagens foram efectuadas com 3 tamizes da série ASTM (4,00; 2,80; e 2,38 mm de abertura) e destinavam-se a retirar as poucas partículas grandes que por vezes se encontravam. A tamizagem seguinte foi efectuada com tamizes da série DIN 4188, com aberturas a partir de 2,00 mm, e em sequência de $\sqrt{1,25}$ a partir de 1,6 mm de abertura até 250 μm. Os tamizes foram agitados intermitentemente num vibrador Retch Vibro durante 15 minutos, intensidade 10 a 20, após os quais o material era examinado e, caso necessário, a tamização seria prolongada mais 5 minutos. O peso de cada fracção foi determinado e apresentado como a percentagem do peso total do lote. A média aritmética das aberturas das malhas de cada par de tamizes, correspondendo a cada fracção, foi calculada e estes dois grupos de dados usados para determinar a distribuição de tamanho de partícula em cada lote.

Partiu-se do princípio que a distribuição dos tamanhos seria uma distribuição aproximadamente normal, ignorando as partículas finas e os agregados irregulares grandes. As partículas finas situar-se-iam num tamanho onde um número muito reduzido de fibras participariam na formação do esferóide, possivelmente só uma fibra. Nestas condições as regras não seriam as mesmas que governam a formação de esferóides maiores onde se esperaria que o material fosse representativo do seu conjunto. Os agregados grandes poder-se-ão considerar acidentes devido a adesões nas paredes do ciclone e como tal irrelevantes para a distribuição de tamanhos. A maior parte dos agregados eram de dimensões suficientemente grandes para serem eliminados manualmente, embora uma quantidade reduzida subsistisse nas fracções mais pequenas.

Se o processo de esferonização segue algum evento aleatório em torno de um ponto médio, então a suposição que a distribuição seria normal é lógica e traz a vantagem de simplificar consideravelmente o processamento estatístico. Calcularam-se "probits" correspondendo aos pesos percentuais cumulativos (tabelas da Farmacopeia Portuguesa IV, suplemento E), e calculou-se o coeficiente de regressão da linha assim obtida. O valor do coeficiente de regressão serviu como indicador da validade da hipótese de que a distribuição seria normal, e o ponto equivalente ao "probit" 5,00 indicou-nos a mediana que foi empregue nas estimativas de reprodutibilidade do processo.
A matéria prima considerada como padrão foi a celulose CEPO S-20 e, para além dos lotes preparados com a proporção ideal de água, foram preparados lotes com altos e baixos teores de água. Este material é particularmente tolerante do teor de água, produzindo massas que se podem processar satisfatoriamente com 170 a 350 g de água por 80 g de celulose; as celuloses Sanacel e a celulose CEPO S-10 também se podem processar com teores variáveis de água. Em contrapartida, a celulose microcristalina e, em menor grau a celulose pulverizada (Solka-Floc), só puderam ser trabalhadas dentro de uma gama estreita de teores de água e, como tal, não foi possível examinar a influência do teor de água nos resultados obtidos com estes materiais.

Já foi feita referência à recolha de amostras dos lotes 010 a 012. Uma análise de distribuição de tamanhos de partícula por tamisação seria difícil devido à pequena quantidade disponível, de 0,5 a 1,5 g, e também pela fragilidade das amostras, particularmente as que foram colhidas durante a fase inicial da esferonização. Surgiu a hipótese de se aplicar a análise de imagem em computador para se obter essa informação, que alguns autores consideram um método de primeira escolha para amostras com distribuições estreitas, (Kanerva *et al.*, 1993), o que não é o presente caso, pois a distribuição seria bastante larga. A aplicação do método da análise de imagem exigiria uma validação cruzada com a tamisação para que os resultados pudessem ser comparáveis, recorrendo a PCMs de outros lotes ou outro material semelhante para o efeito. Seria necessário proceder à análise de toda a amostra para obter um significado estatístico aceitável, ou seja a leitura de várias centenas de partículas individuais. Eventualmente seria necessário elaborar um método adequado de compensação pelas diferenças de forma que seriam

encontradas entre as várias amostras. No conjunto pareceu-nos que os resultados que se poderiam obter não justificavam o despêndio de tempo, e como tal não se procedeu à análise formal da distribuição de tamanho de partícula nestas amostras. Uma avaliação subjectiva dos tamanhos de partícula para as amostras colhidas durante a esferonização do lote 011 pôde ser feita a partir das macrofotografias apresentadas na figura 13.

As distribuições dos tamanhos de partícula nos lotes fabricados, relevantes a esta apresentação, encontra-se em pormenor nas tabelas 3a a 3f e, as respectivas representações gráficas nas figuras 14a a 14o.

Os esferóides foram acondicionados em pequenos sacos plásticos, mantendo-se a separação de lotes e fracções por tamanhos. Os sacos foram armazenados nas condições normais do laboratório, ou sejam: humidade relativa baixa e temperatura aproximadamente constante.

A discussão dos resultados apresentados será feita no fim do capítulo em conjunto com os outros dados adquiridos.

TABELA 3 (a) - Distribuição de tamanhos de partícula para PCMs de S-20, teor de água optimizado.

Lote:	004		005		006		007		008		009		MÉDIA	± D. P.
># (μm)	g	%	g	%	g	%	g	%	g	%	g	%	%	%
<250	0,60	0,80	0,57	0,74	0,19	0,25	0,12	0,17	0,22	0,31	0,21	0,28	0,43	0,27
250	2,02	2,70	2,73	3,55	1,71	2,27	1,40	1,03	2,07	2,87	2,61	3,52	2,66	0,94
355	3,90	5,21	5,04	6,55	3,44	4,56	2,33	3,22	3,06	4,25	4,13	5,57	4,89	1,15
425	4,98	6,65	6,65	8,64	5,33	7,07	4,98	6,87	5,07	7,04	5,39	7,27	7,26	0,71
500	11,21	14,97	10,88	14,14	10,53	13,96	10,22	14,11	14,26	19,80	7,29	9,84	14,47	3,18
630	8,40	11,21	8,46	11,00	9,50	12,60	12,23	16,88	14,21	19,73	19,52	26,34	16,29	6,01
710	8,56	11,43	9,71	12,62	9,56	12,68	9,92	13,69	8,58	11,91	8,77	11,83	12,36	0,81
800	10,53	14,06	9,86	12,82	8,65	11,47	9,13	12,60	7,42	10,30	7,53	10,16	11,90	1,53
900	5,94	7,93	7,42	9,64	6,40	8,49	7,50	10,35	5,47	7,60	4,98	6,72	8,46	1,34
1000	5,78	7,72	3,99	5,19	4,55	6,03	5,11	7,05	3,25	4,51	3,57	4,82	5,89	1,28
1120	4,31	5,75	4,08	5,30	3,66	4,85	4,16	5,74	1,48	2,05	2,71	3,66	4,56	1,45
1250	4,69	6,26	3,77	4,90	3,69	4,89	3,51	4,84	3,05	4,23	2,23	3,01	4,69	1,06
1600	3,98	5,31	3,78	4,91	8,20	10,87	1,84	2,54	3,88	5,39	5,20	7,02	6,01	2,78
Total (g)	74,90		76,94		75,41		72,45		72,02		74,12			
Rend° (%)	93,63		96,18		94,26		90,56		90,03		92,65			
Correl.		0,997		0,997		0,997		0,997		0,990		0,997		
x / y		1,975		2,124		1,866		1,662		1,336		1,921		
Mediana		699,87		675,31		691,75		710,75		636,71		658,90		

TABELA 3 (b) - Distribuição de tamanhos de partícula para PCMs preparadas com teor baixo de água e outros casos.

Lote:	003		018		019		013		014		016		020	
>#(μm)	g	%	g	%	g	%	g	%	g	%	g	%	g	%
250	1,71	4,42	1,86	6,44	1,89	4,24	1,67	2,53	1,15	1,82	0,50	1,04	4,00	7,44
355	3,99	10,32	3,87	13,40	4,07	9,14	3,62	5,48	3,48	5,50	1,42	2,96	7,57	14,08
425	5,20	13,45	4,38	15,17	3,16	7,09	8,25	12,48	6,61	10,44	2,92	6,08	8,00	14,88
500	7,18	18,57	6,47	22,40	7,17	16,10	13,18	19,94	12,61	19,92	6,73	14,01	15,39	28,62
630	4,43	11,46	3,45	11,95	4,92	11,05	8,29	12,54	8,39	13,25	4,75	9,89	6,82	12,68
710	3,99	10,32	2,81	9,73	5,46	12,26	8,29	12,54	8,66	13,68	6,37	13,26	4,58	8,52
800	3,79	9,80	2,69	9,31	5,34	11,99	8,81	13,33	7,93	12,53	6,59	13,71	2,80	5,21
900	2,58	6,67	1,46	5,06	3,89	8,73	4,75	7,19	5,49	8,67	4,44	9,24	1,55	2,88
1000	2,38	6,15	1,01	3,50	3,83	8,60	4,91	7,43	5,16	8,15	4,67	9,72	1,26	2,34
1120	2,07	5,35	0,59	2,04	3,04	6,83	4,32	6,54	3,82	6,03	4,15	8,64	0,93	1,73
1250	1,35	3,49	0,29	1,00	1,77	3,97	0,00	0,00	0,00	0,00	2,51	5,22	0,88	1,64
1400	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	2,87	5,97	0,00	0,00
2000	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,13	0,27	0,00	0,00
Total(g)	38,67		22,88		44,54		66,09		58,14		48,05		53,78	
Rendº(%)	48,34		28,60		55,70		82,61		72,68		60,06		67,23	

TABELA 3 (c) - Distribuição de tamanhos de partícula para PCMs preparadas com teor alto de água.

Lote:	015		039		040		041		042	
># (μm)	g	%	g	%	g	%	g	%	g	%
250	0,44	0,60	0,77	1,30	0,33	0,54	0,72	0,98	1,83	2,99
355	1,64	2,22	2,48	4,18	0,70	1,14	1,44	1,96	3,32	5,43
425	3,14	4,25	2,75	4,64	1,72	2,81	3,03	4,13	5,47	8,94
500	6,68	9,05	7,83	13,20	4,89	7,98	6,84	9,33	9,85	16,11
630	4,78	6,47	5,19	8,75	3,88	6,33	4,23	5,77	5,67	9,27
710	6,14	8,32	6,95	11,72	5,41	8,83	5,98	8,16	6,68	10,92
800	6,99	9,47	7,60	12,81	6,29	10,27	6,58	8,98	6,69	10,94
900	5,74	7,77	4,54	7,65	4,51	7,36	4,33	5,91	4,00	6,54
1000	6,49	8,79	7,35	12,39	10,62	17,33	8,06	11,00	7,12	11,64
1120	7,20	9,75	5,30	8,93	8,00	13,06	6,76	9,22	3,87	6,33
1250	5,40	7,31	4,32	7,28	6,60	10,77	8,19	11,17	4,06	6,64
1400	15,19	20,57	2,50	4,21	5,01	8,18	5,42	7,39	1,54	2,52
1600	0,00	0,00	1,74	2,39	2,91	4,75	6,67	9,10	0,95	1,55
2000	2,03	2,75	0,00	0,00	0,40	0,65	1,96	2,67	0,11	0,18
2380	0,98	1,33	0,00	0,00	0,00	0,00	0,96	1,31	0,00	0,00
2800	0,85	1,15	0,00	0,00	0,00	0,00	1,17	1,60	0,00	0,00
4000	0,14	0,19	0,00	0,00	0,00	0,00	0,96	1,31	0,00	0,00
Total (g)	73,83		59,32		61,27		73,30		61,16	
Rend° (%)	92,29		74,15		75,59		91,63		76,45	

TABELA 3 (d) - Distribuição de tamanhos de partícula para PCMs de S-10.

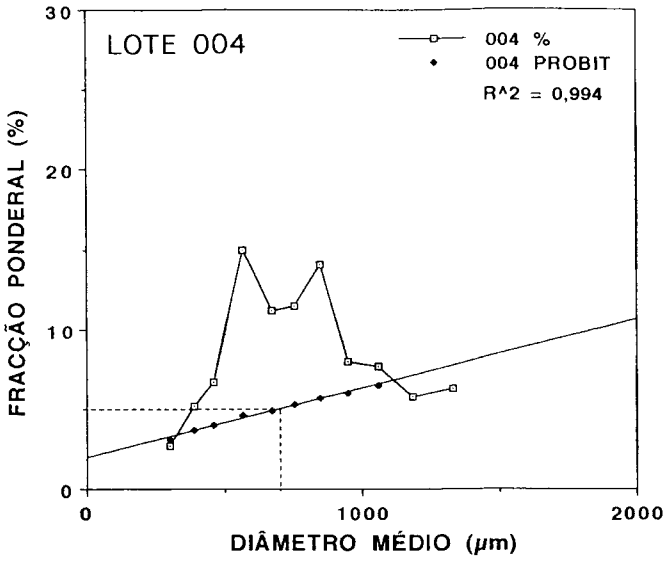
Lote:	022		023		024		025		026	
># (μm)	g	%	g	%	g	%	g	%	g	%
250	0,76	1,33	0,55	0,80	0,34	0,60	0,40	0,67	0,40	0,68
355	2,75	4,82	1,81	2,62	1,49	2,65	1,35	2,27	1,36	2,32
425	4,31	7,55	2,62	3,80	2,40	4,26	2,27	3,82	2,40	4,09
500	14,36	25,16	11,00	15,95	8,55	15,18	6,89	11,58	6,72	11,47
630	7,42	13,00	7,37	10,68	5,77	10,24	5,39	9,06	5,44	9,28
710	9,05	15,86	10,75	15,58	7,72	13,70	6,99	11,75	5,09	8,68
800	7,71	13,51	8,64	12,53	7,34	13,03	8,53	14,34	8,08	13,79
900	4,59	8,04	9,54	13,83	7,85	13,94	7,00	11,77	8,28	14,13
1000	3,35	5,87	7,75	11,24	6,57	11,66	8,13	13,67	8,25	14,08
1120	1,67	2,93	5,76	8,35	5,21	9,25	7,45	12,53	7,66	13,07
1250	1,10	1,93	3,19	4,62	3,09	5,49	5,08	8,54	4,93	8,41
1400	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
1600	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Total (g)	57,07		68,98		56,33		59,48		58,61	
Rendº (%)	71,34		86,23		70,41		74,35		73,26	

TABELA 3 (e) - Distribuição dos tamanhos de partícula para PCMs de Solka-Floc e esferóides de Avicel

Lote:	033		034		035		028		029		036	
># (μm)	g	%	g	%	g	%	g	%	g	%	g	%
250	1,68	3,73	2,03	3,31	8,16	13,04	2,25	3,11	0,59	1,66	0,77	1,14
355	3,60	8,00	4,81	7,85	8,77	14,02	4,77	6,60	1,20	3,38	1,68	2,49
425	3,83	8,51	4,86	7,93	10,72	17,13	4,87	6,74	1,72	4,84	2,56	3,80
500	10,55	23,44	13,99	22,83	14,95	23,89	15,10	20,89	5,11	14,39	8,75	12,99
630	4,69	10,42	8,14	13,28	7,17	11,46	5,15	7,13	3,68	10,36	7,34	10,89
710	8,66	19,24	12,23	19,95	6,18	9,88	16,99	23,51	5,03	14,16	18,36	27,25
800	6,03	13,40	7,22	11,78	3,68	5,88	7,10	9,82	5,57	15,68	8,80	13,06
900	2,70	6,00	3,87	6,31	1,68	2,68	6,17	8,54	2,98	8,39	7,97	11,83
1000	2,16	4,80	2,83	4,62	0,96	1,53	5,21	7,21	4,60	12,95	6,92	10,27
1120	0,73	1,62	0,93	1,52	0,23	0,37	2,59	3,58	1,99	5,60	2,47	3,67
1250	0,27	0,60	0,31	0,51	0,07	0,11	1,26	1,74	1,66	4,67	1,32	1,96
1400	0,10	0,22	0,00	0,00	0,00	0,00	0,56	0,77	0,96	2,70	0,39	0,58
1600	0,00	0,00	0,07	0,11	0,00	0,00	0,25	0,35	0,43	1,21	0,07	0,10
Total (g)	45,00		61,29		62,57		72,27		35,52		67,40	
Rendº (%)	56,25		76,61		78,21		90,34		44,40		84,25	

TABELA 3 (f) - Distribuição de tamanhos de partícula para PCMs de Sanacel 90 e 300.

Lote:	045		046		047		048		049	
># (μm)	g	%	g	%	g	%	g	%	g	%
<250	0,00	0,00	2,73	3,79	1,00	1,89	0,10	0,17	0,00	0,00
250	0,00	0,00	9,04	12,56	4,72	8,90	0,43	0,73	0,20	0,33
355	0,00	0,00	4,90	6,81	2,11	3,98	0,55	0,93	0,29	0,47
425	0,73	2,53	17,73	24,64	9,45	17,82	2,96	5,00	2,62	4,27
500	1,33	4,60	14,62	20,31	11,24	21,19	6,22	10,51	6,13	9,98
630	1,16	4,01	7,53	10,46	5,46	10,29	4,12	6,96	4,83	7,86
710	1,99	6,89	7,67	10,66	8,59	16,20	10,49	17,72	8,32	13,55
800	2,29	7,92	3,80	5,28	4,50	8,48	7,37	12,45	6,96	11,33
900	2,40	8,30	2,20	3,06	3,09	5,83	7,28	12,30	6,67	10,86
1000	3,43	11,87	1,15	1,60	1,90	3,58	8,12	13,72	6,75	10,99
1120	3,55	12,28	0,38	0,53	0,66	1,24	5,14	8,68	5,36	8,73
1250	3,84	13,29	0,15	0,21	0,25	0,47	4,04	6,82	5,43	8,84
1400	3,01	10,42	0,05	0,07	0,05	0,09	1,70	2,87	3,74	6,09
1600	4,13	14,29	0,02	0,03	0,02	0,04	0,68	1,15	3,58	5,83
2000	0,76	2,63	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,51	0,83
2380	0,23	0,80	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,03	0,04
2800	0,05	0,17	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,01	0,02
Total (g)	28,90		71,97		53,04		59,20		61,43	
Rend° (%)	36,13		89,96		66,30		74,00		76,78	



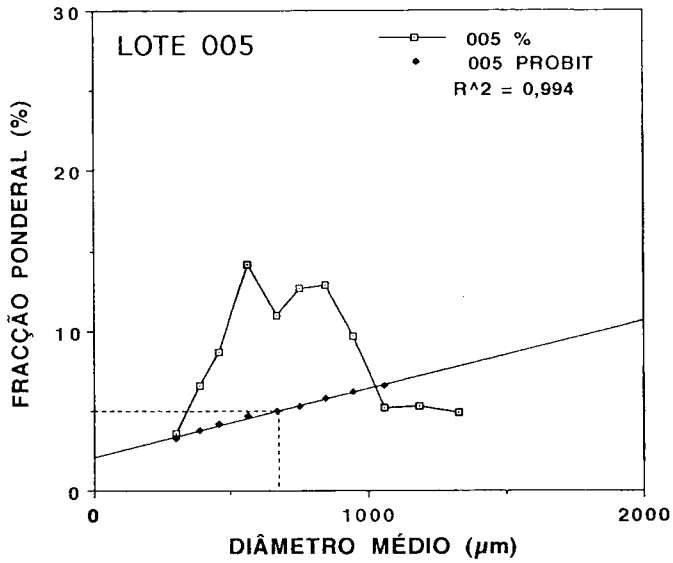
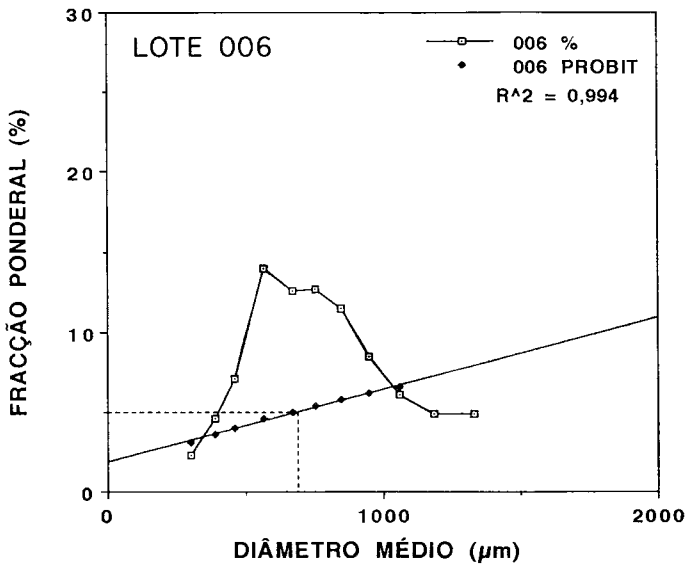


Figura 14a



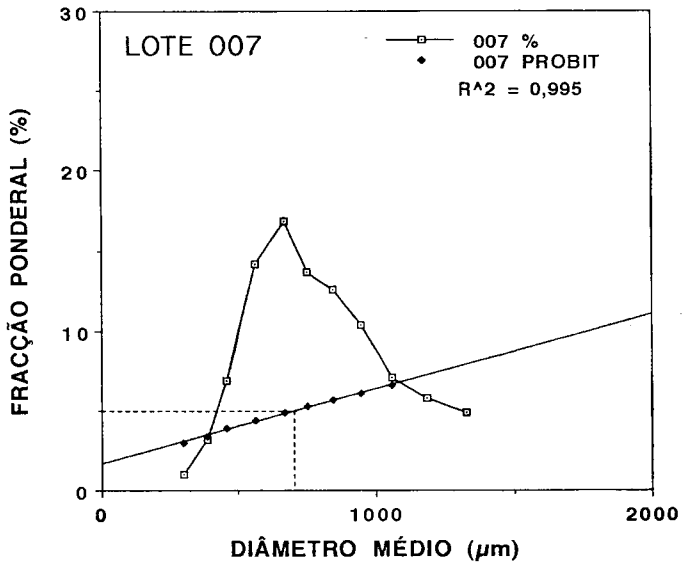
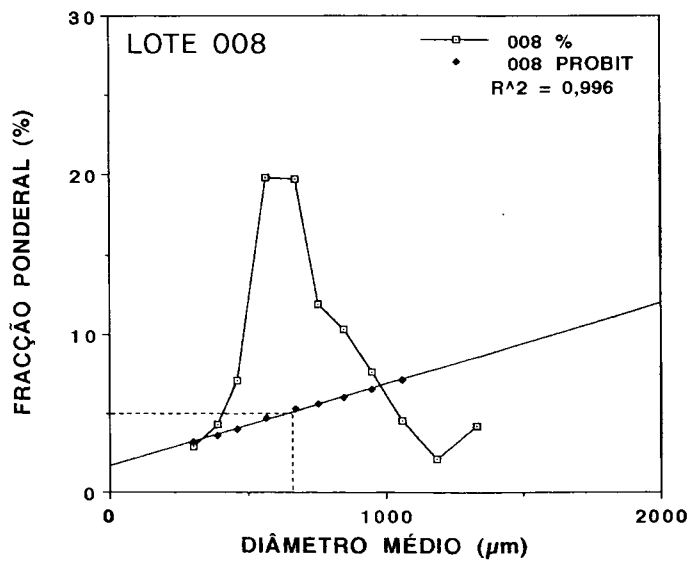


Figura 14b



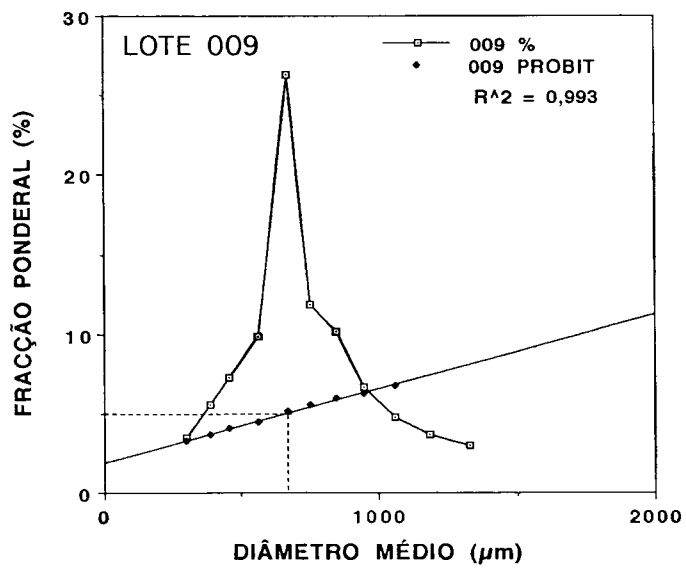
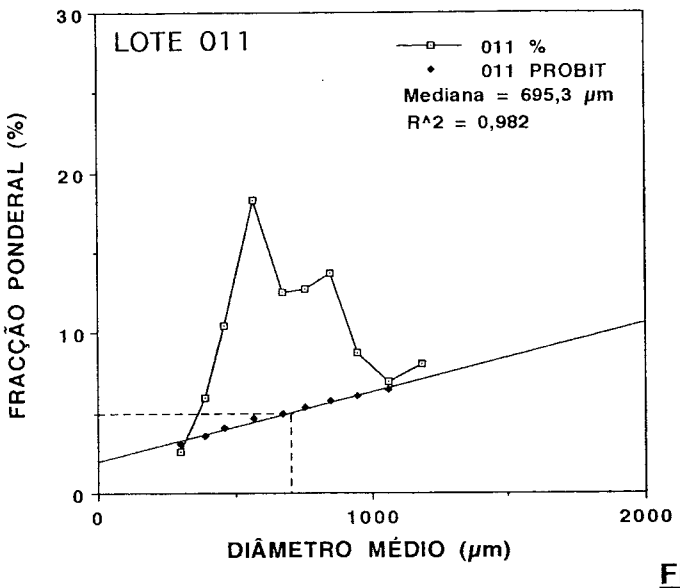


Figura 14c



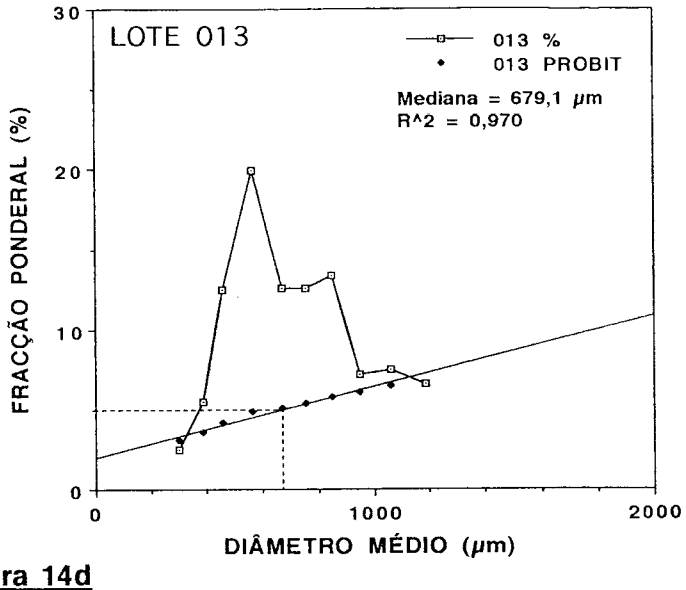
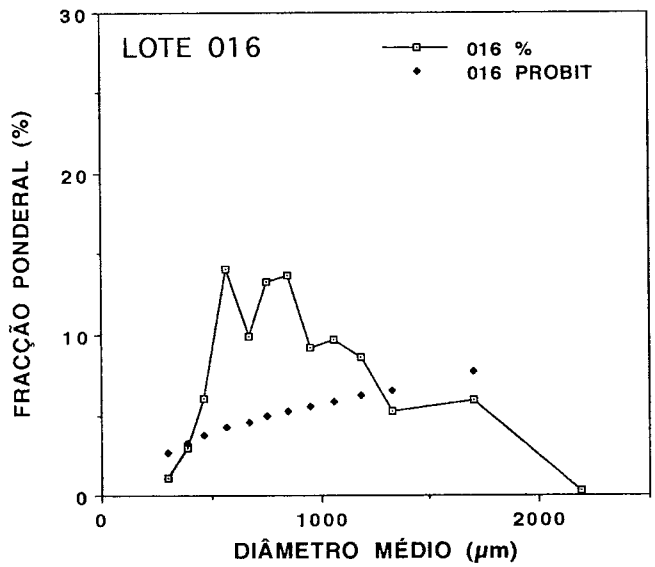


Figura 14d



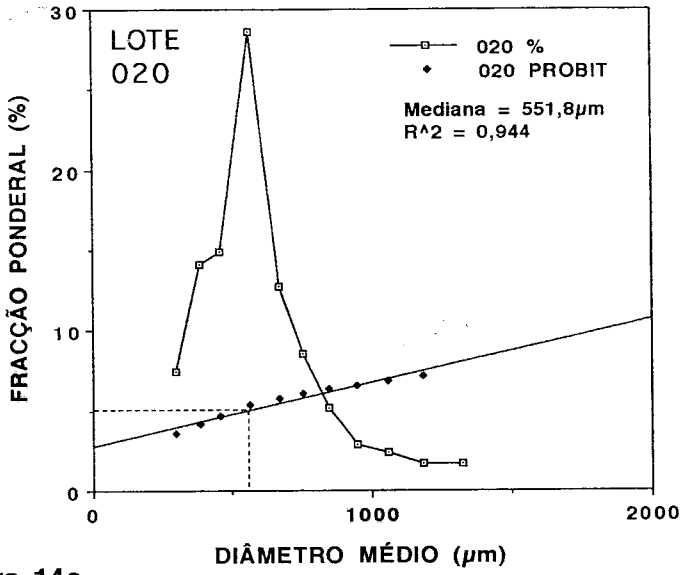
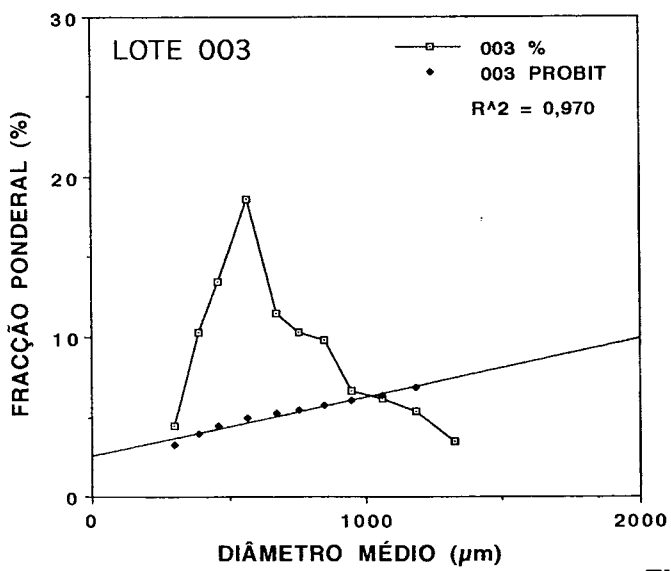


Figura 14e



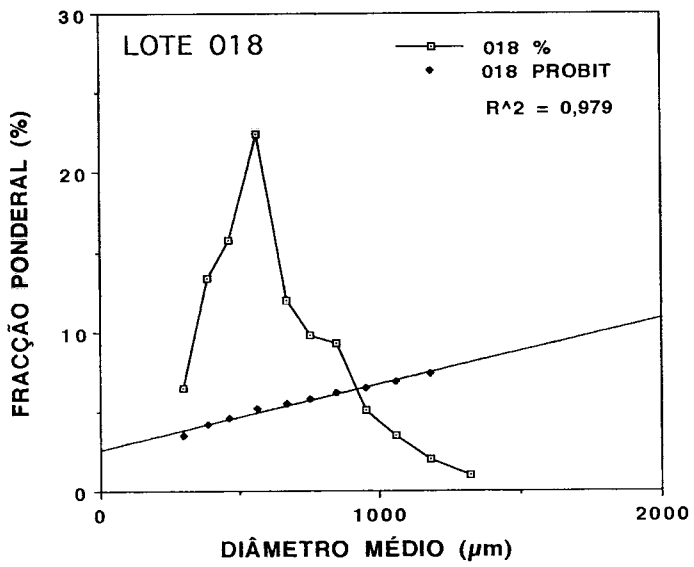
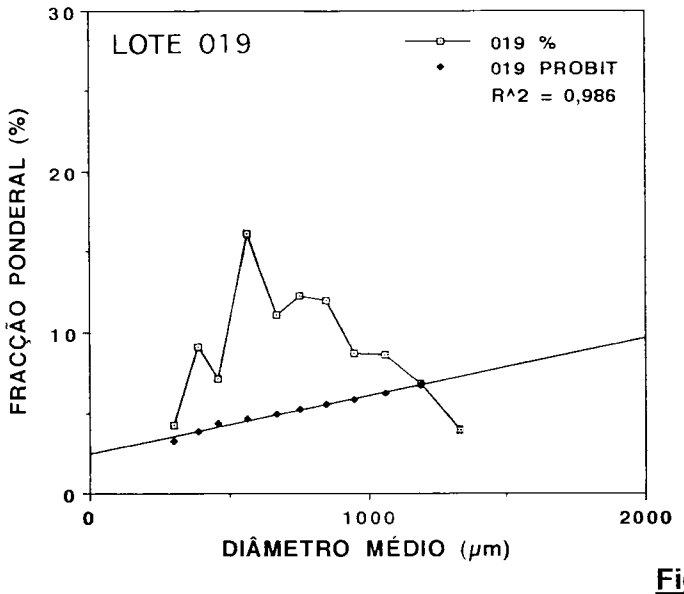


Figura 14f



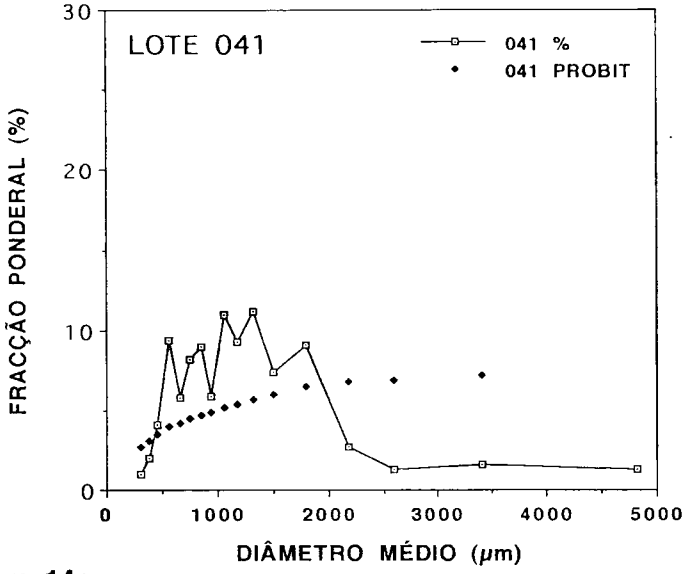
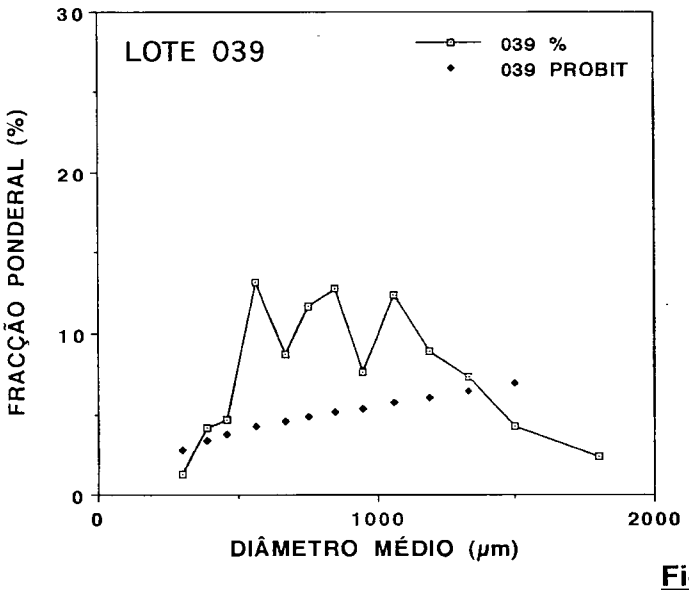


Figura 14g



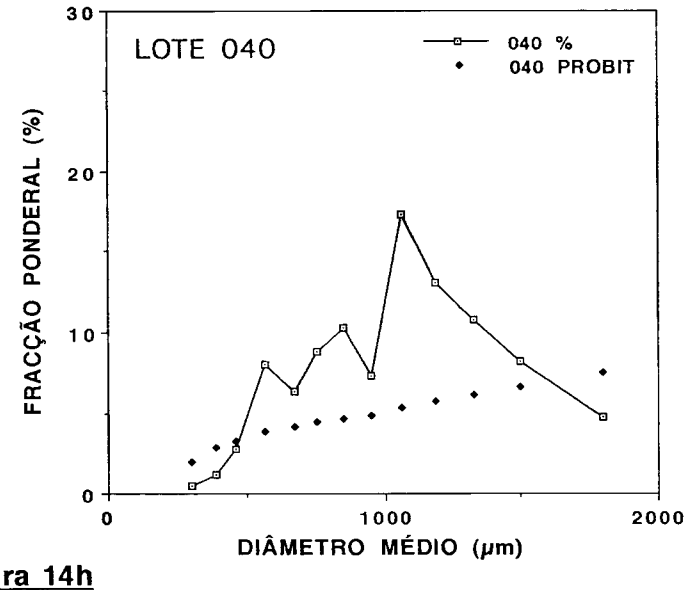
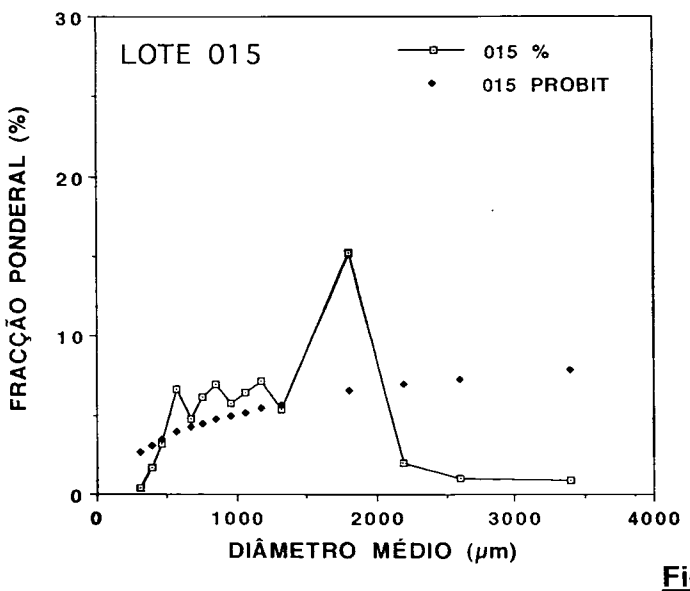


Figura 14h



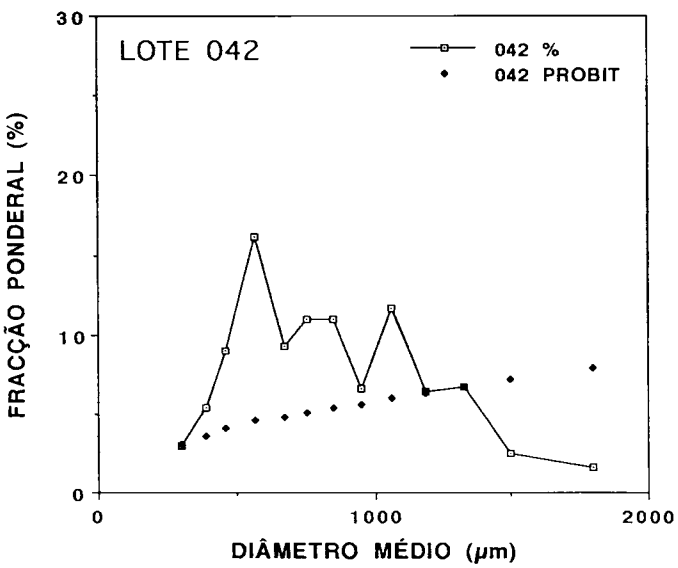
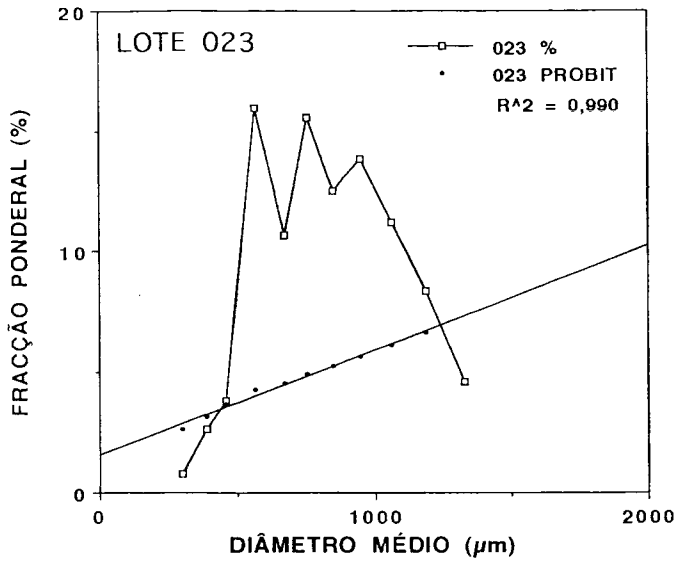


Figura 14i



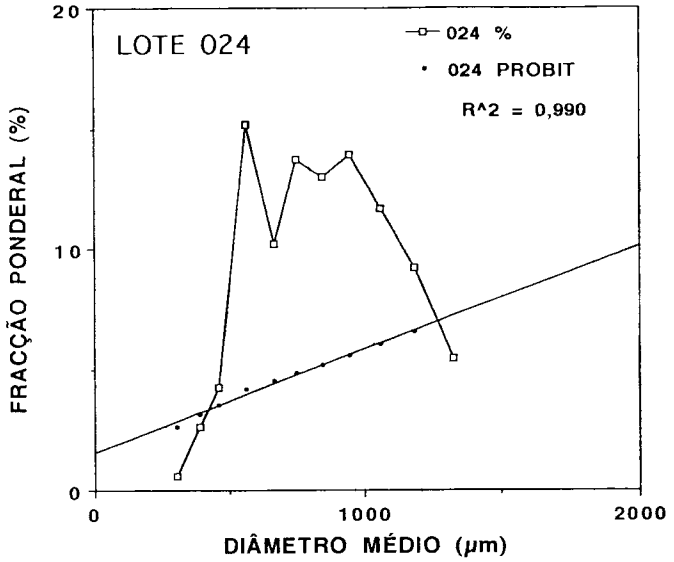
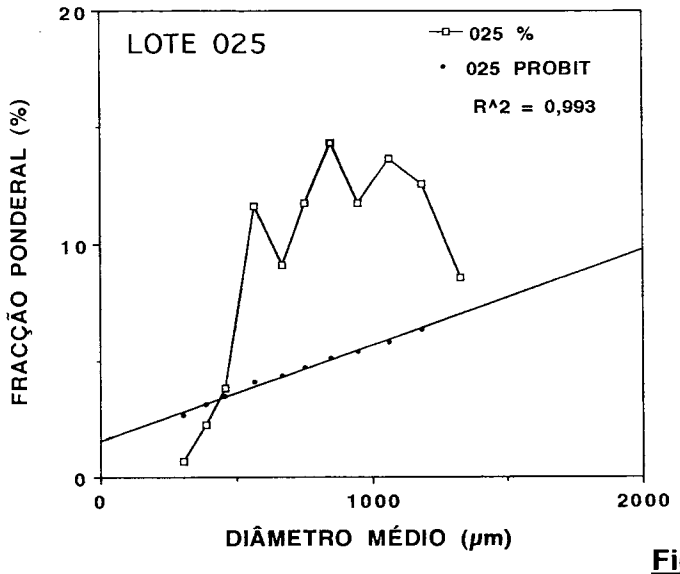


Figura 14j



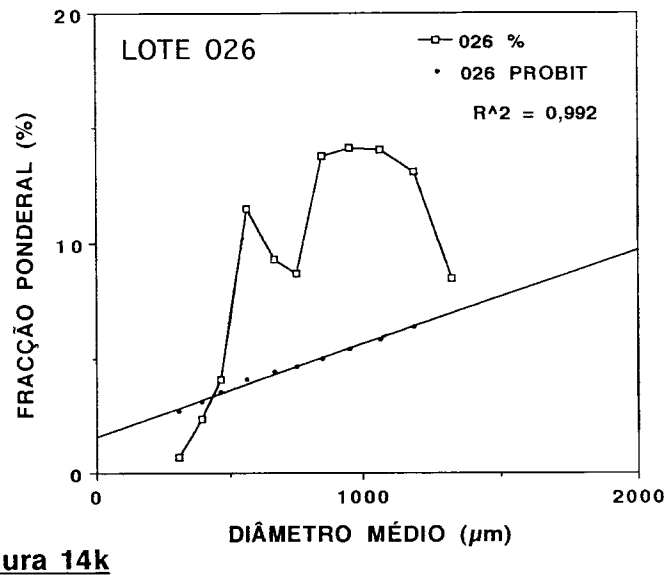
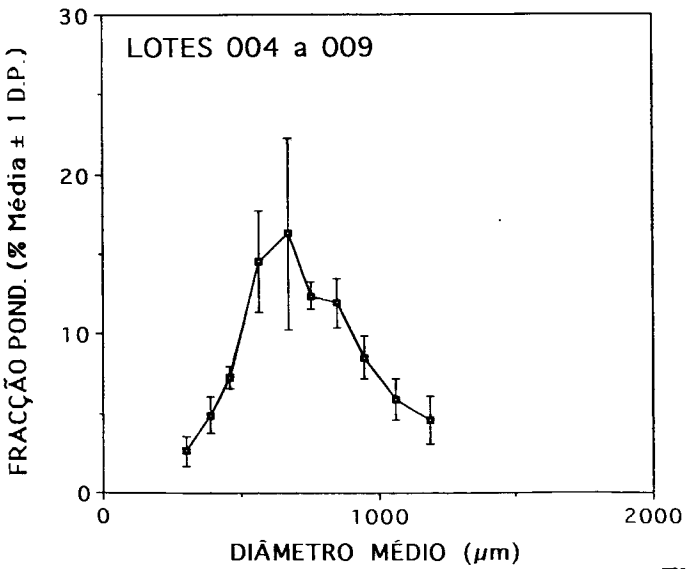


Figura 14k



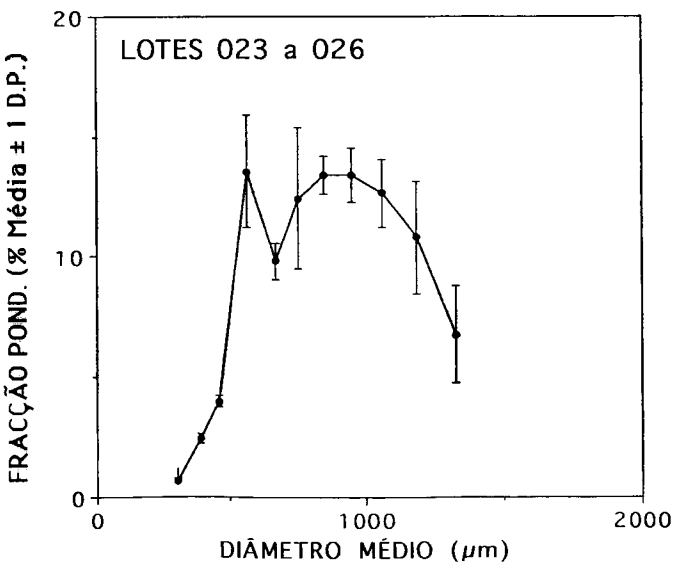
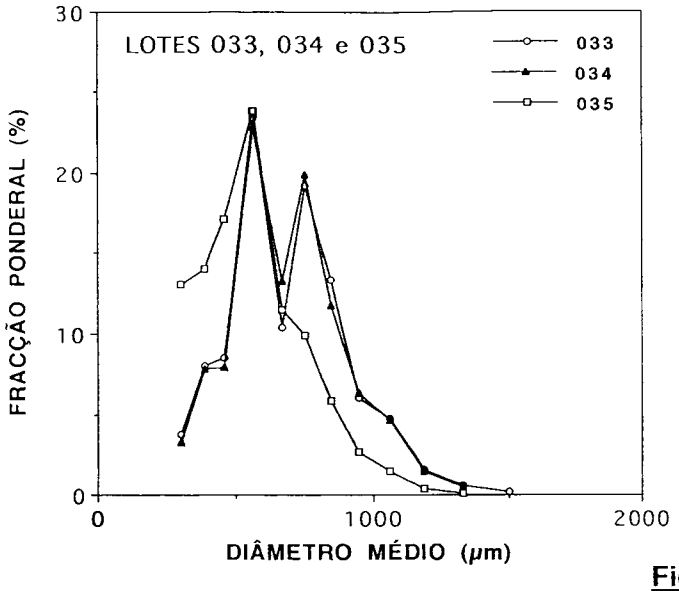


Figura 14l



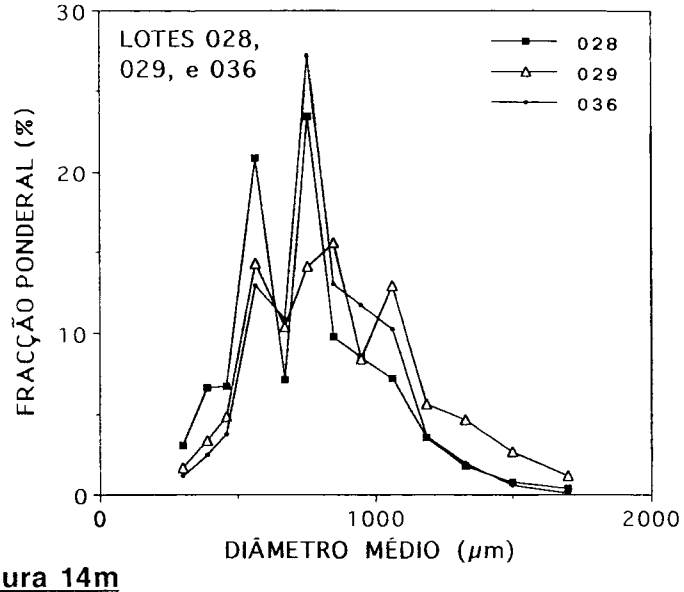
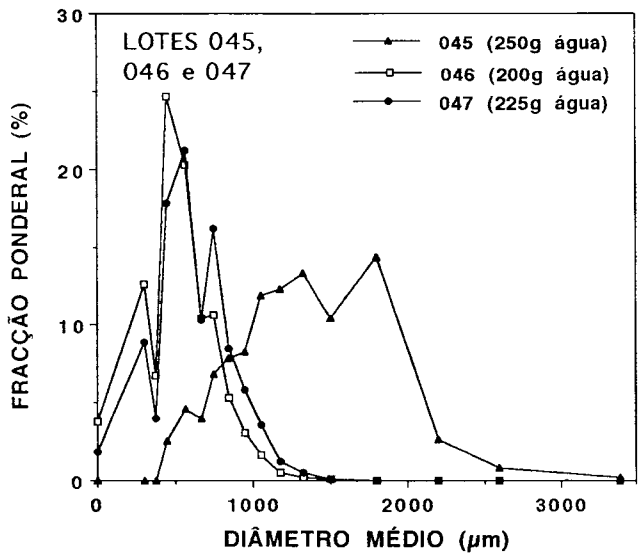


Figura 14m



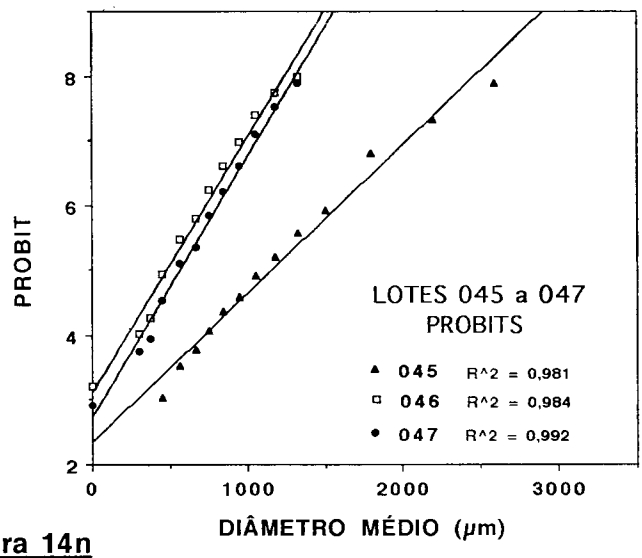
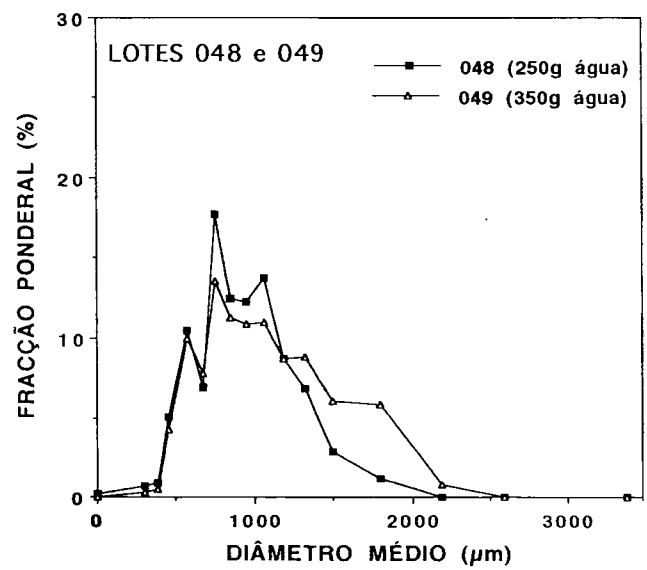


Figura 14n



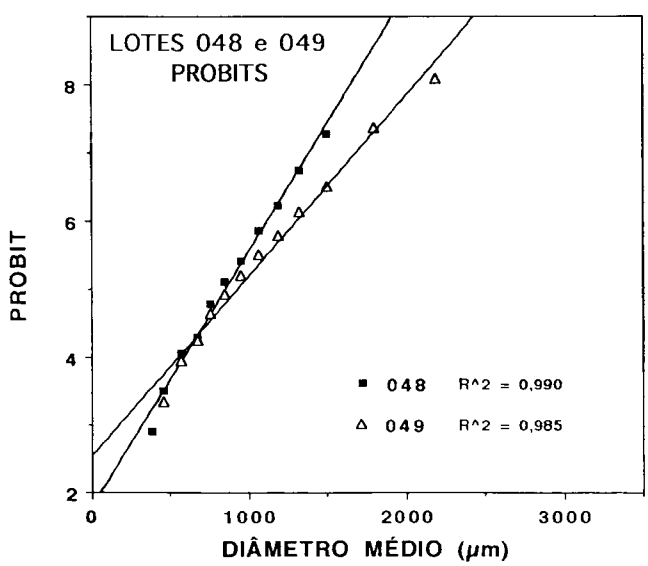


Figura 14o

Propridades Mecânicas

Compressão

O comportamento das matrizes quando submetidas a compressão foi observado em casos singulares com a ajuda de um dinamómetro electrónico (AccuForce Cadet, 0-50 N, Mannsfield & Green Division, FL, E. U. A.) e com um comparador (0-100/0,01 mm, AB Hans Ehlers, Stockholm, Suécia) permitindo leituras de 0,01 mm de deslocamento. O conjunto está representado esquematicamente na figura 17a.

O aparelho de avanço automático normalmente utilizado para comprimidos (Bareiss U73, Bareiss-Prüfgeräte, Alemanha) revelou-se demasiado impreciso na relação exacta do deslocamento da plataforma por cada pulso, particularmente quando da inversão da marcha, e como tal foi necessário obter uma medição independente de deslocamento. A plataforma do aparelho de avanço automático foi elevada mecanicamente até quase tocar no apalpador do dinamómetro; subsequentemente rodando à mão o parafuso de avanço fez-se subir a plataforma até o dinamómetro indicar contacto. A leitura do comparador neste ponto serve de zero. A plataforma foi descida, uma PCM colocada por baixo do centro do apalpador, e a plataforma novamente elevada até ao ponto de contacto mínimo perceptível. A diferença entre a leitura assim obtida e a anterior foi tomada como o diâmetro da PCM na orientação em que se encontra. Os deslocamentos subsequentes foram anotados e corrigidos de forma a que a compressão se lê a partir do contacto com a PCM. O processo é moroso e de difícil automatização, consequentemente o número de casos observados é reduzido, embora com boa reprodutibilidade, como pode ser observado nas figuras 15a e 15b. Em 3 casos equivalentes o perfil de compressão é muito semelhante.

O deslocamento da cabeça do dinamómetro é de cerca de 0,18 mm a 50 N, e linear com a força aplicada. Este desvio não foi compensado nos gráficos, visto que é irrelevante para efeitos comparativos, como também o é qualquer flexão do suporte. A deflecção do conjunto é de cerca de 0,3 mm a 50 N como indica a curva de compressão em branco (contacto directo entre a plataforma e o dinamómetro), figura 15l, controlo .

A histerese da recuperação é perceptível embora não tenha magnitude significativa. Provavelmente será devida a folgas mínimas na montagem da plataforma de deslocamento que, por razões de espaço ligadas à presença do comparador, não foi possível centrar perfeitamente com o dinamómetro.

Os esferóides de celulose microcristalina revelaram-se muito pouco plásticos, fragmentando com o aumento da força de compressão, dando uma curva irregular (figura 15l, lote 028) e, no final, obtendo-se um discóide compacto de pó e flocos.

Já as PCMs se comportam de uma forma bem diferente, opondo muito pouca resistência à compressão até atingirem um certo grau de compactação, a partir do qual a resistência aumenta consideravelmente. A título de exemplo consideremos o comportamento ilustrado pela figura 15d, Ø 2,07 mm. O relaxamento revela que há alguma elasticidade residual. A PCM deformada neste ensaio apresenta uma forma discóide com rupturas laterais mas ainda se manteve inteira (figura 16b). Também se efectuaram ensaios de compressão sobre PCMs de CEPO S-10, Solka-Floc, e Sanacel 90 e 300 e, para efeito de comparação, também se efectuaram ensaios de compressão sobre PCMs fabricadas em Uppsala pelo processo "pell-mix".

Penetração

Como já foi mencionado na secção dedicada à morfologia do material, há indícios nítidos de densificação da camada periférica das PCMs. Algumas das leituras de compressão apoiam esta sugestão ao apresentarem uma quebra durante as primeiras décimas de milímetro de compressão. Esta quebra seria a ruptura da camada periférica que até então distribuia eficazmente o esforço de compressão por uma superfície maior.
Numa tentativa de demonstrar este efeito e obter dados mais concretos, fabricou-se um acessório para o dinamómetro que consiste num corpo de latão duro sextavado (8 mm) roscado interiormente (#10-32, UNF) para se adaptar à haste do dinamómetro, com um furo cónico na extremidade no qual se montou uma agulha de bico redondo, fixa com adesivo de cianoacrilato. Em conjunto fêz-se uma bigorna do mesmo material, numa das faces com uma cavidade hemisférica de cerca de 1,5 mm de diâmetro, continuando num furo central de 1,0 mm. A escolha da agulha foi

baseada na necessidade de ter uma ponta que assegurasse uma penetração e não um esmagamento da PCM, mas que tivesse suficiente superfície de pressão para produzir uma leitura no dinamómetro. Ao mesmo tempo a presença de uma superfície definida, avançando contra o corpo que oferece resistência, minimiza a resistência que é gerada pela conicidade da agulha. A PCM em estudo é colocada na cavidade da bigorna, na plataforma do aparelho de deslocamento, e centrada com a agulha na haste do dinamómetro. A plataforma é elevada até um primeiro contacto e posteriormente avançada por intervalos de 0,05 ou 0,1 mm, tomando-se as leituras do dinamómetro. Encontra-se na figura 17a uma representação esquemática do acessório, e na figura 17b o perfil da agulha com escala obtidos no microscópio óptico.

Os gráficos resultantes estão apresentados na figura 18a a 18c, e o aspecto de PCMs após o ensaio nas figuras 16c, 16d, 16g, e 16h. Note-se que a localização, extensão e tipo de fracturas varia de acordo com o material. Efectuaram-se ensaios sobre PCMs de lotes representativos das principais condições experimentais, à excepção de esferóides de Avicel que foram omitidos, devido à sua dureza e fragilidade à compressão.

A reprodutibilidade do processo não é tão boa como a reprodutibilidade dos resultados de compressão simples. Mesmo nestes, por vezes, faziam-se notar pequenas variações devidas à posição relativa da depressão superficial. É essencial evitar que a agulha entre ou saia pela depressão superficial e, se o alinhamento estiver fora de eixo, a PCM pode fracturar pelo lado mais próximo da agulha, dando resultados totalmente diferentes (figura 18a, lote 007). Uma vez minimizadas as diversas causas de erro, pode considerar-se que o método é sensível ao espessamento superficial e o aspecto do ponto de saída da agulha revela diferenças no comportamento à tracção das várias matérias-primas.

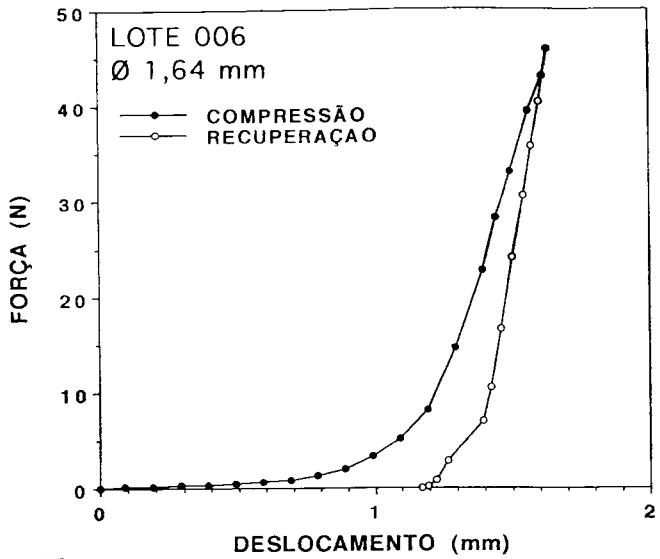
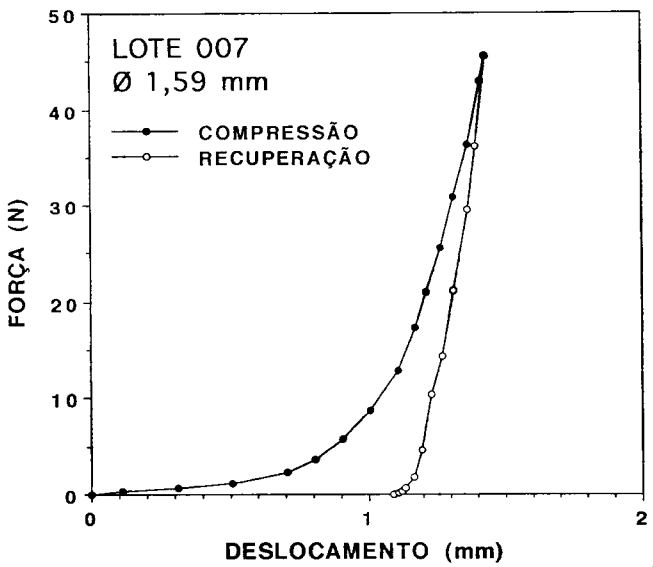


Figura 15a



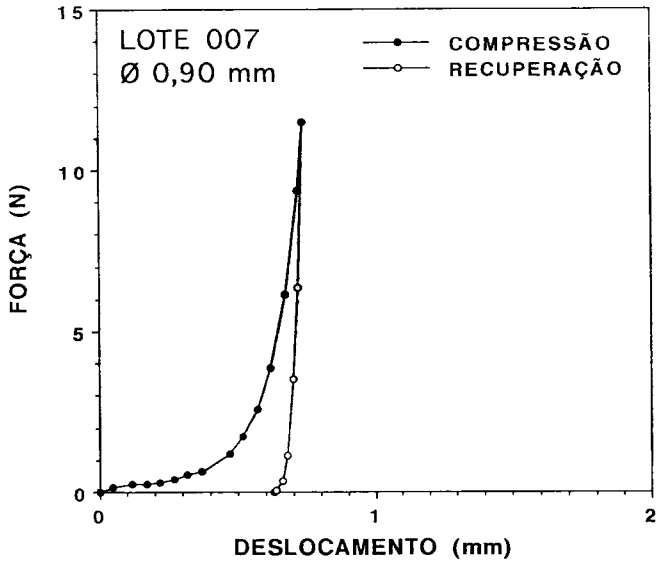
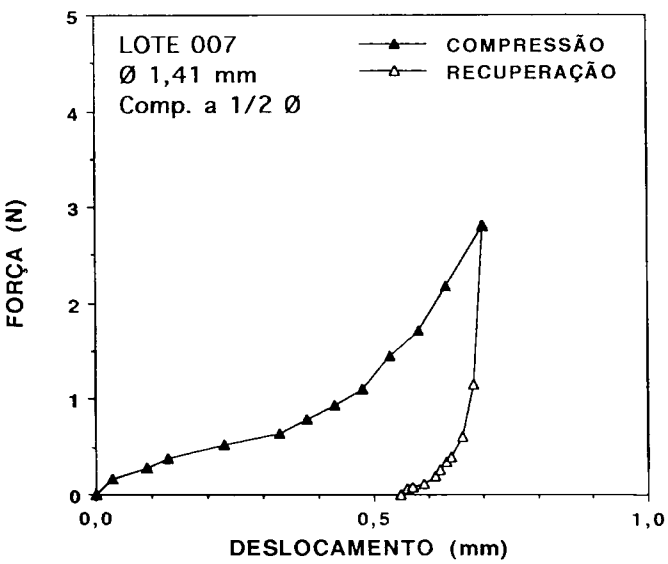


Figura 15b



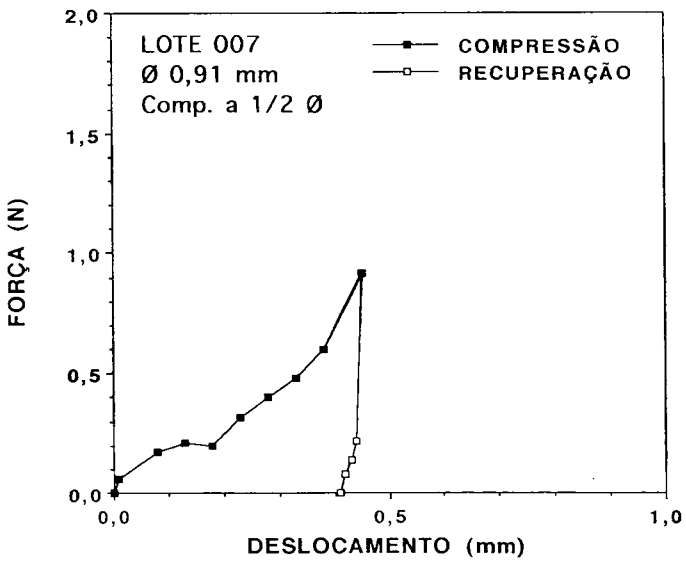
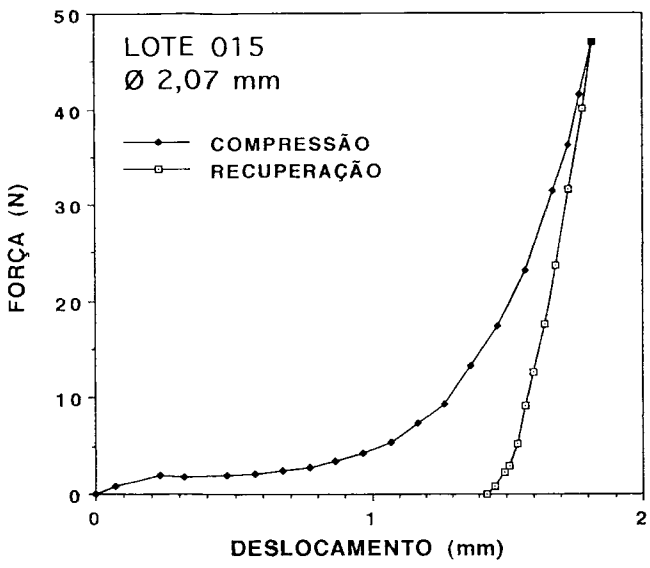


Figura 15c



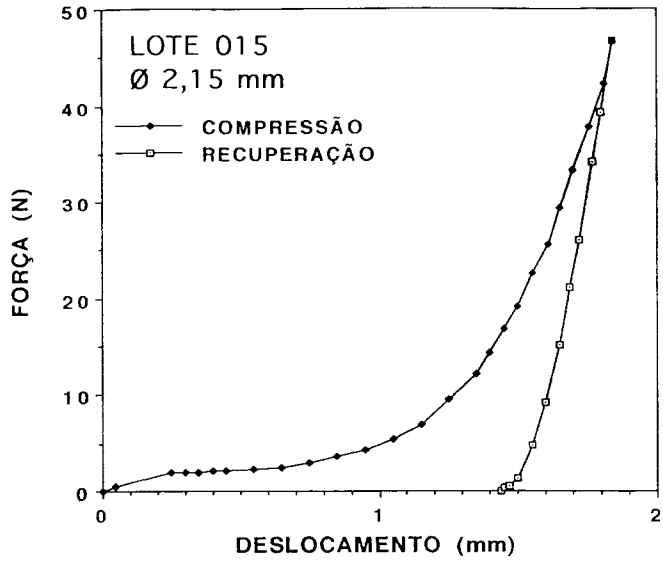
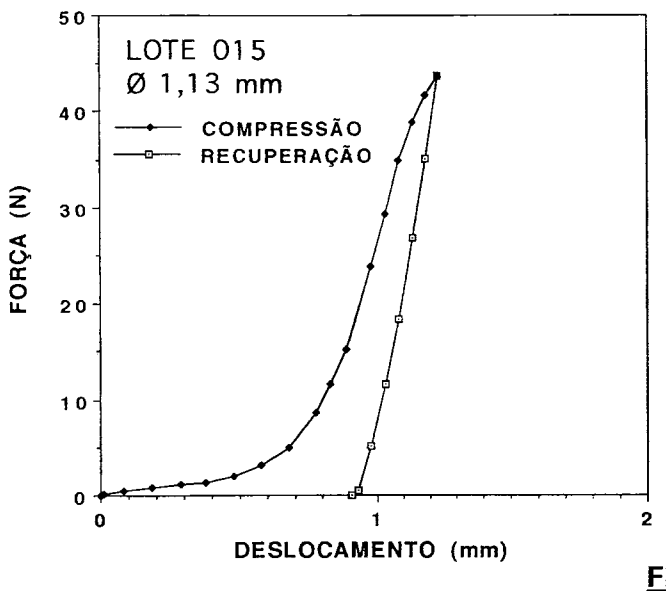


Figura 15d



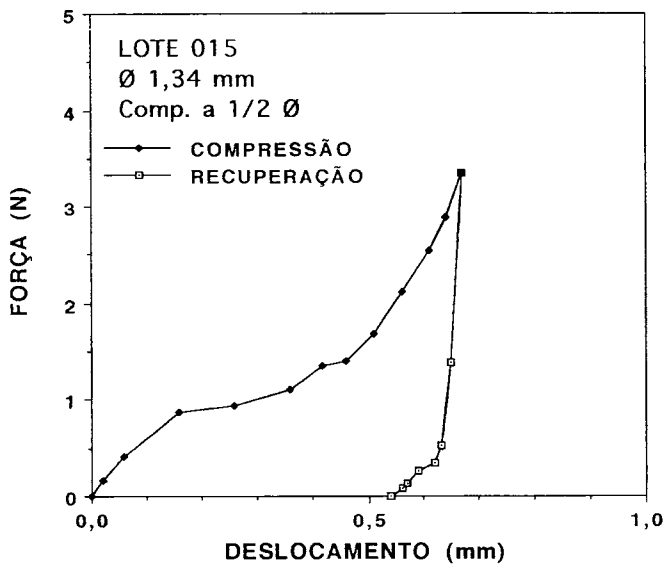


Figura 15e

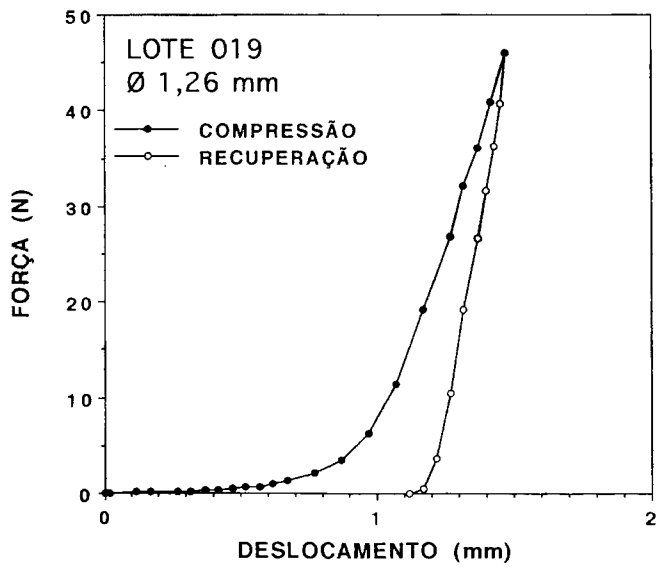
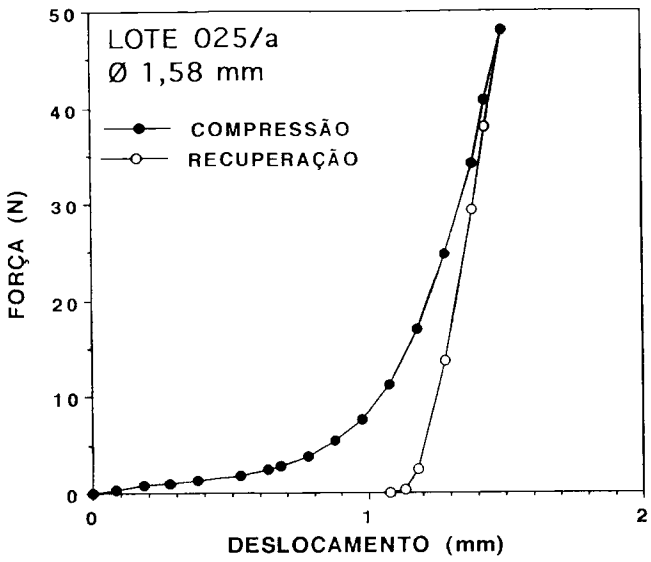


Figura 15f



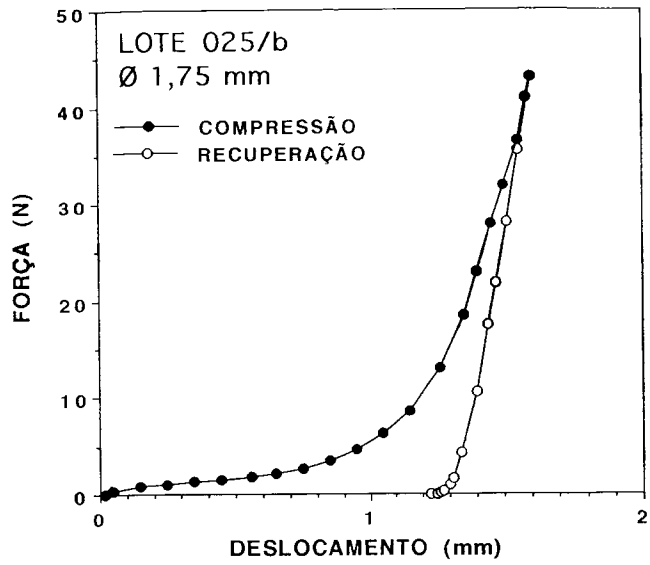
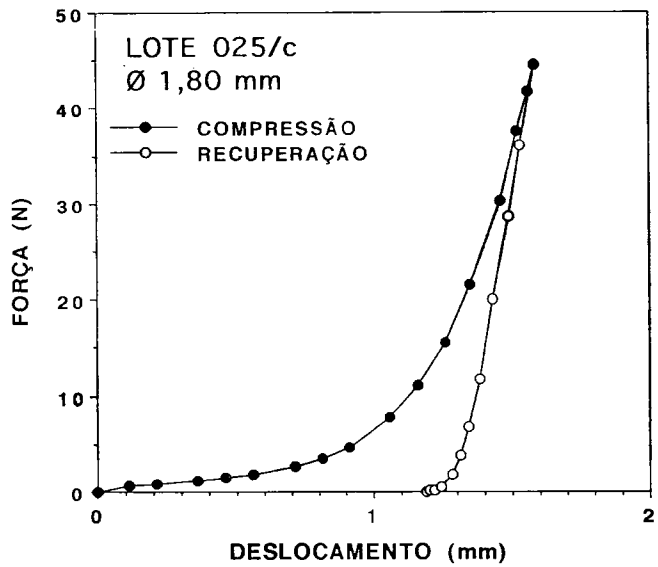


Figura 15g



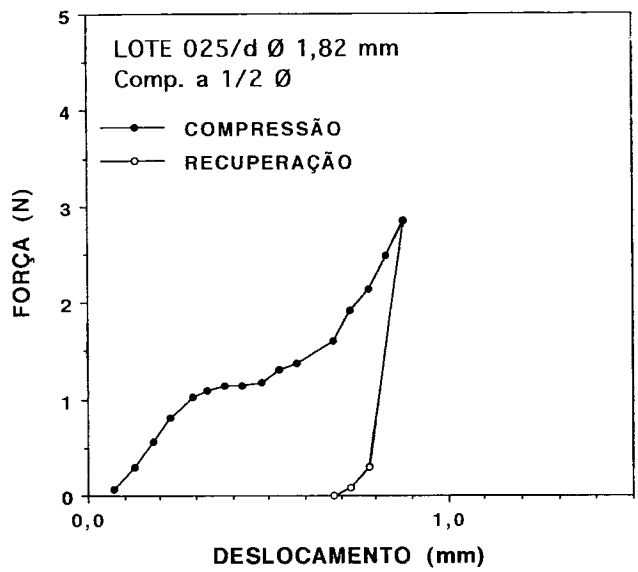
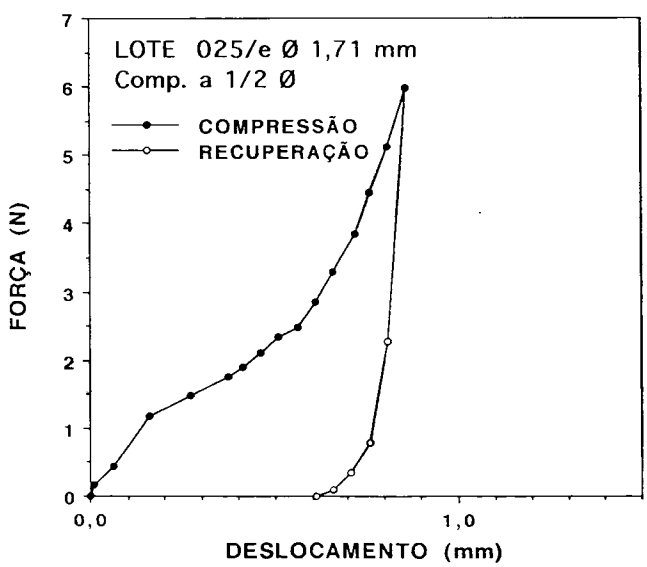


Figura 15h



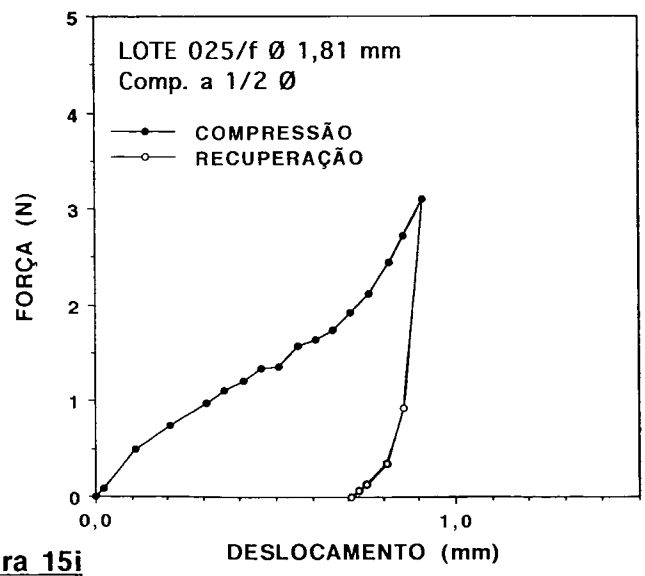
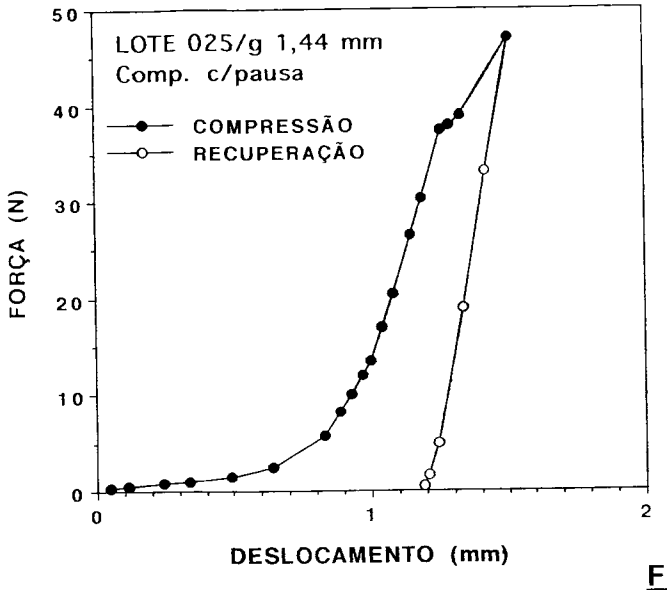


Figura 15i



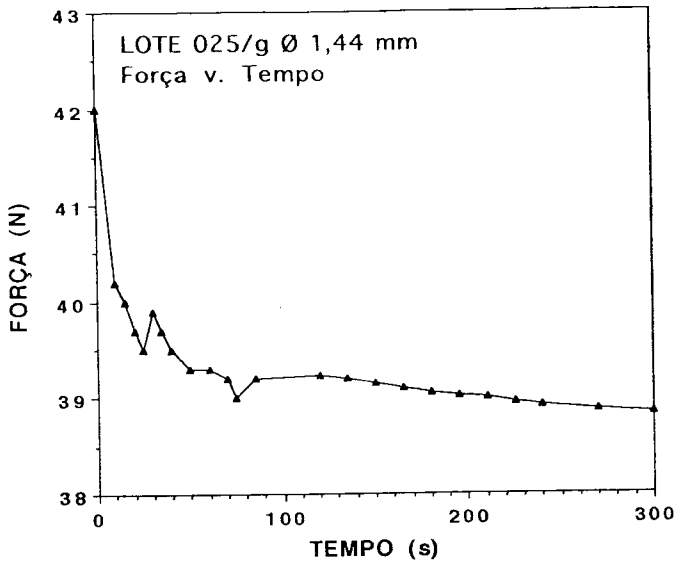
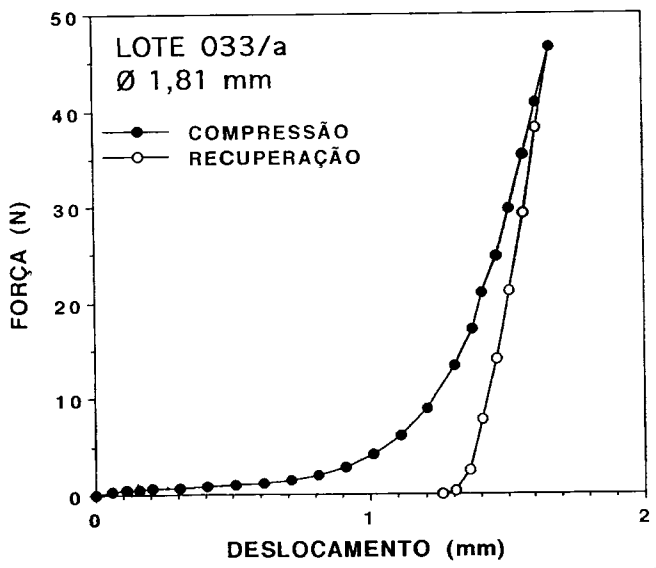


Figura 15j



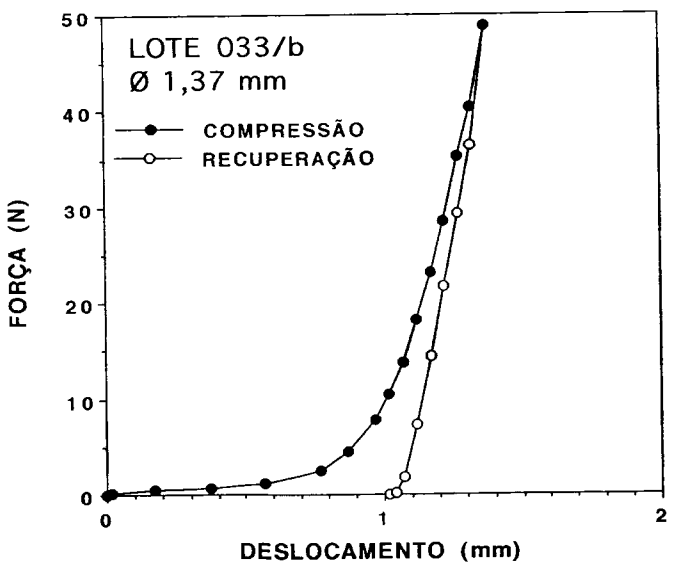
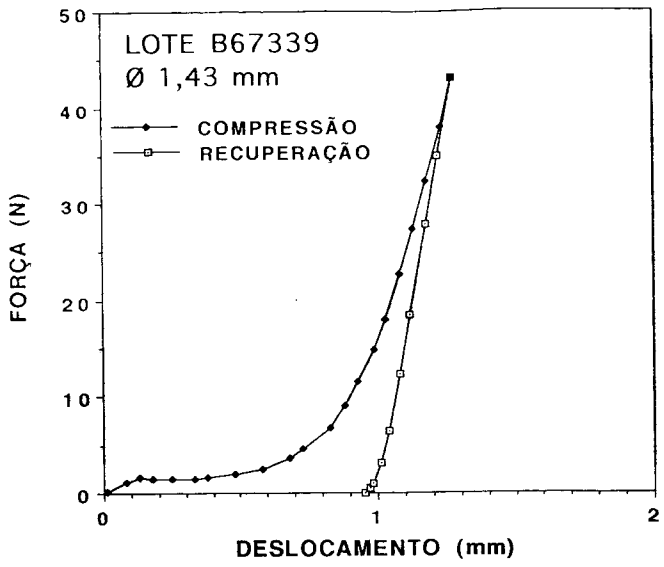


Figura 15k



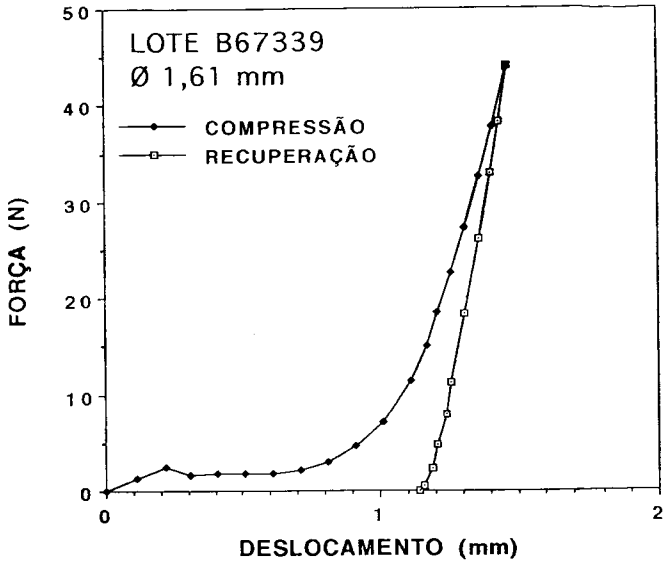
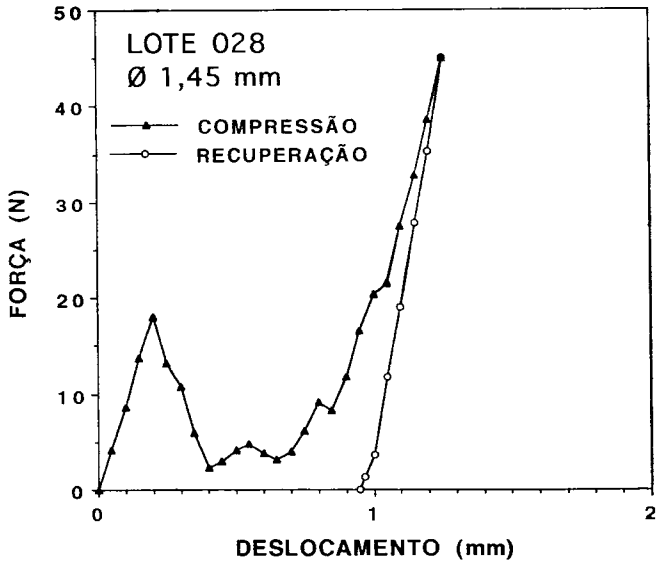


Figura 15l



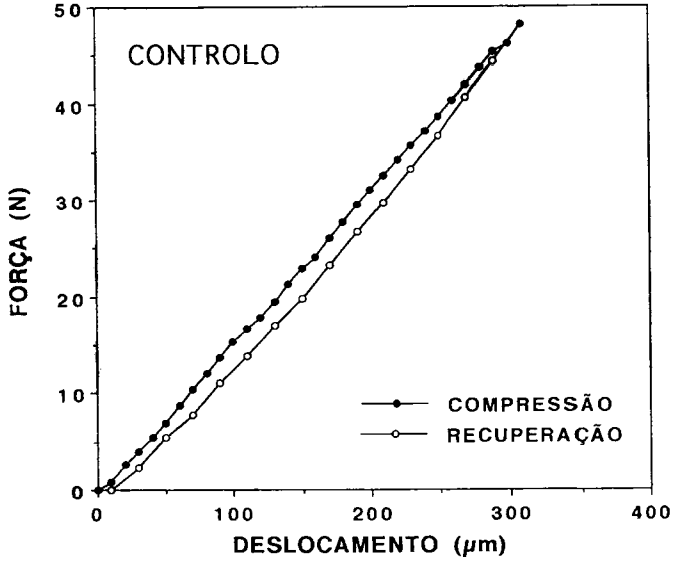
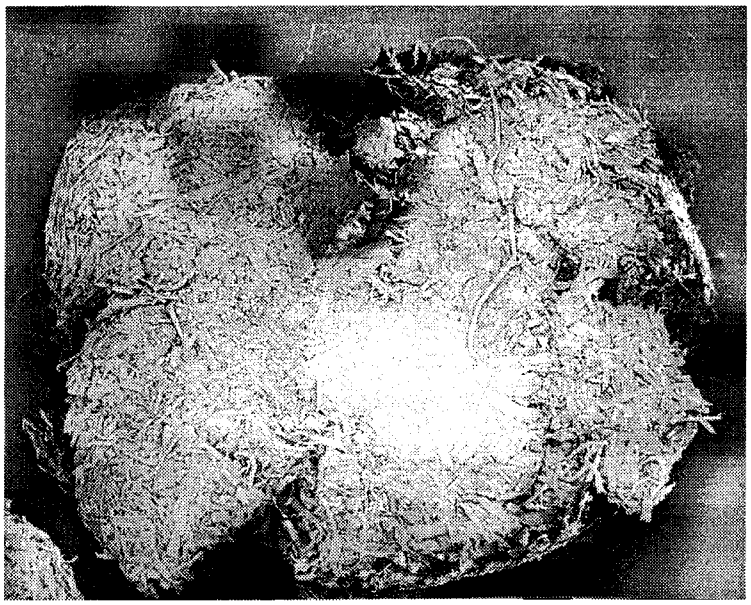
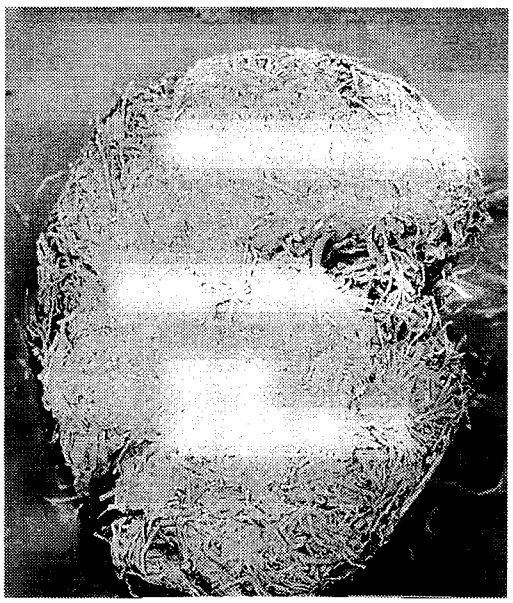


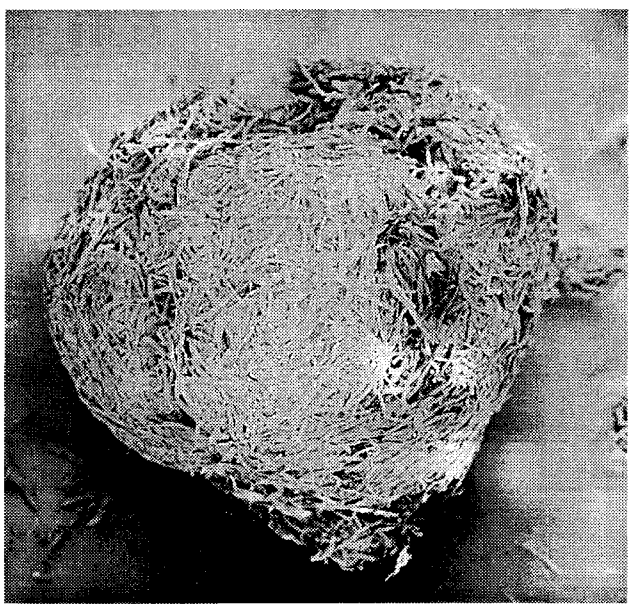
Figura 15m



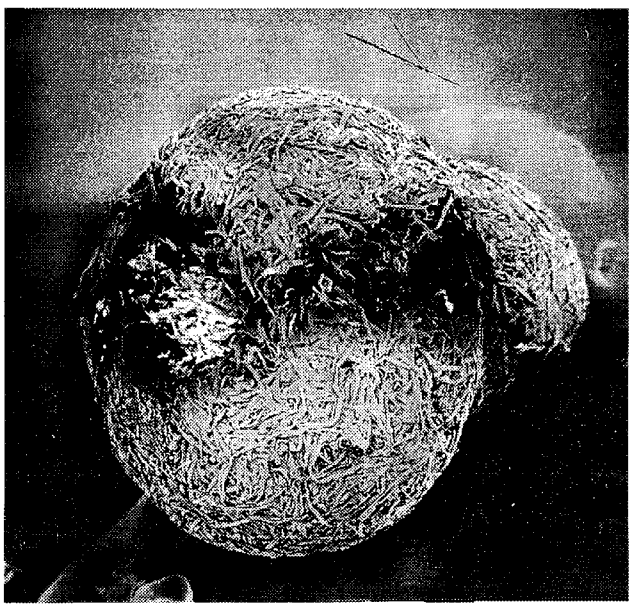
(a) 35X



(b) 35X



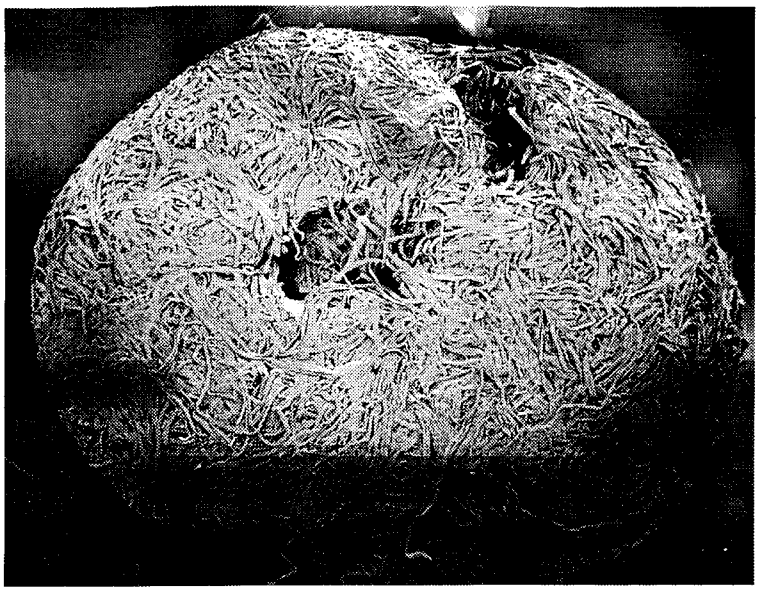
(c) 35X



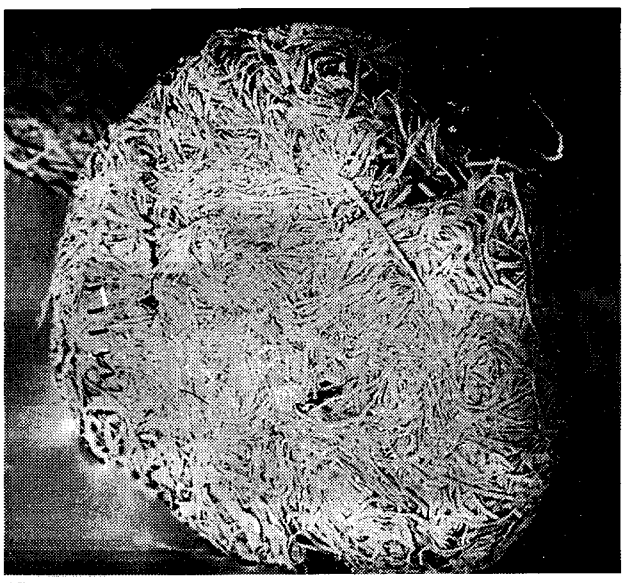
(d) 35X

Figura 16 (a-d) – PCMs esmagadas (a) de Solka-Floc, (b) de CEPO S-20, lote 015; e penetradas, (c) de CEPO S-20, lote 019, e (d) de CEPO S-20 lote 007.

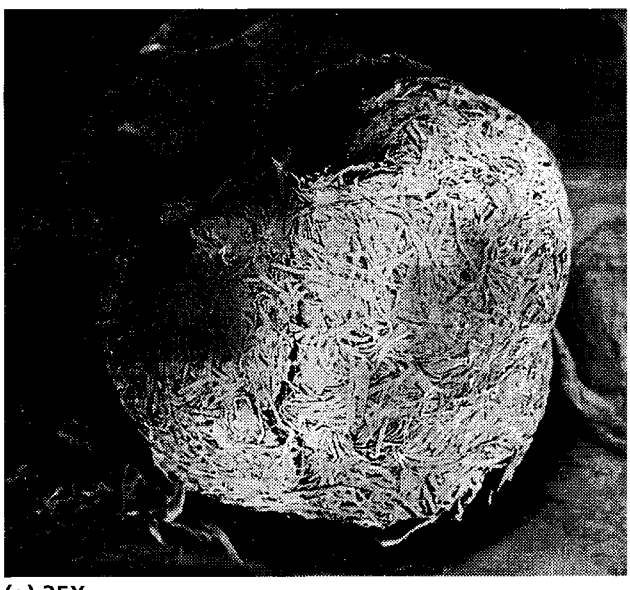
Figure 16 (a-d) – Crushed PCMs (a) from Solka-Floc, (b) from CEPO S-20, batch 015; and penetrated (c) from CEPO S-20, batch 019, and (d) CEPO S-20, batch 007.



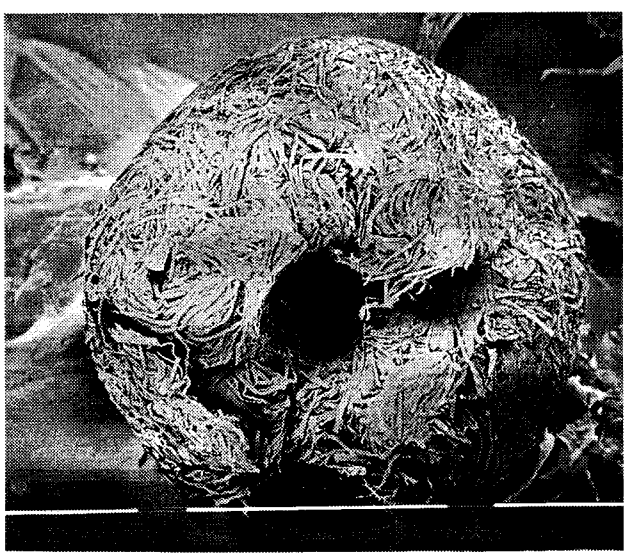
(e) 35X



(f) 35X



(g) 35X



(h) 35X

Figura 16 (e-h) – PCMs de celulose S-10: (e) semi-esmagada; (f) esmagada; (g) e (h) a mesma PCM penetrada.

Figure 16 (e-h) – PCMs from S-10 cellulose: (e) semi-crushed; (f) crushed; (g) and (h) are the same penetrated PCM.

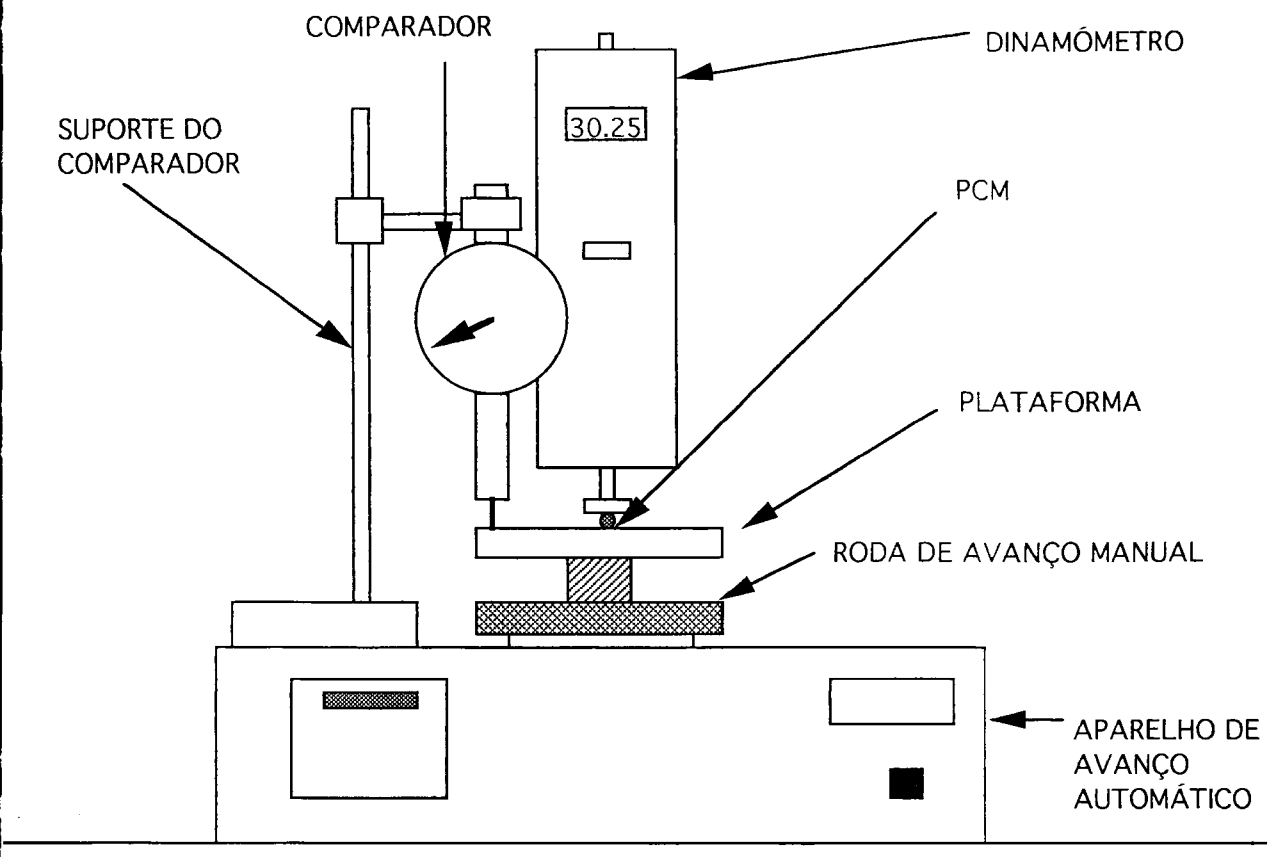
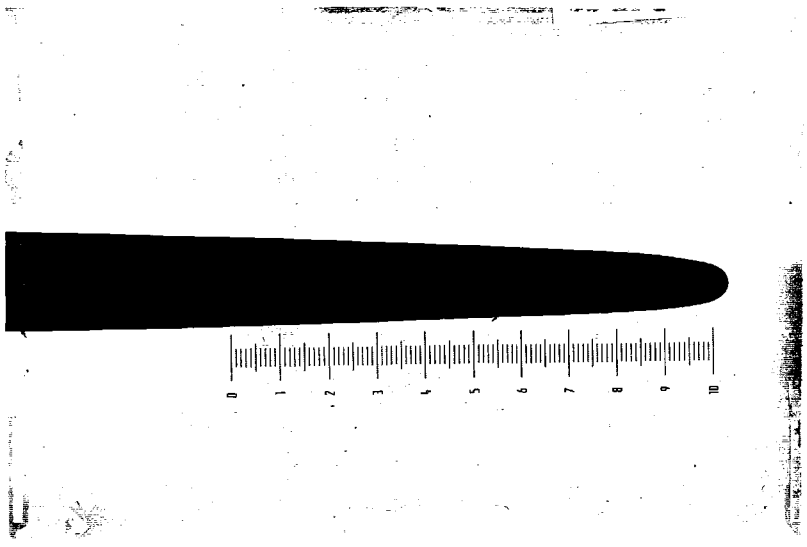


Figura 17a - Representação esquemática da aparelhagem utilizada para medir a resistência das PCMs ao esmagamento e à penetração.



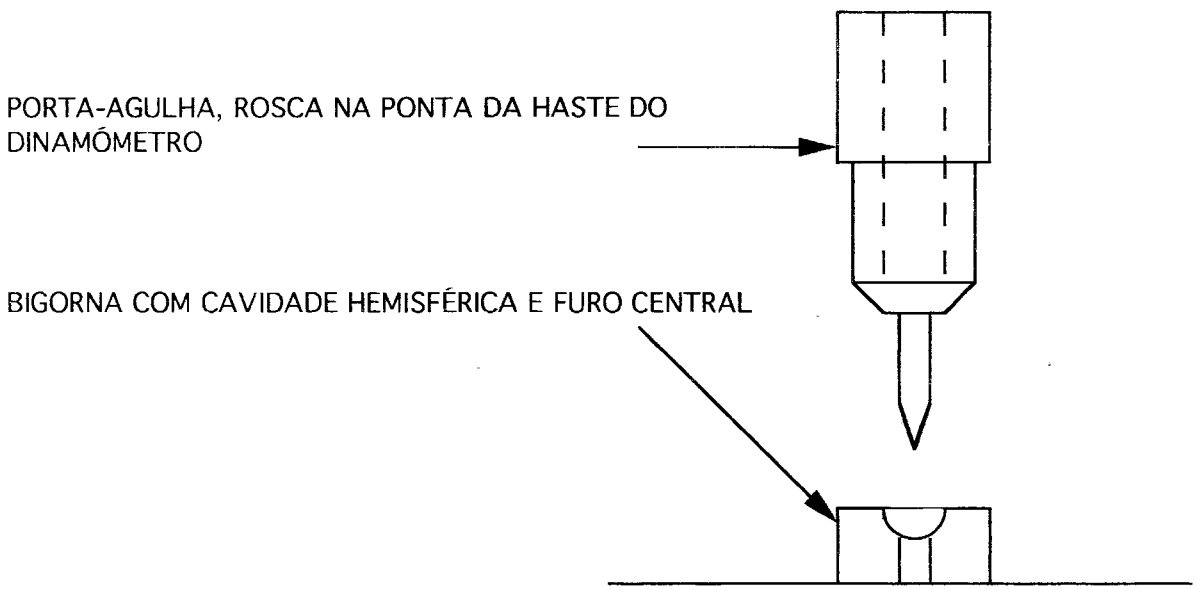
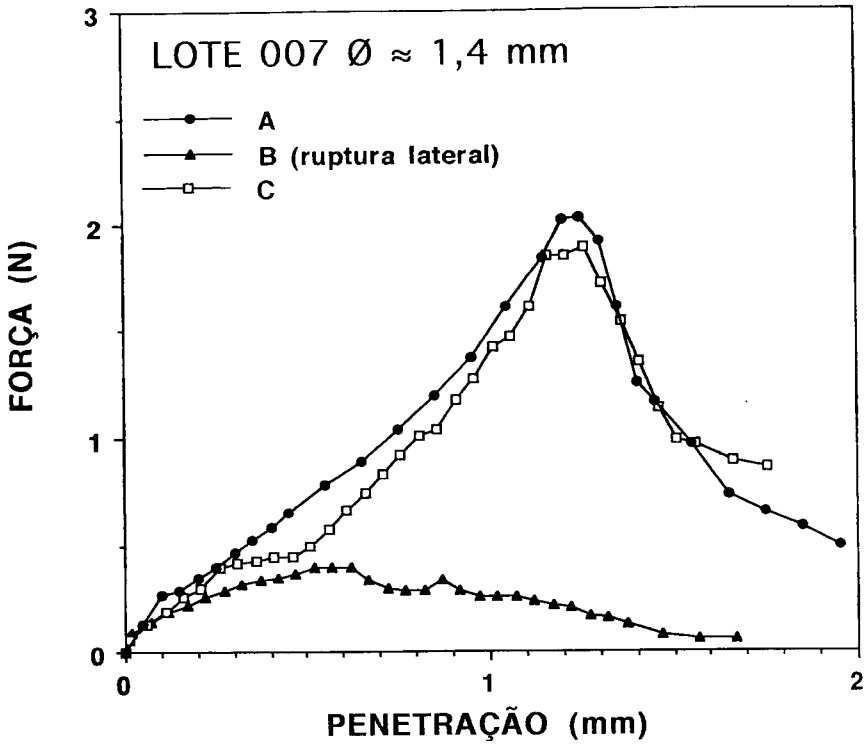


Figura 17b -

Fotografia da agulha de penetração e, representação esquemática do respectivo acessório de montagem, utilizado para medir as resistência das PCMs à penetração. As 10 unidades da escala visível na fotografia correspondem a 4,00 mm.


LOTE 007 Ø ≈ 1,4 mm
A
B (ruptura lateral)
C
FORÇA (N)
PENETRAÇÃO (mm)
0
1
2
3

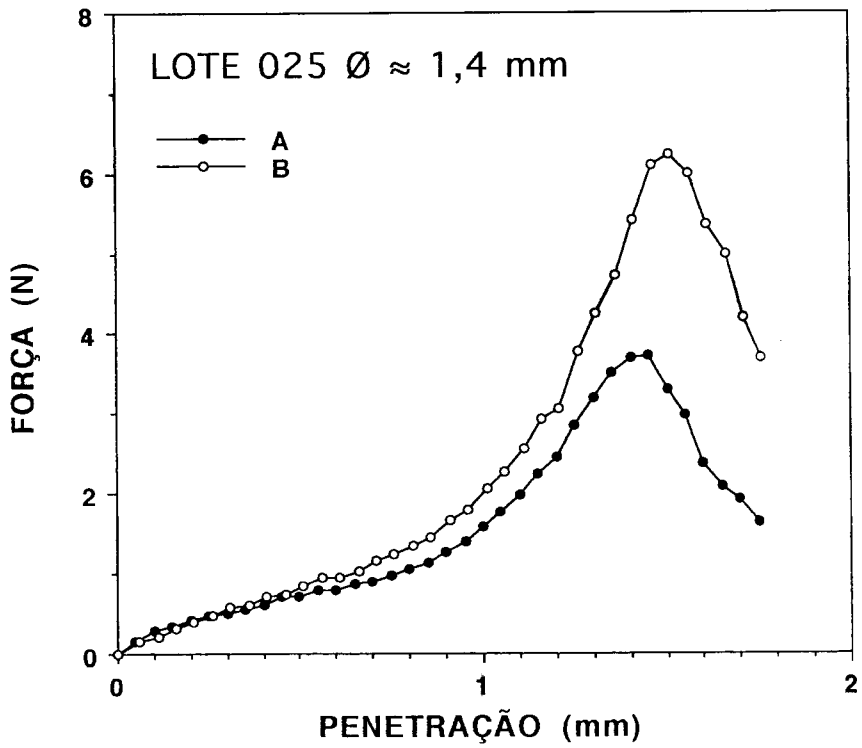
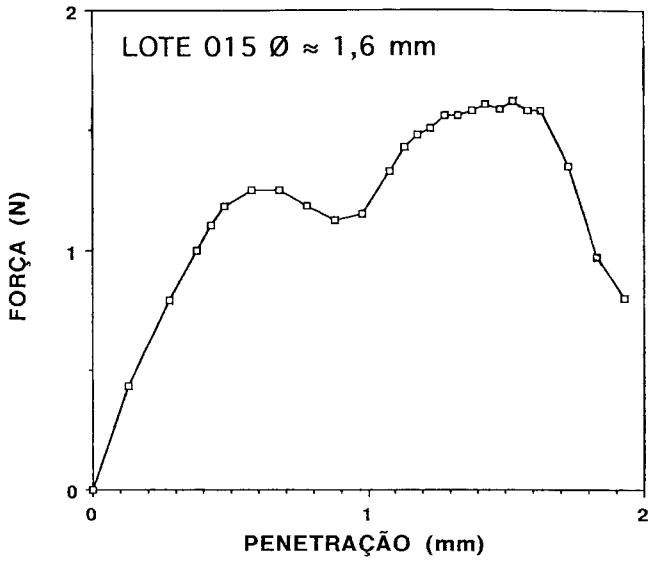

LOTE 025 Ø ≈ 1,4 mm
A
B
FORÇA (N)
PENETRAÇÃO (mm)
0
2
4
6
8
1
2

Figura 18a



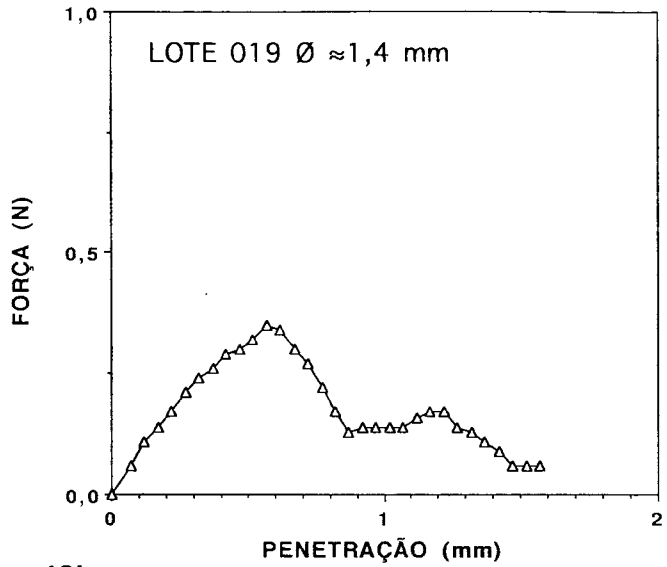
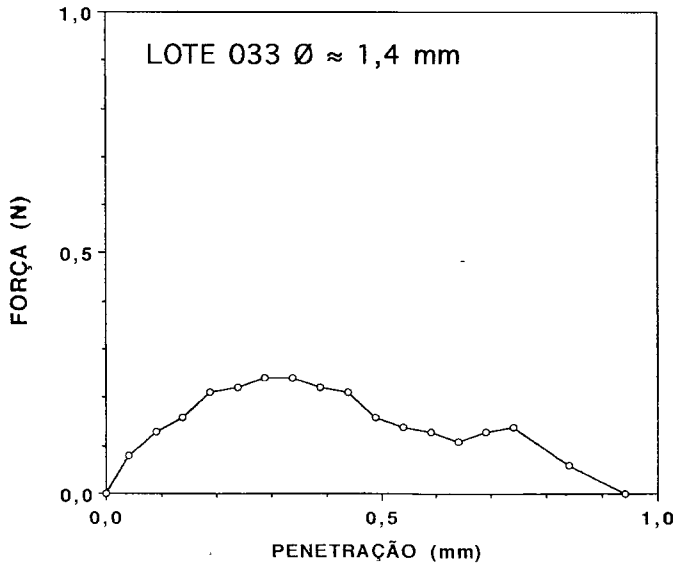


Figura 18b



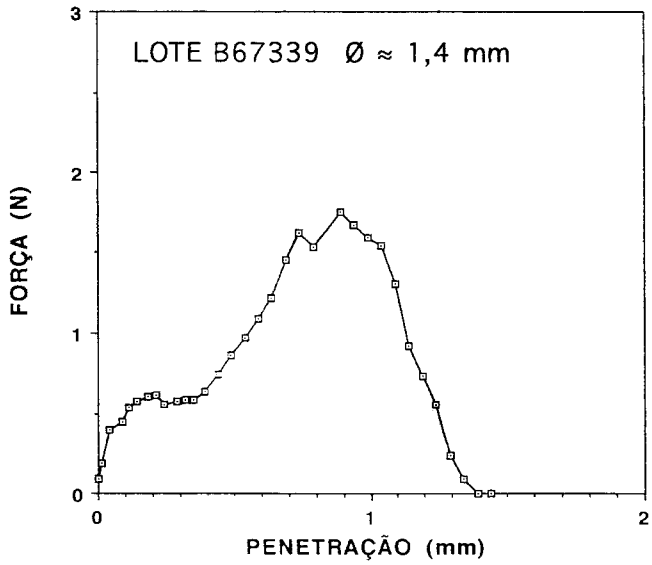


Figura 18c

Porosidade

A porosidade destas PCMs é uma das suas características mais importantes, por isso a determinação da porosidade revestiu-se de particular relevância. Foi efectuada primeiro por picnometria pneumática, mais tarde por picnometria de hélio, e posteriormente por penetrometria de mercúrio.

A picnometria pneumática, ou a sua variante mais sofisticada empregando hélio, determina o volume ocupado pela parte sólida da amostra. O volume total da amostra e a sua massa são conhecidos, sendo possível fazer-se uma estimativa do volume correspondente aos espaços entre as partículas, partindo do princípio que a ordenação das mesmas no espaço é regular e definida. Esta abordagem não nos pareceu particularmente feliz, dado que é impossível garantir um empacotamento geométrico perfeito, particularmente com materiais tão leves. Procedeu-se, portanto, da seguinte forma:
Contou-se um número significativo de PCMs de determinada fracção conseguida por tamisação e pesaram-se, obtendo-se o peso médio individual. Pesou-se uma amostra maior para picnometria e calculou-se o número total de PCMs. Partindo do princípio que o diâmetro médio, dado pela média da abertura de malha dos dois tamizes limitantes da dita fracção, é representativo, pode calcular-se o volume individual de cada PCM e, daí, o volume da amostra. A diferença entre este volume e o volume obtido por picnometria corresponde à proporção ocupada pela fase sólida; o restante será a porosidade ou espaço livre. Estes resultados não serão apresentados aqui, visto que não incluem todos os lotes, e em qualquer caso só serviram para confirmar os valores de porosidade total, obtidos por penetrometria de mercúrio. Posteriormente esta passou a ser a técnica de opção, devido ao facto de o aporte de informação ser muito maior.

Os resultados encontram-se representados na tabela 4, em valores de porosidade total, e nas figuras 19a a 19f encontram-se os gráficos de porosidade em função do diâmetro nominal do poro para as diversas situações estudadas.

As medições de porosidade foram levadas a cabo no Svenska Keramininstitutet (Instituto Sueco de Cerâmica) em Gotemburgo, visto que não dispúnhamos do

aparelho no laboratório em Estocolmo, só no laboratório em Helsingborg. Por razões de custos optou-se por subcontratar o serviço fora da emprêsa, para além da vantagem de assim o serviço ser efectuado por um técnico especializado.

Uma breve abordagem, descrevendo a técnica e as suas limitações, encontra-se no apêndice 3, e como aí é salientado o "diâmetro dos poros" nos nossos resultados, como em muitos outros, é utilizado em sentido figurado, visto que entre as fibras e partículas emaranhadas duma PCM é altamente improvável que haja um único orifício perfeitamente redondo. Serve, neste contexto, como indicação de dimensão de intervalo e, comparando as regiões nos gráficos de maior ou menor "volume de poro" permite tirar algumas conclusões sobre se o processo de fabrico altera ou não a disposição interna do material.

É necessário proceder a uma correção sempre que se trate de um material poroso apresentado em parcelas discretas, como o caso das PCMs, a qual consiste em subtraír a pseudo-porosidade interparticular da porosidade verdadeira intraparticular. Nas apresentações gráficas a subtracção torna-se automática e intuitiva, mas nos cálculos de porosidade total é necessário establecer limites. Numa situação ideal, isto é, com o material experimental apresentado sob a forma de partículas perfeitamente esféricas e de tamanho uniforme, o processo seria determinar a pseudo-porosidade de um leito de esferas não-porosas de diâmetro idêntico ao material experimental, e subtraí-la ao quadro de porosidade do material em ensaio. Esta determinação foi efectuada para esferas de vidro e encontra-se representada na figura 19e. Poder-se-ia efectuar uma correcção total por subtracção, mas não nos pareceu justificado, devido a incertezas quanto à homogeneidade das PCMs. No entanto, representa uma situação de referência, e uma justificação do limite superior de diâmetro de poro que foi considerado em cada caso para a estimativa do volume das PCMs para o cálculo da porosidade em volume percentual. Note-se que a superfície das PCMs apresenta um sem-número de cavidades e depressões de pequena profundidade que complicam ainda mais a distinção entre porosidade e espaço interparticular, o que significa que a correção aplicada tem uma parcela de arbitrariedade.

Alguns relatórios originais encontram-se representados no apêndice 3, e foram reprocessados para apresentar a porosidade em percentagem do volume total da

PCM ou esferóide em função do diâmetro nominal do poro (figuras 19a-19f). As apresentações convencionais de curvas cumulativas e distribuição de tamanhos de poro, como os exemplos apresentadas no apêndice 3, não nos pareceram verdadeiramente ilustrativas daquilo que pretendíamos apresentar, pelo que se optou pela representação conforme se encontra na figura 19. Note-se que nas curvas de distribuição originais há uma descida a zero perto dos 10 μm, isto é um artefacto e tem a ver com a mudança de gama de pressões no aparelho. Como é evidente não afecta os valores das curvas cumulativas.

Para o cálculo da porosidade como percentagem do volume total partiu-se dos valores de porosidade em $cm^3.g^{-1}$ para cada diâmetro médio nominal de poro nos relatórios originais. Estes valores foram multiplicados por um factor de correção obtido da seguinte forma:

$$F.C = \frac{100}{\left(\frac{1}{\delta}\right) + \sum_{\min}^{\max} P}$$

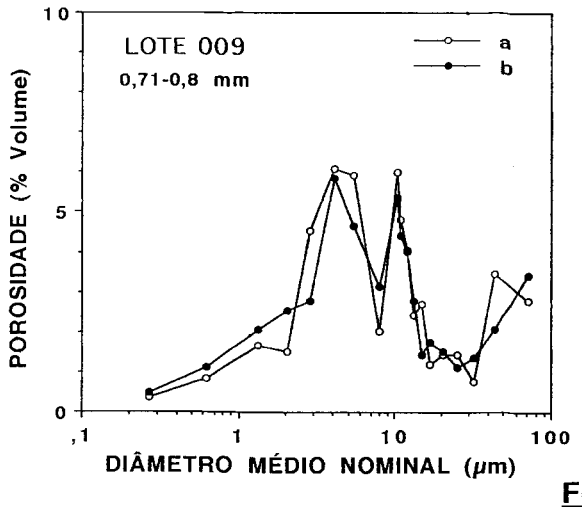
Onde δ è a densidade da celulose (tida como 1,56 $g.cm^{-3}$ para todos os casos), e $\sum_{\min}^{\max} P$ representa o somatório das porosidades entre os limites máximo e mínimo para cada caso. Este valor obtém-se subtraindo as porosidades acima de cerca de 50-60 μm à porosidade total em $cm^3.g^{-1}$ citada no relatório. Consideramos, portanto, este valor de diâmetro nominal como a transição entre poro e espaço interparticular para partículas de 0,71 a 0,8 mm de diâmetro.

Para o diâmetro mínimo de poro considerou-se o valor citado nos relatórios, não se justificando qualquer selecção visto que os valores são semelhantes e as porosidades sempre de pequena magnitude.

As representações gráficas propriamente ditas incluem valores de diâmetro médio nominal de poro superiores às incluídas na fórmula acima, visto que podem corresponder a cavidades na superfície das PCMs e, assim, representar algum interesse.

TABELA 4 - Porosidade total por penetrometria de mercúrio em cc/g e volume % para PCMs e esferóides de Avicel de diferentes tamanhos e lotes. Os volumes correspondentes a poros com um diâmetro médio nominal maior que 32 μm foram excluídos.

Lote:	Fracção (Ø mm)	Porosidade (cm^3g^{-1})	Porosidade (% v/v)
009	0,71-0,8	0,635 / 0,580	49,8 / 47,5
009	0,5-0,63	0,746	53,8
009	0,9-1,0	1,153	64,3
015	0,71-0,8	0,794 / 0,798	55,3 / 55,5
003	0,71-0,8	1,475	69,7
022	0,71-0,8	0,946 / 0,816	59,6 / 56
046	0,71-0,8	0,462	41,9
049	0,71-0,8	0,790	69,9
00	0,8 - 1,0	0,536	45,5
028	0,71-0,8	0,270	29,6
033	0,71-0,8	0,807	55,7
B67339	0,71-0,8	0,680	51,5
B67339	1,12-1,25	0,639	49,9



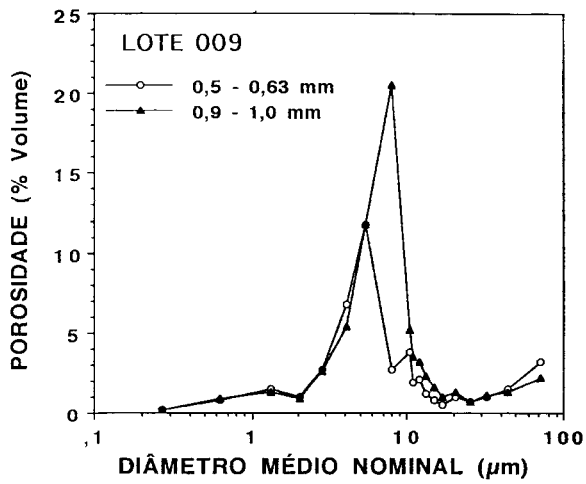
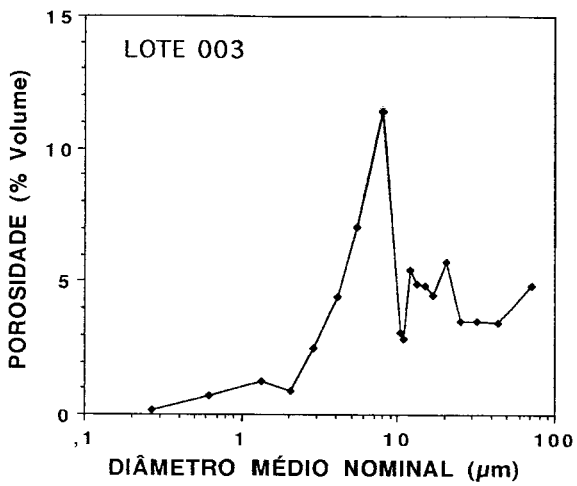


Figura 19a



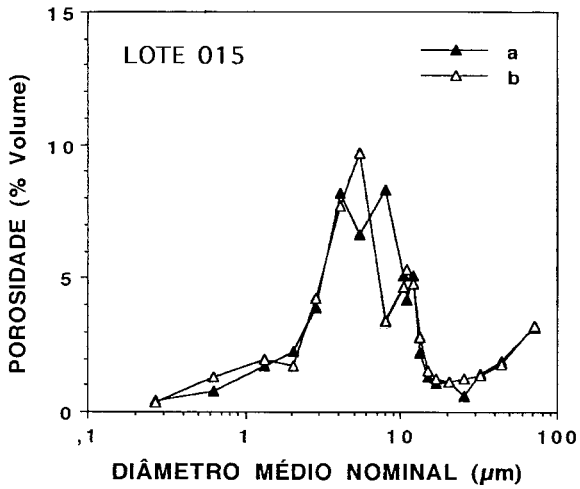
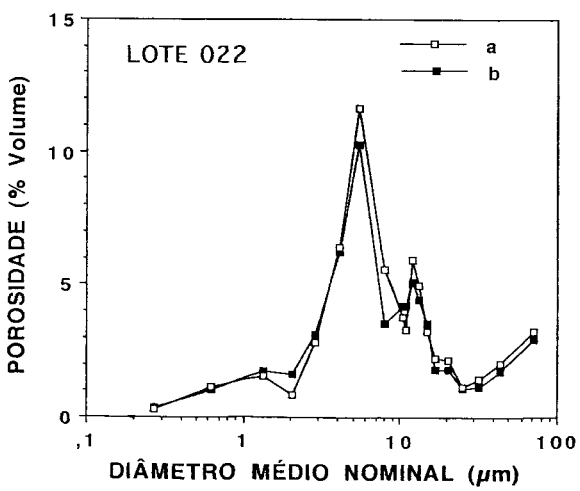


Figura 19b



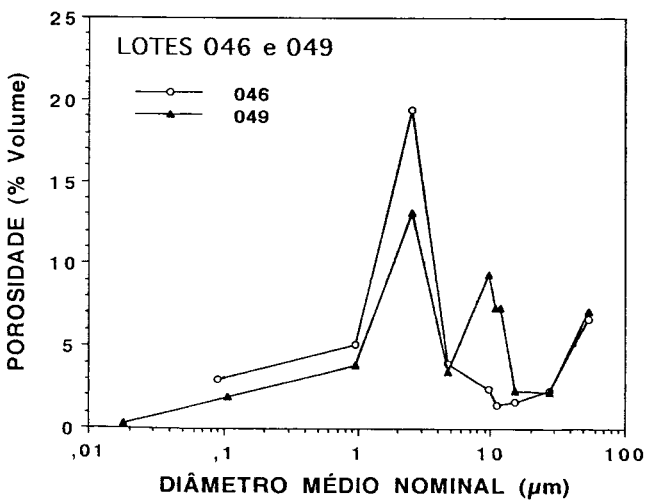
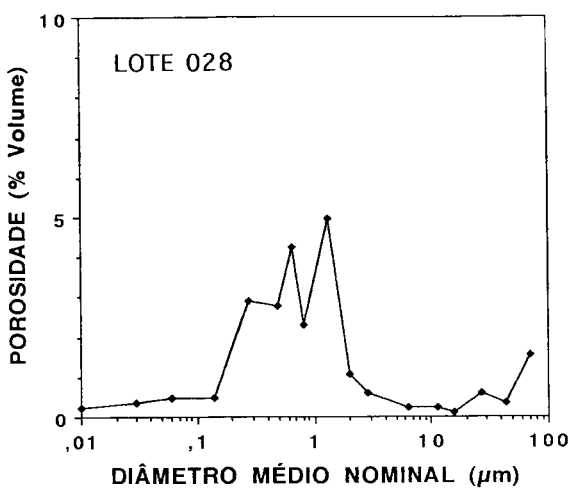


Figura 19c



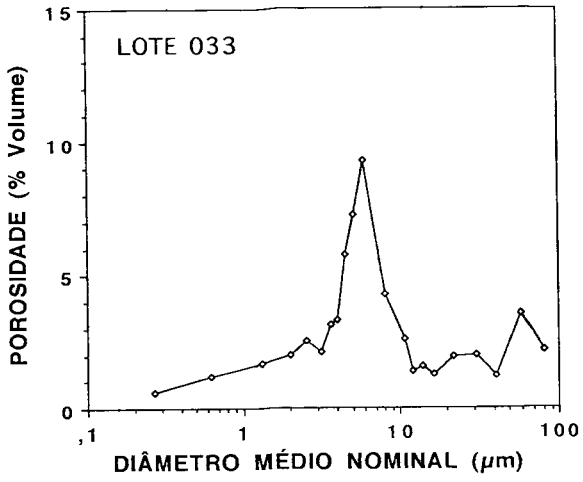
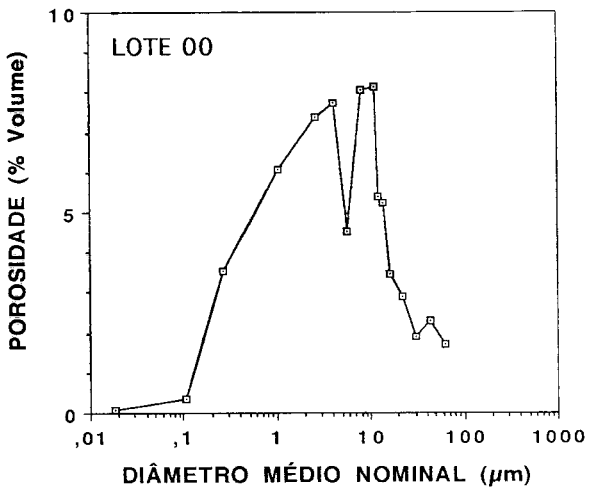


Figura 19d



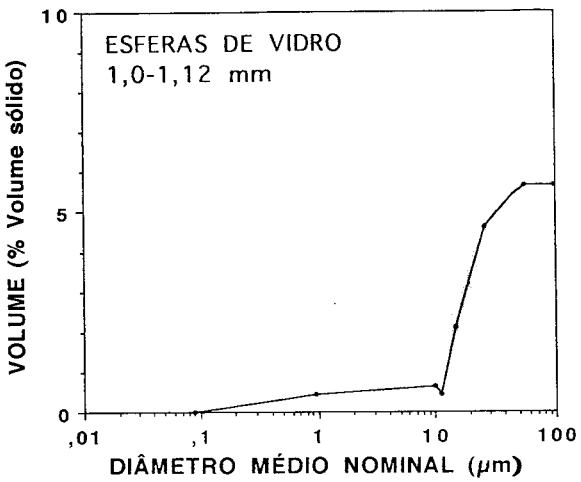
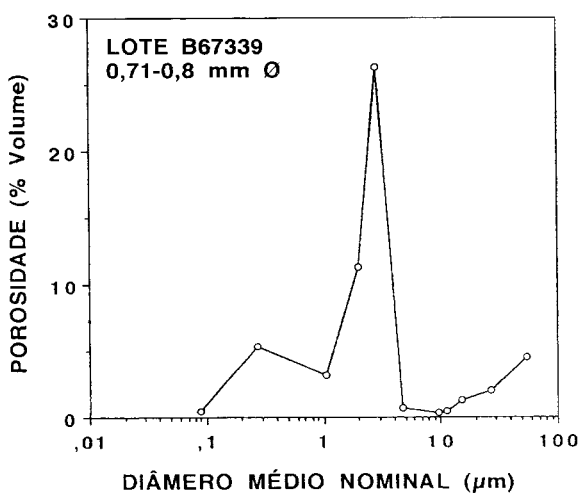


Figura 19e



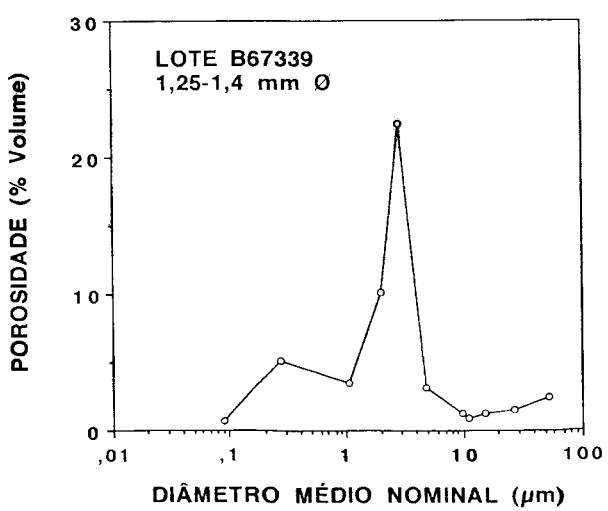


Figura 19f

Determinação da dilatação em água

A celulose é conhecida pela sua capacidade de absorver água e dilatar, particularmente se a celulose se encontra sob a forma de fibras de origem natural. Deparámos na literatura (Gordon, 1976) com uma referência de que os antigos egípcios extraíam a pedra para os seus monumentos fazendo uma série de furos ao longo de um sulco, na face da rocha, nos quais introduziam tacos de madeira muito seca cujas partes expostas eram então submersas em água. A fôrça gerada pela dilatação da madeira rachava a pedra permitindo a sua extracção. Pelo exposto é evidente que não só é a madeira capaz de dilatar com a humidade, mas é também capaz de gerar forças consideráveis. Fibras de celulose dilatam num sentido transversal cerca de 25 %, praticamente sem dilatação longitudinal, quando expostas a uma atmosfera de humidade relativa de 100 %, e até cerca de 50 % por imersão em água (Sjöström, 1981).

As PCMs podem ser carregadas com fármacos a partir de soluções não-aquosas, mas quanto à libertação dos mesmos, esta irá dar-se forçosamente num meio aquoso, possivelmente através de uma membrana controladora da difusão. Como tal pareceu-nos pertinente determinar a dilatação em água. Os esforços que uma membrana deste tipo pode sofrer são susceptíveis de alterar as suas capacidades limitadoras da difusão, como já foi descrito (Gazzaniga *et al.*, 1988).

A escolha de água desionizada como meio de dilatação foi assunto de algum debate. Por um lado, não seria o meio de libertação, nem *in vivo* nem *in vitro*. Por outro lado a introdução de fármacos seria feita a partir de uma solução do fármaco num solvente apropriado, escolhido em função do fármaco. É diversa a composição dos fluidos do tubo digestivo ao longo do mesmo e altamente variável, quer entre indivíduos, quer em função da actividade gastrointestinal portanto, uma determinada solução seria, quando muito, uma aproximação. A presença de solutos pode interferir com a captação de água pela parte amorfa da celulose e, de acordo com a literatura (Sjöström, 1981), provocaria dilatações maiores, devido à penetração de iões hidratados que ocupam mais espaço. Ao optarmos pela água desionizada, fizemo-lo com a consciência de que se tratava de uma "solução zero", de um ponto

de referência, e não necessariamente de uma situação relevante em termos práticos.

O método de medição teria que ser indirecto, uma vez que as PCMs não são suficientemente robustas para que um método directo possa ser aplicado sem o risco de o acto de medição alterar o parâmetro medido. Não se trata aqui de tacos de madeira, mas corpos com uma porosidade elevada, porosidade essa perfeitamente capaz de absorver uma dilatação, exercendo uma força mínima, pelo menos até certo ponto, conforme foi já demonstrado com a caracterização das propriedades mecânicas. Desta forma foram colocados de parte todos os métodos dependentes de contacto mecânico, como por exemplo a medição directa com um comparador (Wan *et al.*, 1993). Fazer uma estimativa baseada na absorção de água no equilíbrio pode ser aceitável em certas situações (Chithambara Thanoo *et al.*, 1992), mas não com matérias-primas diferentes, e em qualquer caso não se trata de uma medição exacta. Alguns autores não determinam a dilatação *per se* mas tentam comparar a libertação de fármacos a partir de matrizes dilatantes e não-dilatantes (Akbuˇga *et al.* , 1993; Gazzaniga *et al.*, 1993), o que de certa forma é uma maneira de tornear a questão mas que não deixa de ser colocar o efeito antes da causa.

Os métodos ópticos são em regra indirectos, e como tal a escolha caiu sobre o analisador de imagem montado no microscópio óptico já referido (*vide* Morfologia). Para reduzir o número de individuos a medir sem perder significado estatístico recorreu-se a um processo de fixação das PCMs permitindo a sua mensuração, tanto no estado seco como imersas em água. Assim, cada PCM é o seu próprio controlo, apresentando, sempre, o mesmo perfil ao feixe óptico, tirando-se proveito da extraordinária sensibilidade e precisão do método. Os resultados foram publicados como um trabalho independente, (Davidson *et al.*, 1994), embora alguns resultados preliminares tinham já sido incluidos na apresentação em Lund em 1993 e posteriormente publicados (Davidson *et al.*, 1995).

O método aqui empregue é original, na medida em que não tinha sido ainda aplicado à medição da dilatação de materiais de uso farmacêutico. Encontrámos inúmeras referências na literatura, respeitantes a aplicação desta técnica a assuntos biológicos, outras referentes à medição de tamanho e forma de partículas,

mas nenhuma referente à dilatação. Dois trabalhos (Prassad *et al.*, 1987; Wan *et al.*, 1990) referem a aplicação de um método laborioso de traçar o perímetro duma partícula cuja imagem é projectada num ecrã de vídeo, e subsequente medição das várias dimensões, incluindo dilatações em água. Para todos os efeitos práticos é a mesma coisa que utilizar um tubo de desenho no microscópio e traçar as imagens à mão, com posterior medição das mesmas. Praticamente em simultâneo com a publicação do nosso trabalho apareceu, na mesma revista, um artigo que descrevia sumariamente um método semelhante utilizando uma placa de Petri onde se colocavam vários esferóides (Kleinebudde, 1994). A leitura era efectuada de um campo de 15-70 partículas, antes e depois de inundar a placa de Petri com água. O método pode ser mais expedito do que o descrito aqui, mas não permite o mesmo grau de precisão, visto que os esferóides não são fixos durante a exposição à água e, portanto, não servem de controlo de sí próprios. Igualmente a leitura de um campo com várias partículas implica o uso de ampliações pequenas e subsequente perda de sensibilidade da leitura. Para leituras durante intervalos curtos de tempo, como foi o caso citado, o método tem vantagem sobre o nosso, visto que possibilita a aquisição simultânea de várias leituras, permitindo estudar a dilatação no tempo, de uma forma mais cómoda e correcta.

De forma a adaptar o processo de análise digital de imagens às nossas necessidades construíu-se uma câmara em alumínio, conforme o desenho da figura 20, de maneira a conter um volume estanque entre duas lâminas de microscópio paralelas. Sobre a lâmina inferior colaram-se com gotículas de adesivo epoxídico comercial (Araldite Standard, Ciba AG, Suíça), aplicadas com uma agulha, as PCMs e uma esfera de aço a servir de padrão. Deve-se tomar-se o máximo cuidado para não deformar as PCMs durante a montagem, nem permitir que o adesivo penetre substancialmente nas mesmas. Após endurecimento do adesivo (1 hora a 50°C) monta-se a lâmina na câmara, assegurando a estanquicidade com um fio de veda-juntas comercial (Hermatite Golden, Hunting Ltd., Reino Unido).

A aparelhagem de vídeo utilizada foi uma MTI CCD 72 (Dage-MTI, Michigan City, IN, E.U.A.), e as objectivas do microscópio eram do tipo PL-Fluotar, com 2,5 X e 5 X de potência. Os programas utilizados foram o Neotech Image Grabber 2.03, e o Graftek Optilab™1.4.2., num computador Macintosh II fx.

A câmara foi colocada sobre o porta-objectos do microscópio, e as áreas projectadas das PCMs e da esfera padrão determinadas. Optou-se pela determinação da área projectada e não de uma medida linear porque havia o risco das PCMs dilatarem assimetricamente. Para efectuar uma medida linear directa, tornava-se necessário ter um padrão na mesma imagem do objecto, de forma a efectuar a calibração conforme o programa Optilab™, e própria calibração não nos parecia muito exacta. Em contrapartida o sistema óptico era fixo (desde que o "zoom" estivesse contra o limite mínimo) e, portanto, a relação entre o objecto e a imagem era constante para cada objectiva, e um dos dados adquiridos sem calibração era a área projectada da imagem em pixels. A ausência de um passo separado de calibração não só tornou o método mais expedito como também eliminou uma causa de erro.

Os parâmetros de contraste e luminosidade foram ajustados automaticamente pela aparelhagem de vídeo e pelo programa Image Grabber.
Para melhor rigor da medição da área projectada, a imagem deve ser o maior possível desde que não toque nas margens da janela. Utilizando uma ampliação maior reduz-se marcadamente a profundidade de campo (profundidade de foco), ao mesmo tempo aumentando a superfície das partes menos nítidas. Para a esfera padrão, como é óbvio, este problema é insignificante, mas para as PCMs que geralmente não são esferas perfeitas, o perímetro da área projectada não origina no mesmo plano e pode levar a imprecisões consideráveis. A solução foi focar sempre no mesmo quadrante da imagem; assim as irregularidades seriam, pelo menos, sempre de magnitude semelhante.

O primeiro procedimento é a aquisição de uma imagem nítida e centrada da partícula em questão, utilizando o programa Image Grabber; essa imagem é então transferida para o Optilab™ onde se estabelece manualmente o limiar ("threshold"), que é um valor, pois determina em que ponto da escala de tons de cinzento se irá estabelecer a divisão entre a imagem e o fundo. Para assegurar reprodutibilidade, o valor do limiar introduzido foi sempre o mesmo. Subsequentemente efectua-se a medição propriamente dita que produz, entre outras informações, a área da imagem.
Os resultados dos ensaios de validação (tabela 5) revelam que é possível obter precisões superiores com as PCMs do que com as esferas padrão. Esta conclusão

aparentemente paradoxal cessa de o ser quando se toma em conta que as irregularidades superficiais das PCMs são óptimos pontos de focagem, enquanto que a superfície lisa de uma esfera de aço não oferece esta facilidade!

TABELA 5 - Resultados da validação do método de análise digital de imagem. Os números das PCMs referem a sua localização na lâmina. As observações foram feitas em seco. Cada resultado é a média de 6 imagens independentes. ***cen.*** e ***per.*** imagens localizadas no centro ou periferia do campo respectivamente. As duas leituras padrão são da mesma esfera.

LOTE / Nº	Ø (mm)	OBJECTIVA	Á. P. MÉDIA (pix.)	±D. P. (pix.)	D. P. REL.º (%)
009 /14	>0,8	5 X	135509,80	29,755	0,022
009 /14	>0,8	2,5 X *cen.*	33674,70	7,8655	0,0234
009 /14	>0,8	2,5 X *per.*	33588,50	44,59	0,1328
009 /28	>1,6	2,5 X	111143,00	19,068	0,0172
PADRÃO	1,00	2,5 X	42570,80	28,937	0,068
PADRÃO	1,00	5 X	171666,70	74,83	0,0436

Para permitir eventuais conversões de áreas projectadas para milímetros a esfera padrão para cada lâmina foi medida com um micrómetro e com o auxílio da escala micrométrica do microscópio. Dos dados da tabela 5 pode calcular-se que um *pixel* ou seja uma unidade electrónica de imagem, equivale a aproximadamente 18,4 μm^2 a 2,5 X, ou 4,58 μm^2 a 5 X.

A relativa imprecisão das leituras periféricas não tem significado prático pois sempre se tomava o cuidado de centrar a imagem, podendo ser explicadas em termos ópticos. A diferença das médias é, no entanto, altamente significativa ($P' \leq 0,001$), embora a magnitude da diferença seja insignificante.

A conclusão que se pode tirar da validação acima exposta é que o método é capaz de produzir medições do mesmo objecto com exactidões melhores que 0,1% de desvio padrão relativo.

A análise estatística dos resultados foi feita pela prova do t, conforme descrita na Farmacopeia Portuguesa IV, suplemento E, e recorrendo à tabela na página 32 da Documenta Geigy, 7ª edição.

Também se determinaram as dilatações em ciclohexano, que foram todas nulas, em concordância com o que já foi descrito para fibras de algodão (Porter *et al.*, 1965).

Durante os ensaios própriamente ditos, cada PCM foi medida uma vez em cada situação; a esfera padrão foi medida no mínimo três vezes a cada ampliação e a

média (de cada ampliação) utilizada para os cálculos. Estes baseavam-se em determinar a diferença percentual entre a situação presente e a situação inicial, isto é sem água, para cada PCM individual. A estas percentagens subtraía-se a diferença observada para a esfera padrão na mesma ampliação, e a partir das percentagens corrigidas calculavam-se as médias. Cada medida individual demorava cerca de dois minutos; com prática e sem precalços o tempo desce para um minuto e meio. Mesmo assim, com cerca de sessenta PCMs em cada lâmina um ensaio demora hora e meia, portanto comparações de dilatação inicial não seriam válidas sem a anotação do tempo em que foi feita a primeira leitura. Para as leituras subsequentes a diferença torna-se insignificante e passou-se só a anotar a hora de início do ensaio.

A dilatação das PCMs foi determinada o mais breve possível após introdução de água destilada na câmara e eliminação das bolhas de ar. Observou-se que o processo de dilatação é muito rápido inicialmente, mas ao fim de cinco dias (o periodo máximo de observação) ainda pode ser observada alguma dilatação, embora as diferenças não sejam significativas. Como tal as dilatações ao fim de 48 horas foram escolhidas para fins comparativos, representando este período um "plateau" aceitável. Os resultados para todos os lotes e fracções de tamanho ensaiados encontram-se na tabela 6.

Todas as comparações entre as médias dos lotes são altamente significatvas ($P' \leq 0,001$) excepto entre os lotes 009 e 033 ($P' \leq 0,20$) e entre os lotes 042 e 018 ($P' \leq 0,10$). As dilatações maiores foram observadas no lote 028, preparado a partir de Avicel, e as menores foram observadas no lote 022, preparado a partir de CEPO S--10, de fibra longa.

Comparando os dois lotes equivalentes, 007 e 009, observamos que as médias dos lotes são significativamente diferentes. Em parte este resultado poderá dever-se a pequenas variações no método de fabrico, mas isso é improvável. Se analisarmos as médias para cada fracção de tamanho (tabela 7) observamos que a fracção 0,8 a 0,9 mm do lote 007 apresenta as dilatações mais baixas e, eliminando essa fracção, a média passa para 10,32 ± 1,057 %. Continua a ser significativamente diferente mas a diferença torna-se menos evidente. É possível que a fracção (ou o lote) em questão tenha sido mal acondicionada, e tirando essa e outras causas acidentais não nos surge outra explicação para esta diferença.

TABELA 6 - Dilatação de PCMs e esferóides de Avicel após 48 h de imersão em água desionisada a 25°C; aumentos percentuais das áreas projectadas, desvios padrão e número de indivíduos.

Fracção (#mm)		1,6-2,0	1,4-1,6	1,0-1,12	0,9-1,0	0,8-0,9	0,7-0,8	0,5-0,63	MÉDIA DO LOTE
LOTE 009	MÉDIA	10,92	11,20	10,65		10,69		11,07	10,89
Optimizado	D.P.	1,364	1,22	1,719		0,774		1,613	1,364
	n	6	6	9		6		8	35
LOTE 007	MÉDIA	11,17	9,941	9,905		8,845	9,177	10,06	9,97
Optimizado	D.P.	0,956	0,335	1,322		0,737	0,5	0,908	1,181
	n	6	6	6		9	5	8	40
LOTE 042	MÉDIA		12,51	12,06			12,15	11,70	12,1
Teor > água	D.P.		1,048	1,127			0,838	1,458	1,103
	n		6	6			6	6	24
LOTE 018	MÉDIA		12,19	14,55			11,40	9,988	12,37
Teor < água	D.P.		1,736	3,641			1,935	0,264	2,781
	n		6	6			5	3	20
LOTE 022	MÉDIA		6,835	8,157			7,219	8,264	7,707
Fibra longa	D.P.		1,642	1,068			0,887	1,182	1,246
	n		6	11			12	11	40
LOTE 028	MÉDIA		18,19		19,66		19.13	16,95	18,22
Avicel	D.P.		1,662		1,729		1,282	1,439	1,824
	n		5		6		6	11	28
LOTE 033	MÉDIA		11,9	10,37			9,984	11,15	11,00
Solka-Floc	D.P.		1,652	1,044			0,995	1,785	1,608
	n		6	5			4	12	27

A maior parte das leituras para os lotes 007, 018 e 042 num primeiro ensaio tiveram que ser rejeitadas devido a uma progressão anormal das dilatações com o tempo, necessitando a preparação de outra lâmina e repetição do ensaio. A causa foi identificada como sendo a retenção de ar no interior das PCMs devido a um enchimento demasiado rápido da câmara. Este acidente serviu para salientar dois pontos:

Em primeiro lugar deve-se deixar as PCMs absorver água por capilaridade senão a tensão superficial pode sequestrar ar no interior das mesmas, alternativamente deve fazer-se a saturação a pressão reduzida.

Em segundo lugar, os valores iniciais obtidos nos dois ensaios apresentaram diferenças pequenas, cerca de 1-2 % de dilatação, mas a relação entre as diferentes fracções era sensivelmente igual, o que sugere que o método é reprodutível entre ensaios. Esta última conclusão foi posteriormente confirmada por um ensaio reduzido.

TABELA 7 - Valores de *P'* para dilatações de PCMs dos lotes 007 e 009, nominalmente equivalentes. Os valores abaixo de 0,05 são considerados significativos e salientados. Os valores sublinhados representam diferenças significativas entre as mesmas fracções de tamanho dos dois lotes.

	009/1,6	009/1,4	009/1,0	009/0,8	009/0,5
007/1,6	0,800	0,900	0,600	0,400	0,900
007/1,4	0,200	0,050	0,400	0,100	0,200
007/1,0	0,300	0,200	0,400	0,300	0,200
007/0,8	0,010	0,001	0,020	0,010	0,010
007/0,5	0,200	0,100	0,500	0,200	0,200

Fazendo a comparação entre fracções de tamanho diferente em cada um dos lotes tidos como normais podemos observar que existem diferenças significativas entre algumas fracções mas apenas no lote 007 (tabela 8). O lote 009 revelou um comportamento uniforme em relação ao tamanho das PCMs. As causas podem ser as mesmas que levaram às diferenças entre os dois lotes normais referidos acima. Deve salientar-se que o lote 042, preparado a partir da mesma celulose que os lotes 007 e 009 mas com um teor maior de água na massa, também exibe um comportamento uniforme com respeito aos diâmetros das PCMs.

O lote 018, preparado igualmente a partir de celulose S-20 mas com um teor reduzido de água exibe um comportamento idêntico excepto num caso.
Fazendo a mesma comparação para o lote 022 (celulose S-10) podemos observar que as duas diferenças significativas ficam a dever-se à dilatação menor da fracção 0,71-0,8 mm. Da mesma forma, para a celulose microcristalina lote 028, a fracção 0,5-0,63 mm exibe uma dilatação menor. Finalmente, para o lote 033 preparado com Solka-Floc, podemos observar um comportamento uniforme, (tabela 8).

A influência do teor de água na massa de granulação sobre a dilatação das PCMs também foi objecto deste estudo. Os valores das dilatações encontram-se na tabela 6, e podemos observar que as dilatações são maiores, quer para o lote 042 (mais água), quer para o lote 018 (menos água), do que as dilatações observadas para o lote 007. Estas diferenças são significativas como se pode observar na tabela 9.
As diferenças entre o lote 018 e o lote 042 não são significativas, quer como fracções de tamanho, quer no conjunto. O lote 018 sofreu perdas durante o ensaio devido a ruptura de algumas PCMs. Este efeito foi particularmente notório nas fracções pequenas e, explica o número reduzido de indivíduos nesses grupos em comparação com os outros lotes. O ensaio não foi repetido visto que se tratava de uma deficiência das PCMs e não um problema técnico. Fazendo a comparação entre o lote 009 e os lotes 042 e 018 só surgem duas diferenças significativas, nomeadamente para a fracção de 1,0-1,12 mm do lote 018 ($P' \leq 0,02$), e para a fracção 0,71-0,8 mm do lote 042 e a fracção mais próxima (0,8-0,9 mm) do lote 009 ($P' \leq 0,02$).

TABELA 8 - Valores de *P'* para dilatações de PCMs dentro dos mesmos lotes comparando diferentes fracções de tamanho. Os valores significativos são salientados.

LOTE 007

DIÂMETRO (mm)	1,6 - 2,0	1,4 - 1,6	1,0 - 1,12	0,8 - 0,9	0,71 - 0,8
1,4 - 1,6	0,02	-	-	-	-
1,0 - 1,12	0,10	0,95	-	-	-
0,8 - 0,9	**0,001**	**0,01**	0,10	-	-
0,71 - 0,8	**0,01**	**0,02**	0,30	0,40	-
0,5 - 0,63	**0,05**	0,80	0,90	**0,01**	0,10

LOTE 009

DIÂMETRO (mm)	1,6 - 2,0	1,4 - 1,6	1,0 - 1,12	0,8 - 0,9
1,4 - 1,6	0,80	-	-	-
1,0 - 1,12	0,80	0,60	-	-
0,8 - 0,9	0,80	0,50	0,98	-
0,5 - 0,63	0,90	0,90	0,70	0,70

LOTE 042

DIÂMETRO (mm)	1,4 - 1,6	1,0 - 1,12	0,71 - 0,8
1,0 - 1,12	0,50	-	-
0,71 - 0,8	0,60	0,90	-
0,5 - 0,63	0,30	0,70	0,60

LOTE 018

DIÂMETRO (mm)	1,4 - 1,6	1,0 - 1,12	0,71 - 0,8
1,0 - 1,12	0,30	-	-
0,71 - 0,8	0,60	0,20	-
0,5 - 0,63	**0,05**	0,10	0,30

LOTE 022

DIÂMETRO (mm)	1,4 - 1,6	1,0 - 1,12	0,71 - 0,8
1,0 - 1,12	0,10	-	-
0,71 - 0,8	0,60	**0,05**	-
0,5 - 0,63	0,10	0,90	**0,05**

LOTE 028

DIÂMETRO (mm)	1,4 - 1,6	0,9 - 1,0	0,71 - 0,8
0,9 - 1,0	0,20	-	-
0,71 - 0,8	0,40	0,60	-
0,5 - 0,63	0,20	**0,005**	**0,01**

LOTE 033

DIÂMETRO (mm)	1,4 - 1,6	1,0 - 1,12	0,71 - 0,8
1,0 - 1,12	0,3	-	-
0,71 - 0,8	0,2	0,6	-
0,5 - 0,63	0,5	0,4	0,3

TABELA 9 - Valores de *P'* para dilatações de PCMs preparadas com teores baixo (018) e alto (042) de água comparadas com um lote preparado com teor médio de água (007). A diferença não significativa (**N.S.**) deve-se ao número reduzido (3) de indivíduos do lote 018.

LOTE e Ø(mm)	0,5-0,63		0,71-0,8		1,0-1,12		1,4-1,6	
	018	042	018	042	018	042	018	042
007/0,5-0,63	N.S.	0,05						
007/0,71-0,8			0,05	0,001				
007/1,0-1,12					0,02	0,02		
007/1,4-1,6							0,01	0,001

Comparando os diferentes tipos de celulose empregues neste estudo encontramos diferenças significativas entre os lotes 028 e 022, para todas as fracções ($P' \leq 0,001$). Igualmente para os lotes 028 e 033, ($P' \leq 0,001$) e 028 e 007 ($P' \leq 0,001$). Entre os lotes 022 e 007 as diferenças foram significativas para todas as frações, embora num grau menor de significância ($P' \leq 0,01$ excepto 0,71-0,8, $P' \leq 0,001$). Fazendo a comparação entre os mesmos lotes e o lote 009 observamos que as dilatações do lote 022 são significativamente diferentes do lote 009, ($P' \leq 0,001$), igualmente para as dilatações do lote 028, ($P' \leq 0,001$). Para o lote 033 as dilatações observadas não foram significativamente diferentes quer do lote 007, quer do lote 009.

Não se efectuaram ensaios de dilatação sobre PCMs de Sanacel 90 e Sanacel 300 nesta fase do trabalho.

Estes resultados são apresentados na forma gráfica nas figuras 21, 22 e 23. A figura 21 representa as expansões a 48 horas de imersão para os diferentes tipos de celulose e diferentes fracções. Para a celulose S-20 tomaram-se só os resultados do lote 009. Na figura 22 encontram-se representadas as dilatações em função do logarítmo do tempo; convém notar que esta representação resulta numa aproximação de uma linha recta.

A figura 23 (parte superior) representa uma tentativa de relacionar as dilatações observadas com o grau de polimerização da celulose empregue. No caso da celulose S-20 tomaram-se só os resultados do lote 009. É aparente que a dilatação tende a diminuir com o aumento do DOP, particularmente dentro de cada classe de celuloses, as pulverolentas como a Avicel e a Solka-Floc e as fibrosas como as

celuloses CEPO S-20 e S-10. Deve ter-se em conta que o DOP por sí pode não ter qualquer influência e as propriedades determinantes da dilatação encontram-se associadas ao DOP nos casos aqui apresentados.
Na figura 23 (parte inferior) tenta estabelecer-se uma relação entre a dilatação e a porosidade das matrizes; o número de casos é limitado aos resultados de porosidade disponíveis. Estes incluem leituras de porosidade obtidas com a mesma fracção de lotes equivalentes, mas não os mesmos para os quais temos leituras de dilatação, nestes casos os números de lote estão assinalados com uma estrela. Há uma tendência geral para que a dilatação seja menor com o aumento de porosidade, pelo menos até certo ponto. Os casos de elevada porosidade incluem duas fracções de tamanhos bastante diferentes, e o lote 042, ao qual se podem atribuir características um tanto anormais, como será discutido adiante na *Discussão*. Devem tomar-se em conta ambas estas considerações ao interpretar a figura 23.

Na figura 24 encontram-se representadas algumas imagens de PCMs dos lotes 007 e 022 antes e depois da dilatação durante tempos diferentes. Estas figuras foram obtidas a partir das imagens armazenadas pelo processador de imagem e, que foram utilizadas para calcular as àreas projectadas respectivas.
Procedeu-se da seguinte forma:
Após a determinação da área projectada como parte de um ensaio, guardou-se a imagem em bruto como documento do programa "Image Grabber". Para a sua impressão abriu-se o documento, transferiu-se a imagem para o programa "Optilab" e, processou-se de forma idêntica às determinações de área projectada até à medição própriamente dita. Obtem-se assim uma imagem em azul e negro, a parte azul correspondendo à imagem opaca e a negra representando o fundo claro. Imprimindo esta imagem processada e, incluindo o comando de imprimir em negativo, produz-se uma silhueta pontilhada idêntica à imagem sobre a qual incidiram as determinações de área projectada.
Se a imagem de uma PCM no estado dilatado for copiada para acetato, podemos sobrepor esta sobre a imagem do controlo correspondente (a mesma PCM em seco), o que torna visível a magnitude da dilatação e, qualquer alteração de forma que a PCM tenha sofrido. É claro que ambas as imagens devem estar exactamente à mesma escala para que a sobreposição seja válida. No presente caso foi necessário destacar o perímetro das PCMs no estado seco, para que as diferenças

pudessem ser mais fácilmente visíveis. Traçou-se cuidadosamente à mão o perímetro da PCM tapando com o traço a fileira periférica de pontos.
Este procedimento só tem valor ilustrativo, todas as determinações experimentais são processadas a partir dos dados numéricos recolhidos. É também demasiado moroso para poder ser aplicado a todas as imagens com interesse.
A resolução das imagens apresentadas na figura é limitada pelo rasto de impressão, 50 pontos por polegada, que é cerca de metade da resolução da imagem electrónica processada pelo aparelho. A imagem electrónica corresponde típicamente a 50.000 a 150.000 pixels de um total de 393.216 pixels, enquanto que a área impressa total corresponde a cerca de 190.000 pontos.

Se partirmos do presuposto que a dilatação é uniforme em todos os eixos, podemos calcular o aumento de volume a partir do aumento de área projectada, aplicando a fórmula:

$$\Delta V = \left[\left(\frac{100+\partial}{100}\right)^{1,5} - 1\right] * 100$$

Em que ΔV é o aumento percentual do volume e ∂ é o aumento percentual da área projectada. Os aumentos de volume calculados para os casos expostos antes são apresentados na tabela 10.

TABELA 10 - Dilatações volúmicas por imersão em água calculadas a partir das dilatações médias da área projectada para cada lote.

Lote:	009	007	042	018	022	028	033
ΔV (%)	16,77	15,32	18,69	19,12	11,78	28,54	16,95

A recuperação das PCMs foi também estudada. O objectivo era avaliar se alguma deformação permanente tinha ocorrido durante os cinco dias de imersão, e assim poder tecer considerações sobre a estabilidade das diferentes PCMs em termos estruturais.
A lâmina com as PCMs foi cuidadosamente destacada da câmara e as PCMs secas ao ar de um dia para o outro. Posteriormente a lâmina foi seca numa estufa a 80° C

durante 2 horas, sendo estas as condições de secagem originais. Os resultados são apresentados na tabela 11, para as médias dos lotes, salientando-se as fracções que apresentaram alterações menores e maiores. As áreas projectadas após secagem apresentam variações relativas bastante maiores do que as que foram observadas durante as dilatações. Em particular para os lotes 007, 042, e 018 foi necessário eliminar alguns grupos de resultados. Algumas PCMs perderam-se durante o destacar das lâminas e posterior secagem, reduzindo ainda mais o número de leituras individuais em alguns grupos.

TABELA 11 - Alterações permanentes da área projectada (Δ Á.P.) após secagem das PCMs no fim dos ensaios de dilatação, médias de área projectada para cada lote em % da área projectada inicial. Estão assinalados os valores de *P'* significativos. As alterações máximas e mínimas são apresentadas sobre as fracções correspondentes.

Lote:	007	042	018	022	028	033
Δ Á.P.(%)	0,3836	-0,0932	1,296	-4,196	-1,628	-0,9373
± 1 D.P.	1,3020	0,6998	1,2714	0,8982	0,8586	0,6749
n	30	21	15	38	28	27
P'	≤ 0,2	≤0,6	**≤0,005**	**≤0,001**	**≤0,001**	**≤0,001**
Δ max(%)	1,6996	-0,8346	2,5125	-4,5975	-2,4262	-1,1550
Ø (mm)	0,5 - 0,63	0,5 - 0,63	1,0 - 1,12	1,4 - 1,6	0,5 - 0,63	1,4 - 1,6
Δ min (%)	-0,2251	-0,1659	0,7151	-3,5286	-0,7953	-0,5109
Ø (mm)	0,71 - 0,8	0,71-0,8	0,71 - 0,8	0,5 - 0,63	0,9 - 1,0	1,0 - 1,12

Destes resultados destacam-se a média positiva para o lote 018 (teor baixo de água) e a média negativa considerável para o lote 022 (celulose S-10).

A discussão dos resultados acima apresentados será feita posteriormente dentro de um contexto mais amplo.

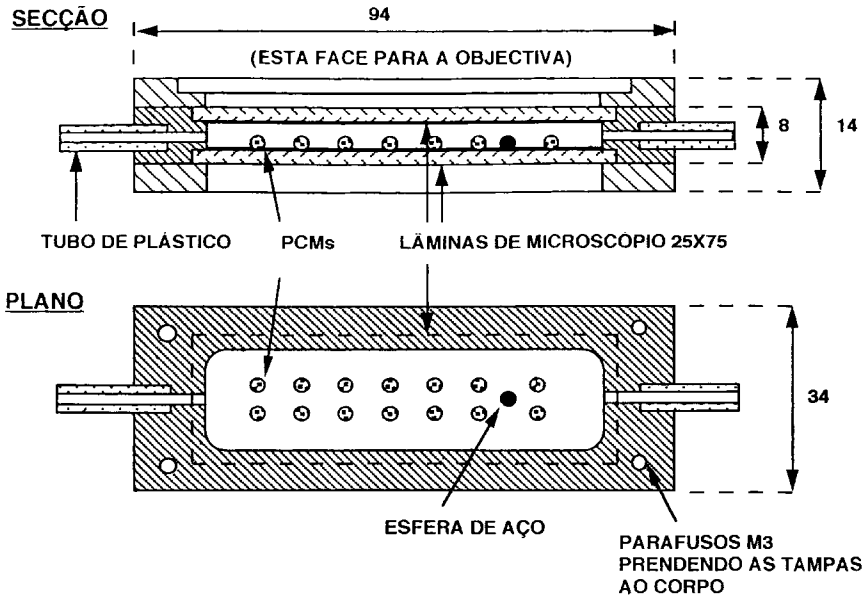


Figura 20 -

Câmara estanque de alumínio para determinar por análise de imagem a dilatação de PCMs em água ou outros fluidos; dimensões em milímetros. Quando em uso, adaptavam-se aos tubos de plástico pequenas torneiras.

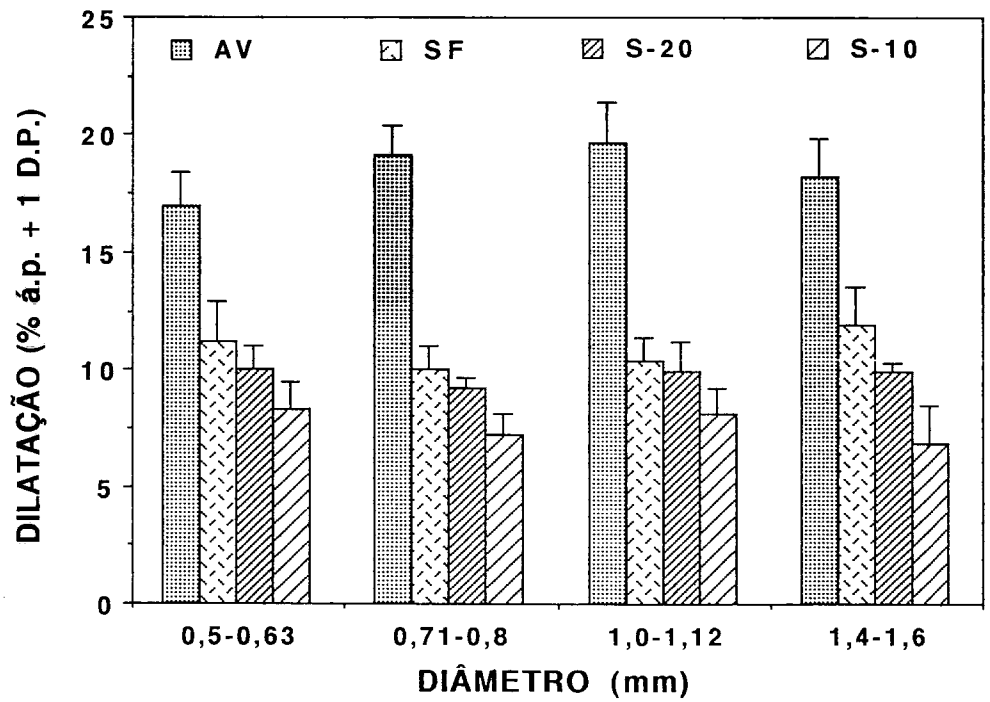
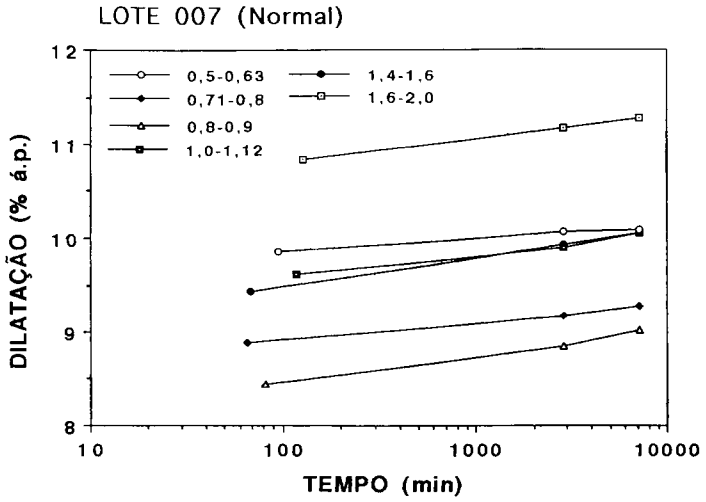


Figura 21 -

Histograma da dilatação em água de PCMs e esferóides de Avicel ao fim de 48 horas de imersão em função do diâmetro médio e do tipo de celulose.
Av = Avicel; SF = Solka-Floc; S-20 = CEPO S-20 lote 007; S-10 = CEPO S-10.



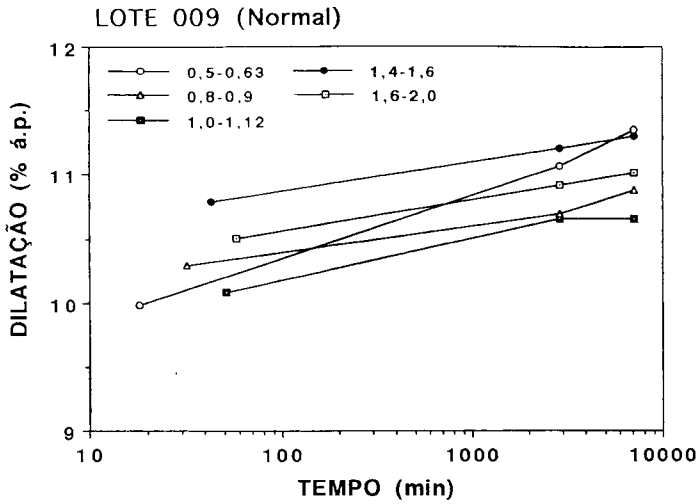
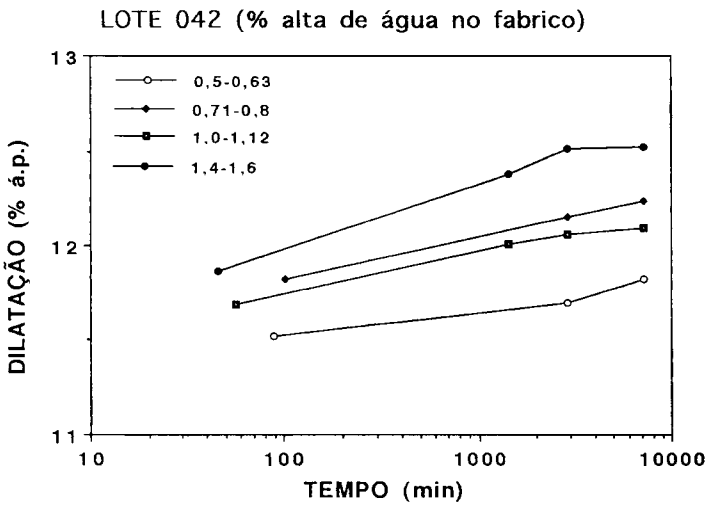


Figura 22a



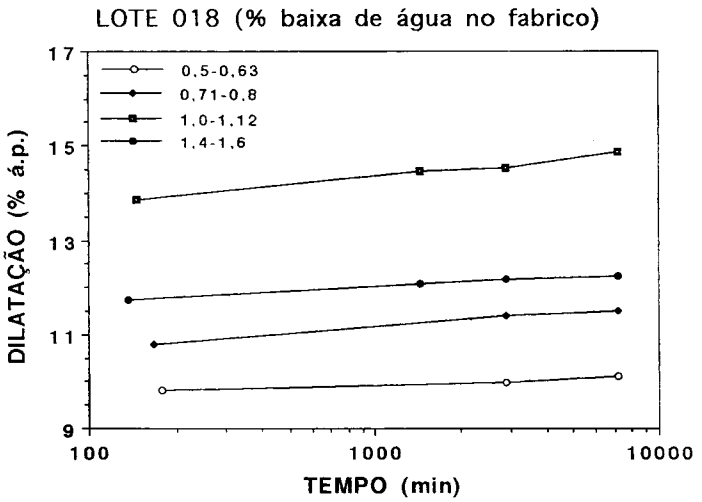
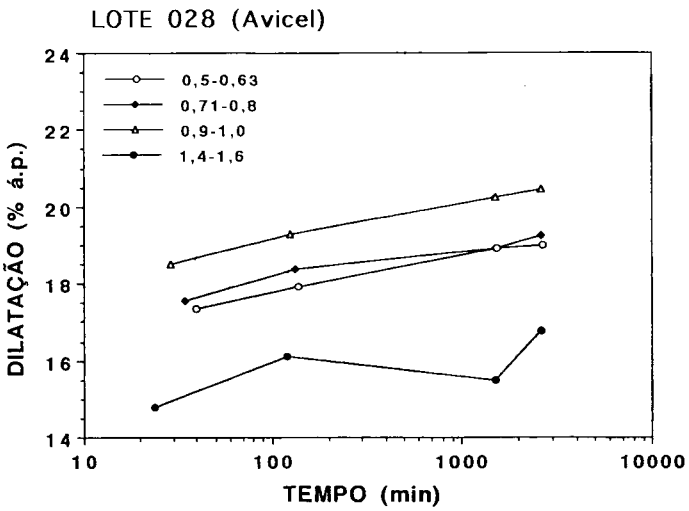


Figura 22b



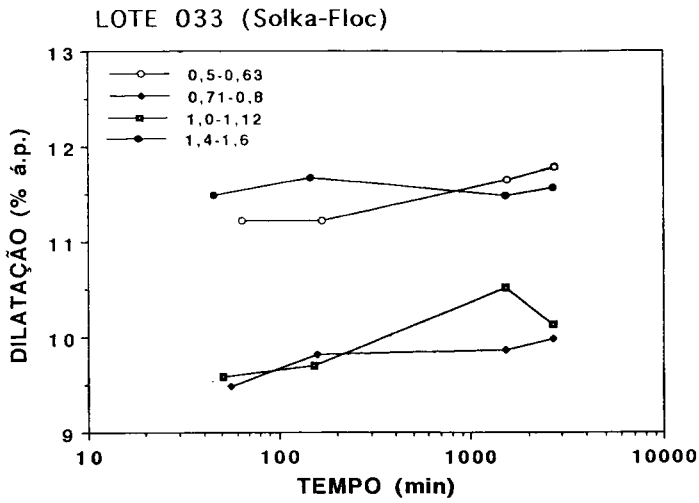


Figura 22c

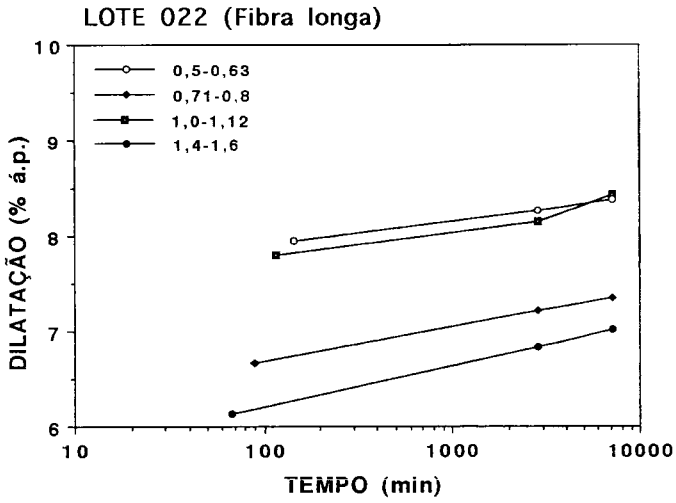
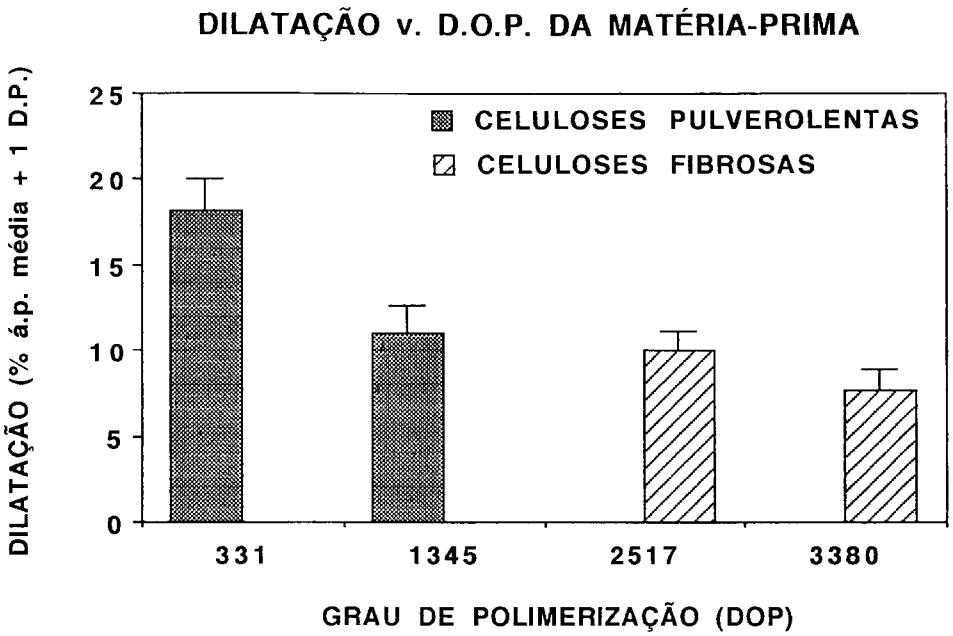


Figura 22d



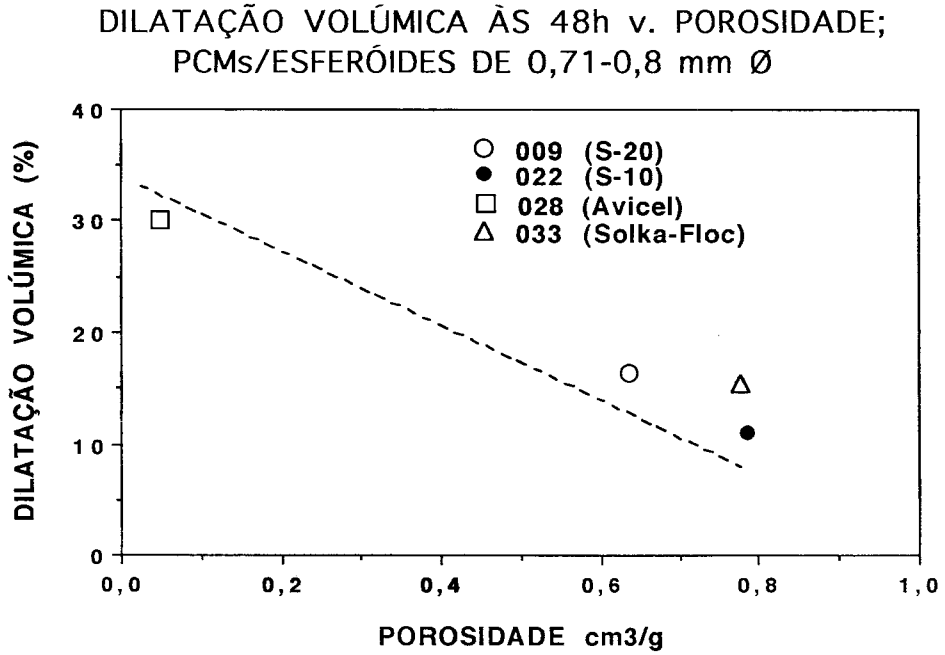


Figura 23

Relação entre a dilatação (médias) de PCMs e esferóides e outros parâmetros, o valor do DOP da celulose e a porosidade das partículas.

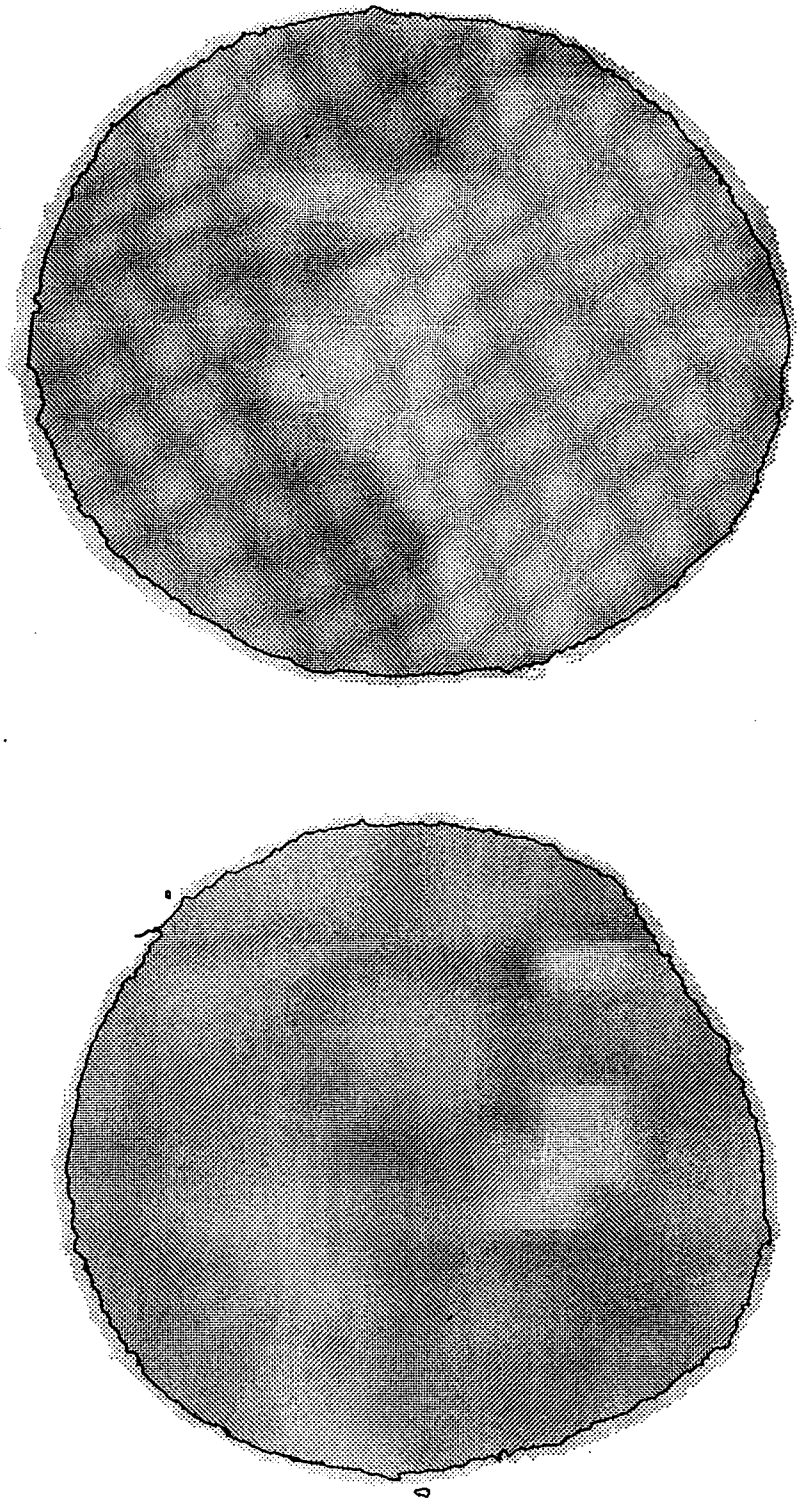


Figura 24a -
Imagens processadas de duas PCMs do lote 007 com sobreposição da imagem da PCM dilatada sobre a imagem de controlo. A imagem superior corresponde a 30 minutos de dilatação em água, e a inferior a 24 horas.

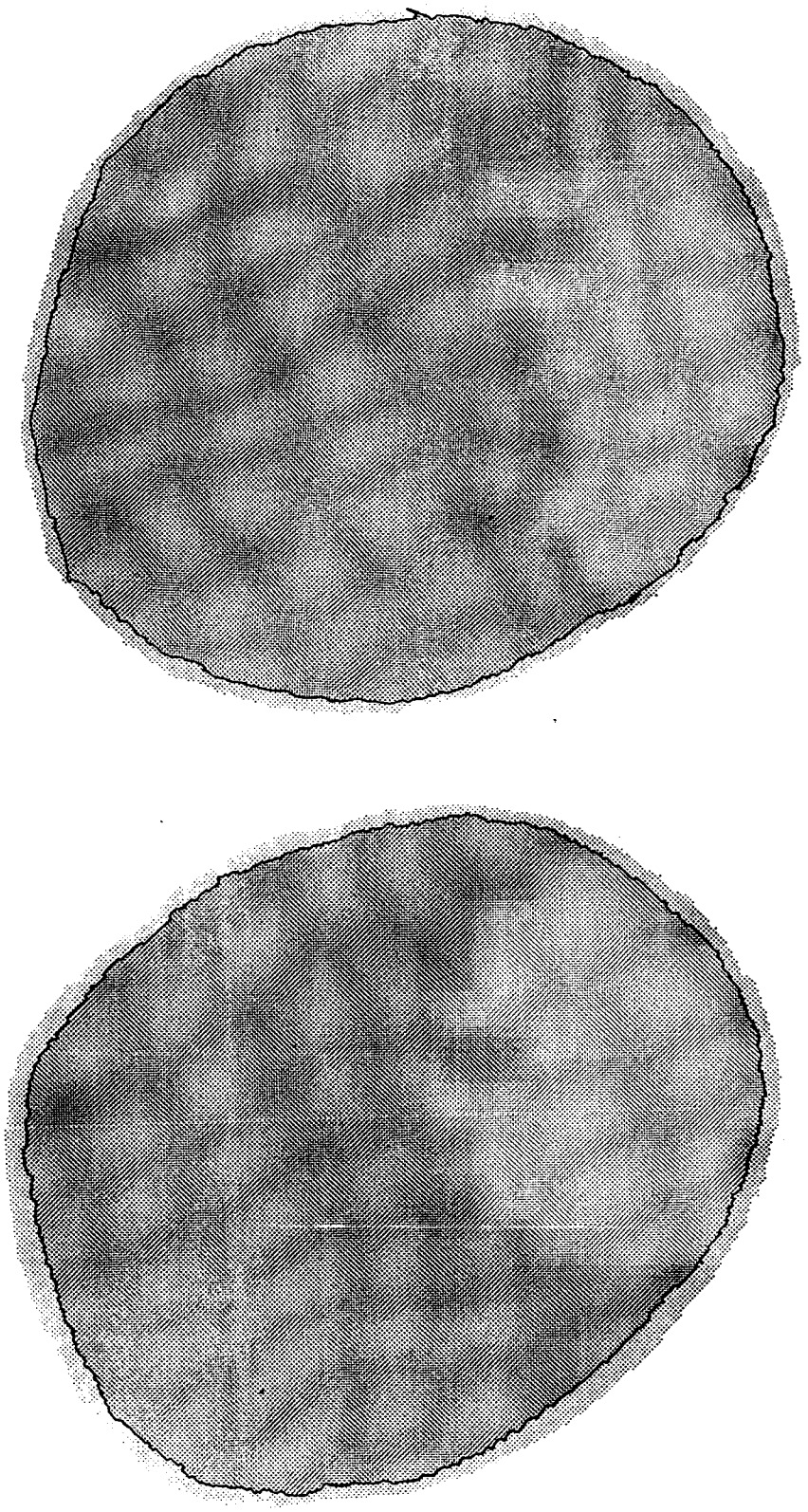


Figura 24b -
Imagens processadas de duas PCMs do lote 022 com sobreposição da imagem da PCM dilatada sobre a imagem de controlo. A imagem superior corresponde a 24 horas de dilatação em água, e a inferior a 48 horas.

Aumento de porosidade com a dilatação em água

Como foi descrito na secção anterior, as PCMs aumentam consideravelmente de tamanho com a dilatação em água. A questão que ficou por clarificar foi se esse aumento seria exclusivamente devido à dilatação transversal das fibras ou se também se ficaria a dever a um aumento do espaço interior das PCMs. A resolução desta questão não poderia passar pela porosimetria de mercúrio já referida, pois seria impossível manter uma PCM húmida nas condições de vácuo da determinação. Aliás, a presença de humidade residual significativa é uma das causas de êrro possíveis em penetrometria de mercúrio. Estruturalmente, as PCMs podem ser comparadas a papel e, partilham com este material o emaranhado mais ou menos aleatório de fibras cuja ligação foi efectuada a húmido. Para placas de celulose secas sem constrição, o que representa a situação mais semelhante às PCMs, a dilatação é acompanhada por um aumento maior do volume dos espaços internos (Salmén *et al.*, 1989). Este aumento de volume dos espaços internos torna-se relativamente maior em placas de maior densidade e, em todos os casos manifesta-se na direcção da espessura. Portanto, se a analogia estrutural é válida, as PCMs deveriam exibir um aumento do volume dos poros, possivelmente maior do que seria de esperar, tendo em conta a dilatação do conjunto, e dependente da porosidade inicial.

Surgiu a oportunidade de colaborar com o Engº Ek que na altura estava a desenvolver um estudo sobre a caracterização de porosidade com o auxílio de ressonância magnética nuclear de "spin-echo", daqui em diante designada por SE-NMR (Ek *et al.*, 1994a). Os resultados dessa colaboração foram aceites para publicação como um trabalho separado (Ek *et al.*, 1995a).

Os rudimentos da técnica encontram-se no apêndice 5, devendo salientar-se que os resultados obtidos reflectem a distância média de difusão livre na amostra e não uma distribuição de tamanhos de poro. Como em qualquer caso os diâmetros dos poros medidos pela penetrometria de mercúrio são meramente nominais, esta limitação não é particularmente importante. Note-se, também, que as PCMs submetidas ao ensaio de SE-NMR não estão rodeadas de líquido mas só saturadas. O excesso é cuidadosamente removido, primeiro por aspiração e,

subsequentemente, por evaporação a pressão reduzida até os esferóides rolarem livremente, significando a ausência de líquido à superfície. Como tal não é necessário proceder a qualquer correcção do volume interparticular.
Na aplicação de SE-NMR é importante que os intervalos existentes dentro das partículas se encontrem totalmente cheios, caso contrário os resultados serão enganadores. De forma a assegurar uma penetração e uma dilatação adequadas os esferóides foram mantidos em contacto com o líquido de dilatação durante 24 horas, a pressão reduzida, antes da aspiração e ensaio.

Para efeitos de controlo as determinações foram efectuadas também em ciclohexano, um meio no qual não há dilatação das PCMs conforme se tinha já determinado. O líquido dilatante empregue foi a água destilada embora algumas leituras de tempos de difusão curtos tenham sido efectuadas numa solução a 2 mMol de sulfato de cobre (apêndice 5).
A interpretação dos resultados baseia-se na determinação da distância de difusão correspondente a um coeficiente relativo de difusão aparente ($D_{(t)}/D_{(0)}$) de 0,5. A apresentação gráfica dos resultados encontra-se nas figuras 25a e 25b.
As porosidades determinadas por penetrometria de mercúrio para poros de diâmetro nominal inferior a 32 μm são incluídas para fins comparativos, os resultados numéricos encontram-se na tabela 12. As medianas das porosidades determinadas por penetrometria de mercúrio foram obtidas a partir das curvas de porosidade cumulativa, sendo os valores das ordenadas correspondentes à inflexão da curva cumulativa, (Ek *et al.*, 1994a) Como é evidente num material desta natureza, o termo mediana dos raios de poro representa mais uma orientação para fins comparativos do que uma medição rigorosa.

TABELA 12 - Distâncias de difusão médias determinadas por ressonância magnética nuclear de "spin-echo" para 4 lotes de esferóides (0,71-0,8 mm Ø) comparadas com a porosidade por penetrometria de Hg (ø ≤ 32 μm, tabela 4) e mediana aproximada do diâmetro nominal do poro. (* em Ek *et al.*, 1995a).

	PENETROMETRIA DE Hg			DISTÂNCIA DE DIFUSÃO- SENMR	
LOTE	POROSIDADE		RAIO (MEDIANA)*	CICLOHEXANO	ÁGUA
	cc/g	%	μm	μm	μm
028	0,27	29,6	0,3 a 0,4	≈ 2	3 a 4
033	0,81	55,7	2 a 3	3 a 4	≈ 5
022	0,95	59,6	4 a 6	≈4	6 a 7
009	0,64	49,8	2 a 3	2 a 3	≈ 6

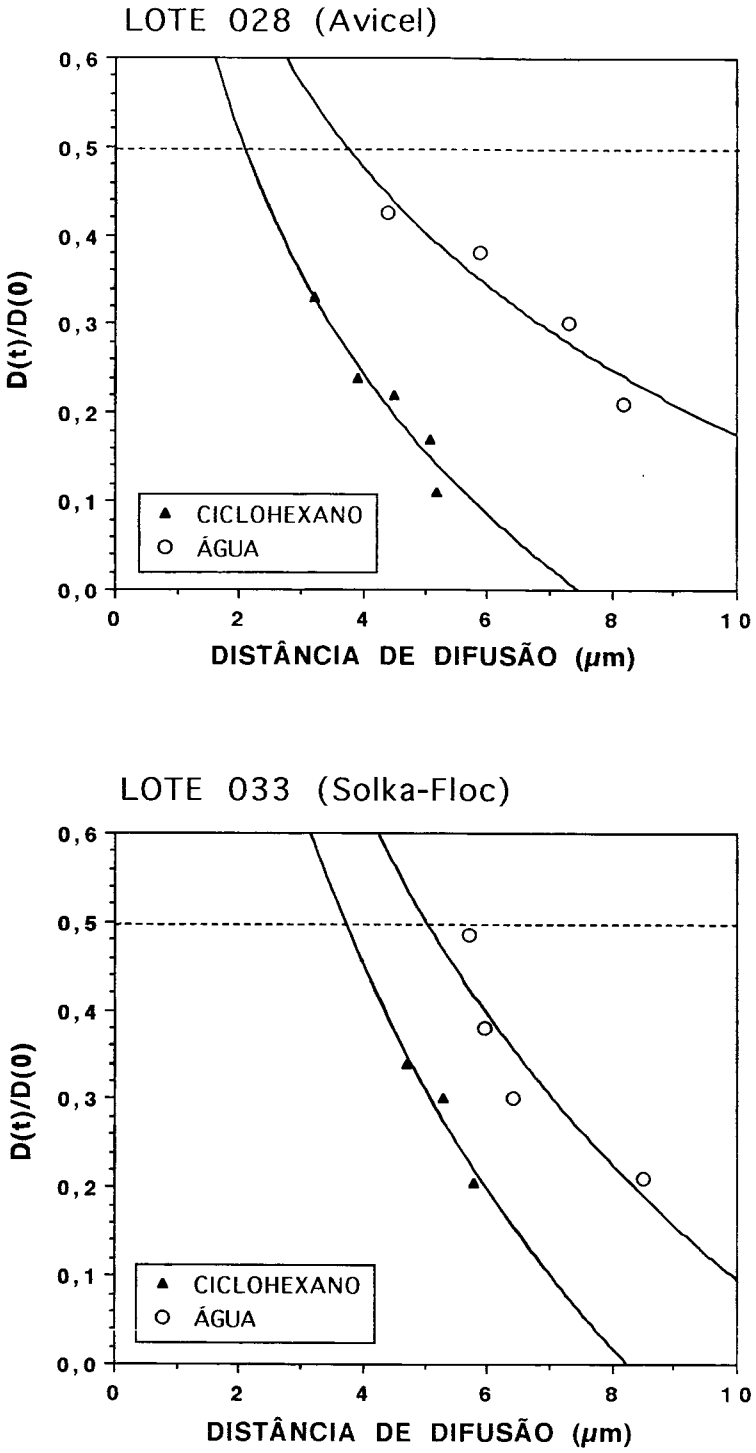


Figura 25a -

Aumento da distância média de difusão com a dilatação em água de esferóides de Avicel e PCMs de Solka-Floc. A distância de difusão em ciclohexano corresponde à situação de controlo. Para efeitos de cálculo determina-se o valor de distância de difusão quando $D_{(t)}/D_{(0)} = 0,5$. (Modificado a partir de Ek *et al.*, 1995a).

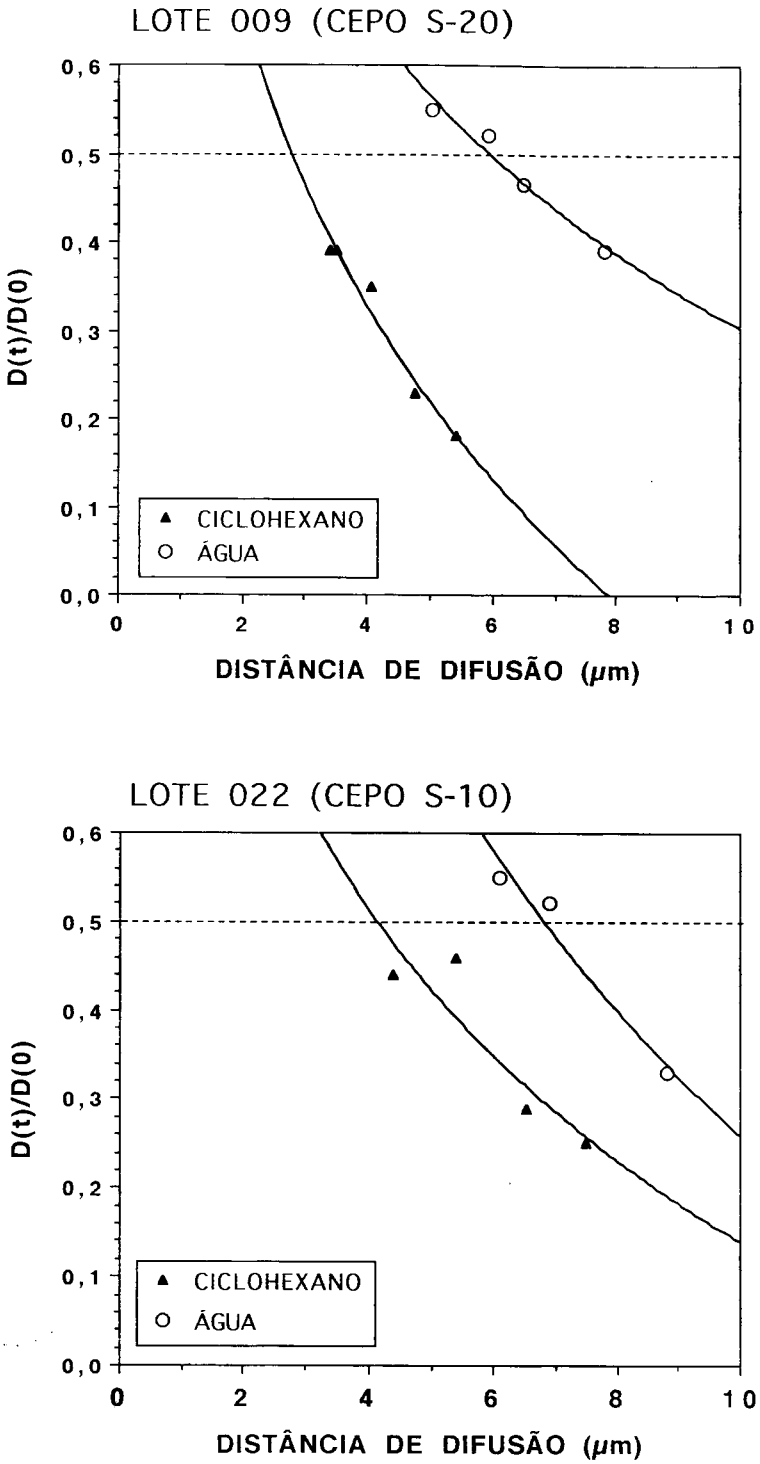


Figura 25b -

Aumento da distância média de difusão com a dilatação em água de PCMs de celulose S-20 e S-10. A distância de difusão em ciclohexano corresponde à situação de controlo. Para efeitos de cálculo determina-se o valor de distância de difusão quando $D_{(t)}/D_{(0)} = 0,5$. (Modificado a partir de Ek *et al.*, 1995a).

Capítulo V

DISCUSSÃO DA PRIMEIRA PARTE

Introdução

Nos capítulos anteriores descreveram-se os materiais, os métodos de fabrico, e a caracterização de determinados aspectos das PCMs. Não foram aplicados alguns dos ensaios clássicos da tecnologia farmacêutica, tais como a determinação da friabilidade. Estas PCMs têm uma densidade muito baixa que provocaria problemas com a electricidade estática, particularmente em contacto com matérias plásticas. A aplicação de qualquer agente anti-estático iria decerto contaminar as PCMs, possívelmente interferindo com a friabilidade ou inutilizando a amostra para ensaios posteriores.

A densidade aparente foi determinada para uma variedade de PCMs durante a elaboração da patente original e alguns ensaios posteriores, sendo possível estabelecer uma boa correlação entre aquela e a capacidade de absorpção e retenção de água (Davidson *et al.*, 1993). Para comparações mais rigorosas a densidade aparente não nos pareceu suficientemente rigorosa para justificar o seu emprego. É um ensaio relativamente rápido, conveniente e expedito, mas para um produto de densidade e homogeneidade de forma relativamente baixas, como as PCMs, torna-se impreciso e capaz de induzir alterações nas próprias PCMs. Houve tambem alguns problemas com a electricidade estática que impedia as PCMs de assentarem convenientemente.

Foi determinada a capacidade de absorção de água mas trata-se de uma propriedade difícil de avaliar com rigor, visto ser quase impossível eliminar por completo a água intersticial. Nos ensaios de ressonância magnética nuclear conseguiu-se eliminar a água intersticial, como foi descrito, mas à custa de uma possível perda da água nos poros superficiais. Para esse efeito a perda de água dos poros superficiais não tem importância, mas para uma comparação rigorosa da capacidade total de absorpção de água para casos diferentes seria uma fonte de erro.

Durante o fabrico do material aqui descrito não se efectuou nenhuma esferonização sem granulação prévia mas nos ensaios anteriores, relacionados com a elaboração da patente, fizeram-se alguns lotes sem granulação, utilizando celulose Dynacel e outras. Está portanto demonstrado que a granulação prévia é conveniente, mas não essencial; o movimento de esferonização é perfeitamente capaz de gerar partículas esferóides a partir de uma massa. A granulação prévia serve para facilitar o processo, introduzindo a celulose na corrente de ar sob uma forma que facilita o movimento e como tal reduz a formação imediata de massas aderentes.

Foram feitos alguns ensaios preliminares, utilizando crivos de granulação com aberturas de malha diferentes para a mesma mistura, sem que se tivesse observado uma alteração substancial das distribuições de tamanho de partícula. Como já foi referido, a abertura de malha influencia o grau de compressão a que o material tem de ser submetido e pode levar a perdas excessivas de água durante a extrusão. A abertura da malha do crivo foi, portanto, selecionada com base na eficiência da operação, sendo a malha de 2 mm a que deu melhores resultados. Para não introduzir mais variáveis do que o necessário foi usada esta abertura para todos os lotes preparados com celuloses fibrosas.

As celuloses com granulometria mais fina (Avicel e Solka-Floc) produzem melhores resultados quando a extrusão se faz com uma abertura de malha mais pequena, principalmente por daí resultarem menos aderências na parede do ciclone. O lote 030 foi preparado com Solka-Floc e 250 g de água por cada 80 g de celulose, o mesmo teor que para a celulose S-20 em condições optimizadas. Este lote foi rejeitado por apresentar um rendimento pobre e matrizes demasiado grandes, não obstante ter sido granulado através de um crivo de 1,6 mm.

Discussão

Esferóides preparados com celulose microcristalina (Avicel)

A celulose microcristalina (Avicel) produz partículas com excelente esfericidade, especialmente nas fracções maiores como pode ser apreciado na figura 7. A fracção mais pequena apresenta a forma elipsóide já observada, com superfícies de regularidade variável. Esta observação é importante visto que as partículas individuais de celulose microcristalina são demasiado pequenas para ter qualquer influência na forma da partícula (tabela 1, apêndice 1, figura 2g). Logo, a forma elipsóide é uma consequência do processo e não do material.

Se considerarmos que o fluxo de ar no ciclone descreve uma hélice (apêndice 2), e como tal pode ser comparado a uma corrente linear, que exerce uma certa pressão sobre uma superfície sólida, torna-se claro que a rotação dos grânulos será predominantemente à volta de um eixo perpendicular à direcção da corrente. Como o ciclone está inclinado, e a corrente de ar diminui a sua velocidade perto do ápice do corpo cónico e nas imediações do bocal de admissão, os grânulos tendem a rolar numa direcção diferente da inicial em certas zonas do aparelho. Este seria o movimento responsável pela geração duma forma esférica a partir de uma forma elipsóide, desde que os esferóides possuissem suficiente plasticidade para assumir a nova forma. No entanto, a relação superfície-volume é muito maior para partículas pequenas, e como tal estas tendem a secar mais rápidamente, assim perpetuando a sua forma elipsóide, uma vez que aceitamos que a formação de partículas individuais ocorre relativamente cedo no processo. Observa-se, de facto, que a forma elipsóide é muito mais comum nas fracções pequenas em todos os lotes.

Nos lotes preparados a partir de celuloses fibrosas é vulgar que as partículas apresentem falhas de esferonização, como já foi descrito. Os esferóides de Avicel não apresentam tais malformações, nem os esferóides de celulose pulverizada Solka-Floc. Uma explicação possível baseia-se na ausência de uma população significativa de fibras relativamente longas que possam conferir uma certa rigidez ao elipsóide, como será discutido adiante. Desta forma a esferonização processa-

se uniformemente em qualquer direcção, não havendo nenhuma anisotropia induzida nas fases iniciais de esferonização. Note-se que as dimensões de partícula apresentadas para a Avicel na tabela 1 incluem aglomerados de partículas que tornam difícil uma determinação rigorosa da granulometria; os valores apresentados são demasiado altos, mesmo para uma porção mínima das partículas, (apêndice 1). Estes aglomerados são visíveis na figura 2g.

A figura 7a representa o interior de um esferóide grande de Avicel, com cerca de 4 mm de diâmetro, cortado por abrasão com lixa, após montagem no cilindro porta-objectos do microscópio com resina epoxídica. A imagem foi obtida na ampliação mínima possível, à distância de trabalho em uso ou seja 35X. Pode observar-se que a face cortada do material é lisa e uniforme, sem qualquer porosidade visível, e que o interior apresenta uma brecha cruciforme substancial. Esta brecha, deve--se, provavelmente, à contracção do material com a secagem, estabelecendo-se um campo de forças radiais, que sendo uniformes, provocam fracturas no seu ponto de encontro, ou seja o centro do esferóide, onde o material ainda está húmido. A camada periférica pode ser mais densa do que o interior, como se sugere adiante para PCMs de celuloses fibrosas, embora isso não seja evidente na figura 7a. Neste caso haveria mais uma razão para que as fracturas se dessem no interior e não na periferia. Os esferóides mais pequenos não apresentam fracturas tão evidentes, tipicamente esferóides com cerca de 1 mm de diâmetro, mostrando uma fractura linear, disposta num plano aproximadamente diamétrico. Por vezes encontram-se várias fracturas, relativamente finas e paralelas umas às outras.

As distribuições dos tamanhos de três lotes de esferóides estão representadas na figura 14m, e os dados na tabela 3e. A concordância entre os três lotes é razoável, havendo pequenas diferenças de diâmetro (reais ou aparentes) que levam a diferenças pontuais na parte central da distribuição sem que haja um deslocamento lateral da distribuição. Uma estimativa do diâmetro médio coloca este valor em cerca de 800-900 μm. O rendimento para os três lotes é, no entanto, altamente variável, de 44 a 90 % da massa de celulose inicial.

Na figura 15m encontra-se um diagrama de compressão para um esferóide de Avicel. O módulo de compressão é bastante elevado, 0,2 mm correspondendo a cerca de 18 N, mas a partir daí o esferóide começa a fragmentar produzindo uma curva de compressão irregular, até se formar um compacto de partículas que por sua vez exerce uma resistência à compressão mais linear. A plasticidade intrínseca dos esferóides de Avicel é pobre, e a plasticidade aparente que se observa no diagrama de compressão é obtida à custa da perda de integridade do esferóide. A compressão máxima foi atingida a cerca de 66 % do diâmetro do esferóide.
Não se efectuaram testes de penetração com agulha visto que não se previa obterem-se mais informações úteis.

A porosidade total destes esferóides é relativamente baixa, 0,27 $cm^3.g^{-1}$. A distribuição de diâmetros médios nominais apresentada na figura 19d indica que a maior parte dessa porosidade se situa entre 0,1 e 2 μm. Estes dados contrastam marcadamente com os valores apresentados para as PCMs, e uma parte desta porosidade provavelmente corresponde a poros "em tinteiro" (apêndice 3). A presença de falhas no interior dos esferóides maiores indica que para além das brechas visíveis no interior de esferóides mais pequenos podem também existir zonas de densidade menor. O mercúrio só poderá penetrar nestas zonas de maior porosidade através de poros de dimensões muito menores presentes nas camadas superficiais. Daí que a distribuição de porosidade indique um predomínio de porosidade numa gama relativamente baixa enquanto que a morfologia das secções nos leva a considerar uma situação diferente.

A dilatação em água destes esferóides foi a mais elevada de todos os casos observados. O valor médio para as diferentes fracções analisadas foi de 18,22 % (área projectada), correspondente a 28,54 % em volume (tabelas 6 e 10, figura 22c). As únicas diferenças significativas de dilatação de fracções diferentes foram entre a fracção 0,5-0,63 mm e as fracções 0,71-0,8 e 0,9-1,0 mm (tabela 8).
A baixa porosidade do sistema deve contribuir para a maior dilatação, promovendo um número grande de ligações e, como tal, uma maior rigidez do conjunto levando a que qualquer alteração dimensional seja comunicada à parte

exterior do esferóide. Igualmente um enchimento maior do espaço disponível leva a que os movimentos de dilatação não se possam dispersar pela estrutura. A recuperação da dilatação resulta numa pequena contracção, a área projectada no final é em média 1,628 % mais pequena que a área projectada dos esferóides antes da dilatação (tabela 11). A diferença é altamente significativa, e não se deve à erosão visto que a água no interior da câmara se manteve perfeitamente límpida ao longo do ensaio. É provável que o período relativamente longo de imersão leve a uma mais eficaz compactação das partículas quando da contracção por secagem. A secagem inicial ao ar antes da secagem em estufa também permitiria uma perda de água mais uniforme e, por sua vez uma contracção mais uniforme com menos esforços internos. Não se efectuaram ensaios de resistência mecânica em nenhuns esferóides ou PCMs após a dilatação, o que, analisado em retrospectiva, poderia ter sido interessante.
As recuperações mostraram uma certa variação entre fracções diferentes. A menor diferença após a recuperação foi observada numa das fracções que teve maior dilatação, e a maior diferença notou-se na fracção com a menor dilatação.

O aumento da distância média de difusão, determinada por ressonância magnética nuclear (SENMR), foi de cerca de 2 a 3,5 μm, ou seja 75 % (tabela 12, figura 25a). Este valor é 2,5x maior do que a dilatação volúmica. Portanto poder-se-á sugerir que existe rearranjo interno durante a dilatação.

A celulose microcristalina do tipo da Avicel está posta de parte como material para a produção de matrizes porosas pelo processo delineado neste trabalho devido às características desfavoráveis do produto. Como tal, a elevada dilatação não tem aqui consequências práticas; no entanto convém tê-la em consideração quando da preparação de esferóides de Avicel com baixa porosidade por outros métodos, particularmente se estes se destinam a serem revestidos com uma película limitante da difusão.

PCMs preparadas com celulose pulverizada Solka-Floc

As PCMs de Solka-Floc estão ilustrados na figura 8. A forma é predominantemente esférica, mesmo para as fracções mais pequenas. Os esferóides de Solka-Floc retém provavelmente a sua plasticidade mais tempo que os esferóides de Avicel. Assim, as fracções menores apresentam uma esferonização substancialmente melhor. As misturas de granulação de Solka-Floc têm um teor em água mais elevado (quase o dobro) do que as misturas de Avicel, o que contribui para o prolongamento da fase plástica.
Nestas circunstâncias, quando as partículas mudam de eixo de rotação, durante o rolar no ciclone, ainda estão suficientemente plásticas para assumirem a forma esférica. Devemos levar em conta que o comprimento de fibra para a Solka-Floc é maior que para a Avicel, mas a população de partículas na matéria-prima é predominantemente de natureza pulverulenta como se pode observar na figura 2d. Esta porção fibrosa não é suficiente para interferir com a esferonização.

A distribuição de tamanhos de partícula para os três lotes preparados com 200 g de água para 80 g de celulose estão representados na tabela 3e e figura 14m. Os rendimentos são relativamente baixos, mas com uma variação menor do que se pode observar para Avicel. É interessante que dois lotes, 033 e 034, apresentam distribuições práticamente idênticas.

Quanto à compressão, as propriedades mecânicas destas PCMs são semelhantes às que observamos para os lotes 006 e 007.
Não há indícios na curva de compressão da existência de endurecimento superficial. O máximo de compressão é atingido a 75 % (033/a) e a 77 % (033/b) dos diâmetros dos PCMs (figura 15k). A figura 16a é uma IMEV duma PCM que foi comprimida. Podem observar-se numerosas fendas de ruptura periférica da PCM discóide, o que contrasta com as PCMs de celuloses S-20 e S-10 que apresentam menos fendas periféricas.

Os resultados da penetração de uma PCM de Solka-Floc apresentados na figura 18c, indicam que a resistência à tracção é muito mais baixa que para as PCMs de

celulose fibrosa. A resistência máxima oferecida pela PCM foi de 0,25 N, comparada com cerca de 2 N para PCMs do lote 007. Outro indício de desagregação é a descida a zero da resistência oferecida a uma penetração inferior ao diâmetro da PCM. Isto é, a PCM desfaz-se à volta da agulha mesmo antes desta romper a parede no ponto de saída. A alta porosidade das PCMs de Solka-Floc torna-se uma desvantagem pois, com débil resistência à tracção e na ausência de material que possa distribuir o esforço por uma superfície mais ampla, a ruptura é inevitável.

Foi determinada a porosidade de uma amostra do lote 033, encontrando-se a respectiva distribuição representada na figura 19d. A porosidade total, para poros com um diâmetro nominal médio inferior a 32 μm, é de 0,807 $cm^3.g^{-1}$ o que representa cerca de 56 % do volume das PCMs. Este valor é superior a alguns tipos de PCMs de celuloses fibrosas examinadas neste trabalho, o que indica que a granulometria da matéria-prima não será decisiva em termos de porosidade do produto final. A população de partículas de Solka-Floc que foi possível medir apresentam comprimento e largura médios de 260 e 23 μm, respectivamente, semelhantes às celuloses fibrosas. O resto são partículas pequenas demais para serem medidas pela técnica utilizada, portanto uma maioria com dimensões muito menores que as partículas das celuloses fibrosas. Enquanto que a Avicel produz esferóides compactos, com um empacotamento relativamente eficiente das partículas de celulose, a Solka-Floc produz PCMs com elevada porosidade, portanto com as partículas mal empacotadas e como tal com um número reduzido de ligações por unidade de volume. Esta situação deve tornar-se evidente quando da análise das propriedades mecânicas.

A dilatação destas PCMs é muito semelhante à dilatação de PCMs preparadas com celulose CEPO S-20 (tabela 6, figura 22c) mas, se tomarmos em conta a porosidade maior, temos que considerar que talvez existam diferenças fundamentais entre o comportamento dos materiais. A dilatação média em termos de volume foi calculada em 16,95 % (tabela 10). É possível que a dilatação real seja maior mas dissipa-se numa estrutura muito porosa.

Não obstante a resistência à tracção ser baixa, não houve mais perdas ou rupturas com este tipo de PCM do que por exemplo, com PCMs de CEPO S-20. Este dado sugere que a resistência mecânica do todo da PCM é razoável, sendo pobre a resistência local.

A recuperação da dilatação produziu uma pequena contracção permanente de 0,9373 % da área projectada inicial (tabela 11). Este resultado foi altamente significativo, mas de pequena magnitude, o que indica que há fracas alterações de estrutura interna durante a dilatação. As recuperações máxima e mínima não diferem substancialmente da média.

A distância média de difusão aumentou com a dilatação de cerca de 3,5 μm para cerca de 5 μm (tabela 12, figura 25a), ou seja um aumento de 43 %. Este aumento foi o mais baixo observado, e inferior ao valor obtido para o lote 009 (CEPO S-20) cuja dilatação determinada opticamente foi praticamente idêntica. Não há, portanto, coincidência entre os valores de dilatação determinados ópticamente e entre os valores do aumento de distância média de difusão. A dilatação não se deve processar de um modo uniforme dentro da PCM, mas provávelmente este tipo de material sofre menos rearranjo interno que os outros três submetidos a este ensaio. As características desta celulose e destas PCMs são distintas das demais e como tal, seria de esperar um mecanismo de dilatação diferente.

PCMs preparadas com celulose CEPO S-20 e S-32

As celuloses CEPO S-20 e S-32 são caracterizadas por uma elevada população de fibras relativamente longas, e relativa ausência de material pulverulento (figuras 2a e 2b). Na tabela 1 encontram-se os comprimentos e larguras médias da população de fibras, dados estes muitos semelhantes aos dados colhidos para a Avicel e a Solka-Floc. Convém ter em conta que no caso das CEPO S-20 e S-32 estes dados são representativos da maior parte do material: na Avicel incluem os aglomerados mas ignoram a maior parte das partículas por serem demasiado pequenas e, na Solka-Floc, representam uma pequena parte do material (apêndice 1).

A figura 4 representa PCMs de dois lotes preparadas em condições tidas como optimizadas. A figura 4a representa uma PCM rasgada para revelar o seu interior. Este aparenta ser menos denso que a camada exterior, embora esta diferença possa ter sido agravada pela perda de fibras do interior durante a abertura e preparação. O contraste está exagerado devido a revestimento deficiente com ouro (apêndice 4).

A figura 12c representa cortes de 5 μm de PCMs do lote 007. Estes cortes permitem avaliar a distribuição da celulose dentro das PCMs, embora a quantificação precisa não seja válida. Na PCM superior é visível algum aumento de densidade das camadas periféricas, e em ambas a densidade da parte central aparenta ser ligeiramente menor.

A fracção de esferóides entre 250 e 355 μm (figura 4c) está na sua maioria esferonizada, embora existam bastantes agregados de fibras. A fracção seguinte apresentada, com cerca de 0,5 mm de diâmetro, encontra-se esferonizada embora uma PCM tenha um aspecto mais denso e mais regular do que a outra. É provável que a PCM menos densa seja um exemplo de esferonização imperfeita. Uma causa possível é que se trate de uma partícula recém-formada a partir de material aderente que foi re-introduzido na corrente de ar. As fracções maiores apresentam um aspecto normal, isto é, uma forma aproximadamente esférica, e uma superfície lisa e relativamente densa.

Na figura 4b é visível uma depressão na superfície da PCM. Estas descontinuidades são comuns em PCMs preparadas com celuloses fibrosas, e tornam-se mais evidentes nos tamanhos maiores. Esta depressão poderá ser fruto da contracção durante a secagem, mas também pode ser devido ao enrolar da estrutura sobre si própria. É o ponto mais fraco do esferóide e quando há ruptura geralmente esta ocorre aqui. Assim, pressupõe-se que a continuidade da camada fibrosa superficial seja fundamental para a resistência das PCMs.

A figura 11a é uma ampliação da superfície de uma PCM de celulose S-20, precisamente no local da falha de enrolamento. Pode observar-se um número reduzido de fibras que estabelecem a ligação entre as duas bordas da falha. Também são visíveis algumas fibrilas de ligação entre fibras. Estas estão

presentes em todas as imagens ampliadas de superfícies, embora em grau variável. Estas fibrilas podem ser parte do mecanismo de união das fibras, embora não se possa excluir a possibilidade de serem um artefacto.

A capacidade de união a húmido de fibras soltas de celulose, formando uma teia que persiste depois da secagem, é uma propriedade bem conhecida e explorada desde do início do fabrico de papel. A explicação clássica desta capacidade de interligação baseia-se na indução de contracção longitudinal numa fibra pela contracção transversal da fibra cruzada, sendo este um processo mútuo. A ligação, no entanto, tem início antes da secagem e contracção, o que sugere que existe outro mecanismo pelo menos para a fase inicial (Page *et al.*, 1965).

Alguns autores (Htun *et al.*, 1978) sugerem que as fracções mais finas (0,1-0,5 μm de largura) duma celulose *kraft* podem ser fibrilas destacadas das fibras principais durante o tratamento mecânico. Estas fracções mais finas exercem um maior efeito relativo sobre as propriedades das placas *kraft* , possuem maior capacidade de absorção de água e, maior resistência à compressão, mas um índice de cristalinidade inferior por comparação com as fibras maiores da placa. É possível que as fibrilas visíveis nas ampliações de superfície sejam de facto oriundas das fibras própriamente ditas, tendo-se destacado durante o processamento ou já presentes na matéria-prima. Tendo uma maior capacidade de absorção de água teriam também uma maior plasticidade e facilidade em estabelecer ligações.

Comparando as figuras 11a e 11b, pode observar-se que a diferença aparente de comprimento de fibra não é tão marcada como a que é visível nas figuras 2a e 2e. É possível que na superfície dos PCMs predominem, em maior ou menor grau, as fibras de maior comprimento. Neste caso a distribuição de comprimentos de fibra nas PCMs não será homogénea, e poderia ser a causa dos aumentos de tenacidade das camadas superficiais que se observaram em alguns casos.

É possível obter-se uma distribuição de tamanhos de partícula que se aproxima da distribuição normal, ajustando o teor de água na massa inicial, conforme se pode observar na figura 14a-c. Esta situação corresponde a um rendimento bastante elevado. Pelo menos a perda de celulose pelo tubo de sucção do ciclone é relativamente pequena (tabela 3a). Podemos averiguar que, embora a inclinação da recta dos "probits" varie consideravelmente, a mediana apresenta uma

reprodutibilidade aceitável. O seu valor médio é de 678,88 μm com um desvio padrão de ± 27,61 μm. Os valores de correlação das rectas de "probits" são altamente significativos. Nos outros casos discutidos mais adiante a mediana terá menor relevância (mesmo se a recta é estatísticamente significativa) visto que a linha dos "probits" apresenta uma quebra nítida, levando-nos a crer que se trata de duas populações de distribuição aproximadamente normal com sobreposição, (figura 14f-i). Os lotes fabricados em condições que consideramos optimizadas exibem uma ligeira assimetria na distribuição, que não impede que as regressões dos "probits" sejam altamente significativas. Este efeito é bem visível na curva que representa as médias dos lotes 004 a 009 (figura 14l). Também se pode observar que a área de maior incerteza na distribuição, indicada pela magnitude da barra de desvio, coincide com a mediana.

Convém referir que a tamisação de partículas de densidade muito baixa, e cuja forma nem sempre é esférica, é uma operação incerta. Por vezes, ao examinarem-se as fracções encontraram-se partículas que são visívelmente mais pequenas do que as restantes. Nestas circunstâncias, era necessário repetir a tamisação das fracções mais volumosas. Se a tamisação for prolongada em demasia, corre-se o risco de se perder a distribuição original por atrito. Também foram observados nas fracções recém-tamisadas alguns aglomerados muito ténues, idênticos às PCMs à vista desarmada mas à lupa evidentemente menos densos e fácilmente destruídos. Alguns chegaram a ser montados para microscopia electrónica de varrimento mas a sua extrema fragilidade fez com que se desagregassem prontamente. Estes corpos, relativamente raros, nunca foram vistos nos lotes antes da tamisação, e a única explicação que nos ocorre é que se formaram a seco devido ao atrito durante a tamisação. A tamisação deve portanto ser efectuada com cuidado, por períodos curtos, e as fracções verificadas.

As propridades mecânicas dos lotes preparados com celulose CEPO S-20 e 250 g de água para 80 g de celulose encontram-se representadas na figura 15a para o lote 006, 15b para o lote 007 e 15c para o lote 007 com compressão até metade do diâmetro da PCM.

Como já foi mencionado anteriormente, o posicionamento da PCM pode ter alguma influência devido à presença da falha de enrolamento. Esta poderá ser a razão que explique alguns pequenos desvios, embora os resultados da compressão demonstrem uma reprodutibilidade muito boa. Não há indícios de endurecimento superficial nas curvas de compressão até 45 N, mas na escala mais fina das curvas de compressão a meio diâmetro é visível um pico inicial (mais evidente no caso da PCM de 0,91 mm do que no caso da PCM de 1,41 mm) que corresponde à cedência da película superficial. Esta cedência ocorre a cerca de 0,2 N o que indica que não se trata de um obstáculo substancial. Convém salientar a plasticidade do sistema, representado por uma descida quase vertical da curva de descompressão, e o facto de uma compressão a meio diâmetro se efectuar com uma força de cerca de 3 N para uma partícula de 1,41 mm. As PCMs mais pequenas exibem uma subida mais acentuada e uma descida mais próxima da vertical para ambas as situações de compressão.

Estes ensaios de compressão foram geralmente efectuados com PCMs semelhantes em termos de diâmetro, portanto pode-se efectuar uma comparação quantitativa, ainda que aproximada. Se considerarmos que a deslocação dos elementos da aparelhagem corresponde a cerca de 0,3 mm a 45-50 N, e subtrairmos este valor ao valor de deslocamento apresentado nos gráficos, obteríamos um valor para o deslocamento na compressão máxima. Para o lote 006 este valor corresponde a 79 % do diâmetro, e para o lote 007 (1,59 mm de diâmetro) a 69 %.

A resistência à penetração está representada na figura 18a para três casos. Um dos casos (007b) sofreu ruptura lateral, provávelmente devido a um mau alinhamento da PCM na bigorna. O resultado é que a parte inicial da curva é semelhante aos outros dois casos mas a partir daí a resistência oferecida passa a ser muito menor que para os outros dois casos. Uma IMEV da PCM em questão está apresentada na figura 16d e é visível uma ruptura paralela ao eixo do furo. Os outros dois casos apresentam pequenas diferenças na parte inicial da curva mas são coincidentes no restante. Esta concordância indica que o método é reprodutível, e que a resistência à penetração é semelhante para PCMs do mesmo lote. A diferença na parte inicial deve-se a diferenças na coesão da camada

superficial, possivelmente relacionadas com a posição da falha de enrolamento. Se aceitarmos que a PCM 007c representa a situação normal, então existe algum endurecimento ou espessamento superficial.

A resistência máxima desenvolve-se com uma penetração da ordem de 90 % do diâmetro da PCM e reflecte, provavelmente, uma compressão de um aglomerado de fibras contra a parede inferior. O ponto de saída apresenta tipicamente uma calote destacada do resto da PCM na maior parte do seu perímetro, isto é, a coesão entre as fibras é suficiente para evitar uma separação desordenada mas o comprimento de fibra não é suficiente para evitar o destacar duma porção da PCM.

A porosidade dos lotes tidos como normais foi determinada em três amostras do lote 009. A primeira a ser determinada foi a fracção imediatamente acima da mediana, ou seja 0,71 a 0,8 mm de abertua de malha obtendo-se uma leitura de 0,635 $cm^3.g^{-1}$, excluindo o volume de poros com diâmetro nominal superior a 32 μm. Posteriormente determinaram-se as porosidades para amostras de uma fracção mais pequena (0,5 a 0,63 mm de abertura de malha), de uma amostra de uma fracção maior (0,9 a 1,0 mm de abertura de malha), e mais uma amostra da fracção 0,71-0,8 mm de abertura de malha a título de confirmação. Os resultados destas determinações, apresentados na tabela 4, são de 0,746 cm^3g^{-1} (0,5-0,63 mm), 1,153 $cm^3.g^{-1}$ (0,9-1,0 mm) e 0,580 $cm^3.g^{-1}$ (0,71-0,8 mm). A diferença é bastante marcada, e sugere-nos que a porosidade é mais baixa na fracção que corresponde à mediana, precisamente por se tratar da fracção na qual as condições de matéria-prima, teor de água e dinâmica do processo promovem o arranjo melhor das fibras. Logo, produtividade maior mas porosidade inferior. Mesmo assim, uma porosidade de 0,6 $cm^3.g^{-1}$ corresponde a 48 % em termos de volume total da PCM, e existem com certeza poros maiores que 32 μm, que foram eliminados neste cálculo para evitar uma participação dos espaços interparticulares.

A porosidade relativamente grande das partículas maiores reveste-se de interesse para futuras aplicações, especialmente tendo em conta que as características mecânicas não são desfavoráveis. A repetição da primeira amostra demonstra que o método é reprodutível. A distribuição de diâmetros médios nominais encontra-se

representada na figura 19a. Pode observar-se que a fracção 0,71-0,8 mm exibe um pico a cerca de 10 μm e outro mais largo de 3 a 6 μm. A fracção 0,5-0,63 mm exibe o pico de 3 a 6 μm mas o pico a 10 μm encontra-se reduzido. A fracção maior exibe só um pico a cerca de 7-8 μm.

A dilatação em água destas PCMs atingiu médias da ordem de 10-11 % da área projectada, e as dilatações de volume foram de 15,32 % para o lote 007 e 16,77 % para o lote 009 (tabelas 6 e 10, figura 21).

A figura 22a representa a dilatação em função do tempo para os lotes 007 e 009, sendo aparentes as diferenças para estes dois lotes equivalentes. Como já foi dito, esta diferença não tem causa aparente. A relação entre a dilatação e o logaritmo do tempo é aproximadamente linear, o que é sugestivo em termos de mecanismo de dilatação. Uma possibilidade é que a dilatação rápida inicial seja devida à absorção de água por uma parte mais permeável da celulose, por exemplo a parte amorfa, e a dilatação lenta subsequente seja dependente da absorção de água pelas camadas mais profundas da celulose. Caso não aceitemos a impermeabilidade da parte cristalina da celulose, que tem sido referida por vários autores, então a dilatação lenta poderia ser devida à hidratação de parte da celulose cristalina. O índice de cristalinidade da celulose tende a aumentar com a hidratação (Ek, 1995; Horii *et al.*, 1965; Willis *et al.*, 1987), o que sugere que a cristalinidade da celulose não é uma propriedade que permaneça inerte com a hidratação. A parte mais rápida da dilatação não foi registada adequadamente durante estes ensaios, sendo possível que a sua cinética seja substancialmente diferente, o que daria apoio à sugestão que existem dois mecanismos, ou duas parcelas distintas de celulose.

Não se deve excluir a possibilidade da dilatação rápida depender das camadas superficiais de celulose na fibra, sendo a sua cinética dependente da difusão de água pela PCM e pelo lúmen das fibras, e a parte lenta ser governada pela difusão da água através das várias camadas que constituem a fibra de celulose. Aqui os dois mecanismos seriam essencialmente um só, mas governados por cinéticas de difusão distintas.

Nestas circunstâncias seria de esperar que a taxa de dilatação apresentasse uma certa uniformidade entre PCMs fabricadas da mesma matéria-prima. Tal não é o

caso, e observa-se que a taxa de dilatação ao longo de todo o ensaio depende da dilatação total para cada caso. Mesmo aceitando que existam dois mecanismos a nível molecular, a taxa de dilatação resultante é fundamentalmente dependente da estrutura interna da PCM. Na ausência de estudos mais específicos desta matéria restam-nos estas especulações e deixar o assunto em aberto.

A recuperação da dilatação destas PCMs indica que não há uma alteração permante significativa da média da área projectada (tabela 11). As recuperações de fracções individuais apresentam uma considerável variação, quer entre fracções, quer entre ensaios. Esta última levou a que fosse necessário seleccionar os grupos de ensaios que apresentassem as menores variações internas. Como tal não consideramos que se justifiquem comparações pormenorizadas entre fracções.

As imagens de PCMs deste lote, após dilatação, sobrepostas às imagens de controlo, encontram-se na figura 24a. Pode observar-se que a imagem de uma PCM que esteve imersa durante 30 minutos (figura 24a, superior) mostra já uma dilatação considerável, de magnitude semelhante à PCM inferior que esteve imersa 24 horas. A forma não sofreu alterações substanciais mas na parte inferior direita aparece uma separação de fibras. É possível que esta separação esteja associada ao início da falha de enrolamento, ou a fibras inseridas só parcialmente. A PCM representada na figura 24a inferior também apresenta uma pequena separação de fibras, na parte superior esquerda. Outras PCMs, não incluidas aqui, apresentaram ligeiras asimetrias de dilatação e saliências de fibras no estado seco que desapareciam com a imersão. É possível que a dilatação não se processe de uma forma completamente uniforme. O aspecto das mesmas PCMs após 48 horas de dilatação não apresenta alterações significativas.

A dilatação dos poros, medida por SENMR, é apresentada na tabela 12 e os respectivos gráficos na figura 25b. Pode observar-se que a distância média de difusão aumentou de 2,5 μm para 6 μm, portanto cerca de 140 %. Este aumento, se fosse constante para todos os espaços, produziria uma dilatação muito maior do que a que foi determinada opticamente, daí que se poderá concluir que o aumento de distância média de difusão se dá graças a um rearranjo interno da PCM, e não à custa de um simples aumento das dimensões dos espaços internos.

Basta que as fibras se afastem ligeiramente umas das outras para aumentar muito o comprimento livre de um espaço, sem que a sua largura altere substancialmente. Os aumentos relativos de distância média de difusão para PCMs de celulose CEPO S-10 (cerca de 63 %) e para esferóides de Avicel (cerca de 75 %) foram menores. Estes resultados são paradoxais visto que as PCMs de celulose CEPO S-10 exibiram a dilatação menor e os esferóides de Avicel a dilatação maior. As discrepâncias poderão eventualmente ser explicadas por diferenças nos mecanismos de dilatação, por sua vez causados pelas diferentes propriedades físicas e mecânicas das matérias-primas.

A celulose do tipo S-32 (lote 013, tabela 3b, figura 14d) comporta-se de maneira comparável com a S-20, não havendo diferença significativa no valor da mediana (679,07 μm, x/y = 2,006278, r = 0,985). É um ensaio único que devia ter sido repetido, particularmente considerando que a correlação da recta dos "probits" é mais baixa do que para os lotes de optimização com celulose S-20. Tendo em conta a reprodutibilidade do sistema demonstrado com a celulose S-20 achámos desnecessário repetir o ensaio. Caso tivesse sido necessário utilizar posteriormente a celulose S-32 ter-se-ia procedido a uma validação mais cuidada.

Colheram-se amostras do lote 011 durante a esferonização, para determinar em que ponto do processo se dá a formação de corpos esféricos a partir do granulado. A distribuição de tamanho de partícula para este lote é diferente da dos lotes 004-009, preparados de forma idêntica. A ausência de alguns gramas de material retirados durante o processo não nos parece justificação suficiente para este resultado. A explicação alternativa que nos ocorre é que o acto de colher amostras interrompe o acto de desalojar material aderente, o que em regra se faz continuamente. Analisando as fotografias duma parte representativa das amostras (figura 13) podemos acompanhar a formação das PCMs.

Em primeiro lugar, a esferonização dá-se a partir de cerca de um minuto do início da operação, sendo o material apresentado na figura 13d evidentemente granular, enquanto que o material apresentado na figura 13e já apresenta uma forma

esferóide. A presença de partículas relativamente grandes na figura 13e dá apoio à tese de que o processo de esferonização é uma combinação de eventos que tendem a aumentar o tamanho das partículas com eventos que tendem a diminuir o tamanho das mesmas. À primeira vista não parece haver diferença de tamanho médio entre as partículas nas figuras 13e e 13g. Se compararmos as figuras 13e e 13h, então o diâmetro médio aparente tende a diminuir com o tempo de processamento.

Convém também ter em consideração que as partículas foram armazenadas durante vários meses desde a sua preparação até à obtenção das imagens na figura 13. É possível que as partículas mais pequenas originalmente presentes na amostra representada na figura 13e se tenham entretanto desagregado levando a um aumento do diâmetro médio aparente.

As IMEVs apresentadas nas figuras 13a-c revelam que a esferonização é incompleta após 30 segundos de processamento, mas a partícula da figura 13a é um aglomerado já relativamente denso. Após cerca de um minuto de esferonização as partículas apresentam uma forma esferóide idêntica à forma final (figura 4) dos lotes 005 e 007, preparados com o mesmo teor de água que o lote 011. A diferença mais notória é a "falha de enrolamento", bem ilustrada nas figuras 13b(2) e 13c, que é maior e mais aberta nas PCMs processadas durante mais tempo. Pode concluir-se que a falha de enrolamento é inerente ao processo, mas agrava-se com a secagem e contracção do material.

A secagem do material durante a esferonização foi avaliada determinando a perda por secagem das amostras colhidas. Os resultados são apresentados em forma de um gráfico na figura 13i. No fim da esferonização (5 minutos) o teor de água é ainda considerável, cerca de 120 % do peso seco, equivalente a cerca de 55 % do peso total. Regra geral, o teor final em todos os lotes é semelhante.

As experiências preliminares tinham demonstrado que se o tempo de esferonização fosse prolongado de forma a reduzir substancialmente este teor de água haveria uma perda substancial de material, quer por atrito, quer por sucção das PCMs mais leves para o escape. Esta última situação tinha sido confirmada pela presença de PCMs já formadas no filtro de saída do ciclone, situação que não ocorria com um tempo de esferonização menor. Este filtro era um simples saco de

tecido de algodão, com cerca de 20 cm de diâmetro por cerca de 120 cm de comprimento, e capaz de reter fibras soltas.

A taxa de secagem mostrada na figura 13i apresenta uma curiosidade, que é a segunda descida abrupta (entre 4 e 5 minutos) no teor de água. Seria mais lógico que a taxa de secagem se mantivesse constante ou tendesse a diminuir após a fase inicial de 0 a 1 minuto, devido à necessidade de haver difusão do interior das PCMs para a sua superfície. É possível que a partir de cerca de 4 minutos a evaporação cesse de se dar primariamente na superfície da PCM e passe a ocorrer a partir da película de água na superfície das fibras. Nesta situação a água contida no seio das PCMs escorreria ao longo das fibras passando a evaporar a um ritmo maior devido ao aumento drástico de superfície de evaporação. As difusões de ar seco para o interior da PCM, e do ar húmido para fora da PCM, seriam de certa forma inibidas pela estrutura fibrosa da PCM. Se considerarmos que a velocidade do ar no interior do ciclone é bastante alta e as distâncias de difusão são relativamente pequenas, é admissível que o impedimento total exerça uma influência pouco significativa.

Durante a esferonização do lote 020, 100 g de água foram atomizadas pela entrada de ar do ciclone aos seguintes tempos de esferonização: 3-4 minutos; 4,5-5 minutos; e 5,5-9 minutos. O teor de água inicial era o normal, ou seja 250 g/80 g de celulose. O objectivo era determinar se o aumento da humidade relativa durante a esferonização iria alterar a distribuição de tamanhos de partícula, ou seja se a distribuição era condicionada pelo teor de água inicial, o tempo de esferonização, ou a taxa de secagem (tabela 3b, figura 14e). A água foi introduzida através de uma pistola de pintar, munida do bico mais fino, e ajustada de forma a atomizar 20 g de água por minuto.

Pode concluir-se que a adição de água durante o processo não produz os mesmos resultados que introduzir a mesma quantidade de água durante a mistura, visto não se produzirem uma quantidade correspondente de partículas grandes. A influência da presença de líquido livre na superfície de partículas em formação foi já descrita (Holm *et al.*, 1993) no que respeita à granulação em "high-shear" de hidrogenofosfato de cálcio. É concebível que o mesmo fenómeno de plasticidade superficial seja responsável pelo crescimento das matrizes de celulose no ciclone,

e a água aplicada por atomização só fosse exercer o mesmo efeito plastificante se uma porção maioritária da mesma pudesse saturar a superfície das matrizes, o que provávelmente não ocorreu.

Em contrapartida há a considerar que a água aplicada por atomização vai aumentar a humidade relativa e baixar a temperatura do ar no ciclone pela sua evaporação, quer esteja ou não a saturar a superfície das matrizes. Desta forma, irá certamente reduzir a taxa de evaporação da água endógena. Na ausência de dados mais concretos resta sugerir que o pequeno tamanho das gotículas de água aliado ao grande fluxo de ar levem a que a maior parte do arrefecimento e saturação ocorre a jusante da região onde o crescimento das matrizes se está a desenrolar.

O ensaio não foi repetido visto que o objectivo era a obtenção de partículas maiores, mantendo-se a distribuição de tamanhos aproximadamente normal. Neste caso a mediana era de 551,8 μm, inferior ao valor encontrado nos lotes de teor de água optimizado.

O lote 016 foi preparado misturando cerca de 50 % de celulose reciclada com celulose virgem para averiguar o efeito do processamento prévio. O desperdício empregue incluiu as fracções muito finas (<250 μm), lascas, e outras partículas não esferonizadas de dimensões maiores. Como o desperdício foi incluído sem qualquer manipulação prévia, não podemos afirmar se a distribuição granulométrica das fibras na mistura final foi ou não alterada. Se o desperdício tivesse sido desagregado e tamisado antes de se misturar com a celulose virgem ter-se-ia perdido o efeito da presença de fibras agregadas.

A mistura foi passada por um crivo no granulador oscilante como se se tratasse de um lote normal. A distribuição de tamanhos de partícula encontra-se na tabela 3b e na figura 14e. O pico da distribuição na região de 500 a 700 μm coincide com o pico já observado para os lotes optimizados, mas também existe um segundo pico a cerca de 1700 μm. É possível que se possa aumentar a produção de partículas maiores, sem aumento do teor de água, recorrendo a uma esferonização (ou outra aglomeração) prévia.

O objectivo deste ensaio era, no entanto, verificar se poderíamos reciclar a celulose produzindo a mesma distribuição de partícula. A conclusão foi negativa e

o ensaio não foi repetido. O rendimento de partículas maiores que 1 mm era cerca do dobro, empregando teores de água superiores; portanto, como método de produzir partículas maiores a reciclagem é um método de segunda escolha. Não se fizeram determinações de propriedades mecânicas ou de porosidade, que, em retrospectiva, poderiam ter tido algum interesse.

O lote 014 foi preparado de uma mistura de celulose S-20 e 10% de S-10. A presença desta proporção de S-10 não produziu alterações sensíveis na distribuição de partícula do produto final (tabela 3b). Não se efectuaram outros ensaios sobre este lote.

PCMs preparadas com celulose CEPO S-20 e teores diferentes de água

Os lotes preparados a partir de misturas de celulose CEPO S-20 com um teor baixo de água (170 g por cada 80 g de celulose, lotes 003, 018, e 019) apresentam uma distribuição de partícula semelhante à que se observa com o teor optimizado de água. No entanto, a assimetria de distribuição é muito mais marcada, com um pico na região dos 500 μm. A semelhança entre as distribuições de partícula para os lotes 018 e 020 é notável, sugerindo que a água atomizada durante o processo vai produzir uma distribuição típica de um lote preparado com um baixo teor de água.

Os rendimentos obtidos são muito baixos, de 28,6 a 55,7 %, logo existe uma perda substancial de celulose pelo escape do ciclone. A explicação da distribuição de tamanho de partícula e do baixo rendimento para estes casos passa pelo mecanismo sugerido acima, que a água superficial confere às partículas a plasticidade necessária para acumular mais material, para além de as esferonizar. Se esta fase de crescimento é limitada pela água disponível, então teremos um crescimento menor, e o atrito de PCMs relativamente mais secas irá produzir partículas finas e leves que se perderão no escape. A diferença em termos de mediana não será tão notória como seria de esperar considerando únicamente o teor de água. É possível que outros parâmetros condicionem o tamanho de

partícula de forma a atenuar as diferenças provocadas pela alteração da água disponível.

Se, no entanto, considerarmos os resultados da amostragem do lote 011 durante a esferonização, temos que aceitar a hipótese de a população de partículas se formar muito cedo durante o processo. Assim, a continuação da esferonização leva fundamentalmente à melhoria da forma e da uniformidade de superfície. Se a massa granulada apresentar uma coesão deficiente no momento de introdução no ciclone, então irá sofrer uma fragmentação muito maior logo nos primeiros momentos. A diferença da "moda" da distribuição não será marcada, mas haverá um decréscimo na população de partículas grandes. A coesão da massa e a sua plasticidade são interdependentes, e para um estudo mais pormenorisado seria necessário efectuar mais ensaios de recolha de amostras, particularmente para situações de teores de água diferentes.

A análise morfológica das PCMs produzidas com um baixo teor de água (figura 6e-g) revela que a formação das fracções pequenas é muito deficiente. A fracção mais pequena não apresenta esferonização, somente alguns agregados achatados. A fracção de cerca de 0,7 mm apresenta uma esferonização irregular, semelhante à observada nas fracções mais pequenas dos lotes normais. Mesmo a fracção de 1,2 mm tem um aspecto mais irregular do que a mesma fracção dos lotes normais. As PCM rasgadas não apresentam diferenças importantes entre os vários teores de água examinados, as quais se possam atribuir ao material e não a diferenças provocadas pelo acto de as abrir.

Na figura 12e encontram-se imagens processadas de cortes de 3 PCMs do lote 019. A distribuição da celulose é mais irregular do que nos cortes anteriores, em particular surgindo lacunas no interior. É provável que sejam estas lacunas as responsáveis pela elevada porosidade das PCMs deste tipo.

As propriedades mecânicas de PCMs destes lotes em compressão simples não indicam nenhuma anomalia especial (figura 15f). Não há indícios de endurecimento de superfície, sendo a parte inicial da curva demasiado plana. A compressão a meio diâmetro revela um ligeiro pico inicial.

Os ensaios de penetração com agulha indicam que a coesão das fibras é deficiente, sendo a resistência máxima oferecida de 0,35 N, valor muito baixo quando comparado com 1,5-2 N para PCMs do lote 007. O ponto de resistência máxima coincide com uma penetração a cerca de metade do diâmetro da PCM (figura 18b), portanto uma situação na qual existem fibras em compressão mas sem a participação significativa da parede inferior; a ocorrência de rupturas laterais permite o afastamento destas fibras pela agulha, o que resulta no decréscimo da leitura no dinamómetro. Um aspecto da PCM em questão encontra-se na figura 16c, sendo evidentes várias rupturas parciais na superfície da PCM e, que o ponto de saída da agulha não revela uma coesão significativa das fibras na camada superficial.

O gráfico de penetração (figura 18b) exibe um pico que corresponde a um pequeno aumento de resistência no ponto de saída, o que pode corresponder à presença de uma massa de fibras soltas a serem empurradas para o orifício de 1 mm na base da bigorna.

A maior parte da porosidade determinada por penetrometria de mercúrio situa-se em duas gamas, entre 7-8 μm e 10-13 μm (figura 19b). O valor total é substancialmente maior de que os valores encontrados na amostra de PCMs preparadas com teores normal e alto de água: 1,475 comparado com 0,58-0,798 $cm^3.g^{-1}$. A porosidade em termos do volume total dos PCMs é de 69,7 %.

Convém salientar que os lotes produzidos com um teor de água inferior ao normal sofreram perdas durante as determinações de dilatação, como foi já referido. Estas perdas, por ruptura da PCM, ocorreram especialmente nas fracções mais pequenas, onde é mais noória a esferonização deficiente.

O conjunto destes dados leva a crer que a interligação das fibras é deficiente com baixos teores de água, levando a que a porosidade seja aumentada à custa de uma diminuição da resistência mecânica. O grau de dilatação em si foi bastante alto (tabela 6), o que sugere que a dilatação não depende muito das ligações entre as fibras. De certa forma esta é uma conclusão paradoxal, pois seria de esperar uma dilatação menor que nos lotes normais, como efeito directo da porosidade mais elevada, ou como resultado de uma facilitação no rearranjo das

fibras, devido a interligações em menor número ou em menor eficácia. A taxa de dilatação foi de cerca de duas vezes a que se observou para os outros lotes preparados com a mesma matéria-prima, cerca de 1 % entre 120 e 7000 minutos, comparado com cerca de 0,5 % para a maior parte dos outros casos. Exceptua-se a fracção 0,5-0,63 do lote 009 cuja taxa de dilatação foi semelhante. A conclusão que se torna evidente é que, para além da dilatação total ser variável consoante o teor de água empregue no fabrico das PCMs, a própria taxa de dilatação não depende só da matéria-prima.

A recuperação da dilatação revelou uma deformação permanente positiva e altamente significativa de 1,296 % (tabela 11). As diferenças entre as várias fracções de tamanho examinadas foram substanciais, de 0,7151 % a 2,5125 %. A variação foi igualmente grande entre ensaios, o que nos obrigou a selecionar os grupos que apresentavam menor variação interna. O lote 018 apresentou a única recuperação positiva estatisticamente significativa, o que apoia a hipótese de que este tipo de PCMs preparadas com um baixo teor de água possuem uma estrutura deficiente.

Não se efectuaram determinações definitivas e apreciadas da dilatação dos poros por ressonância magnética nuclear. Estas determinações são complexas e dispendiosas e não se consideraram de utilidade prática para lotes que não sejam adequados ao fim a que se destinam.

Os lotes produzidos com um teor de 350 g de água por 80 g de celulose apresentam uma esferonização aceitável mesmo nas fracções mais baixas (figura 6a-d). Das 4 PCMs apresentadas na figura 6a duas aparentam ser menos densas, uma é densa e aproximadamente esférica, e a quarta é oval.

A fracção de 0,7 mm apresenta uma esfericidade satisfatória. Embora tendo em conta que o material deve permanecer plástico durante mais tempo com este teor elevado de água, seria de esperar uma esfericidade melhor.

A PCM em corte (figura 6d) apresenta uma redução de densidade na parte interior, o que pode ser um artefacto, e também um certo grau de densificação da superfície. Este aspecto mais denso também é visível na PCM na figura 4a, mas

não na PCM na figura 6h. Comparando as figuras 6b e 6g torna-se evidente uma diferença de textura da superfície das PCMs.
Cortes de 5 μm de PCMs do lote 015 são apresentados como imagens processadas na figura 12d. Não se observa um espessamento das camadas superficiais, mas na PCM inferior a parte central aparenta ser menos densa. Existe uma parte periférica menos densa nesta PCM que poderá corresponder à proximidade da falha de enrolamento.

A distribuição do tamanho das partículas é irregular. Dos 5 lotes apresentados só dois é que apresentam um pico distinto, (tabela 3c, figura 14 g-i), existindo uma tendência para uma distribuição alargada. Os rendimentos podem considerar-se satisfatórios, embora irregulares, de 74 a 92 % aproximadamente, não havendo correlação aparente entre o rendimento e a forma da distribuição. A formação de populações substanciais de PCMs com diâmetros entre 1 e 2 mm cumpriu o objectivo do ensaio, que era precisamente alargar a gama de tamanhos de PCMs possíveis por este processo. O lote 040 continha uma proporção mais pequena de PCMs grandes (1-2 mm Ø) o que, associado à variedade de perfis de distribuição, indica que, nestas proporções mais elevadas de água, o método tem uma reprodutibilidade menor.

O aspecto liso das PCMs preparadas com um teor elevado de água levou-nos a considerar que talvez houvesse uma densificação da superfície, por ser esta que estaria exposta aos impactes enquanto ainda suficientemente plástica para produzir aglomeração das fibras.
Nas figuras 15d e 15e encontram-se representadas curvas de compressão para três PCMs, das quais as duas maiores apresentam indícios nítidos de densificação de superfície. A resistência inicial à compressão, embora de magnitude pequena, está presente, ao contrário do que se observa por exemplo na figura 15c. A PCM mais pequena não apresenta resistência inicial tão marcada, possivelmente devido ao seu diâmetro menor, mas mais provavelmente devido à sua orientação na plataforma. A PCM que foi comprimida só até metade do seu diâmetro inicial (figura 15e) apresenta alguma resistência inicial, por comparação com a figura 15c. A fotografia reproduzida na figura 16b, de uma PCM do lote 015 esmagada,

revela que esta sofreu relativamente poucas rupturas periféricas, por comparação com a PCM de Solka-Floc na figura 16a. A tenacidade do aglomerado é favorecida pelo elevado teor de água durante o processo de fabrico, permitindo tirar partido do comprimento de fibra relativamente maior.

Os ensaios de penetração revelaram que a densificação da superfície é substancial, sendo a curva de penetração apresentada na figura 18b para uma PCM do lote 015 típica destes casos. A resistência à penetração atingiu cerca de 1,25 N a 0,65 mm de penetração. Comparando com o outro caso apresentado na figura 18b, para uma PCM do lote 019, a resistência é cerca de 3,5 vezes maior no ponto de cedência da película superficial.
A resistência no ponto de saída é bastante elevada, cerca de 1,6 N, mas menor do que o valor observado para o lote 007 (teor médio de água) que não apresentava densificação superficial. Não se observa o destacar parcial duma calote no ponto de saída, como aconteceu com o lote 007, e a ruptura é incerta, à semelhança do que se observou para as PCMs preparadas a partir de celulose fibrosa S-10 discutidos adiante.
Pode haver uma pequena diferença de densidade interna, como sugere a imagem inferior na figura 12d, dado que a porosidade é maior, mas é mais provável que a causa da resistência reduzida à saída tenha sido uma orientação desfavorável da PCM na bigorna.

A porosidade por penetrometria de mercúrio foi determinada para PCMs da fracção 0,71 a 0,8 mm de abertura de malha. A escolha desta fracção para praticamente todos as determinações de porosidade permite uma comparação directa entre os vários tipos de PCMs produzidas, mas dificulta a correlação com os resultados de outros ensaios que por força das circumstâncias foram efectuados em PCMs maiores. Numa situação ideal ter-se-iam obtido resultados de porosidade para uma variedade maior de amostras por cada lote. A porosidade total (poros com diâmetro médio nominal superior a 32 μm) para duas amostras idênticas foi de 0,794 e 0,798 $cm^3.g^{-1}$, resultados que confirmam a reprodutibilidade do método e a pequena variação entre duas amostras deste lote. Os valores são ligeiramente maiores do que os valores para amostras

semelhantes do lote 009, sendo a diferença da ordem dos 30 %. A distribuição dos diâmetros nominais de poro está representada na figura 19b, e é essencialmente semelhante à distribuição para o lote 009.

Não nos parece provável que a densificação da superfície se tenha dado inteiramente à custa duma redução da densidade interna.

A porosidade em termos de volume das PCMs é de 55,4 %. Seria de esperar uma porosidade substancialmente maior nestas condições de fabrico, visto que se parte duma mistura com uma densidade relativa de celulose menor. Como se observou para o lote 003 (PCMs preparadas com baixo teor de água), o teor de água não influencia a porosidade de uma forma directa.

Comparando este caso com a situação normal, o teor elevado de água produz PCMs com diâmetros maiores, maior tenacidade, e porosidade ligeiramente maior.

A dilatação em água deste tipo de PCMs foi determinada com PCMs do lote 042, equivalente ao lote 015 utilizado para morfologia e porosimetria. Os valores foram significativamente maiores do que a dilatação observada para o lote 007, considerado normal, mas não significativamente diferentes dos valores observados para o lote 019 (baixo teor de água). Esta observação é interessante, pois a dilatação em água é praticamente a única característica semelhante entre os dois extremos de teor de água. No caso de PCMs do lote 042, poder-se-ia sugerir que as fibras se encontram num estado mais ordenado o que levaria a uma maior eficácia de transmissão de esforços, portanto a uma dilatação que fosse uma representação mais fiel daquilo que se está a passar no interior dos PCMs.

Outra sugestão, talvez mais plausível, seria que a dilatação destas PCMs se ficaria a dever à camada superficial mais densa, que devido à sua porosidade mais baixa tenderia a dilatar mais em todas as direcções. A dilatação nos dois eixos tangenciais à superfície da PCM levaria a um aumento de volume. O interior seria dilatado por tracção. Em termos de volume a dilatação média das diferentes fracções do lote 042 é de 18,69 % (tabela 10).

A recuperação da dilatação mostrou alterações permanentes da superfície projectada negativas, de pequena magnitude (0,0932 %) e relativamente uniformes (tabela 042). A média das contracções não foi estatisticamente

significativa. Estes dados podem sugerir que a estrutura interna é relativamente estável.

O aumento da porosidade com a dilatação em água não foi determinado para este tipo de PCMs. Caso a dilatação fosse determinada pela camada exterior mais densa, como foi sugerido acima, então obter-se-iam aumentos mais marcados da distância média de difusão do que foram observados para o lote 009, por exemplo.

PCMs preparadas com celulose CEPO S-10

A celulose CEPO S-10 tem um comprimento médio de fibra substancialmente maior do que as outras celuloses (tabela1, figura 2e) e, como tal, seriam de esperar diferenças acentuadas de propriedades do produto final. Um ensaio utilizando 500 g de água para 80 g de celulose S-10 produziu um número reduzido de esferóides grandes, de cerca de 2 mm a cerca de 10 mm de diâmetro, com perdas de água durante a extrusão (lote 021). O teor de água deste lote tinha sido ajustado em função da consistência da massa determinada pelo penetrómetro ASTM (USP XVIII) e por comparação com uma massa de celulose S-20 com 250 g de água para 80 g de celulose. Subsequentemente prepararam-se vários lotes a partir de misturas de 250 g de água e 80 g de celulose. Como se tinha estabelecido que a celulose S-20 ou S-32 seriam as materias-primas de primeira escolha para este tipo de material, não se efectuaram os ensaios com teores maiores de água que tinham sido planeados. Esta circunstância foi infeliz tendo em consideração que os ensaios de propriedades mecânicas e outros, nomeadamente a dilatação em água, demonstraram que a celulose S-10 provavelmente viria a ser uma matéria-prima melhor do que a S-20, uma vez resolvidas as dificuldades de esferonização.

As distribuições de tamanho de partícula encontram-se na tabela 3d para 5 lotes, e as representações gráficas dos lotes 023 a 026 nas figuras 14j e 14k. As distribuições aparentam ter dois picos, um a cerca de 600 μm, e outro, mais difuso, a cerca de 1 mm. Em todos os casos há uma proporção apreciável de PCMs com

diâmetros na região de 1,5 mm ou maiores. Esta distribuição é característica para este material, embora a celulose S-20 com o mesmo teor de água tenha produzido distribuições aproximadamente normais com a sugestão de uma segunda população na região de 900 μm.

As médias dos lotes 023 a 026 encontra-se representada graficamente na figura 14l, em que a distribuição dupla referida acima é mais evidente. Note-se também a irregularidade das distribuições, evidenciada pela magnitude das barras de erro. O lote 022 não está representado gráficamente e foi excluído das médias por apresentar uma distribuição atípica mais próxima das distribuições dos lotes preparados com celulose S-20. Não nos surge nenhuma explicação imediata para esta ocorrência.

Podemos concluir da análise da distribuição média de tamanhos de partícula que seria possível obter uma maior variedade de diâmetros de PCM, com um rendimento aceitável, a partir de celulose S-10 do que a partir de celulose S-20. Em particular, os diâmetros maiores são mais abundantes, como se observou para a celulose S-20 com teores maiores de água. A preparação de lotes a partir de misturas com 300 ou 350 g de água para 80 g de celulose S-10 teria sido do maior interesse. Talvez os problemas que surgiram mais tarde com o revestimento tivessem sido mais fáceis de resolver com estes PCMs.

A morfologia de PCMs de um lote tido como representativo, o lote 025, é semelhante aos outros PCMs como pode observar-se nas figuras 3, e 5b, 5d, 5e e 5h. Na figura 5a encontra-se uma PCM que foi rasgada, e o seu aspecto contrasta com o aspecto da PCM de celulose S-20 na figura 4a.

A PCM de celulose S-10 rasga de uma forma muito mais irregular, persistindo uma certa continuidade fibrosa entre as várias partes. Outro pormenor que deve ser salientado, é a orientação das fibras na superfície das PCMs de celulose S-10. Esta orientação aparenta ser menos aleatória do que a orientação superficial das fibras em PCMs de celulose S-20. Por exemplo, na figura 5d predominam as orientações transversais, aproximadamente paralelas à falha de enrolamento. Pode ser que a PCM tenha adquirido estas fibras durante a esferonização e estas tenham adoptado uma orientação de acomodação mais conveniente.

A PCM representada na figura 5h exibe uma falha de enrolamento de consideráveis dimensões e também uma certa orientação das fibras. A ampliação da superfície de uma PCM apresentada na figura 11b apresenta uma tendência para uma orientação transversal, para além das numerosas fibrilas interligantes que já foram referidas acima (discussão das PCMs de celulose S-20).

Estes lotes representam uma situação interessante na medida em que se podem observar melhor as várias etapas que podem estar envolvidas na geração de PCMs pelo processo do ciclone.

As fracções mais pequenas apresentam sistematicamente uma esferonização deficiente, caracterizada por um aspecto fusiforme frequentemente com uma cauda de fibras que aparentemente não participa na esferonização (figuras 5c, 5f, 5g).

Estas deficiências de formação são diferentes das observadas no lote 019 (figura 6e), provavelmente devido aos diferentes comprimentos médios de fibra, mas indicam que o teor de água empregue na preparação dos lotes a partir de celulose S-10 foi insuficiente. Esta carência de água resultaria numa quebra de plasticidade que, aliada ao comprimento relativamente elevado das fibras, dificultaria o enrolamento esférico favorecendo o enrolamento cilíndrico.

A presença das caudas e as formas fusiformes pode ser a causa da falta relativa de anisotropia da película superficial. A figura 5i e, em menor grau a figura 5g ilustram o estado intermédio entre as formas fusiformes e o esferóide propriamente dito. Podemos observar um corpo em forma de barco que ao enrolar sobre sí próprio cria uma forma arredondada, representada pela PCM na figura 5h. O paralelismo relativo das fibras superficiais com a fenda de união seria assim explicado, pelo menos para os bordos laterais.

Os cortes de PCMs deste tipo apresentados na figura 12f revelam alguma irregularidade na distribuição da celulose. O espessamento visível na parte superior da imagem superior é provavelmente devido, pelo menos em parte, a um artefacto provocado por uma assimetria do corte. O corte central apresenta um espessamento central na metade inferior da PCM. Este espessamento com a disposição circular da celulose de cada lado está provavelmente associado à falha de enrolamento. A imagem inferior apresenta lacunas, e um traço direito na parte direita que é certamente um artefacto de corte. No caso desta celulose com

comprimentos de fibra substancialmente maiores é possível detectar a orientação de parte das fibras, o que não era possível com as celuloses com fibras mais curtas.

As propriedades mecânicas de PCMs deste tipo são geralmente semelhantes às das PCMs de celulose S-20, com diferenças que dependem do comprimento relativamente maior das fibras. Nas figuras 15g e 15h encontram-se as representações gráficas dos resultados da compressão de três PCMs de diâmetros semelhantes. Existe um pequeno aumento de resistência inicial que pode ser devido ao espessamento superficial. A elasticidade residual é tão baixa como no caso de PCMs de celulose S-20.

Os máximos de compressão são atingidos a 75 %, 74 % e 72 % do diâmetro nominal, portanto apresentando uma boa reprodutibilidade, sendo os valores semelhantes aos obtidos com PCMs de celulose S-20. A figura 16f representa uma PCM deste tipo esmagada.

A compressão de PCMs até meio-diâmetro (figuras 15h e 15i) revela um comportamento semelhante aos lotes anteriores de celulose S-20. Embora com um pico inicial mais acentuado, uma destas PCMs encontra-se representada na figura 16e.

Aproveitou-se uma PCM desta série para examinar a relação entre resistência à compressão e tempo. Os resultados são apresentados na figura 15j. A curva de resistência ao longo do tempo revela que até cerca de 1,5 minutos após a compressão há uma queda progressiva da resistência. A partir daí a queda torna-se muito mais lenta. A magnitude da redução da resistência é relativamente pequena, da ordem de 8 % da resistência inicial. A queda inicial mais rápida pode ser devida a um mecanismo de acomodação dependente da ruptura ou rearranjo de ligações entre as fibras enquanto que a fase lenta poderá depender da acomodação das próprias fibras.

Os materiais com base em fibras de celulose, incluindo a própria madeira, exibem com frequência este tipo de comportamento acomodativo, embora numa escala de tempo muito maior; daí a sugestão que a fase rápida não deverá, à partida, depender de alterações da própria fibra. Neste ensaio interrompeu-se a

progressão duma compressão normal, sendo provável que os resultados fossem diferentes caso a compressão até ao mesmo ponto tivesse sido rápida. O diagrama de compressão 025/g na mesma figura revela que a partir do ponto de interrupção a resistência oferecida pela PCM em função do deslocamento desce marcadamente até atingir um grau considerável de compactação; aí produz-se o pico correspondente ao último ponto. Para o presente efeito esta informação não é particularmente útil, mas para a aplicação destas PCMs em formulações sujeitas a compressão deve tomar-se em conta que o material oferece menos resistência com um prolongamento da compressão.

Os ensaios de penetração para dois casos encontram-se representados na figura 18a, e dois aspectos de uma PCM penetrada nas figuras 16g e 16h. A resistência máxima é desenvolvida com uma penetração equivalente ao diâmetro da PCM ou que o excede ligeiramente. A magnitude desse máximo apresenta uma diferença considerável entre ensaios, provavelmente devida a diferentes orientações na bigorna. Durante a fase inicial não há indícios de espessamento, o que leva a supor que a camada superficial não é mais resistente à separação das fibras do que o resto da PCM. As resistências de saída são as mais elevadas de todos os casos examinados. O aspecto do ponto de saída, visível na figura 16g, indica que não há separação de uma calote, como acontece com PCMs de celulose S-20, mas o deslocamento progressivo deste material fibroso e de elevada resistência à tracção ao longo do furo da bigorna produz o pico máximo observado.

A porosidade deste tipo de PCM é mais alta do que a porosidade dos lotes preparados com celulose S-20 e teores de água normais ou altos (tabela 6). É possível que PCMs preparadas com celulose S-10 e teores maiores de água tenham uma porosidade menor, caso se mantenha a tendência observada para os lotes preparados com celulose S-20. A diferença entre as duas amostras é mais elevada do que para os outros casos de ensaios repetidos, possivelmente devido à presença de falhas de enrolamento maiores do que nas outras situações. A distribuição de tamanhos nominais de poro é muito semelhante para os dois casos (figura 19c), as diferenças maiores situando-se na região dos 10 μm. A distribuição também revela que a maior parcela da porosidade está mais localizada (região

dos 5 μm) do que para o lote 009 (0,71-0,8 mm Ø). Os valores de porosidade em função do volume total das PCMs são 59,6 % e 56 % para as duas amostras.

A dilatação em água é a mais baixa de todas as situações experimentais observadas (tabela 6, figura 21), e a única onde a dilatação mínima surge na fracção com o diâmetro mais elevado. Caso a dilatação aumente com a diminuição da porosidade, todos os outros factores sendo iguais, então este dado apoia a sugestão de que a porosidade das fracções de maior diâmetro deveria ser maior. A dilatação média das PCMs em termos de volume foi de 11,78 % (tabela 10).
Uma situação que se poderia considerar é a de que a dilatação seja condicionada pelo grau de enrolamento das fibras, que neste caso são relativamente grandes. Nestas circumstâncias as fibras numa PCM pequena estariam em média mais enroladas, portanto sob uma flexão maior do que numa PCM grande. As fibras na porção nuclear duma PCM grande estariam igualmente enroladas, partindo do princípio que a densidade é uniforme. As fibras na periferia não ficariam tão enroladas, pois teriam que descrever um círculo com um raio muito maior. Desta forma, na presença de água, a tendência para as fibras da parte nuclear re-assumirem a sua conformação inicial seria atenuada pelas fibras das camadas exteriores, *ergo* a dilatação seria menor.
Esta tese torna-se difícil de sustentar quando se consideram os dados apresentados na tabela 11, onde se verifica que para o lote 022 a deformação permanente é negativa, altamente significativa, e relativamente regular para as diferentes fracções. Isto significa que quando surge uma oportunidade de re-arranjo este dá-se no sentido de promover um arrumo mais compacto das fibras. O único dado em contrário é a deformação permanente menor ter sido observada com a fracção mais pequena, embora a diferença entre esta e as demais não seja substancial. Este resultado pode explicar-se pelo facto de que as fibras de celulose no estado húmido deformam permanentemente com certa facilidade, mas num estado relativamente seco o processo também ocorre sendo porém muito mais lento. O fenómeno é aplicado desde a antiguidade no trabalho da madeira, onde a aplicação simultânea de calor e humidade é utilizada para criar curvaturas permanentes em peças delgadas. A madeira é um material complexo, e o amolecimento das hemiceluloses que rodeiam as fibras, permitindo um certo

deslocamento relativo das mesmas, seria um dos mecanismos auxiliares possíveis (aqui não existe pois as fibras estão livres), mas no geral este efeito é atribuído à facilidade de deslocação das moléculas nas partes amorfas da celulose (Gordon, 1976).

Por um lado, pode ser significativo que a maior deformação permanente negativa (lote 022) foi observada em PCMs da matéria-prima com o índice de cristalinidade mais baixo, daí uma proporção mais elevada de celulose amorfa. Por outro lado, a variação entre as deformações permanentes dos lotes 007, 042 e 018, preparados a partir da mesma matéria-prima, sugere que o índice de cristalinidade exerce uma influência menor.

A relação da dilatação com o tempo está representada na figura 22d. A relação é apreciavelmente linear e paralela para os diferentes tamanhos de partícula.

Na figura 24b encontram-se dois exemplos de PCMs deste tipo, dilatadas, sobrepostas às respectivas imagens de controlo. Não se observam quaisquer alterações do perímetro em termos de saliências ou deformações. A dilatação processa-se de uma forma uniforme e a dilatação após 24 horas não é visivelmente diferente da dilatação após 48 horas, embora as diferenças sejam detectáveis pelo analisador de imagem.

A distância média de difusão determinada por SENMR é substancialmente mais alta do que para os lotes 009 (celulose S-20) e 033 (Solka-Floc), ou seja 6 a 7 μm (tabela 12). O aumento deste parâmetro com a dilatação foi inferior ao observado no lote 009. A relação entre o coeficiente relativo de difusão aparente ($D_{(t)}/D_{(0)}$) e a distância média de difusão é apresentada na figura 25b.

A porosidade média determinada por penetrometria de mercúrio é de 0,881 $cm^3.g^{-1}$ para o lote 022 e de 0,608 e 0,807 cm^3g^{-1} para os lotes 009 (0,71-0,8) e 033, respectivamente, e não se observam diferenças na distribuição de diâmetros nominais entre estas situações que justifiquem a diferença considerável de distâncias médias de difusão. Sugerimos que a distribuição de fibras nas PCMs de celulose S-10 seja menos homogénea, levando a que existam espaços maiores na parte interna da PCM sem, no entanto, formar uma camada periférica suficientemente densa para ser detectável nos ensaios de penetração. Nesta situação o diâmetro nominal dos poros seria dado pela porosidade da parte

periférica, mas a distância média de difusão representaria a média do conjunto, possivelmente com uma maior contribuição da parte interna, devido à possível perda de água da periferia durante a eliminação da água interparticular. O aumento do comprimento dos espaços entre as fibras com a dilatação, sem que a largura seja muito afectada já foi proposto, e deve ser igualmente aplicável a este tipo de celulose com fibras mais longas.

PCMs preparadas com as celuloses Sanacel 90 e 300

O método de produção de PCMs por esferonização num ciclone, conforme aplicado aqui, tinha sido relegado para segundo plano em termos de interesse industrial. Daí que a série exaustiva de ensaios com celuloses diferentes que inicialmente tinha sido proposta ficou reduzida aos ensaios agora referidos.
Neste contexto, as celuloses Sanacel 90 e 300 foram submetidas a relativamente pouca experimentação. O lote de PCMs que nos forneceram para os ensaios de revestimento descritos adiante tinha sido preparado a partir de Sanacel 90 e, como tal, considerou-se necessário proceder a uma comparação das PCMs produzidas pelos dois métodos.

As celuloses Sanacel 90 e 300 assemelham-se respectivamente às CEPO S-20 e S-10, (figuras 2c, 2a, 2f e 2e). A Sanacel 90 tem, no entanto, uma população menor de fibras maiores e um teor mais elevado de partículas pequenas (figura 2c, apêndice 1). O comprimento médio de fibra é ligeiramente menor do que para a celulose S-20 (tabela 19). Estas diferenças são visíveis na ampliação da superfície de uma PCM do lote 047 (figura 11c).
A Sanacel 300 é uma celulose fibrosa muito semelhante à CEPO S-10, embora com um comprimento médio de fibra ligeiramente menor (figuras 2f e 2e, tabela 1). A distribuição de comprimentos de fibra para estes dois tipos de celulose revelam que a S-10 tem uma distribuição mais larga, levando a que haja uma pequena população de fibras bastante longas, até cerca de 1,8 mm, enquanto que a Sanacel 300 não tem uma quantidade apreciável de fibras maiores do que 1,4 mm

(apêndice 1). O valor de DOP é mais baixo para esta celulose do que para a S-10 ou mesmo para a Sanacel 90.

Este resultado foi comentado na parte respeitante às matérias-primas, e não deixa de ser peculiar. Não há nenhuma relação obrigatória do DOP com o comprimento de fibra até se atingirem valores de DOP muito altos ou de comprimento de fibra muito baixos. Se considerarmos que o comprimento de uma unidade de glucose na molécula de celulose é de cerca de 10^{-9} m (1nm ou 10 Å), então para uma celulose com um DOP de 1000 o comprimento médio das moléculas será de 10^{-6} m, ou 1 μm. O comprimento médio de fibra para a Sanacel 300 é de 360 μm, e em média uma molécula de celulose teria cerca de 2,4 μm de comprimento. Existe uma diferença de mais de duas ordens de magnitude e em princípio um parâmetro nada terá a ver com o outro. A sugestão original que as duas celuloses Sanacel podem ser oriundas de fontes diferentes ou processadas de formas diferentes mantém-se porque se se tratasse de uma simples separação de fracções diferentes duma celulose pulverizada com um DOP relativamente homogéneo não se esperariam grandes diferenças de DOP e certamente não uma relação inversa. Caso o DOP da celulose original não seja homogéneo então o caso muda de figura. A trituração é um processo relativamente brutal que não vai produzir cortes limpos; haverá provavelmente separação de porções da fibra dando uma distribuição heterógena das suas diferentes partes em diferentes fracções de tamanho de partícula; e aqui poderão, pois, ocorrer efeitos aparentemente paradoxais.

As imagens de ampliações de superfícies de PCMs não revelam diferenças apreciáveis, excepto uma aparente maior tendência de orientação das fibras para a Sanacel 300.

A morfologia das PCMs de Sanacel 90 e Sanacel 300 é, no essencial, semelhante à morfologia das PCMs descritas anteriormente.

Na figura 9 (a-d) são apresentadas PCMs do lote 047, de Sanacel 90 preparado com um teor de água ligeiramente inferior ao teor utilizado para os lotes normais de CEPO S-20 (225 g de água em vez de 250 g). O aspecto é idêntico às PCMs de CEPO S-20 (figura 4), embora com uma superfície ligeiramente mais compacta. A esferonização processou-se correctamente mesmo nas fracções mais pequenas.

Não se observam as falhas de enrolamento comuns nas PCMs de celuloses S-20 e S-10, mas na PCM da esquerda da figura 9c nota-se uma depressão e, na figura 9d são visíveis PCMs de forma mais alongada. O lote 046 que foi utilizado para a determinação da porosidade era morfologicamente idêntico, embora as fracções mais pequenas apresentassem uma esfericidade inferior.

As PCMs de Sanacel 300 preparadas com 350 g de água por 80 g de celulose são semelhantes às de CEPO S-10 (figuras 10 e 5). As diferenças mais notórias são a forma da falha de enrolamento, que quando é visível tem o aspecto de uma cratera de bordos irregulares, e a esferonização aceitável da fracção mais pequena (figura 10c). As PCMs do lote 048 preparadas com o mesmo teor de água que as PCMs de celulose CEPO S-10 são muito mais próximas das PCMs apresentadas na figura 5. A fracção mais pequena (neste caso 0,355-0,4 mm de abertura de malha) apresenta deficiencias de esferonização semelhantes às que se podem observar na figura 5 embora com caudas menos evidentes (figura 10f). As PCMs de fracções maiores apresentam as mesmas falhas de enrolamento que as PCMs dos outros lotes descritos (figura 10g). É válido sugerir que caso se tivessem produzido PCMs de celulose CEPO S-10 com 350 g de água por 80 g de celulose estas teriam um aspecto semelhante às PCMs apresentadas na figura 10a a 10e.

A distribuição de partícula para os lotes produzidos a partir de Sanacel 90, lotes 045 a 047, encontra-se na tabela 3f e na figura 14n. As diferenças de teor de água são pequenas mas, pode observar-se uma diferença reduzida nas distribuições dos lotes 045 e 047. Já o lote 046 exibe uma distribuição completamente diferente, com um diâmetro médio de partícula substancialmente mais alto, embora a diferença de teor de água (25 g) seja a mesma. O rendimento mais alto coincidiu com o teor mais baixo de água, lote 046, e com a maior população de partículas de pequeno diâmetro, (68,11 % passam pelo crivo com 630 μm de abertura de malha). O aumento do teor de água para 250 g para cada 80 g de celulose provoca uma descida abrupta do rendimento para 36,13 %.

De certa forma esta observação contraria o que já foi dito sobre a relação entre o teor de água e o rendimento para a celulose CEPO S-20. Neste caso é possível que o teor de água inferior esteja mais próximo do óptimo, o que é razoável à luz

da granulometria da matéria-prima. É possível também que o material tenha mesmo a tendência a formar nestas condições PCMs de pequeno tamanho.
As linhas dos "probits" apresentam valores de regressão linear altos mas só no caso do lote 047 é que o factor de correlação excedeu 0,99. O lote escolhido como representativo foi o 046 devido ao rendimento ser mais elevado.
A conclusão que se pode tirar da distribuição de partícula para estes três lotes é que existe um limiar do teor de água a partir do qual o mecanismo de formação sofre uma alteração. O valor desse limiar deve variar substancialmente entre diferentes tipos de celulose, não só devido a diferenças de granulometria ou de outras propriedades que irão condicionar a capacidade da celulose de absorver água, mas também devido a diferenças de tratamento final das fibras.
A secagem provoca um endurecimento da superfície das fibras, em grau variável consoante as condições sendo este endurecimento só parcialmente reversível, (Compendia in Paper Technology, 1986-87). Inclusivamente para certas aplicações é preferível que a celulose seja transformada sem secagem intermédia. Numa mistura de celulose e água temos portanto que considerar, a quantidade de água disponível para induzir a plasticidade das fibras, e o grau de plasticidade que esse teor de água irá assegurar. Ambos estes factores poderão variar em misturas de celuloses diferentes com a mesma quantidade de água, e assim se poderá explicar como é que celuloses semelhantes produzem distribuições de partícula diferentes.

As distribuições de partícula para dois lotes preparados com Sanacel 300 (048 e 049), encontra-se na tabela 3f e é representada graficamente na figura 14o. A parte dos gráficos que diz respeito às aberturas de malha mais pequenas é muito semelhante, mas a partir de 800 μm as diferenças evidenciam-se. Teores de água mais elevados produzem uma população maior de partículas grandes, embora o diâmetro máximo não seja significativamente superior. A escolha do lote 049 como representativo foi baseada no rendimento, que foi marginalmente superior, e no interesse em examinar os resultados obtidos com uma celulose fibrosa e um teor mais alto de água.

A porosidade da fracção 0,71-0,8 mm do lote 046 é a mais baixa dos lotes produzidos a partir de celuloses fibrosas, (0,462 $cm^3.g^{-1}$, ou 41,9 % por volume, tabela 4), e substancialmente mais baixa do que a porosidade do lote B67339 produzido a partir da mesma matéria-prima, mas por um processo diferente.
No caso do lote 049, a porosidade da fracção 0,71-0,8 mm é a mais alta registada, (0,790 $cm^3.g^{-1}$ ou 69,9 % por volume).
Na distribuição de diâmetros médios nominais (figura 19c), podemos observar que as distribuições de diâmetros médios de poro são semelhantes para estes dois lotes. Ambos apresentam um pico de porosidade máxima na região dos 2 a 3 μm, sendo este valor inferior aos observados em PCMs de celuloses CEPO S-20 e S-10. O lote 049 apresenta um pico adicional na região dos 10 μm, que já se situa na gama observada nos outros lotes. A porosidade na região dos pequenos poros (< 1 μm Ø) é marcadamente diferente nestas PCMs de duas matérias-primas diferentes, ao contrário das celuloses S-20 e S-10 onde, nesta gama, é semelhante para as PCMs das duas matérias-primas.

PCMs do lote B67339 produzido por "pell-mixing"

Os ensaios de revestimento que serão abordados mais adiante necessitaram de quantidades apreciáveis de PCMs, quantidades essas de que não dispúnhamos em PCMs produzidas no ciclone. Foi-nos fornecido um lote misto produzido por "pell-mix" a partir de uma celulose semelhante à CEPO S-20, inicialmente para aproveitamento da quantidade considerável de PCMs de pequeno diâmetro, típicamente até 0,8 mm, para servirem de enchimento. Estas eram adicionadas às PCMs produzidas no ciclone e carregadas com fármacos para permitir o correcto funcionamento dos aparelhos de revestimento. Posteriormente passámos a usar as fracções maiores do lote B67339, carregadas com fármacos misturadas com as fracções mais pequenas. As razões e condicionantes deste procedimento serão abordadas adiante na parte respectiva deste trabalho, mas foi esse o motivo que nos levou a efectuar uma caracterização sumária deste tipo de material.

Morfologicamente as PCMs deste lote são semelhantes às produzidas no ciclone, excepto no que toca à superfície. Têm um aspecto mais rugoso, com fibras e partículas salientes, e não exibem qualquer falha de enrolamento. Por vezes exibem uma saliência, como se uma PCM pequena tivesse ficado incluída numa PCM maior (figura 31g, já revestida e cortada), mas em geral a esfericidade é regular. Na figura 28k estão representadas PCMs deste tipo, de pequeno diâmetro, como as que foram usadas para lastro durante os ensaios de revestimento.
A figura 12g apresenta imagens processadas de secções de 5 μm preparadas como para os outros casos já descritos. O espessamento em bandas paralelas diagonais, visível em ambas as imagens, é em parte um artefacto de corte. Estas PCMs foram particularmente difíceis de montar adequadamente, devido à grande fragilidade das secções. O aspecto das PCMs que sofreram ruptura durante a libertação de fármaco (figura 33b) leva-nos a sugerir que a estrutura interna é composta por camadas ou folhas enroladas sobre sí, de uma forma análoga a uma couve de Bruxelas. Estas folhas serão supostamente unidas pela contracção do conjunto, o que torna uma secção muito frágil, pela ausência da coesão do conjunto. As lacunas visíveis nas secções poderão representar intervalos entre as camadas internas, mas não se deve excluír a possibilidade de ter havido perda de material durante o corte ou montagem na lâmina. As bordas de algumas lacunas são talvez um pouco nítidas demais, por comparação com as lacunas visíveis nas secções de PCMs do lote 019, para serem intervalos entre camadas.

Não possuimos dados sobre a distribuição de tamanhos de partícula visto que esta diz respeito ao método de fabrico que é distinto do método abordado no presente trabalho.

As propriedades mecânicas deste tipo de PCMs apresentam algumas diferenças das propriedades mecânicas das PCMs descritas acima. Na figura 15l encontram-se diagramas de compressão para duas PCMs deste tipo. Em ambos os casos é visível um pico inicial correspondente a um espessamento das camadas superficiais.
A resistência à penetração é apresentada na figura 18c e salientam-se 3 dados. Em primeiro lugar a resistência inicial à penetração é considerável, cerca de 0,7 N,

e limitada a uma profundidade de cerca de 0,2 mm. Só a curva de penetração de uma PCM do lote 015 na figura 18b apresenta uma resistência inicial maior, embora com o máximo a uma profundidade de cerca de 0,6 mm. No caso da PCM do lote B67339 é possível que tenha havido separação das camadas periféricas na zona da penetração levando à quebra da resistência. A resistência máxima de cerca de 1,8 N fez-se sentir perto dos 0,9 mm de penetração, portanto muito aquém do ponto de emergência da agulha. A descida da resistência a zero quando a penetração atinge o valor do diâmetro indica que a PCM tenha sofrido separação de uma parte. Tal facto foi confirmado pela observação visual da PCM após o ensaio, em que se notou ter ocorrido uma separação completa da porção por onde emergia a agulha. A resistência à tracção conferida pela parede não é substancial, mas o conjunto apresenta uma certa rigidez.

A porosidade das duas fracções examinadas é muito semelhante e dentro da gama das porosidades das outras PCMs (tabela 4). As distribuições de diâmetros médios nominais para duas fracções de PCMs deste tipo (figura 19f) são semelhantes entre si o que indica que ao contrário do ciclone com celulose CEPO S-20 o "pell-mixer" com celulose Sanacel 90 produz PCMs de maior uniformidade de propriedades em função do diâmetro das partículas. Este dado pode ser importante em termos de aplicação futura. A porosidade na região dos pequenos poros (< 1 μm Ø) é idêntica para os dois ensaios mas marcadamente diferente do lote 046 produzido a partir do mesmo material, apresentando aqui um volume correspondente a cerca de 5 % do volume da PCM com um diâmetro nominal de 0,2 - 0,3 μm. É possível que se trate de uma porosidade "em tinteiro" (apêndice 3), ou que o teor de água, bastante mais baixo, empregue no fabrico destas PCMs tenha de alguma forma, alterado as fibras de celulose. Como já foi comentado, estes poros de pequeno diâmetro são tidos com sendo poros das próprias fibras de celulose.

PCMs do lote 00

As PCMs do lote 00 foram já referidas em *método de fabrico* como sendo de qualidade inferior, preparadas num ciclone de maiores dimensões. A distribuição de diâmetros nominais de poro encontra-se na figura 19e junto com a distribuição de porosidades intersticiais de esferas de vidro. A porosidade do lote 00 situa-se numa gama bastante mais larga do que para os outros tipos de PCM, abrangendo de 0,2 a 20 μm de diâmetro nominal. A porosidade total é baixa, com um valor semelhante às PCMs do lote 009.

A morfologia é semelhante à do lote 009, embora com falhas de enrolamento mais profundas que são visíveis nos exemplares após introdução de fármacos, apresentados na figura 29.

A resistência mecânica não foi avaliada formalmente, mas os ensaios subsequentes indicam que não será tão boa como foi para o lote 009 e similares.

Conclusão

Os resultados discutidos na secção acima abrangem quatro áreas fundamentais: A distribuição de tamanhos das partículas produzidas, a sua porosidade, as suas propriedades mecânicas, e o seu comportamento em água.

As questões relacionadas com o rendimento poderão ser relegadas para segundo plano, partindo do pressuposto que para uma produção em grande escala o método seria ajustado de forma a ter um rendimento satisfatório sem que houvesse perda de qualidades do produto. A consideração do rendimento como parâmetro de selecção e avaliação neste contexto não se relaciona com a rentabilidade do processo, mas antes é considerado como manifestação de equilíbrio de condições de produção.

Muitas das condições importantes para este processo não foram identificadas neste trabalho nem a sua influência quantificada. Temos, por exemplo, o assunto do fluxo de ar no ciclone (que já foi mencionado), a temperatura do ar ou a temperatura do corpo do ciclone. Também se poderia ter introduzido uma alimentação de ar secundária, a partir da rede de ar comprimido, cuja função seria eliminar as aderências à parede do ciclone que certamente exercem um efeito indesejável sobre a formação das PCMs. Esta introdução de ar comprimido poderia também ser concebida para assegurar uma esferonização mais eficaz, actuando como anteparos fluidos que obrigam o material a rolar de forma mais aleatória. A aplicação de um revestimento de Teflon® no interior do ciclone teria sido interessante, sem mencionar as inúmeras modificações aerodinâmicas possíveis, a maior parte das quais estariam completamente fora do âmbito deste trabalho.

Com menos complicações técnicas, mas que poderia ter tido interesse, é a determinação da influência do tempo de contacto da celulose com a água antes da extrusão e esferonização, particularmente com as matérias-primas de maior comprimento de fibra.

O processo do ciclone foi em certa medida colocado de parte como método de primeira opção para a produção industrial, principalmente pelas dificuldades que se previam em colocá-lo em escala maior, e como processo contínuo. Outros métodos existem que mais facilmente poderão ser postos em prática e cuja discussão está fora do contexto deste trabalho. O desenvolminento muito pormenorizado do processo de fabrico tornou-se, portanto, difícil de justificar economicamente. Mesmo se o método do ciclone não tivesse sido colocado de parte, o dispêndio de tempo no seu aperfeiçoamento implicaria uma redução no tempo disponível para outros desenvolvimentos no mesmo campo, e em qualquer caso teria que ser repetido pela entidade que se propusesse ampliar a escala do processo.

Podemos concluir que alguns dos materiais referidos reunem as condições necessárias para as aplicações posteriores pretendidas, incluindo uma porosidade e resistência mecânica adequadas.

Idealmente, a porosidade deve ter um diâmetro de poro não excessivamente pequeno (> 5 μm) e relativamente uniforme. A uniformidade irá em princípio contribuír para um enchimento regular com fármacos ou outras substâncias, pela relativa proximidade de uma superfície de cristalização a qualquer ponto no espaço interno disponível. O diâmetro nominal de poro não deve ser demasiado pequeno, pois isso traria dificuldades de difusão, particularmente no caso de poros "em tinteiro", isto é, volumes consideráveis que comunicam com o exterior através de orifícios pequenos. A relação entre a superfície interna de um canalículo hipotético e a sua secção útil está relacionada com o seu raio, e irá influenciar a velocidade de difusão, particularmente quando a superfície interna não é totalmente inerte.

A resistência mecânica está, em termos gerais, relacionada com a porosidade. Uma porosidade muito baixa implicará uma resistência mecânica maior para o mesmo material. No caso em estudo a resistência mecânica terá que ser suficiente para assegurar a integridade do sistema durante as operações de introdução de fármacos e revestimento das PCMs. Fundamentalmente o que se deseja é a

capacidade de não desintegrarem em contacto com água e outros solventes, e uma grande resiliência do sistema de forma a aguentar as colisões do processo de revestimento. A dureza não é importante, e pode inclusivamente ser contra-producente, levando à fractura das PCMs.

A dilatação em água é difícil de especificar préviamente, visto que depende da porosidade e da matéria-prima empregue.

Como já foi mencionado, os esferóides de celulose microcristalina estão postos de parte devido à sua baixa porosidade e tendência a fracturarem sob compressão.
As PCMs de celulose pulverizada de granulometria fina, como é o caso da Solka-Floc, exibem uma porosidade adequada, resistem satisfatoriamente à imersão em água sem agitação, mas a sua resistência à tracção é relativamente pobre. A sua resiliência aparenta ser adequada visto que suportam a compressão sem fragmentarem. É provável que a sua resistência à agitação em água ou outros solventes seja inferior à resistência de PCMs preparadas com celuloses fibrosas.

A celulose CEPO S-20 tem uma tolerância maior de teor de água de preparação, e como tal permite um certo ajuste das propriedades do produto final. Os resultados obtidos indicam que este ajuste é limitado visto que as PCMs preparadas com um teor de água baixo são mecanicamente frágeis e algumas desintegraram durante a imersão em água. É provável que se a imersão em água fosse acompanhada de agitação a proporção de PCMs desintegradas seria ainda maior.
As PCMs preparadas com celulose CEPO S-20 e teores mais elevados de água apresentam características satisfatórias. O espessamento superficial pode ser considerado como uma barreira à difusão de um fármaco, no entanto as secções indicam que a sua espessura é pequena, e a redução das dimensões dos espaços interfibrilares provavelmente não será significativa. Este espessamento poderá ser um factor desejável em termos de resistência mecânica, contribuindo para a resiliência do conjunto.
O teor intermédio de água produziu PCMs com porosidades variáveis, dependendo do tamanho das mesmas. Este é um factor indesejável pois

condiciona a selecção da fracção, que devia ser escolhida unicamente em função da aplicação. As restantes propriedades deste tipo de PCM são satisfatórias.
A celulose Sanacel 90 produziu PCMs aparentemente semelhantes às PCMs de CEPO S-20 preparadas com um teor intermédio de água mas com uma porosidade ainda mais baixa. A esferonização é bastante melhor, e a falha de enrolamento frequentemente apontada como causa maior de falta de robustez é menos aparente, a presença de uma proporção maior de partículas finas na matéria-prima podendo ter sido determinante.

As celuloses com um comprimento médio de fibra mais elevado produziram PCMs de propriedades substancialmente melhores. As PCMs de CEPO S-10 sofreram de esferonização deficiente mas, mesmo assim, associam uma elevada porosidade a propriedades mecânicas altamente favoráveis e a uma baixa dilatação em água. As PCMs de Sanacel 300 preparadas com um teor de água maior revelaram uma esferonização boa, associada a uma porosidade bastante elevada. Ficaram por explorar as suas propriedades mecânicas, que, caso fossem favoráveis, forneceriam material substancialmente melhor do que o que tivemos que empregar nos ensaios que se seguem. A dilatação em água de PCMs preparados com este tipo de celulose provavelmente seria maior do que a dilatação observada em PCMs de CEPO S-10.
Não se prepararam PCMs de celulose CEPO S-10 com teores maiores de água (à excepção de um lote). Estes provavelmente teriam uma esferonização substancialmente melhor dentro da gama de aplicação farmacêutica de cerca de 0,5 a 1,5 mm de diâmetro sem perder as suas boas propriedades mecânicas e a sua baixa dilatação em água. Estas PCMs teriam um único inconveniente que é a sua grande porosidade superficial, desvantagem essa que partilham com a maior parte das outras variedades consideradas adequadas.

Capítulo VI

INCORPORAÇÃO DE FÁRMACOS

Introdução

A principal aplicação prática prevista para as PCMs sob discussão neste trabalho é como portadoras de fármacos, essencialmente como se tratasse de um granulado convencional embora com a vantagem de o tamanho ser selecionado antes da introdução de fármacos. Torna-se pois evidente que um estudo sobre métodos de incorporação de fármacos tem interesse.

Já tinha sido demonstrado que é possível introduzir fármacos em PCMs (Ek et al., 1991; Björk et al., 1991b), embora estes estudos tivessem como objectivo a justificação de um pedido de patente e não uma análise mais detalhada. Os fármacos incorporados em PCMs por estes autores foram; o cloreto de potássio, a acetilcisteína, a furosemida, o dinitrato de isosorbida, o óleo de parafina e a terodilina. As técnicas empregues incluiam a saturação com uma solução e evaporação do solvente, precipitação por solubilidade diferencial e por arrefecimento e, no caso do óleo de parafina simples saturação das PCMs. Os autores obtiveram introduções de teores bastante razoáveis destes fármacos, mas sem nenhuma tentativa de definir a sua distribuição nas PCMs nem o efeito da aplicação de técnicas diversas à incorporação do mesmo fármaco ou fármacos diferentes pelo mesmo processo.

Procedeu-se portanto a uma série de estudos que visavam demonstrar a introdução de alguns fármacos sólidos, utilizando técnicas diferentes de induzir a precipitação, e tentar avaliar a distribuição interna do fármaco nas PCMs. Infelizmente só se pode ensaiar a introdução de três fármacos, paracetamol, cianocobalamina e teofilina e esta última só como ensaio preliminar. De facto, a investigação da distribuição interna dos fármacos nas PCMs ocupou um periodo de tempo que em retrospectiva não se justificou pelos resultados obtidos.

Ficaram alguns modelos de distribuição, sugestões e tentativas de encontrar soluções simples para o problema de visualizar ou quantificar uma distribuição num corpo demasiado pequeno para poder ser submetido às técnicas mais correntes na nossa área tecnológica.

Ensaiou-se uma aplicação de microscopia acústica de varrimento, não sem algum sucesso, mas evidentemente numa fase preliminar neste contexto, que nos parece ser a primeira aplicação desta técnica na área da tecnologia farmacêutica. Para que essa tentativa fosse realizada contámos com a colaboração inestimável do Dr. Lazlo Revay da firma Ericsson Telecom AB que nos facultou acesso ao instrumento dessa empresa.

Convém salientar que a apresentação sistemática apresentada em seguida não corresponde à realidade em termos cronológicos. Muitas das abordagens foram feitas em simultâneo e a ordem dos lotes apresentados na tabela 14 reflecte isso. Muitos lotes não apresentam doseamento do teor do fármaco, embora o doseamento seja uma informação de importância fulcral para o avaliamento de um método de incorporação em termos gerais, dado a nossa preocupação ser condicionar a distribuição interna do mesmo nas PCMs. Para este efeito uma avaliação subjectiva era suficiente. Os lotes que foram empregues para os ensaios de revestimento foram doseados na sua maioria após o revestimento.

Materiais e métodos - Geral

As PCMs utilizadas na maior parte dos casos eram constituídos por uma mistura de lotes idênticos preparados no ciclone grande referido em "Materiais e Métodos", e com o número de lote "00" para estes ensaios. Tratam-se de PCMs menos perfeitos, com incorporação de quantidades apreciáveis de material não esferonizado, falhas de enrolamento maiores e com esfericidade inferior. O material foi sujeito a nova tamisação e remoção manual da maior parte das partículas defeituosas. A matéria-prima foi a celulose CEPO S-20 e o teor de água aproximava-se do teor tido como normal nos lotes descritos na primeira parte deste trabalho. A porosidade e demais características eram equivalentes, e o lote tinha a vantagem de ser relativamente grande, portanto ideal para efectuar os numerosos ensaios de pequena dimensão que se tinha em vista.

Outros lotes foram preparados a partir de PCMs do lote 043 e de PCMs obtidas por "pell-mix". Estes lotes destinavam-se aos ensaios de revestimento e foram preparados numa fase final desta parte do trabalho.

Nesta fase não se tinha uma ideia muito clara da velocidade de arrefecimento que seria necessária, e ao mesmo tempo os lotes produzidos teriam que ser pequenos para não se correr o risco de esgotar as PCMs disponíveis. Caso isto acontecesse, implicaria uma repetição do fabrico com a possibilidade de introduzir uma variação nas propriedades das PCMs.

Construíu-se uma adaptação para um pequeno agitador de coluna (IKA-labortechnik RW20DZM, Janke & Kunkel GmbH, Alemanha) que além de ter a velocidade de rotação contínuamente variável tinha um taquímetro digital de precisão, que permitia ajustar a velocidade de rotação com certo rigor.

A montagem do agitador apresentava a vantagem de permitir mudar o vaso de reação rápidamente de um banho de água quente (Büchi B-480, Suíça) para um banho de gelo em fusão, sendo o tempo de transição de 2 ou 3 segundos. Esta transferência rápida não é possível com os evaporadores rotativos convencionais visto que é necessário retirar físicamente o banho e substituí-lo por o banho de gelo, o que provoca o arrefecimento lento do vaso de reacção.

O acessório em questão consiste num tubo de aço inoxidável munido com uma cabeça rotativa numa ponta, onde se liga a bomba de vácuo e tendo na outra extremidade um cone de polietileno onde encaixa o frasco de reação. A natureza artesanal do conjunto permite adaptações e modificações com maior facilidade do que seria possível com um evaporador rotativo convencional. Representações esquemáticas do aparelho e respectivo acessório encontram-se na figura 26.

Posteriormente utilizou-se um "Rotavap" (Büchi Rotavapor R-124, Suíça) para lotes maiores e para situações onde a velocidade de arrefecimento não seria tão crítica. Este aparelho foi adquirido para esta aplicação, tendo também um taquímetro digital e uma sonda termométrica para o banho.

A carga das PCMs com fármacos pode ser efectuada de diversas maneiras. Em certos casos seria possível carregá-las por sublimação do fármaco com condensação na superfície das fibras de celulose que constituem a PCM. Trata-se

de um método muito específico, que embora mencionado na patente original (Ek *et al.*, 1991), só seria aplicável em certos casos pontuais. Igualmente a carga de substâncias oleosas por saturação simples, descrita na patente original utilizando óleo de parafina, também é altamente específica.

Fundamentalmente, a carga de PCMs com fármacos sólidos a partir de soluções processa-se em três fases distintas:

1 - As PCMs devem absorver a solução de fármaco de forma a saturar o seu espaço livre interior.
2 - O soluto deve ser induzido a depositar-se no interior das PCMs, de preferência na superfície das fibras de celulose.
3 - O excesso de solução e o excesso de solvente devem ser retirados.

Para efeitos do presente estudo limitaram-se os métodos a considerar os seguintes aspectos, todos realizados a partir de uma solução do fármaco:

I - Precipitação do fármaco por queda de temperatura.
II - Precipitação do fármaco por adição de um segundo solvente.
III- Saturação com uma solução do fármaco e evaporação do solvente.
IV- Saturação dos PCMs com solução aquosa do fármaco e liofilização.

Podem empregar-se combinações de diferentes métodos. Por exemplo, pode efectuar-se a secagem por liofilização após a introdução do fármaco a partir de um solvente não aquoso (mas solúvel em água) por precipitação térmica ou evaporação, e substituição do solvente por água. Desta forma é possível aplicar a liofilização, mesmo quando o fármaco é muito pouco solúvel em água. Procedendo à evaporação de um volume substancial de solvente, por exemplo a acetona, é possível incorporar quantidades significativas de fármacos com solubilidades muito baixas (Gren *et al.*, 1994). No presente estudo recorreu-se à substituição do solvente de carga por outro, após precipitação térmica mas antes da secagem, por razões diferentes como será abordado a seguir.

Incorporação do paracetamol

Considerações gerais

O primeiro fármaco a ser utilizado foi o paracetamol (acetaminophen) Ph. Eur. (Mallinckrodt, E. U. A.). Os critérios que justificaram esta escolha foram os seguintes:

- Substância bem conhecida e frequentemente utilizada como fármaco-modelo.
- Boa solubilidade em etanol e água.
- Fácil análise por espectrofotometria no UV/visível.
- Estabilidade adequada.

O solvente escolhido nesta fase foi o etanol a 95 %, fundamentalmente porque ainda que o paracetamol tenha uma estabilidade adequada, sofre uma hidrólise em meio aquoso produzindo p-aminofenol que por sua vez se oxida dando um composto de cor rosada. Para além disso a solubilidade do paracetamol em água é inferior à solubilidade em etanol. As determinações de solubilidade do paracetamol em etanol a 95 % revelaram os seguintes resultados (média de 6 determinações, 3 leituras sobre cada de 2 ensaios):-

Temperatura (°C)	Solubilidade (mg/ml ± 1 D.P.)
0° (gelo em fusão)	86,7 ± 1,39
40° (banho termostatado, ± 1°C)	247,8 ± 1,24

A solubilidade em etanol a 95 % a 20° C é de cerca de 1 : 7, ou seja cerca de 143 mg/ml (British Pharmacopœa 1968) não tendo sido confirmada por nós, visto que não se considerou de maior interesse. A solubilidade do paracetamol em água a 20° C é de cerca de 11 mg/ml. Foi também determinada em tampão fosfato pH 6,8 a 37° C, sendo de 20 mg/ml (Gren, 1994, em comunicação particular).
Os dados acima revelam que cerca de 65 % do paracetamol em solução etanólica a 40° C pode ser precipitado por arrefecimento a 0° C, correspondendo a cerca de 160 mg/ml de solução.

Se considerarmos uma PCM de 0,8 mm de diâmetro com uma porosidade disponível de 60% teríamos uma deposição de:

$$160 \text{ mg/ml} \times 0{,}6 \times 0{,}27 \times 10^{-3} \text{ cm}^3 \approx 26 \times 10^{-3} \text{ mg} \quad (25{,}92 \times 10^{-3} \text{ mg})$$

O peso da PCM vazia seria de cerca de 170×10^{-3} mg, portanto a partir da solução saturada a 40°C contida numa PCM e subsequentemente arrefecida a 0°C depositar-se-ia uma massa de paracetamol equivalente a 15 % do peso da PCM vazia, correspondendo a cerca de 13,5 % da massa final da PCM carregada.
A porosidade real de PCMs deste lote e deste tamanho é de 45,5 % para poros inferiores a 32 μm de diâmetro nominal, fazendo-se aqui uma estimativa da porosidade incluíndo os poros maiores, poros superficiais e a falha de enrolamento.

Métodos

Prepararam-se inicialmente 3 lotes, todos carregados a partir de soluções de paracetamol em etanol a 95%.
Os lotes 01 e 02 foram carregados por um processo de arrefecimento, devendo corresponder o volume mínimo de etanol a 2,5 a 3 vezes o peso dos PCMs, pois estes podem absorver típicamente 3 a 3,5 vezes o seu peso em água. Quando se pretende assegurar uma saturação completa deve utilizar-se um volume maior. A quantidade de paracetamol será aquela que produz uma solução saturada a 40° C no volume de etanol determinado. A temperatura inicial deve exceder 40° C de forma a assegurar uma completa dissolução do paracetamol, mesmo se entretanto houve alguma perda de volume do solvente por evaporação.
Preparou-se a solução num balão "Quickfit" de 100-200 ml, montado no agitador descrito acima, com agitação relativamente rápida (≈ 40 r.p.m.), e com o balão inclinado a cerca de 45°, semi-imerso no banho de água a 45-50° C. As PCMs adicionaram-se à solução quente, e submeteram-se a uma agitação lenta (15 r.p.m.), durante 5 a 10 minutos. Transferiu-se o vaso de reação rápidamente para o

banho de gelo em fusão, sem interromper a agitação, subindo o conjunto, invertendo a inclinação e descendo novamente. Ao fim de 30 minutos desligou-se o agitador, retirou-se o balão, e mantendo-o parcialmente imerso no banho de gelo em fusão, aspirou-se o excesso de solução e fármaco precipitado. Colocou-se novamente no agitador, ainda no banho de gelo em fusão, e iniciou-se a secagem com uma corrente de ar seco aspirada pela bomba de vácuo através de um cartucho de gele de sílica, com uma rotação mais rápida (40 r.p.m.). Quando as PCMs começarem a rolar livremente transferiu-se o balão para o banho quente e terminou-se a secagem a 50° C, à mesma rotação.

O lote 03 foi preparado por Seth Björk que na altura era quem estava mais envolvido na introdução de fármacos por evaporação simples do solvente. As PCMs foram introduzidas num balão de 50 ml e o paracetamol dissolvido separadamente a cerca de 30° C num tubo de ensaio. A solução foi adicionada às PCMs junto com um pequeno volume de etanol utilizado para lavar o tubo de ensaio. Rodou-se o balão a cerca de 15 r.p.m. à pressão atmosférica, durante 3 minutos, imerso num banho de água a 50° C. Retirou-se o balão e sacudiu-se para juntar as PCMs que, entretanto, tinham aderido à parede. Continuou-se a rotação durante 40 minutos a pressão reduzida (trompa de água) para completar a evaporação do etanol.

Doseamentos e resultados

O paracetamol doseou-se por espectrofotometria no ultra-violeta a 250 nm. Não se dão pormenores de técnica e aparelhos, a primeira porque é corrente e a segunda porque se empregaram aparelhos diferentes em ensaios diferentes, dependendo da sua disponibilidade. A amostra de PCMs era sempre pequena, da ordem das 10-30 mg, o que é desanconselhável no geral devido a uma perda de precisão. Neste contexto é justificável, pois procuravam-se diferenças substanciais e ao mesmo tempo a quantidade total de material disponível era pequena, efectuando os doseamentos em duplicado sempre que possível.

As diluições foram feitas de maneira a situar a absorvência da solução final entre 0,4 a 1,0 unidades de absorção, e no menor número de passos praticável. Utilizaram-se sempre dois padrões, preparados a partir do mesmo paracetamol usado para o ensaio, um com concentração superior à da amostra (estimada) e outro inferior. Todas as diluições foram feitas em etanol a 95 %, excepto a solução-mãe do padrão para a qual se empregou o etanol absoluto. Regra geral a solução-mãe do padrão era guardada (refrigerada) até ao cálculo dos resultados. Os PCMs eram colocados num pequeno balão volumétrico com cerca de 3/4 do volume final de etanol, agitados num agitador de vórtice, durante cerca de 10 segundos, e deixados em repouso, cerca de 10 minutos, repetindo-se o ciclo um mínimo de três vezes.

Os resultados em termos de teores obtidos encontram-se na tabela 13.

TABELA 13 - Pormenores dos primeiros três lotes com introdução de paracetamol. Para cada lote utilizaram-se 2 g de PCMs do lote 00, 1-1,25 mm de diâmetro.

Lote	Etanol (ml)	Paracetamol (g)	Método	Teor (% m/m)
01	10	2,5	Precipitação térmica	34,4
02	10	2,5	Precipitação térmica	27,7
03	5	0,872	Evaporação	30,9

A diferença entre os lotes 01 e 02 tem a ver com a maneira de eliminar o excesso de solução com quantidades consideráveis de paracetamol em suspensão. No caso do lote 01 a solução foi aspirada com uma pipeta de plástico, com a abertura achatada de forma a não aspirar PCMs. No caso do lote 02 utilizou-se a mesma pipeta mas o lote foi lavado com 2 x 3ml de uma solução saturada de paracetamol em etanol a 95% a 0° C de forma a arrastar o precipitado da fase exterior sem dissolver o material já depositado.

Taxa de arrefecimento de uma solução de paracetamol

Durante a carga dos primeiros dois lotes de PCMs a serem carregadas com paracetamol referidos acima, observamos que o aparecimento de turvação na solução demorava mais tempo do que seria de esperar, com base só no arrefecimento da solução, que típicamente era de cerca de 5 minutos.

Utilizámos um termómetro electrónico de precisão (type 253, Control Techniques, Shropshire, R.U.). A sonda de aço inoxidável deste termómetro tinha 1,5 mm de diâmetro por 40 cms de comprimento, e era suficientemente fina e comprida para ser introduzida pelo tubo interior do suporte do balão (figura 26) sem interferir com o funcionamento do sistema, podendo ser retirada para a fase da secagem.

Após as calibrações a 0°, 22°, 40° e 65°C o sistema foi montado como para um ensaio de carga: 2,5 g de paracetamol e 10 ml de etanol a 95 % foram introduzidos no balão e este mergulhado no banho de água a 50° C. Registou-se a temperatura a intervalos regulares e 10 minutos após a dissolução do paracetamol, e fez-se rápidamente a transferência do balão para o banho de gelo, passando-se a registar a temperatura em cada 10 segundos até à estabilização em 0°. Os resultados encontram-se na figura 27. A temperatura da solução atinge os 0° em menos de dois minutos, mas a turvação demora cerca de 28 minutos a aparecer na ausência de PCMs. Na presença de PCMs a turvação nota-se ao fim de 6 minutos.

As conclusões que se podem extraír deste ensaio indicam que a sobresaturação de uma solução etanólica de paracetamol é menos estável na presença de PCMs. A presença de uma superfície considerável de celulose induz a cristalização que se propaga ao seio da solução, provávelmente pela libertação de minúsculos cristais de paracetamol que rápidamente crescem, tornando-se visíveis. O intervalo de tempo de cerca de seis minutos, entre a início da descida da temperatura e o aparecimento da turvação, poderá estar relacionado com um efeito de saturação da superfície da celulose. A partir deste ponto os cristais depositados cresceriam, mas a taxa de deposição diminuiria.

A pequena diferença entre as curvas de arrefecimento, com e sem paracetamol, não tem significado e pode ser devida a diferenças experimentais. Fizeram-se dois ensaios em cada situação para demonstrar que o método é reprodutível, sendo os resultados práticamente idênticos entre ensaios semelhantes. Os resultados

apresentados na figura 27 dizem respeito a um par de ensaios individuais e não a médias dos dois pares de ensaios.

Morfologia das PCMs e distribuição interna do paracetamol

O aspecto físico das PCMs carregadas é interessante pois no caso do lote 01 encontraram-se uma proporção de PCMs com excrescências duras, aglomeradas aos pares e tripletos, apresentando-se ainda, em número substancial, lisas, brilhantes e muito brancas. O exame à lupa revelou que estas últimas tinham uma camada contínua de material cristalino à superfície. Os lotes 02 e 03 apresentavam uma proporção menor de PCMs com este aspecto.

As PCMs carregadas com paracetamol podem ser observadas nas figuras 28c, 28d, e 28e. Na figura 28c distingue-se com certa facilidade as componentes cristalina e fibrosa da superfície da PCM, que se apresenta muito mais densa do que o habitual (pode comparar-se por exemplo com as PCMs na figura 4). A PCM neste caso não revela uma deposição superficial contínua de paracetamol.
O corte duma PCM torna-se mais fácil, devido à presença de material indeformável entre as fibras, e como pode ser observado na figura 28d, o interior da PCM é muito mais compacto. A figura 28e é uma ampliação da PCM apresentada na figura 28c. Ambas as PCMs apresentadas nestas figuras são do lote 01.

As figuras 28a e 28b são fotomicrografias de uma PCM do lote 01, montada em resina epoxídica Agar Resin 100 (Agar Scientific, Stansted, R. U.) e cortada num micrótomo de lâmina de vidro (LKB, Suécia). A vista aqui apresentada é do bloco contendo a PCM de onde foram cortadas secções para microscopia óptica de transmissão. A iluminação empregue nestes casos foi incidente através da objectiva. Na figura 28a utilizou-se luz normal e na figura 28b luz polarizada, estando os filtros do feixe iluminante e do tubo cruzados. As duas figuras são do mesmo objecto na mesma orientação e à mesma ampliação. Na figura 28b é visível uma massa interior ópticamente activa que não é celulose visto que esta

quando imersa em resina não exibe actividade óptica em reflexão, só em transmissão.

A conclusão lógica é que se trata de um depósito de paracetamol. A actividade óptica do paracetamol no estado sólido foi confirmada, separadamente, fazendo evaporar uma gota de uma solução etanóloca do fármaco sobre uma lâmina de microscópio, e observando o depósito resultante nas mesmas condições que foram empregues na figura.

A questão que se coloca prende-se com a ausência de paracetamol perto da borda da PCM, paracetamol esse que era visível à lupa e nas IMEVs. Para assegurar uma boa saturação dos objectos porosos é necessário saturá-los com um solvente que seja solúvel na resina epoxídica, de forma a que esta possa difundir-se para o interior do corpo, por dissolução no solvente de saturação. No caso da resina epoxídica empregue aqui, o solvente de saturação é o "propilenóxido", ou mais correctamente o 2-metiloxirano. Este solvente é solúvel em etanol e, até cerca de 40 % m/m, em água, portanto não é estranho que também dissolva paracetamol. Estas figuras não servem para ilustrar a distribuição do paracetamol na PCM, mas demonstram que, para além da deposição superficial também ocorre uma substancial deposição interior.

As secções observadas em transmissão não revelaram a presença de paracetamol, provávelmente por este se encontrar mais fundo do que a extensão dos cortes.

Fizeram-se algumas tentativas prévias utilizando a montagem em parafina sólida e corte em micrótomo de lâmina de aço, de acordo com as técnicas habituais em trabalhos histológicos para microscopia óptica. Para esta tentativa recorremos a um laboratório com larga experiência em histologia, "Pharmacia - Toxicology and Safety Assessment" em Helsingborg, devido ao facto que o micrótomo para nosso uso ainda não tinha sido instalado.

Por vários motivos os resultados foram uma desilusão.

Em primeiro lugar, não se consegue obter um corte limpo duma PCM, havendo sempre partículas fibrosas ou cristalinas que são arrastadas, e deformação da própria matriz. Em segundo lugar, a parafina utilizada exibia actividade óptica. E,

em terceiro lugar, não era possível distinguir a celulose do paracetamol, excepto pela opalescência deste, o que nos pareceu insuficiente.

As soluções propostas para este problema incluiam efectuar os cortes a temperaturas muito baixas, o que não chegou a ser experimentado. A aparelhagem para poder cortar a peça com uma corrente de ar seco, arrefecida numa serpentina mergulhada em azoto líquido, estava em fase de montagem no nosso laboratório quando esta actividade experimental cessou.
Uma alternativa foi empregar uma resina que pudesse ser cortada num micrótomo de lâmina de aço mas que oferecesse mais apoio às fibras e cristais durante o corte. Uma resina habitualmente utilizada é a resina acrílica, Historesin (Leica Instruments GmbH, Alemanha). O micrótomo utilizado foi um Jung Histocut do mesmo fabricante. O líquido de saturação é uma solução da resina em etanol, portanto o problema da solubilização do paracetamol mantem-se. Este esquema foi no entanto utilizado para obter os cortes de PCMs sem fármaco apresentados na figura 12.

Experimentaram-se várias soluções que podem ser utilizadas para a visualização de paracetamol em placas de cromatografia, tais como a solução a 5 % de cloreto férrico em etanol, a solução aquosa de cloreto férrico a 15 % com 1 % de ferricianeto de potássio, e a solução amoniacal de nitrato de prata 0,1 N. Nenhum destes reagentes conseguiu evidenciar o paracetamol e, em geral, conseguia-se corar eficazmente a celulose. Este último efeito compreende-se, tendo em conta que as fibras de celulose estariam impregnadas e revestidas de cristais minúsculos de paracetamol, e uma reação sensível colocaria precisamente estes cristais mais pequenos em evidência.

Não foi possível obter uma solução para o problema da localização dos depósitos de paracetamol aplicando métodos químicos, o que sugere que embora esta via possa ser praticável para outros fármacos, para muitos que reúnem características semelhantes às do paracetamol o problema manter-se-à. Como tal, recorremos a métodos que dependem das propriedades físicas do fármaco-modelo. De certa

forma esta é uma opção sensata na medida em que se torna altamente improvável que um fármaco reúna as mesmas características físicas que a celulose.

A microscopia acústica de varrimento é uma técnica bastante difundida nas áreas da física de materiais, metalurgia, electrónica e biologia, mas não temos conhecimento da sua aplicação prévia em tecnologia farmacêutica. Uma descrição sumária do método encontra-se no apêndice 6.

Básicamente a diferenciação dos diferentes materiais presentes numa amostra depende das suas propriedades mecânicas, tais como a densidade e o módulo de elasticidade. Como os fármacos são em regra sólidos cristalinos, e a celulose está presente como uma estrutura heterógena, pareceu-nos que o método poderia ser quase universal, isto é independente do fármaco em questão. A necessidade de utilizar a água como fluido de acoplamento vem impor certas restrições, e as demais limitações encontram-se expostas no apêndice 6.

Estabeleceram-se os primeiros contactos com a Leica GmbH, conceituados fabricantes destes aparelhos, sendo realizadas algumas imagens experimentais nos laboratórios desta firma. Posteriormente contactamos a Ericsson Telecom AB que possuía um microscópio deste tipo e que generosamente se dispôs a realizar alguns ensaios iniciais.

Os ensaios preliminares com as PCMs intactas revelaram que a heterogenicidade das matrizes e a sua curvatura tornavam impossível obter sinais interpretáveis oriundos de planos inferiores à superfície. Daí recorrermos às PCMs montadas em resina epoxídica, a partir das quais obtivemos as imagens apresentadas nas figuras 12a, 12b, 28a e 28b. Os blocos foram submetidos à observação por microscopia acústica e os resultados são apresentados nas figuras 28g, 28h, 28l, e 28j. A situação de controlo é representada pela figura 28g, onde se nota que a parte central não apresenta nenhuma diferença das porções periféricas. As restantes três imagens apresentam um conjunto de massas escuras na zona central das PCMs que, muito provávelmente, serão depósitos de paracetamol. Note-se que a profundidade de leitura é relativamente pequena, ao contrário da imagem apresentada na figura 28b onde a massa ópticamente activa é visível a uma profundidade maior.

Nas figuras 28i e 28j são visíveis bolhas de ar, mais claramente nesta última. A presença de uma bolha cria um obstáculo insuperável, dado que forma um reflector quase perfeito, mas é interessante que a bolha seja detectada a alguma profundidade numa parte da PCM constituída maioritáriamente por paracetamol e celulose. Esta observação permite-nos sugerir que a confusão dos sinais profundos será mais dependente das interfaces entre resina e celulose do que do paracetamol ou da celulose. A explicação que a princípio nos ocorreu para a dispersão de sinal baseava-se na possível presença de ar no lumen das fibras, que actuariam como reflectores.

Os resultados obtidos podem considerar-se aceitáveis dada a relativa imaturidade do desenvolvimento desta aplicação específica. Uma cuidadosa pesquisa de materiais e técnicas de montagem alternativas poderiam ter eliminado muitos dos problemas e assim permitido obter resultados mais interessantes. Convém, no entanto, lembrar que se tratava de uma possível solução para um problema parcial que, por muito interesse e originalidade que tivesse não justificava desviar tempo e recursos da linha principal do trabalho. Para além desta consideração convém também lembrar que esta tentativa foi possível graças à colaboração de terceiros sem nenhumas obrigações para com este projecto.

Porosidade de PCMs contendo paracetamol

Enviaram-se amostras de dois lotes (01 e 03) para determinação da distribuição de dâmetros nominais de poro e porosidade total. Os resultados encontram-se na figura 27e, apresentados sob a forma de porosidade em percentagem do volume total das PCMs. O volume sólido das PCMs, para efeitos do cálculo da porosidade em termos do volume total, foi calculado tendo em conta o teor de paracetamol e a sua densidade de 1,293 $g.cm^{-3}$ (Florey, 1981), e tomou-se a densidade da celulose como 1,56 $g.cm^{-3}$.

Os valores de porosidade total para poros com diâmetro nominal inferior a 32 μm encontrados foram de 51,7 % do volume total para o lote 01, e 45,7 % do total para o lote 03. Não dispomos de valores de controlo adequados para estes lotes visto

que a determinação de porosidade para o lote 00 foi efectuada com uma fracção menor, mas estes valores são superiores ao que seria de esperar tendo em conta o teor de paracetamol.

A causa poderá ser que, ao ignorar a porosidade devida a poros com um diâmetro nominal superior a 32 μm na determinação da porosidade no estado vazio, eliminou-se uma porosidade substancial no interior da PCM mas comunicando com o exterior através da falha de enrolamento. Desta forma, a porosidade real das PCMs vazias é maior, e com a incorporação do paracetamol este volume é largamente preenchido.

Em termos de comparação, os resultados poderão ter interesse na medida em que o lote 01 foi carregado por precipitação térmica enquanto que no lote 03 o paracetamol foi depositado por evaporação de solventes.

PCMs coradas e modelos de distribuição de paracetamol

Para permitir visualizar a distribuição do paracetamol ensaiou-se o uso de PCMs coradas, neste caso com Pergassol Blue 2R (Ciba-Geigy Sverige AB) que é um corante azul empregue na indústria do papel e que não necessita de mordentes. Introduziram-se as PCMs numa solução do corante a 0,01 - 0,1 % em água desionizada a 80° C e agitadas lentamente (15 r.p.m.) durante cerca de 30 minutos a esta temperatura. Retirou-se o excesso de corante por decantação e lavaram-se as PCMs com água desionisada fria até ao esgotamento do corante livre. Lavaram-se as PCMs em etanol, e secaram-se a 50° C com agitação lenta sob uma corrente de ar seco, a secagem final efectuou-se numa estufa a 50°C durante duas horas.

A agitação prolongada de PCMs em água quente leva à perda de alguma celulose e à desintegração de uma parte das PCMs, mas a maior parte da amostra permanece utilizável, o que atesta a robustez das interligações das fibras geradas durante o fabrico das PCMs.

Este procedimento produziu PCMs azuis, com tonalidades mais ou menos intensas conforme a concentração do corante, mas regular em cada lote. Esta coloração não passava para a solução de paracetamol durante a introdução do fármaco. A visualização do fármaco à superfície tornou-se mais fácil, mas em secção a

situação não melhorou substancialmente. Os cristais de paracetamol são incolores, e como tal assumem a cor circundante. Mais adiante faremos referência a estes resultados.

As dificuldades que surgiram com as abordagens acima descritas para a visualização e quantificação da distribuição do paracetamol dentro das PCMs levaram a que se criasse um modelo que servisse para obter dados mais concretos sobre este fenómeno. Como qualquer modelo que não é comparado com a situação real, este é um modelo cuja representatividade não pode ser garantida.

A distribuição do fármaco na PCM deverá depender de certa forma do solvente empregue, por analogia a um sistema cromatográfico. Caso o soluto tenha uma maior afinidade pelo solvente então será de esperar uma migração mais elevada durante a evaporação do solvente e vice-versa. Em contrapartida, o grau de hidratação da celulose irá decerto afectar a afinidade do soluto pela fase fixa, que é representada por aquela. Portanto para além de obter dados sobre a distribuição do paracetamol a partir de uma solução etanólica, à semelhança do que se passa com os lotes de PCMs, também tem interesse comparar a distribuição a partir de solventes diferentes.

Prepararam-se colunas de celulose com densidade semelhante às PCMs e determinou-se a distribuição do paracetamol introduzido numa solução etanólica (ou outra) ao longo da coluna. Considera-se que a coluna representa um cilindro cuja parte exposta corresponde à superfície da PCM e cuja parte fechada corresponde ao centro da PCM de onde a evaporação do solvente só se pode dar através do resto da PCM ou coluna.
Obtiveram-se seringas de vidro (não-siliconizado) de auto-injector com um diâmetro interno de 4,65 mm e comprimento útil de 45 mm. Cortaram-se as agulhas rente ao vidro e limaram-se as partes cortadas de forma a deixar o lume das agulhas aberto. Encheram-se as seringas com 0,30 g de celulose CEPO S-20 tomando o cuidado de verificar o peso e o comprimento da coluna cheia ao longo

do enchimento de forma a não compactar demais a celulose nem deixá-la demasiado solta, permitindo um espaço de 2 mm sem celulose no cimo da coluna.

Prepararam-se as soluções de paracetamol em vários solventes, neste caso acetona, água desionizada e etanol absoluto. Utilizou-se etanol absoluto para evitar o aparecimento de produtos de degradação hidrolítica do paracetamol que se poderiam formar devido ao longo tempo de secagem previsto. Esta degradação seria inevitável na amostra da solução aquosa, mas esperava-se evitá-la na solução etanólica de forma a não invalidar a comparação com a acetona. Na realidade a degradação do paracetamol nas colunas que receberam a solução aquosa foi detectável, mas não suficientemente grave para prejudicar os resultados.

As soluções (0,3 ml) foram aplicadas sobre a parte exposta da coluna com uma pipeta de 1 ml. Ligou-se uma trompa à parte fechada da coluna de forma a aplicar uma ligeira pressão reduzida através do lume da agulha para facilitar a descida da solução. Quando o menisco era visível na parte inferior da coluna desligava-se esta da trompa. Os ensaios preliminares tinham demonstrado que a descida da solução era muito lenta e poderia haver evaporação do solvente antes de se atingir a saturação da celulose.

A secagem das colunas era feita ao ar durante o mínimo de duas semanas para assegurar a secagem da parte inferior. As seringas foram mantidas verticais com as partes inferiores metidas nos orifícios de um suporte de plástico acrílico. A abertura do lume da agulha não nos parece ser importante visto que não se encontraram depósitos de paracetamol cristalizado ou outro indício de vazamento da solução, e em termos de secagem trata-se de um orifício pequeno (cerca de 0,25 mm) e relativamente longo, portanto um mau ventilador.

Ao fim deste periodo retirava-se o paracetamol da superfície da coluna, partindo do princípio que este equivaleria ao paracetamol solto na superfície de uma PCM. A extração da celulose foi levada a cabo com uma pinça de relojoeiro Nº 4 (de bicos finos e compridos), e um instrumento semelhante a um saca-rolhas com uma só volta na ponta feito de arame de aço inoxidável de 0,5 mm de diâmetro. Retiraram-se os primeiros 5 mm, seguidos dos 10 mm seguintes, depois os 15 mm seguintes e finalmente a celulose restante na coluna. Cada parcela de celulose foi colocada num balão volumétrico de 5 ml, eluída com etanol absoluto, e o paracetamol

doseado na solução como se tratassem de PCMs. A escolha das profundidades de colheita teve a ver com o facto de ser visível uma deposição de paracetamol perto da abertura da coluna (portanto esta parte teria o teor mais elevado) e com a facilidade de colheita que diminuia com a profundidade.

Os resultados encontram-se na figura 27b. Os teores de paracetamol são apresentados como a percentagem do total (soma dos 4 segmentos) a dividir pelo comprimento da amostra, obtendo-se assim, uma relação com o comprimento da coluna independente da solubilidade do paracetamol no solvente usado.
Pode observar-se que a distribuição é afectada pelo solvente embora em grau sem significado prático. A distribuição mais favorável ocorre com o etanol absoluto. Neste caso as fracções 5-15 mm e 30-43 mm apresentam teores mais elevados que nos outros dois solventes, com uma correspondente redução do teor de paracetamol na parte superior. Este dado indica que a solubilidade do paracetamol, e como tal a sua afinidade pelo solvente, não exerce uma influência importante.
A distribuição do paracetamol a partir de soluções em água ou acetona não exibe diferenças substanciais, embora a distribuição a partir da água seja mais reprodutível do que a partir da acetona. Portanto o uso de um solvente hidratante ou desidratante também não exerce influência significativa.

Este conjunto de resultados pode ser considerado desfavorável, pois significa que, provávelmente, não será possível controlar a distribuição utilizando solventes diferentes. É possível que uma gama mais variada de solventes ou de misturas de solventes pudesse ter produzido resultados mais interessantes, mas na ausência de um método preciso para avaliar a distribuição nas PCMs, e como tal validar (ou não) o modelo, não nos pareceu justificado continuar com estes ensaios de solventes diferentes para o paracetamol.

Prepararam-se outras colunas para avaliar o efeito da coloração da celulose, caso a distribuição com a celulose corada fosse substancialmente diferente da situação de controlo. Então não se poderiam utilizar as PCMs coradas como modelo para visualizar a distribuição.

As três situações experimentais incluiam uma situação de controlo, de facto aproveitando os resultados da solução etanólica dos ensaios anteriores. O controlo do corante, empregando celulose que foi tratada em água quente e lavada de forma idêntica à celulose corada mas sem corante, e a situação de ensaio na qual se empregou celulose corada. Nestes casos a celulose foi seca ao ar e em estufa a 50° C durante duas horas, antes de ser introduzida nas colunas. As colunas foram processadas de forma idêntica à do ensaio anterior.

Os resultados são apresentados na figura 27c, e pode observar-se que o tratamento em água quente modifica ligeiramente a distribuição. Há um maior teor de paracetamol na parte superior da coluna com uma correspondente redução do teor na porção seguinte e terminal. A presença do corante tende a reduzir estas diferenças.

No conjunto os resultados foram suficientemente semelhantes para permitir o uso de PCMs coradas para a avaliação visual da distribuição, especialmente tendo em conta que a avaliação visual é subjectiva e imprecisa.

Outras substâncias-modelo

A forma mais adequada de visualizar a distribuição interna do fármaco nas PCMs é de utilizar um fármaco (ou outro composto-modelo) que seja corado, exiba fluorescência ou outra propriedade conveniente.

A fluorescência foi colocada de parte pelo facto de não dispormos do respectivo acessório no microscópio, embora se pudesse adquiri-lo, caso a resolução do problema dependesse disso. A celulose também exibe fluorescência, na região 350-500 nm (Olmstead *et al.*, 1993), portanto seria necessário proceder com circumspecção para evitar artefactos.

A possibilidade de efectuar reações de revelação sobre o composto-modelo, particularmente se esta se efectuasse no estado gasoso, como por exemplo uma reação rápida e intensa com vapores de iodo, seria outra forma de abordar o problema.

Uma propriedade desejável no composto modelo seria uma boa solubilidade em água ou etanol. A acetona e outros solventes orgânicos apresentam vários

inconvenientes, ou por serem altamente voláteis e inflamáveis ou pela sua toxicidade, necessitando precauções especiais.

Como os solventes permitidos na indústria farmacêutica são condicionados, seria convenente que os ensaios preliminares fossem efectuados com solventes que depois teriam uma aceitação prática. Assim evitar-se-ia a situação de ter resolvido o problema mas exclusivamente no foro académico. Efectuaram-se alguns ensaios com solventes menos desejáveis mas a título preliminar, sem considerar o seu uso regular, muito menos em grande escala.

Decidimos tentar resolver o problema sem recorrer a sais dos compostos, pois a presença de outros iões poderia afectar a distribuição e reduzir as diferenças de solubilidade que nos seriam úteis mais tarde para avaliar as libertações. Foi uma precaução desnecessária pois a libertação em função da solubilidade nunca chegou a ser investigada como parte deste trabalho. O uso de sais teria permitido aplicar substâncias cuja solubilidade (como base) era baixa demais para assegurar uma carga adequada, mas que facilitariam a visualização da distribuição. Por exemplo a fluoresceína sódica, que chegou a ser considerada.

Ensaiaram-se numerosos compostos orgânicos e inorgânicos, saturando um número reduzido de PCMs sobre uma lâmina de microscópio, e quando secas fazendo a observação microscópica das mesmas, inteiras e em secção simples. Em regra geral os compostos coravam a celulose tornando-se indistintos da mesma, como para a fucsina, o verde de malaquita e o cloreto de cobre. Em alguns casos a distribuição era visível mas pouco distinta e a solubilidade baixa demais, como para a sulfosalazina. Ainda outros corantes coravam a celulose e concentravam-se nas pontas exteriores das fibras, como foi o caso para a safranina e para o amarelo de alizarina-R, tendo-se obtido resultados pitorescos mas inúteis.

Obtiveram-se resultados mais interessantes com compostos insolúveis em água, aplicados a partir de soluções de xileno ou outros solventes semelhantes, um caso foi o vermelho do Congo, que se depositou como gotículas oleosas na superfície

das fibras sem as corar. Um resultado que não podia ter seguimento pois as condições de carga não se enquadravam no que estava previsto.

Finalmente encontrou-se um composto adequado na cianocobalamina, que é solúvel em água e em etanol, fortemente corada e que se deposita sob a forma de pequenos cristais prismáticos à superfície das fibras sem as corar. A distribuição que foi observada durante os ensaios sobre PCMs numa lâmina de microscópio foi sistemáticamente periférica, mas considerou-se que esta vitamina reunia as características necessárias para se proceder a ensaios mais elaborados.

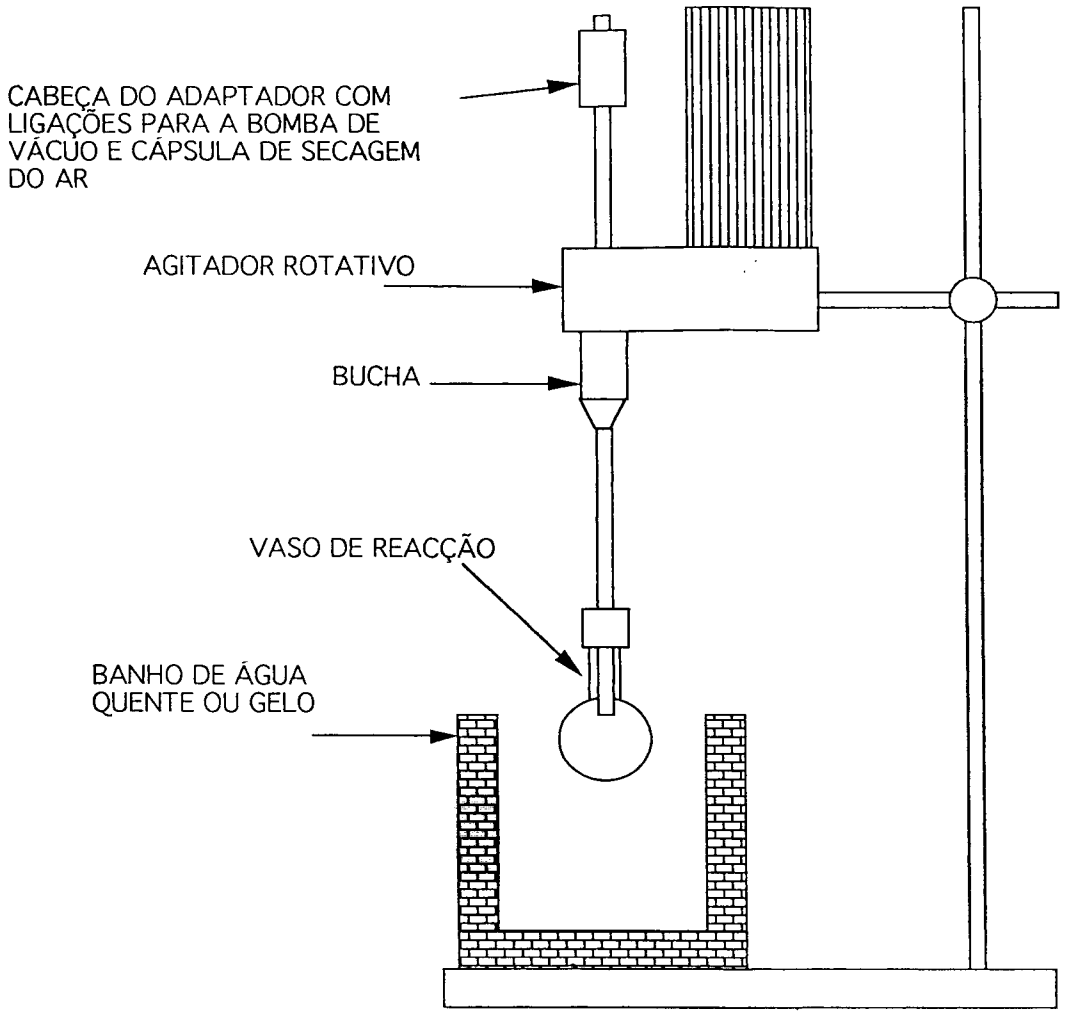


Figura 26a-
Representação esquemática da aparelhagem usada para a carga de lotes pequenos de PCMs. Note-se que o conjunto pode ser deslocado na vertical e inclinado lateralmente.

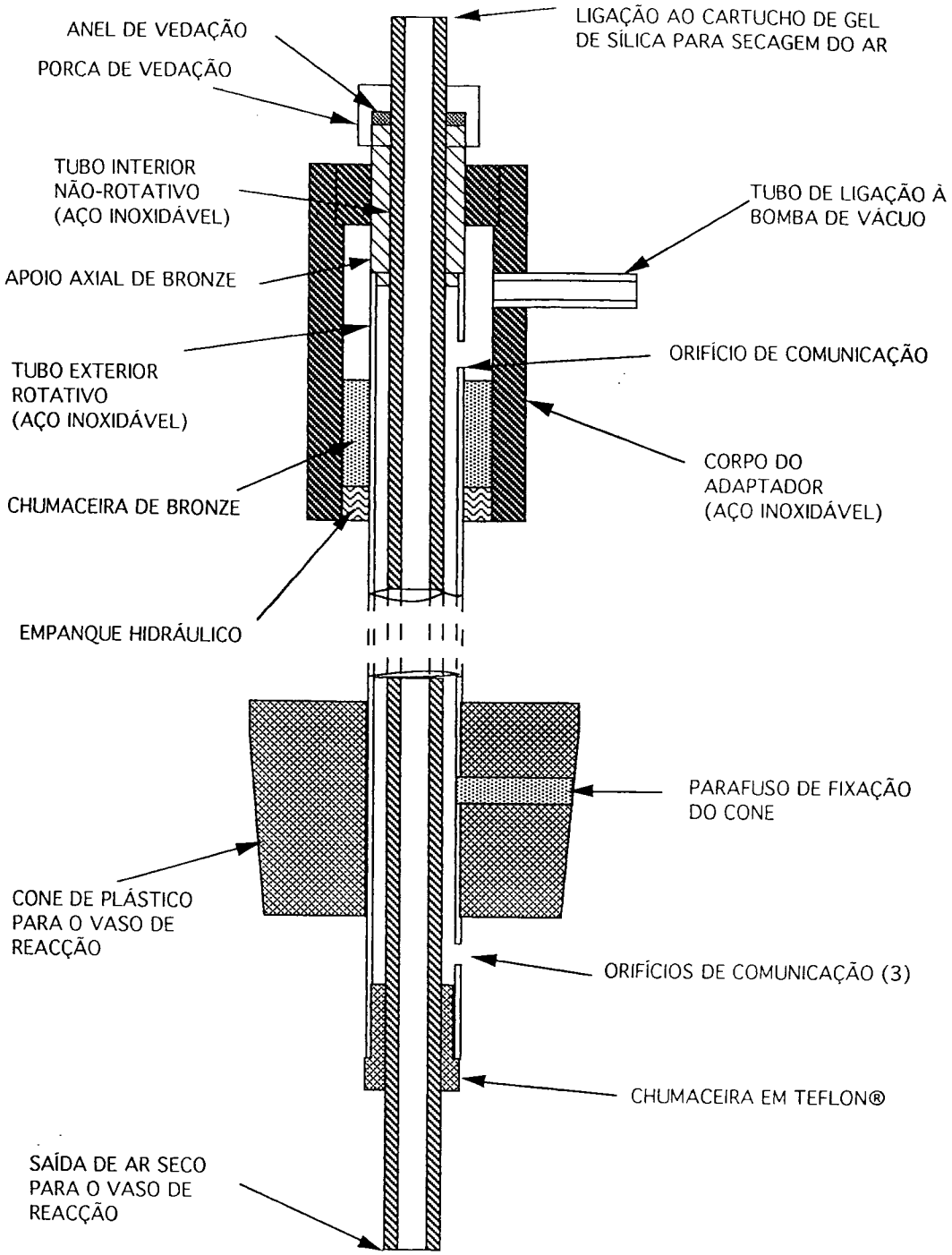


Figura 26b-

Representação esquemática do adaptador montado no agitador rotativo para a incorporação de fármacos por arrefecimento em pequenos lotes de PCMs.

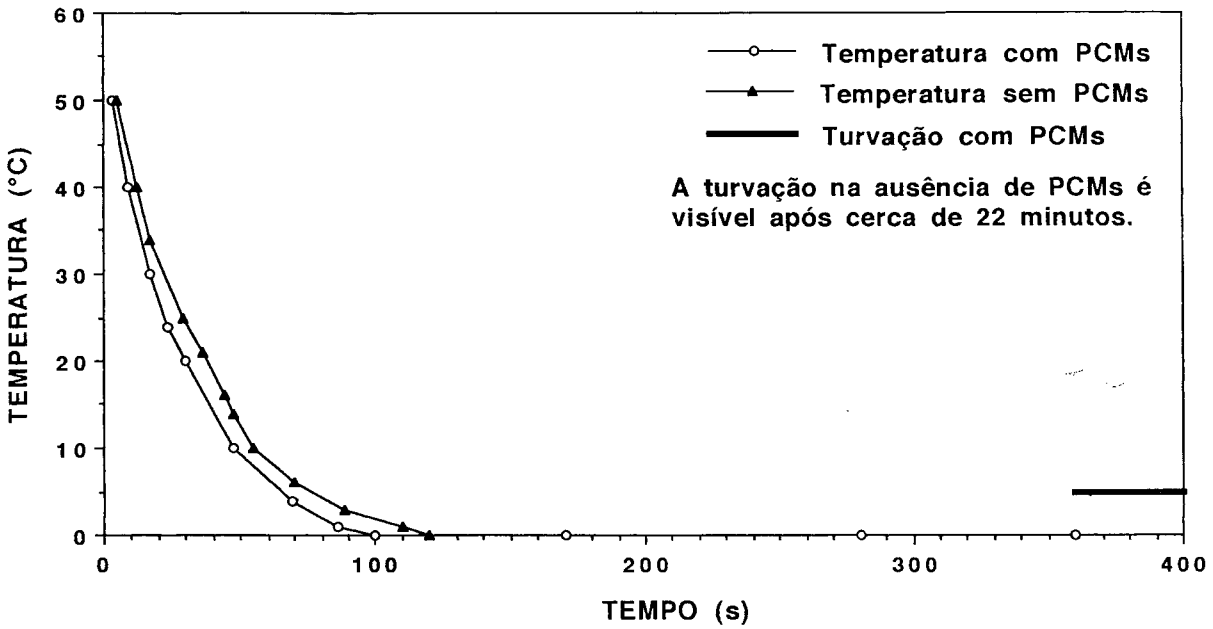


Figura 27a -

Arrefecimento em função do tempo para uma solução etanólica de paracetamol na presença e ausência de PCMs, com indicação do aparecimento de turvação.

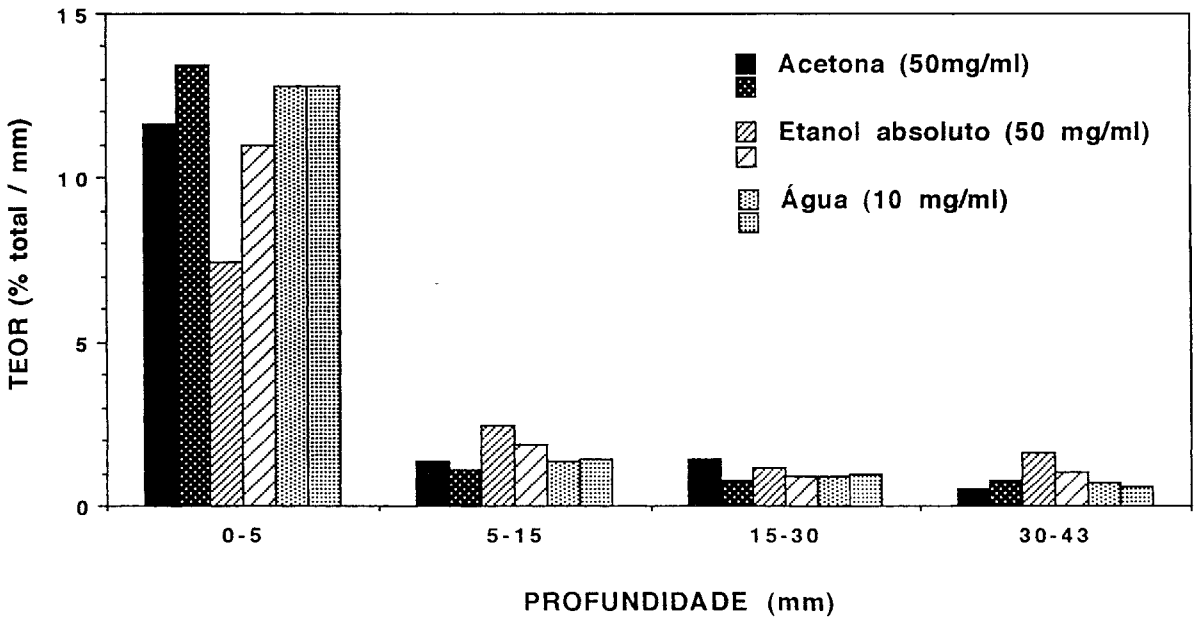


Figura 27b-

Distribuição do paracetamol em colunas de celulose a partir de diferentes solventes. A quantidade em cada segmento é dada como a % do paracetamol total na coluna dividida pelo comprimento do segmento em mm. A profundidade é medida a partir da abertura.

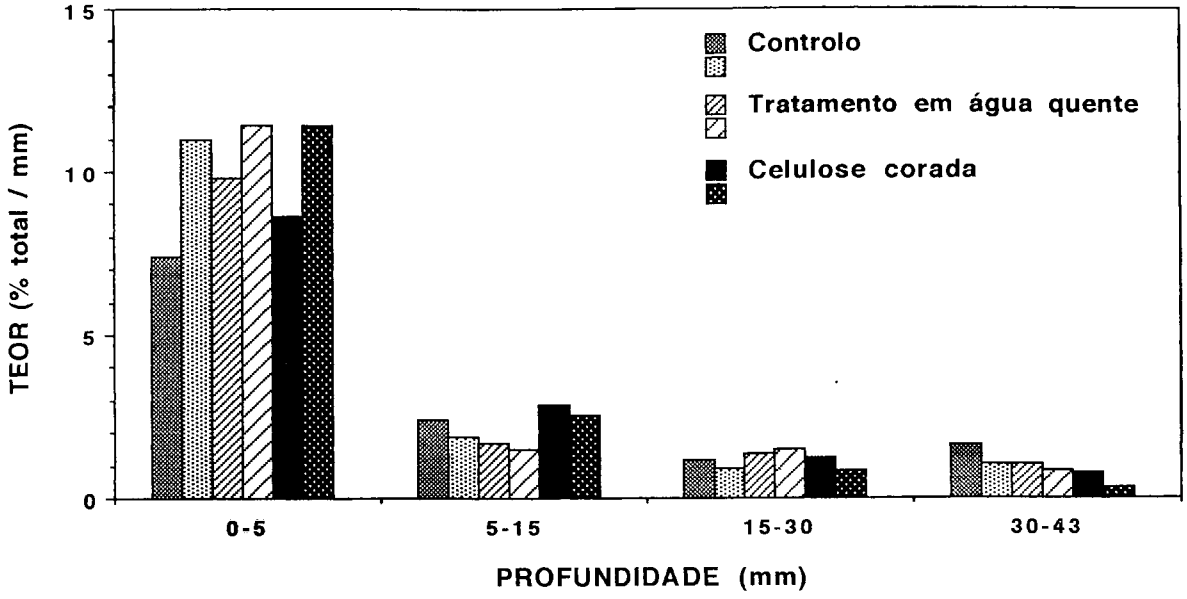


Figura 27c -

Distribuição do paracetamol em colunas de celulose; controlo são colunas de celulose sem tratamento, os outros dois casos diferem só na presença de corante. Paracetamol aplicado a 50 mg/ml em EtOH absoluto, quantificação como para a figura 27b.

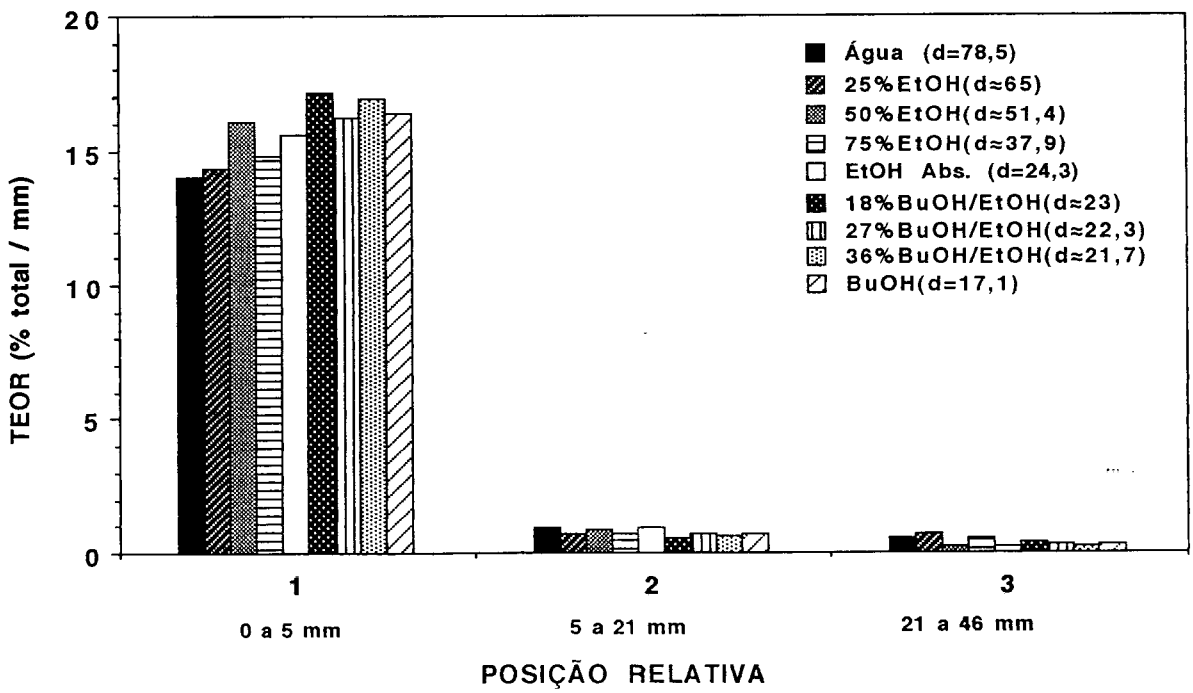


Figura 27d -

Distribuição de cianocobalamina em colunas de celulose a partir de diferentes solventes. A quantificação dos segmentos é idêntica à figura 27b, embora com só 3 segmentos. "d" = constante dieléctrica calculada do solvente.

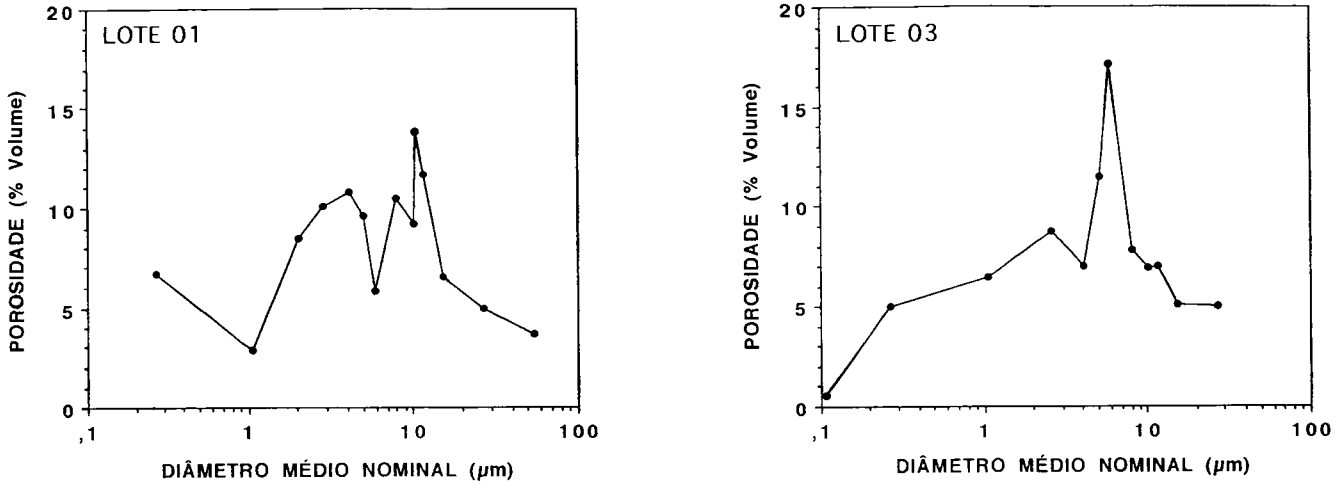


Figura 27e -
Distribuição de porosidade em dois lotes de PCMs carregadas com paracetamol. Comparar com a figura 19e (controlo, lote 00).

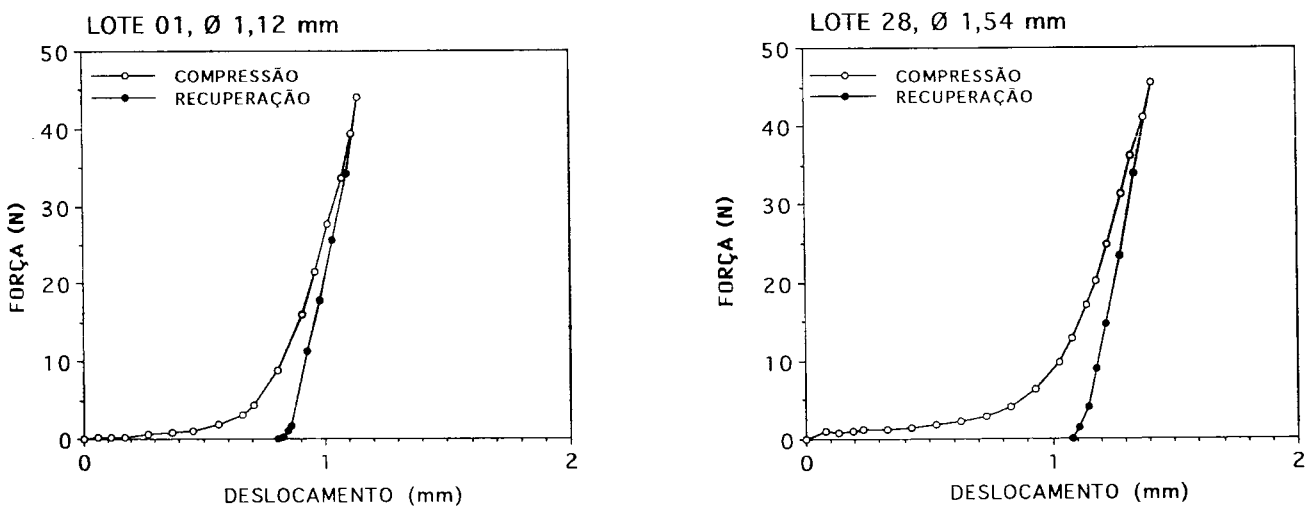
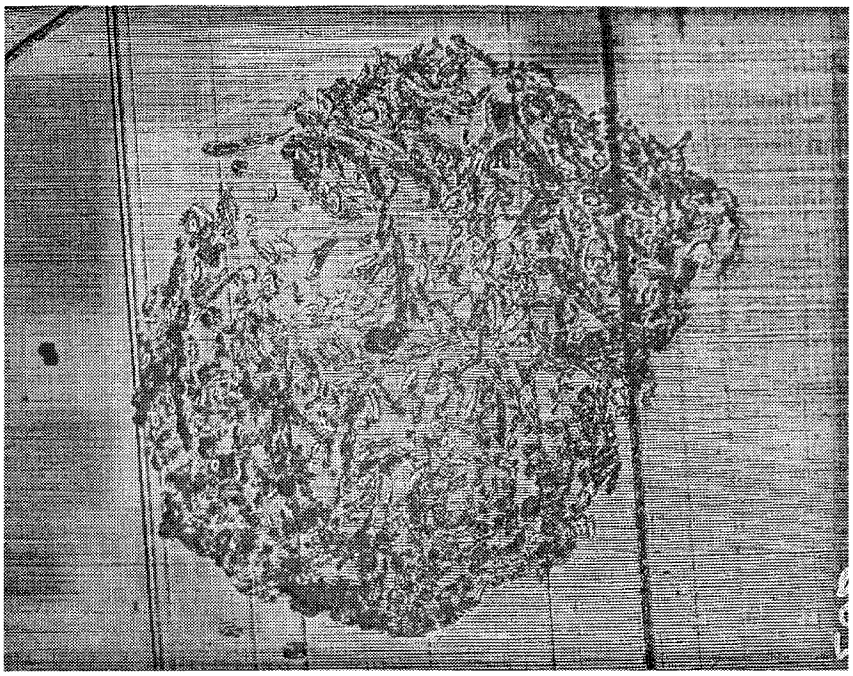
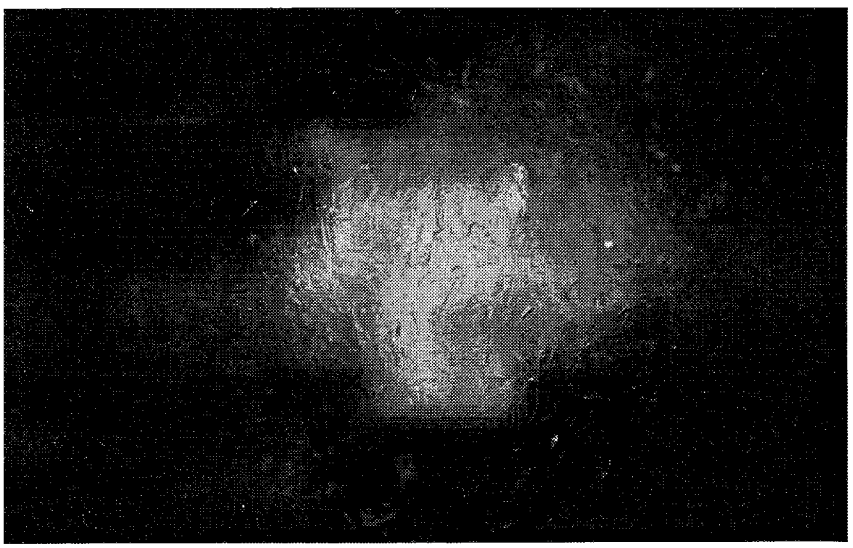


Figura 27f -
Curvas de compressão em PCMs de dois lotes carregadas com paracetamol. O lote 28 foi carregado numa solução contendo 0,75 % de HPMC.



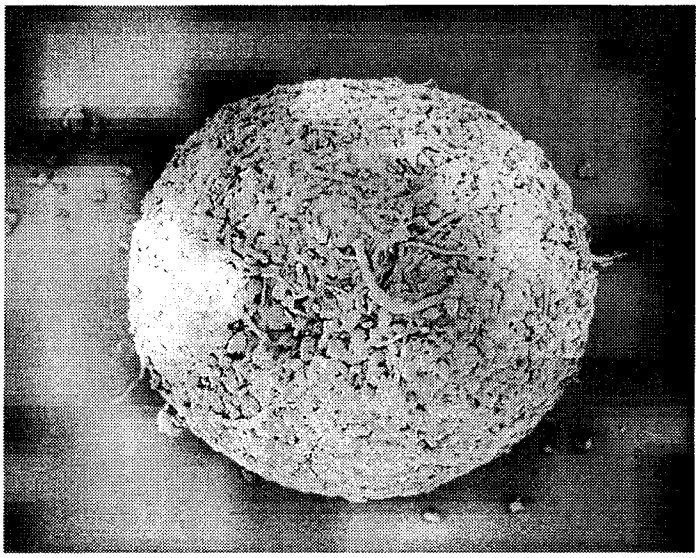
(a) 125X



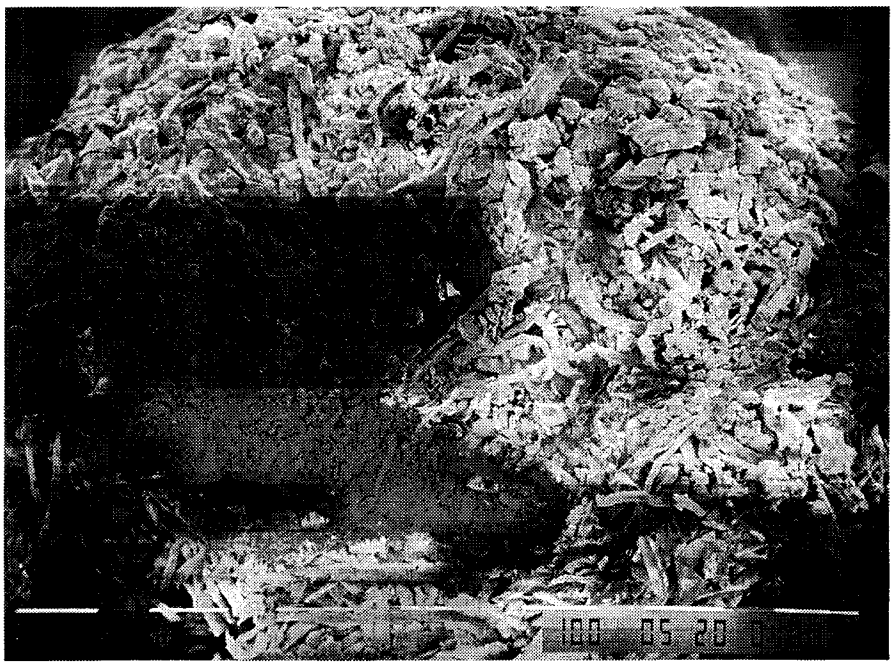
(b) 125X

Figura 28 (a & b) – Corte de uma PCM carregada com paracetamol (lote 01) montada em resina epóxi, vista da superfície do bloca à luz incidente; (a) luz normal, (b) luz polarizada.

Figure 28 (a & b) – Cut paracetamol-loaded PCM mounted in epoxy resin, surface view of the sample block under incident light; (a) plain light, (b) polarized light.



(c) 50X



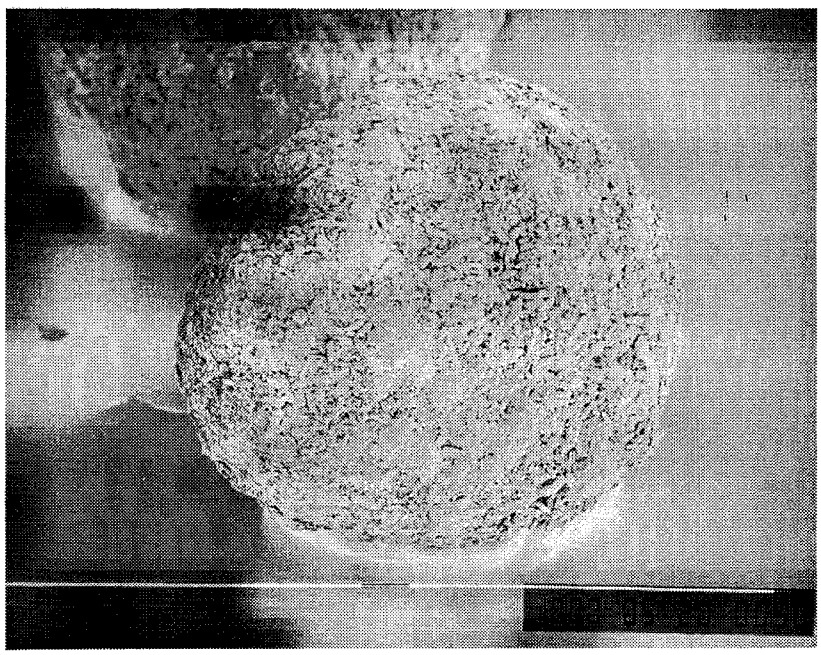
(d) 100X

Figura 28 (c & d) – PCMs carregadas com paracetamol, lote 01.

Figure 28 (c & d) – Paracetamol-loaded PCMs, batch 01.



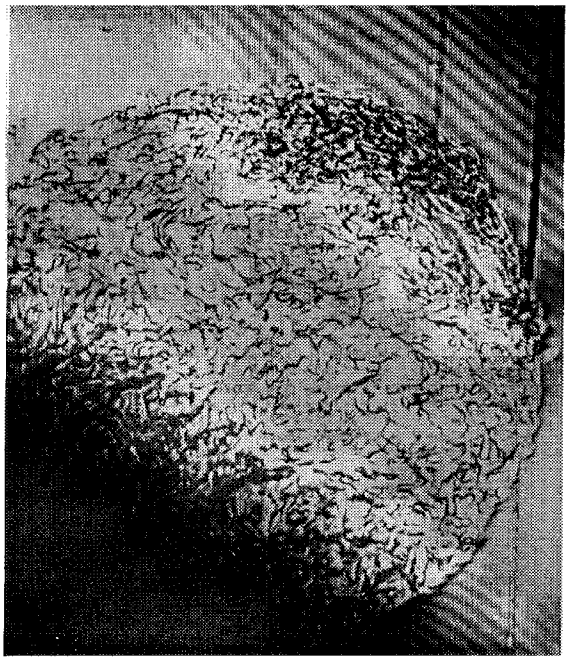
(e) 150X



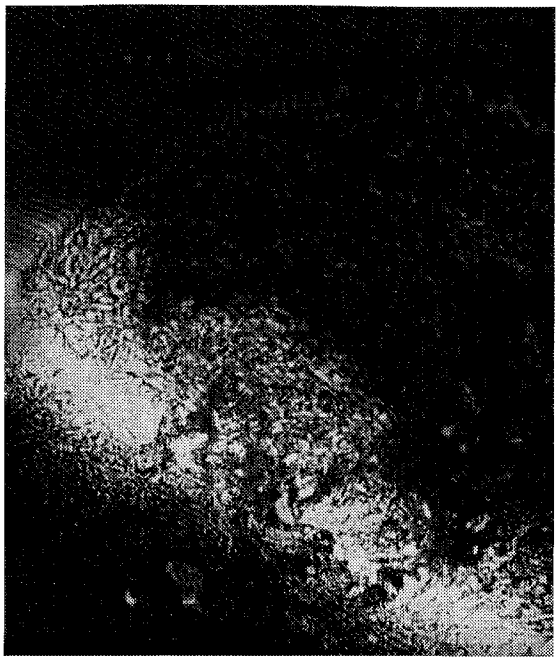
(f) 50X

Figura 28 – (e) Superfície de PCM carregada com paracetamol, lote 01. (f) PCM carregada com paracetamol e revestida com Avicel, lote 32.

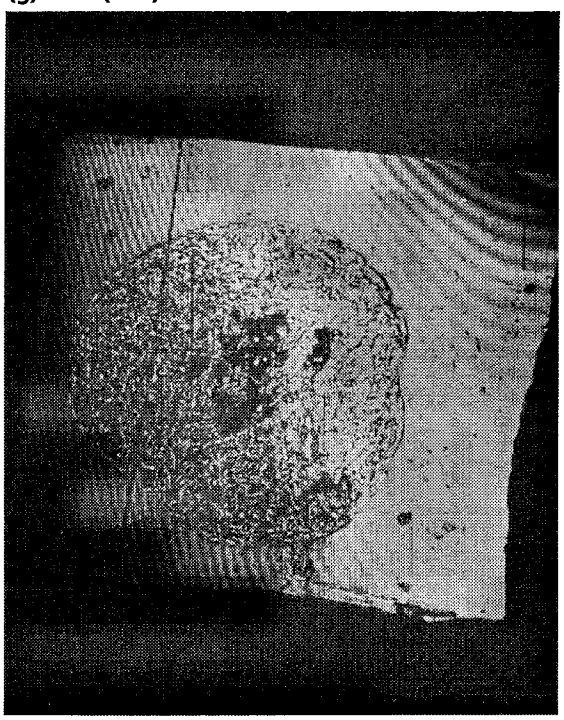
Figure 28 – (e) Surface view of a paracetamol-loaded PCM, batch 01. (f) PCM loaded with paracetamol and coated with Avicel, batch 32.



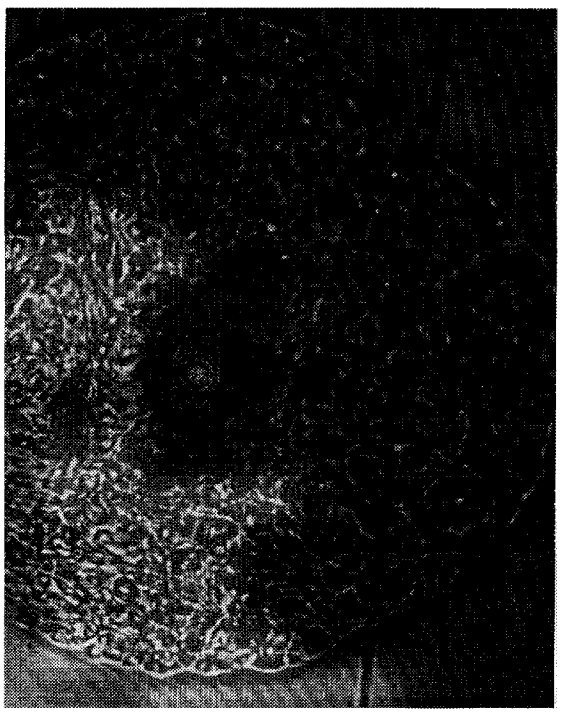
(g) =3.1 (48x)



(h) =2.2 (95x)



(i) =1.1 (48x)



(j) =1.2 (95x)

Figura 28 (g-j) –Imagens de microscopia acústica de varrimento obtidas a 400 MHz de PCMs montadas em blocos de resina epóxi e seccionadas. (g) controlo, (h), (i) e (j) PCMs carregadas com paracetamol. Cortesia da Ericsson Telecom AB.

Figure 28 (g-j) – Scanning acoustic microscopy images obtained at 400 MHz of PCMs mounted in epoxy resin blocks and sectioned. (g) is an unloaded control, (h), (i) and (j) are paracetamol-loaded PCMs. Courtesy of Ericsson Telecom AB.

Incorporação da cianocobalamina

Considerações gerais

Foi-nos cedida uma amostra de cianocobalamina *Ph. Eur.* do lote 63919-1 em uso pela fábrica Therapeutics em Årsta, sem identificação do fornecedor.
A cianocobalamina é solúvel em etanol a 95 %, 17,7 mg/ml a 0° C e 43 mg/ml a 50° C, esta solubilidade é cerca de 1/6 da solubilidade do paracetamol. O arrefecimento de 50° C a 0° C deve depositar 25,3 mg/ml de cianocobalamina.
Repetindo o raciocínio que se fez para obter uma estimativa da quantidade de paracetamol que se depositaria por precipitação simples devido ao arrefecimento da solução contida nos espaços internos das PCMs, obtemos a seguinte expressão:

$$25{,}3 \text{ mg/ml} \times 0{,}6 \times 0{,}27 \times 10^{-3} \text{ cm}^3 \approx 4{,}1 \times 10^{-3} \text{ mg}$$

O peso da PCM vazia seria de cerca de 170×10^{-3} mg, portanto a partir da solução saturada a 50°C contida numa PCM e subsequentemente arrefecida a 0°C depositar- -se-ia uma massa de cianocobalamina equivalente a 2,4 % do peso vazio da PCM, correspondendo a cerca de 2,35 % do peso final da PCM carregada.
Como pode verificar-se, os valores de teor apresentados na tabela 14 revelam na sua maioria valores semelhantes ao valor teórico, indicando que ao contrário do que se passa com o paracetamol a acumulação preferencial dentro das PCMs durante a cristalização não será tão importante.

Distribuição da cianocobalamina, abordagem visual

Como a cianocobalamina é fortemente corada e não cora a celulose, foi possível fazer uma avaliação visual da distribuição.

Para o efeito colocavam-se algumas PCMs sobre uma lâmina de microscópio junto com uma pequena quantidade de uma cera de parafina de elevado ponto de fusão (Spezialwachs 4900, pulv., Geiger & Co. Nachf. D-7100 Heilbronn, Alemanha, p.f. 100-108° C Ph. Eur. V.6.11.2). Esta era fundida com o calor de uma chama por baixo da lâmina e quando as PCMs estivessem saturadas com cera deixava-se arrefecer. As PCMs eram então cortadas com uma lâmina e observadas. Para efeitos de registo fotográfico prepararam-se uns porta-objectos cilíndricos de alumínio com uma cavidade de 2,5 a 3 mm de diâmetro por 0,5 mm de profundidade numa ponta. As PCMs eram colocadas na cavidade junto com a cera em pó e o conjunto aquecido. Após solidificar a cera, os porta-objectos foram montados no micrótomo e a cera cortada até cerca de metade do diâmetro das PCMs. Para a observação os cilindros eram inseridos numa peça de alumínio com o orifício de montagem rigorosamente perpendicular à face que assenta na platina do microscópio. Desta forma a face cortada estava perpendicular ao eixo óptico do aparelho. Assim tornou-se possível obter fotografias de qualidade aceitável sem irregularidades do plano de corte que prejudicassem a imagem. Algumas das secções primitivas são incluídas aqui por não haver outras dos lotes em questão. O sistema de iluminação era um projector de luz de dois feixes de fibras ópticas, que recebeu um filtro azul para corrigir a temperatura (cor) da luz, embora a maior parte das secções primitivas tenham sido fotografadas antes da instalação do filtro. O microscópio utilizado foi o já referido Leitz Aristomet, com objectiva Fluotar 5x, e câmara fotográfica para película Polaroid®.

As fotografias das PCMs inteiras foram obtidas por uma técnica convencional de macrofotografia (Leica M2, Visoflex I, Bellows I, objectiva Focotar f2,8 40 mm) com iluminação mista de luz natural e luz de halogénio, ou flash.

Esta aparelhagem foi também utilizada para obter as imagens das secções dos lotes 20, 23 e 27, visto que foram obtidas posteriormente.

Algumas das PCMs apresentam um aspecto mais brilhante do que outras. Isto é uma ilusão óptica, devendo-se a maior reflectividade à presença de depósitos superficiais menos densos. O lote 04 apresentava uma deposição superficial bastante espessa e uniforme e, como tal, tinha um aspecto fôsco (figura 29a), as diferenças de tonalidade devem-se a artefactos do processo de fotocópia. As condições de iluminação foram sensívelmente iguais para todos os casos.

Tentativas de condicionar a distribuição

A distribuição de cianocobalamina nas PCMs é periférica, excepto nas PCMs secas por liofilização. As várias tentativas de condicionar essa distribuição pelos métodos de carga incluiram as seguintes abordagens:

1) - Variar a temperatura de secagem (lotes 04 e 05).
2) - Variar a taxa de arrefecimento durante a precipitação (lotes 11 e 13).
3) - Extração do etanol por outro solvente (lotes 06 e 18).
4) - Repetição do ciclo de carga com secagens intermédias (lote 07).
5) - Liofilização após precipitação térmica a partir de uma solução aquosa (lote 14).
6) - Liofilização directa (lotes 15 e 16).
7) - Carga a partir duma mistura de um solvente volátil e um menos volátil (lote 23).
8) - Precipitação do soluto só por evaporação do solvente (lotes 20, 23 e 27).

Convém salientar que quando se retirava uma pequena amostra de PCMs antes da secagem e se seccionavam, todos apresentavam uma coloração interior uniforme. Esta observação permite concluir que a deposição por precipitação térmica pode ter ocorrido de uma forma homogénea, mas a cianocobalamina depositada migrava com a frente do solvente durante a evaporação. A deposição nas paredes de uma cavidade dentro de uma PCM visível na secção de PCMs do lote 12 (figura 29c) não é única. Trata-se de uma ocorrência comum sempre que se encontrem PCMs com cavidades relativamente grandes que se pressupõe comunicarem com o exterior através da falha de enrolamento.
Alguns lotes foram desengurdurados em acetona antes da incorporação de cianocobalamina. Trata-se de uma precaução que se deve à presença de vestígios de matérias éter-solúveis na matéria-prima como foi já referido na parte respectiva deste trabalho. Os resultados indicam que a possível presença destes vestígios nas PCMs acabadas não tem um efeito detectável sobre a distribuição de cianocobalamina.

Resultados e discussão

1) - Variação da temperatura de secagem

A secagem a 0° tem a vantagem de impedir a solubilização do material depositado, mas tem o inconveniente de ser muito mais longa, portanto permite que haja migrações de solução. A secagem a temperaturas mais elevadas em corrente de ar introduzida por sucção é muito mais rápida, e processa-se a uma pressão inferior à atmosférica. A quantidade de solvente é pequena portanto a combinação de temperatura, renovação da fase gasosa e pressão reduzida permitem uma secagem inicial (até as PCMs rolarem livremente) muito rápida. Caso haja água presente no sistema de solventes então a secagem será muito mais lenta.

O lote 12 foi carregado como para o lote 04, mas com o dobro do volume de solução saturada. O resultado foi a obtenção de um teor mais elevado mas sem alterações da distribuição, quando comparado com o lote 04. A deposição da cianocobalamina deu-se principalmente nas camadas superficiais das PCMs. Possívelmente a camada com a cianocobalamina é mais espessa, mas também é aceitável que tenha havido maior deposição nas falhas de enrolamento. A secção apresentada na figura 29c é de qualidade inferior às outras, mas é a única disponível.

O lote 17, carregado a partir de uma solução em etanol a 95 %, não recebeu uma secagem suficiente e no dia seguinte apresentava o aspecto visível na figura 29d, tendo-se dado assimétricamente a migração da cianocobalamina.

O critério das PCMs rolarem livremente tem uma certa importância, pois significa que não há líquido à superfície das mesmas. Na eventualidade de um aumento de temperatura dissolver uma parte do fármaco depositado nas PCMs não haverá a possibilidade deste soluto extravasar para fora das PCMs. Existe a possibilidade de haver re-dissolução com alterações da distribuição, mas o efeito será limitado, devido ao pequeno volume de solução que permanece nas PCMs a partir do momento que podem rolar livremente.

2) - Variação na taxa de arrefecimento

Em dois casos, os lotes 11 e 13, fez-se a precipitação de uma forma mais lenta, permitindo que o balão que continha as PCMs permanecesse no banho de água quente que arrefecia lentamente. O lote 11 foi carregado a partir de etanol a 95 % e o lote 13 a partir de água. O ensaio justificava-se pela possibilidade de haver diferenças na cristalização da cianocobalamina, e verificar se essas diferenças afectariam a distribuição. Os resultados para o lote 11 não foram diferentes dos resultados obtidos com os outros métodos ensaiados até aí. O teor foi baixo (3,44 %), mas atendendo à margem de temperatura mais estreita pode considerar-se satisfatório (figura 29c). Para o lote 13 o teor foi bastante mais alto (7,84 %), mas a cianocobalamina apresentava-se sob a forma de cristais grandes na superfície das PCMs como se pode observar na figura 29c. Pouco depois da preparação do lote o efeito era mais notório, mas, entretanto, perdeu-se parte do depósito superficial. A secção não revela alterações substanciais da distribuição periférica habitual. Deve ter-se em conta que a secagem de uma solução aquosa é bastante mais lenta do que uma solução etanólica, e isso pode significar outras alterações da distribuição.

A carga a partir de uma solução aquosa traz sempre um maior grau de saturação das próprias fibras de celulose do que a carga a partir de soluções etanólicas. A razão deve estar relacionada com a dilatação da celulose e o acesso ao lumen das fibras, possívelmente com sequestro da cianocobalamina na própria parede da fibra. Este efeito traz problemas na dissolução da cianocobalamina quando do doseamento da mesma, embora já foi utilizado como método de obter libertação controlada de fármacos a partir de fibras de celulose "nunca secas" impregnadas com ácido acetil-salicílico, (Allen *et al.*, 1991).
Observou-se que enquanto que a celulose carregada a partir de soluções etanólicas fica incolor após a redissolução da cianocobalamina para efeitos de doseamento, a celulose ou as PCMs carregadas a partir de uma solução aquosa nunca ficavam totalmente incolores. Por essa razão, numa série de doseamentos, empregou-se como solvente de extracção uma mistura de etanol absoluto, água e ácido clorídrico 1N (3 : 1 : 0,1).

A cianocobalamina é ligeiramente mais solúvel em soluções levemente ácidas, menos solúvel em soluções levemente alcalinas, e tem menor estabilidade em ambas. Por um lado uma solução levemente alcalina teria sido mais eficaz em dilatar a celulose mas menos eficaz em solubilizar a cianocobalamina, contudo as alterações espectrográficas previstas levaram-nos a optar pela solução levemente ácida (Florey, 1981). Os doseamentos assim efectuados são assinalados com uma estrêla (*) na tabela 14, e em todos encontraram-se ligeiras alterações espectrográficas. O passo seguinte teria sido usar uma solução aquosa a temperaturas mais elevadas, mas não chegou a ser necessário pois o problema da distribuição manteve-se sem resolução.

3) - Extração do etanol por outro solvente

A extração do etanol por outros solventes nos quais aquele álcool é solúvel, mas que tem pequeno poder de dissolução da cianocobalamina foi levada a cabo utilizando ciclohexano e clorofórmio. O mecanismo proposto baseava-se em evitar uma frente de solvente centrífuga que poderia ser responsável pelo arrastamento do material depositado. Com a extração por solventes haveria em princípio uma substituição progressiva e centrípeta do etanol pelo solvente precipitante, e quando este evaporasse talvez a cianocobalamina não migrasse. No primeiro caso, extração com ciclohexano, lote 06, o aspecto das PCMs cortadas apresenta uma distribuição periférica. No segundo caso, lote 18, a distribuição é mais favorável, pois algumas PCMs revelam uma tonalidade rósea no seu interior. Este último lote não foi doseado, e o doseamento do lote 06 revelou o teor mais baixo de todos. A cianocobalamina é práticamente insolúvel no clorofórmio e ainda menos no ciclohexano, portanto deveria ter sido este o solvente extrativo melhor. A solubilidade do etanol em ciclohexano não foi determinada, mas efectuou-se um ensaio rudimentar, partindo do volume de etanol que pressupostamente estaria dentro das PCMs e adicionaram-se alíquotas de ciclohexano até a solubilização do etanol. O volume final de ciclohexano usado foi maior do que este valor e repartido de forma a assegurar uma extração mais rápida e eficaz. Os cortes e macrofotografias das PCMs encontram-se nas figuras 29a e 29e .

4) - Repetição do ciclo de carga

Este procedimento é relativamente moroso, e como tal só foi ensaiado num lote. O método é idêntico ao aplicado nos outros lotes para a primeira carga. A segunda carga é feita a partir de uma solução etanólica em saturação evidente com presença de cianocobalamina sólida na solução e um tempo de dissolução maior que o normal antes de introduzir as PCMs. Estas precauções são importantes para evitar que possa haver re-dissolução do material já depositado nas PCMs. A precipitação processa-se por abaixamento da temperatura.

A última carga foi feita com um volume reduzido de solução saturada a 50° C, aplicado lentamente só até se obter a saturação das PCMs, seguido de evaporação do solvente. Uma pequena amostra de PCMs foi retirada após o primeiro e segundo ciclos de carga.

Os resultados são visíveis na figura 29b, e a distribuição permanece periférica, embora após a segunda e terceira carga encontra-se já uma quantidade substancial de cianocobalamina no interior das PCMs. O teor após o último ciclo é ligeiramente maior que para o lote 04 e portanto, não há aparentemente adição das cargas. Possívelmente o material que não se pode depositar à superfície, por esta se encontrar saturada, fica em suspensão no seio da solução.

A conclusão é que é possível obter-se uma distribuição mais favorável com repetição do ciclo de carga, embora permaneça sempre uma concentração elevada na periferia.

5 e 6) - Liofilização do solvente

A lofilização produz PCMs com menor concentração periférica de soluto, com um teor total de cianocobalamina relativamente baixo, e com uma tendência a depositar a cianocobalamina nas paredes do frasco.

Esta situação é compreensível se considerarmos que durante uma precipitação por queda de temperatura ou por evaporação do solvente a deposição dos cristais será, à partida, sobre a superfície das fibras de celulose porque a fase é líquida e as moléculas do soluto podem difundir livremente no seio da solução.

Na liofilização a precipitação dá-se numa fase sólida, onde não haverá difusão molecular apreciável, e a cianocobalamina será depositada à medida que o solvente se sublima. A deposição será portanto difusa, abrangendo não só os núcleos de cristalização mas qualquer espaço onde existia solução congelada.
O exame microscópico dos depósitos de cianocobalamina libertados das PCMs liofilizadas revela a presença de algumas partículas que aparentam serem cristais pequenos, junto com fibras de celulose e plaquetas de cor rosada semelhantes a fragmentos de uma película. O próprio acto de congelar e submeter as PCMs à liofilização pode contribuir para a libertação de fibras em maior grau do que para PCMs secos da forma convencional. A formação de cristais pode ter ocorrido após a liofilização com a intervenção da humidade ambiente.
A presença de depósitos de cianocobalamina é evidente na figura 29d. Note-se que é desejável que haja alguma solução intersticial para assegurar uma condutividade térmica adequada durante a lifilização.
Caso se tratasse de um fármaco com uma reduzida solubilidade em água os depósitos exteriores seriam muito menores.
A distribuição interna no lote 15 revela uma maior uniformidade que para os outros casos (figura 29d). O lote 16 apresentava um aspecto essencialmente idêntico ao lote 15. O lote 14 foi liofilizado após uma precipitação térmica e apresenta uma assimetria de distribuição ligeiramente maior que os lotes 15 e 16.

7) - Carga a partir de uma mistura de solventes

O lote 23 foi carregado a partir de uma solução em acetona e água. A presença da água foi necessária para aumentar a quantidade de cianocobalamina dissolvida, e partiu-se do princípio que a distribuição seria condicionada pela evaporação da acetona. Inicialmente os resultados foram considerados encorajadores, embora mais tarde tenha surgido uma assimetria na distribuição, devida, sem dúvida, à presença de água que não tinha evaporado totalmente. O aspecto destas PCMs pode ser apreciado na figura 29e.

8) - Precipitação por evaporação

A precipitação por evaporação sem arrefecimento prévio foi ensaiada em três lotes, 20, 23 e 27. O lote 23 já foi discutido na secção anterior, embora salientando que a carga foi efectuada a partir de uma mistura de solventes. Os lotes 20 e 27 diferem no solvente utilizado e na origem das PCMs. Os resultados indicam que a distribuição permanece periférica, embora haja alguma deposição interna em todos os casos. O lote 20 apresenta uma distribuição interna ligeiramente mais favorável (figura 29e). Não se considerou justificável apresentar uma ilustração do lote 27.

A evaporação de um solvente implica, necessáriamente, uma migração de uma frente, ao contrário da precipitação térmica que pode ocorrer sem movimento de solvente. Com estas considerações em vista seriam de esperar distribuições mais heterógenas por simples evaporação, o que não se verificou. Óbviamente que, à medida que se perde solvente, a concentração do soluto vai aumentando na solução restante, portanto haverá (teóricamente) precipitação no seio da solução e não só na frente de evaporação. Caso haja uma tendência para a solução migrar para o centro da PCM durante a evaporação, o que significa que a evaporação se daria dentro da PCM, então estariam reunidas as condições para que houvesse uma deposição substancial no interior da PCM. Se a evaporação se der à superfície da PCM, isto é se a solução tender a migrar para o exterior durante a evaporação, então deveria haver uma maior concentração periférica, pois mesmo que haja precipitação dentro da PCM era à superfície que o gradiente químico seria mais intenso.

Aplicação de modelos de distribuição

Efectuaram-se ensaios com colunas de celulose e cianocobalamina dissolvida em vários solventes, de uma forma análoga aos ensaios descritos atrás para o paracetamol. Neste caso só três segmentos foram doseados em vêz dos quatro para o paracetamol. Fez-se uma tentativa de correlacionar a distribuição em função da constante dieléctrica do solvente, estimada por cálculo aritmético

simples e não determinada com rigor. As proporções dos solventes encontram-se na tabela 15. Os resultados são apresentados na figura 27d.

Pode observar-se que a distribuição é mais uniforme a partir de solventes com constante dieléctrica alta, como a água ou o etanol a 25 %. Esta observação contraria a hipótese da distribuição ser dependente das afinidades relativas do soluto para o solvente ou a celulose.

Prepararam-se também colunas que foram liofilizadas mas que nunca chegaram a ser doseadas (colunas Nº 5 e 6, figura 29f). Na ausência de dados quantitativos resta-nos apresentar uma fotografia e fazer a respectiva apreciação. O aspecto destas colunas indica que a distribuição na coluna corresponde à distribuição nas PCMs liofilizadas, na medida em que a maior parte da cianocobalamina se encontra localizada no seio da coluna e não à sua superfície. A presença de um depósito, situado aproximadamente a dois terços da coluna, é inesperado, e pode corresponder a um artefacto gerado por diferentes taxas de evaporação.

Deve salientar-se que estas colunas permaneceram congeladas cerca de três meses antes de surgir oportunidade de as liofilizar, devido a uma avaria no liofilizador. Este era um aparelho de tabuleiros, habitualmente utilizado para liofilizar material estéril para ensaios clínicos, portanto só estava disponível para tratar material não-estéril durante as revisões e ensaios. Durante o tempo de espera por uma oportunidade de utilizar este liofilizador pode ter ocorrido uma evaporação de uma parte da água congelada, o que pode ter causado este aparente abaixamento da superfície de sublimação.

A dificuldade de contacto térmico eficaz entre as colunas e a parede interna de um vaso cilíndrico levou-nos a evitar utilizar um liofilizador de junção múltipla. Um aparelho deste tipo encontrava-se disponível para trabalhos não estéreis de desenvolvimento galénico, e foi posteriormente utilizado com sucesso para a liofilização de lotes de PCMs carregadas com fármacos (Gren *et al.*, 1994).

Em qualquer caso é evidente que há uma retenção maior de cianocobalamina pelo seio da coluna do que na situação de controlo, a coluna 7.

As outras colunas da mesma série, que também não chegaram a ser doseadas, incluíam tentativas de determinar se a tensão superficial da solução poderia ter algum efeito sobre a distribuição da cianocobalamina nas PCMs. Para este efeito

incluiu-se lauril sulfato de sódio a 0,1 % (colunas 8 e 9), e a 0,01 % (colunas 10 e 11) na solução aquosa de cianocobalamina a 25 mg/ml com a qual se saturaram as colunas. A banda de maior concentração de cianocobalamina, evidente na parte aberta da coluna, é mais estreita na presença do tensioactivo do que na coluna de controlo. As diferenças não são no entanto suficientes para daí se poderem tirar elações na ausência de dados quantitativos válidos.

A coluna 7 serve de controlo quer para as colunas liofilizadas quer para as restantes, e foi saturada com uma solução aquosa de cianocobalamina a 25 mg/ml, tal como as colunas 5 e 6.

Conclusão

A conclusão a que se pode chegar é que a distribuição de cianocobalamina é dependente das propriedades físico-químicas da cianocobalamina e não existe uma maneira simples de evitar a migração periférica.

No caso de outros fármacos que exibam o mesmo efeito, e onde as PCMs se destinam a serem revestidas, a deposição periférica pode provocar inconvenientes tais como a interacção do fármaco com o revestimento, ou uma perda de fármaco durante o revestimento. Como será abordado no capítulo seguinte, o revestimento pode provocar a trasferência de material cristalizado entre as PCMs, e lógicamente deverá provocar também a sua perda.

A liofilização provoca uma distribuição relativamente homogénea do fármaco mas à custa de uma fixação deficiente deste na celulose. Quando a quantidade de fármaco é substancial e depositada por outro processo, como por exemplo a evaporação de um volume grande de solução (Gren *et al.*, 1994), é provável que a fixação deficiente não represente um inconveniente prático, visto que afectaria só a parte superficial do depósito.

A repetição do ciclo de carga é uma alternativa que embora morosa é praticável, embora não elimine a deposição superficial. É possível obter cargas com teores relativamente elevados, por vários processos, mas sem alteração da distribuição.

Existem outras alternativas que não foram ensaiadas por razões técnicas, como por exemplo a secagem por micro-ondas, que é uma técnica que se encontra em

rápida implantação na nossa área tecnológica (Robin *et al.*, 1994). A vantagem seria que o aquecimento passaria a ser de dentro da PCM para fora e não por contacto com uma parede quente.
Igualmente não foi possível experimentar a secagem por pressão muito reduzida. A aparelhagem ao nosso dispor imediato não permitia descer abaixo de 200 mbar, o que por sí não é suficiente (típicamente utilizam-se pressões de cerca de 5 mbar).

De início tínhamos decidido não utilizar outras substâncias como condicionadoras da distribuição. Caso fosse necessário então a situação tornar-se-ia específica e fora do âmbito deste trabalho. Em qualquer caso é uma abordagem possível, utilizar a co-precipitação de uma outra substância inócua (p.ex. açúcares, acidos aminados, sais de sódio, etc.) para fixar a cianocobalamina ou outro fármaco que exiba a mesma tendência de migrar para a periferia das PCMs. Este princípio também se poderia aplicar para fixar o fármaco quando da secagem por liofilização. O excesso de substância inerte e fármaco que se depositaria no vaso de liofilização poderia ser reciclado.

Analisando a situação *a posteriori* não é difícil entender porque é que uma substância que não cora a celulose persiste em não se fixar na sua superfície.
Se existisse uma afinidade suficiente para produzir a distribuição desejada então provávelmente a celulose seria também corada.

Incorporação da teofilina

A teofilina não é um fármaco muito solúvel, e como tal a sua introdução nas PCMs, pelos métodos relativamente simples já expostos, resultaria inevitávelmente em teores muito baixos. A solubilidade em tampão fosfato a 37° C foi determinada em 9,0 mg/ml (Gren, 1994), e este dado foi tomado como ponto de partida para a preparação das soluções.

A teofilina tende a cristalizar sob a forma de cristais aciculares, portanto com uma morfologia bem definida que poderia facilitar a sua localização no interior de PCMs.

Dois lotes foram submetidos à incorporação de teofilina, o lote 21 e o lote 22, ambos partindo de PCMs coradas. Na figura 29f encontra-se uma macrofotografia de uma PCM do lote 21, aberta.

Os resultados em termos de localização dos depósitos de fármaco não foram encorajadores. Como havia uma certa urgência em partir para lotes carregados com fármaco para revestimento abandonou-se o estudo da carga com teofilina.

Lotes finais com paracetamol

Lotes de PCMs coradas

Os lotes 19, 24 e 26 foram carregados partindo de PCMs coradas como foi descrito acima (*PCMs coradas e modelos de distribuição de paracetamol*). Os solventes empregues foram o etanol a 95 %, o etanol absoluto e a água. O lote 19 foi preparado a partir de uma amostra de PCMs coradas mais intensamente, o que torna o depósito de paracetamol mais visível. O aspecto macroscópico deste lote revela cristais relativamente grandes à superfície das PCMs, com alguma formação de crostas contínuas (figura 29f, as 3 PCMs à esquerda são controlos sem paracetamol).

Os outros lotes não apresentam uma distinção tão clara dos depósitos de paracetamol, e como tal não são incluídas aqui fotografias dos mesmos.

Lotes de PCMs para revestimento

Alguns dos lotes acima referidos, nomeadamente o lote 26, e o lote 27 carregado com cianocobalamina, foram empregues nos ensaios preliminares de revestimento.

Submeteu-se um lote relativamente grande de PCMs iguais às dos ensaios preliminares (lote 00) a carga com paracetamol, produzindo-se o lote 25. Estas PCMs revelaram-se bastante frágeis, o que era previsível como já foi justificado em capítulos anteriores, mas foram úteis nos ensaios de revestimento (lote B).

O lote 28 foi carregado com paracetamol em solução etanólica com a adição de 0,75 % de hidroxipropilmetilcelulose (HPMC). O objectivo era tentar melhorar as características mecânicas das PCMs, que, em ensaios preliminares de revestimento tinham sofrido um número apreciável de rupturas e, perda do fármaco incorporado.

A resistência ao esmagamento foi determinada conforme descrito no capítulo Caracterização do Produto sobre uma PCM deste lote e uma do lote 01 para fins de comparação. O aumento de resistência ao esmagamento não foi significativo como se pode observar na figura 27f. A resistência máxima (cerca de 45 N) desenvolveu-se a cerca de 71,4 % do diâmetro da PCM, enquanto que para o lote 01, a resistência máxima desenvolveu-se a cerca de 75,9 % do diâmetro da PCM. Em ambos os casos a cedência da aparelhagem (cerca de 0,3 mm a 50 N) foi subtraída ao deslocamento.

Em vista dos resultados pouco significativos não se procedeu a ensaios com outros polímeros, embora essa possa vir a ser uma forma de melhorar a resiliência das PCMs. A presença de um polímero hidratável poderia agravar a dilatação das PCMs durante a libertação, o que é um factor a levar em conta.

As compressões destes dois exemplos podem ser comparadas com as compressões de lotes semelhantes de PCMs sem fármaco, onde a resistência máxima é desenvolvida a cerca de 70,4 % do diâmetro da PCM. A semelhança dos

valores indica que a resistência à compressão prolongada não é aumentada pela presença de fármaco em quantidades apreciáveis (cerca de 30 % m/m).
É possível que a resiliência das PCMs, ou seja a sua capacidade de resistir ao choque, tenha sido aumentada pela presença de um teor apreciável de um sólido indeformável no seu interior, com ou sem um polímero adicional, mas não se desenvolveu um ensaio no sentido de demonstrar esse efeito.

Os restantes lotes destinados de início para revestimento foram preparados a partir de PCMs de Sanacel 90 preparadas por "pell-mix", que nos foram generosamente cedidas pelo laboratório em Uppsala. Estas PCMs são mais densas do que as com tínhamos trabalhado e como tal apresentavam maiores garantias de sucesso em termos de robustez mecânica.

Os pormenores do método encontram-se na tabela 14, e dado o tamanho considerável destes lotes foram todos carregados no evaporador rotativo munido com um balão piriforme de 500 ml.

O processo escolhido foi o da precipitação térmica, pois parecia-nos ser o mais expedito e fiável para tentar carregar uma quantidade apreciável de PCMs.
Não se efectuaram determinações da taxa de arrefecimento o que poderia ter tido algum interesse, pelo facto de não haver muito que se pudesse fazer para alterá-la. Em qualquer caso não nos pareceu tão crítica como outros aspectos decorrentes do aumento da quantidade de material sob ensaio.
A rotação do balão foi mantida relativamente lenta para evitar atrito em excesso entre as PCMs.

Um problema que surgiu logo com o primeiro lote de 30 g (lote 29) foi o da remoção do excesso de solução. A aspiração através de uma pipeta de plástico com o bico achatado que tinha sido suficiente com os lotes mais pequenos aqui tornou-se ineficaz. Optou-se por virar o balão ao contrário deixando escorrer a solução com precipitado através da folga, cuidadosamente controlada, entre um bujão de polietileno e a boca do balão; para todos os efeitos práticos cria-se um filtro de prego de grande dimensão. O balão deve ser devolvido ao banho de gelo

com certa frequência para evitar uma subida significativa da temperatura. Note-se que qualquer processo de filtração convencional traria problemas associados à necessidade de transferir o conteúdo do balão para o filtro, e à necessidade de manter a temperatura próxima dos 0° C.

Para assegurar a remoção da maior parte do soluto precipitado no seio da solução, as PCMs devem ser lavadas pelo menos duas vezes com solução saturada de paracetamol a 0° C. Considerando que estas PCMs se destinam a serem revestidas é mais importante que não haja uma tendência grande de aglomeração das PCMs durante a secagem do que se obtenha um teor de paracetamol muito alto, portanto deve proceder-se a uma lavagem mais eficaz do que nos lotes pequenos. Introduz-se no balão cerca de 20 ml de solução saturada a 0° C, agita-se durante alguns segundos por basculação no banho de gelo, e repete-se a drenagem da solução. Convém que a agitação não seja demasiado enérgica para evitar uma possível perda de material precipitado no interior das PCMs.

A secagem processa-se sob pressão reduzida, com admissão de ar por uma sonda cuja extremidade está colocada dentro da massa de PCMs, e sempre que necessário retira-se o balão do evaporador e juntam-se as PCMs sacudindo-o. A secagem final foi feita numa estufa a 50° C.

O lote 31 foi carregado utilizando metade do volume de solução que tinha sido utilizado para o lote 30 visto que as PCMs obtidas pelo processo "pell-mix" têm uma capacidade inferior de absorpção de líquidos. O excesso de solução presente durante a carga do lote 30 foi desnecessário e incómodo. No caso do lote 31 os 200 ml de solução eram suficientes para saturar as PCMs e encher os espaços interparticulares. O lote 32 foi carregado da mesma forma que o lote 31.

TABELA 14 - Lotes de PCMs carregadas e resumo dos processos empregues.

Lote:	Soluto (g)	Solvente (ml)	PCMs (g)	Fracção Ø (mm apx°)	Rotação cg. (rpm)
01	Paracetamol (2,5)	EtOH.95 (10)	2	1,0-1,12	15
02	Paracetamol (2,5)	EtOH.95 (10)	2	1,0-1,12	15
03	Paracetamol (0,872)	EtOH.95 (5)	2	1,0-1,12	15
04	Cianocobalamina (0,35)	EtOH.95 (8)	2	1,0-1,12	100
05	Cianocobalamina (0,35)	EtOH.95 (8)	2,1	1,0-1,12	50
06	Cianocobalamina (0,35)	EtOH.95 (8)	2	1,0-1,12	50
07	Cianocobalamina (0,35)	EtOH.95 (8)	2	1,0-1,12	50
08	Paracetamol (3,75)	EtOH.95 (15)	2	1,0-1,12	40
09	Paracetamol (3,75)	EtOH.95 (15)	2	1,0-1,12	40
10	Cianocobalamina (0,7)	EtOH.95 (16)	2	1,0-1,12	75
11	Cianocobalamina (0,7)	EtOH.95 (16)	2	1,0-1,12	40
12	Cianocobalamina (0,7)	EtOH.95 (16)	2	1,0-1,12	100
13	Cianocobalamina (0,5)	Água	2	1,0-1,12	50
14	Cianocobalamina (0,5)	Água	2	1,0-1,12	40
15	Cianocobalamina (0,5)	Água	0,5	1,0-1,12	0
16	Cianocobalamina (0,5)	Água	0,5	1,0-1,12	0
17	Cianocobalamina (0,35)	EtOH.95 (8)	2	1,0-1,12	65
18	Cianocobalamina (0,35)	EtOH.95 (8)	2	1,0-1,12	50
19	Paracetamol (2)	EtOH.95 (8)	2(az)	1,0-1,12	15
20	Cianocobalamina (0,2)	EtOH.95 (8)	2	1,0-1,12	10-25
21	Teofilina (0,16)	EtOH.85 (8)	2(az)	1,0-1,12	15
22	Teofilina (0,25)	Água (10)	2(az)	0,9-1,0	15
23	Cianocobalamina (0,1)	Acetona(9)+água(3)	2	0,9-1,0	15
24	Paracetamol (0,16)	Água (8)	2(az)	0,9-1,0	15
25	Paracetamol (50)	EtOH abs. (200)	50	0,9-1,0	10
26	Paracetamol (7)	EtOH abs. (42)	6,7 (az)	1,0-1,12	15
27	Cianocobalamina (1)	EtOH abs. (25)	5,6(043)	1,0-1,12	15
28	Paracetamol (3,5)	EtOH.95 (20)	3,23(044)	1,12-1,5	15
29	Paracetamol (20)	EtOH abs. (80)	30 (PMx)	1,12-1,25	15
30	Paracetamol (100)	EtOH abs. (400)	100 (PMx)	1,0-1,12	10
31	Paracetamol (50)	EtOH abs. (200)	100 (PMx)	1,12-1,25	10
32	Paracetamol (20)	EtOH abs. (80)	40 (PMx)	1,12-1,25	10

Notas: - (az) = PCMs coradas de azul

TABELA 14 - Lotes de PCMs carregadas e resumo dos processos empregues.

Lote:	Tempo cg. (min)	Rotação sec. (rpm)	Tempª sec. (°C)	Método	Vácuo	Doseamento (% peso seco)
01	10	40	0°-50°	ppt. térmica 40°-0°	não	34,4
02	10	40	0°-50°	ppt. térmica 40°-0°	não	27,7
03	≈40	40	50°	evaporação 50° C	sim	30,9
04	5	60+100	0°-50°	ppt. térmica 50°-0°	não	6,17
05	10	50	68°	ppt. térmica 50°-0°	não	2,88
06	5	50	50°-20°	ppt. térmica 50°-0°	não	2,25
07	10	50	65°	ppt. térmica 50°-0°	não	7,22
08	20	40	65°	ppt. térmica 55°-0°	não	35,1
09	20	40	0°-65°	ppt. térmica 55°-0°	não	30,5
10	10	50	65°	ppt. térmica 50°-0°	não	3,05
11	10	50	65°	ppt. térmica lenta 56°-22°	não	3,44*
12	15	60+100	0°-50°	ppt. térmica 55°-0°	não	10,71*
13	5	50	70°	ppt. térmica lenta 55°-22°	não	7,84*
14	10	-	Liofilizado	ppt. térmica 50°-0°	não	3,71*
15	-	-	Liofilizado	liofilizado	sim	2,48*
16	-	-	Liofilizado	liofilizado	sim	2,39*
17	int.12	40	0°-25°	ppt. térmica 50°-0°	sim	7,39*
18	15	40	0°-50°	ppt. térmica 50°-0°	sim	n.d.
19	≈30	15	55°	evaporação	sim	n.d.
20	40	15	50°	evaporação	sim	n.d.
21	15	15	0°-40°	ppt. térmica 60°-0°	sim	n.d.
22	10	15	85°	evaporação	sim	n.d.
23	5	15	50°	evaporação	sim	n.d.
24	15	-	Liofilização	ppt. térmica 50°-0° + liof.	sim	n.d.
25	15	10	50°	ppt. térmica 50°-0°	sim	28,62R
26	≈30	15	55°	evaporação	sim	n.d.
27	20	15	50°	evaporação	sim	n.d.
28	15	15	60°	ppt. térmica c/ HPMC	sim	n.d.
29	20	15	65°	ppt. térmica 55°-0°	sim	n.d.
30	20	15	65°	ppt. térmica 55°-0°	sim	18,76R
31	20	15	45°-80°	ppt. térmica 55°-0°	sim	19,92R
32	20	15	45°-80°	ppt. térmica 55°-0°	sim	n.d.

Notas: - R = Teor calculado a partir dos ensaios de dissolução
* = Doseamento após eluição com solução ácida

TABELA 14 - Lotes de PCMs carregadas e resumo dos processos empregues.

Lote:	Notas
01	Aspiração do líquido em excesso antes da secagem.
02	Como 01 + lavagem das PCMs com sol. satª a 0°.
03	Saturação e evaporação sem arrefecimento.
04	Peqº excesso de solução, secagem a frio+quente.
05	Secagem só a quente, resto como 04.
06	Extração c/ ciclohexano, 2x 8 ml, 1x 5 ml.
07	3 ciclos de carga, último c/ só suficiente solução p/ saturar PCMs.
08	Monit. tempª, secagem a quente c/ 8 esferas 3 mm Teflon p/ < agregação.
09	Como 08 s/ monit. tempª. Sol. aspirada 2-8', secagem a 0° depois quente.
10	Dobro do volume normal de solução, excesso aspirado após 15' a 0°.
11	Rotação reduzida a 10 rpm e banho desligº 0-3 h.; rot. desligª 3-20 h.
12	Como 04 mas fase fria levada a 15' e PCMs pré lavados em acetona.
13	Como 12 mas de sol. aquosa, saturação por observação, arrefecº ao ar.
14	Carga por arrefecimento de sol. aquosa, secagem por liofilização.
15	PCMs saturadas com sol. satª. à tempª ambiente, excesso aspirado e liofilizadas.
16	Como 15 mas PCMs pré-lavadas em acetona.
17	Saturação das PCMs sob vácuo a 0° C, dissolução 45' a 50° e precipitação a 0°.
18	Extração do EtOH com 2x4ml e 2x2 ml de clorofórmio a 0°.
19	Carga c/ paracetamol em PCMs coradas c/ 1% P-B; carga em simultâneo c/ 26.
20	Evaporação a quente e press. reduzida c/ 4 esferas de teflon.
21	Carga com teofilina em PCMs corados c/0,01% Pergassol-Blue.
22	Carga c/teofilina por evaporação após aspiração do excesso.
23	Carga por saturação, asp. excesso, secar e re-saturação. Dissolução < 100%.
24	Carga de PCMs coradas, saturação a 50° c/sol. satª., aspiração e congelamento.
25	Lote p/revestimento, lavagem c/ várias aliquotas sol. satª. 0°.
26	Carga de PCMs azuis por evaporação sob corrente de ar a pressão reduzida.
27	Carga de ciano. por evaporação sob corrente de ar a pressão reduzida.
28	Carga c/ HPMC para tentar dar maior resistência mecª no revestimento.
29	Carga de PCMs "pell-mix" para revestimento.
30	Como lote 29, volume excessivo de solução.
31	Como lote 29, lavagem c/ sol. satª A 0°, secagem a 45° depois 80°.
32	Como lote 31.

Conclusões

A incorporação de fármacos em PCMs é possível, e podem obter-se teores bastante elevados de fármacos relativamente solúveis. Vários processos podem ser aplicados, desde a evaporação simples da solução absorvida pelas PCMs até à liofilização. Fármacos pouco solúveis em água podem ser incorporados em quantidades apreciáveis por evaporação contínua de um volume considerável de uma solução saturada na presença de PCMs (Gren *et al.*, 1994 *et seq.*). Estes autores obtiveram teores de 4,9 % com indometacina, e 4,2 % com oxazepam.

O que aparenta ser mais difícil é controlar a distribuição dos fármacos particularmente para teores mais baixos. Para teores mais elevados, a distribuição tenderia a uniformizar com o aumento de substância incorporada, tendência que se pode observar no lote 12.

Em parte pelas dificuldades encontradas com a determinação da distribuição não se investigou a distribuição de diferentes sais do mesmo fármaco, nem a possibilidade de condicionar a distribuição pela deposição prévia ou co-precipitação de outras substâncias como adjuvantes de distribuição.

A influência da distribuição na dissolução do fármaco não foi investigada mas considera-se que seria de menor importância. No entanto, a facilidade com a qual os PCMs libertam o fármaco por atrito ou vibração durante o transporte (ou revestimento) pode bem estar dependente da distribuição do mesmo, e isso afectaria uma das propriedades atribuídas ao sistema, a sua capacidade de permitir manipular fármacos relativamente tóxicos em maior segurança.

Demonstrou-se neste capítulo que a microscopia acústica de varrimento tem a capacidade de detectar um depósito de um fármaco numa PCM, embora em condições que por sí colocam inconvenientes. A necessidade de montar a amostra em resina epoxídica, de obter uma superfície cortada (idealmente seria polida) e, a resolução relativamente baixa dos resultados tornou esta tentativa num caso menos feliz. As primeiras tentativas frequentemente são assim.

Figura 29 - Legenda

As figuras 29a, 29b, 29c, 29d e 29e são de PCMs contendo cianocobalamina.

As macrofotografias (13,6x) ilustrativas do aspecto exterior encontram-se à esquerda, e as micrografias (31,25x) das secções em cera à direita (excepto figura 29b). As secções de PCMs dos lotes 20, 23 e 27 foram fotografadas utilizando a mesma aparelhagem que as macrofotografias, a ampliação final nestes casos é de 27x. Os pormenores dos lotes encontram-se na tabela 14.

29a - De cima para baixo, lotes 04, 05 e 06.

29b - Da esquerda para a direita e de cima para baixo temos:
-Aspecto macroscópico de PCMs do lote 07 após três ciclos de carga.
-Secção de PCMs do lote 07 após três ciclos de carga.
-Secção de PCMs do lote 07 após um ciclo de carga.
-Secção de PCMs do lote 07 após dois ciclos de carga.
-Aspecto macroscópico de PCMs do lote 10.
-Secção de PCMs do lote 10.

29c - De cima para baixo, lotes 11, 12 e 13.
A secção do lote 12 é apresentada na sua quase totalidade porque ilustra deposição de cianocobalamina numa cavidade na PCM (em cima à esquerda da fotografia) e no interior da falha de enrolamento (em baixo à direita da fotografia). Na macrofotografia de PCMs do lote 12 há uma PCM rasgada.

29d - De cima para baixo, lotes 14, 15 e 17. Os lotes 14 e 15 foram liofilizados.

29e - De cima para baixo, lotes 18, 20 e 23.

A figura 29f representa outras situações, da esquerda para a direita e de cima para baixo temos:
-PCMs do lote 19 carregadas com paracetamol por evaporação, as 3 PCMs mais escuras à esquerda são PCMs de controlo, (13,6x).
-Uma PCM do lote 21 carregada com teofilina e aberta (21,3x).
-Colunas de vidro com celulose e 7,5 mg, cianocobalamina (≈0,85x); Nº 5 e 6 liofilizadas, Nº 7 controlo. Com lauril sulfato de Na: 0,1% Nº 8 e 9; 0,01 % Nº 10 e 11.
-PCMs com paracetamol (azuis) e cianocobalamina, após revestimento (27x).

Figura 29, dados técnicos.

As macrofotografias foram obtidas em película de 35 mm com a seguinte aparelhagem:

Leica M2, Visoflex-1, Bellows-1, e objectiva Focotar 40 mm 1:2,8, (Leica GmbH, Alemanha). Iluminação mista luz natural e luz de halogénio, ou flash.

As secções foram obtidas num micrótomo Jung Histocut após montagem em parafina Spezialwachs 4900, (Geiger & Co. Alemanha) e fotografadas em película Polaroid® num microscópio Leitz Aristomet com objectiva Fluotar 5x.

Algumas secções foram cortadas manualmente com as PCMs montadas em cera sobre uma lâmina de microscópio (lotes 10, 11, 12, 18, 20, 23, e 27).

A iluminação nestes casos foi obtida a partir de uma unidade com dois feixes de fibras ópticas e luz de halogénio, aplicou-se um filtro azul (80B) na fonte luminosa para corrigir a temperatura da luz, embora algumas secções tenham sido fotografadas antes da instalação do filtro (lotes 10 e 11).

A fotografia na figura 29f duma PCM do lote 21 aberta, foi obtida por Estúdios Alvide, Cascais, cuja colaboração agradecemos.

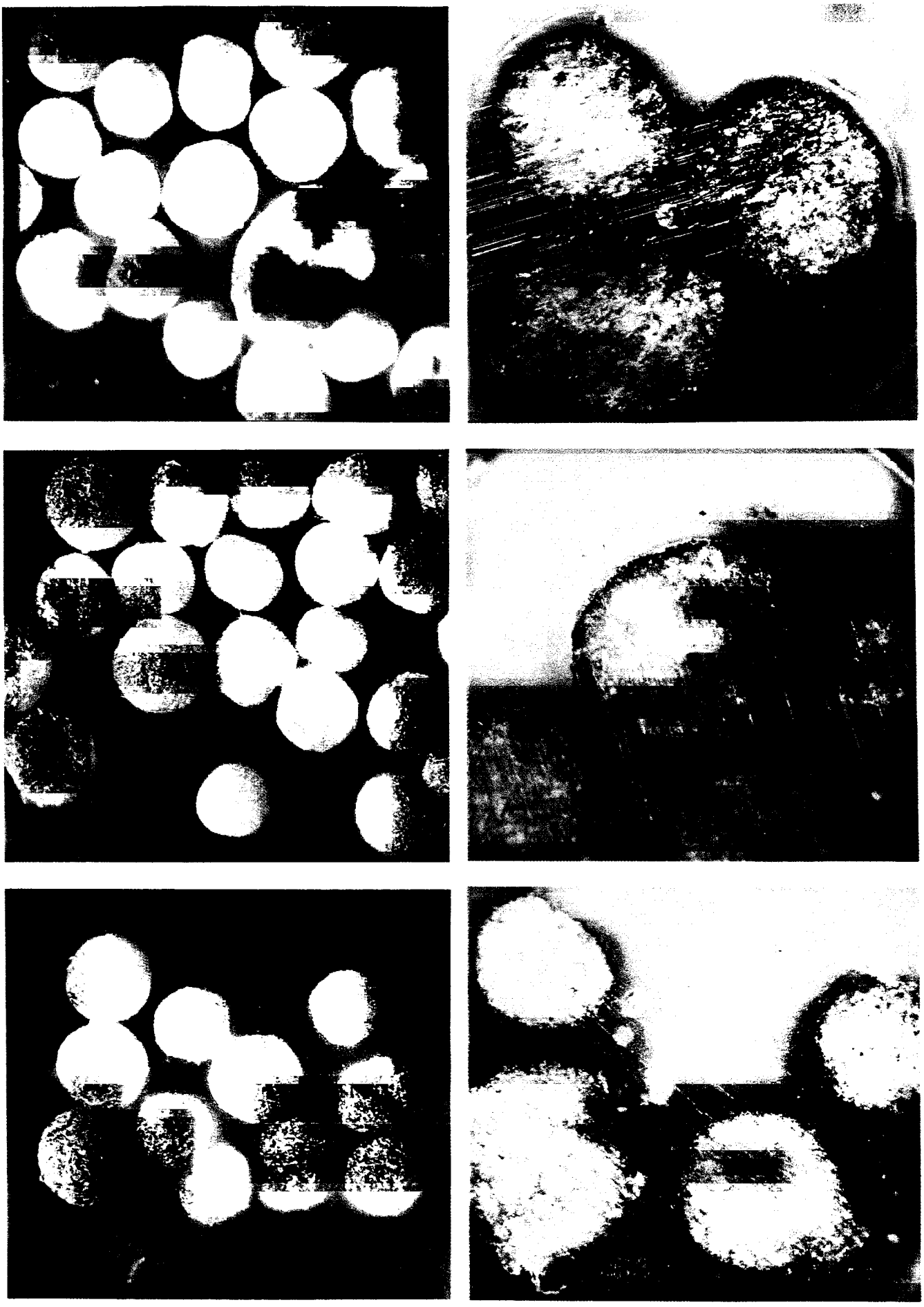


Figura 29a - Lotes 04, 05 e 06.

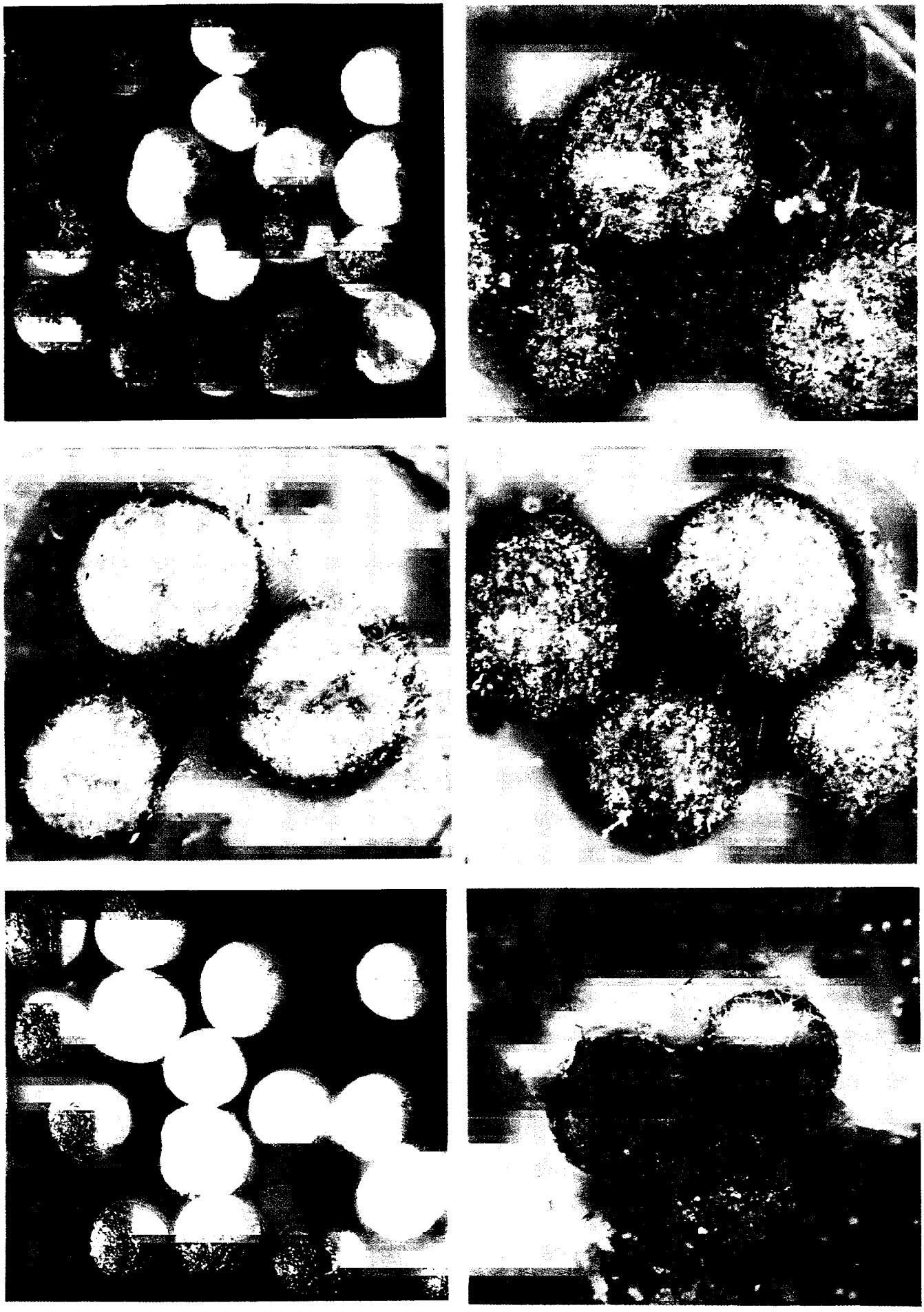


Figura 29b - Lotes 07 e 10.

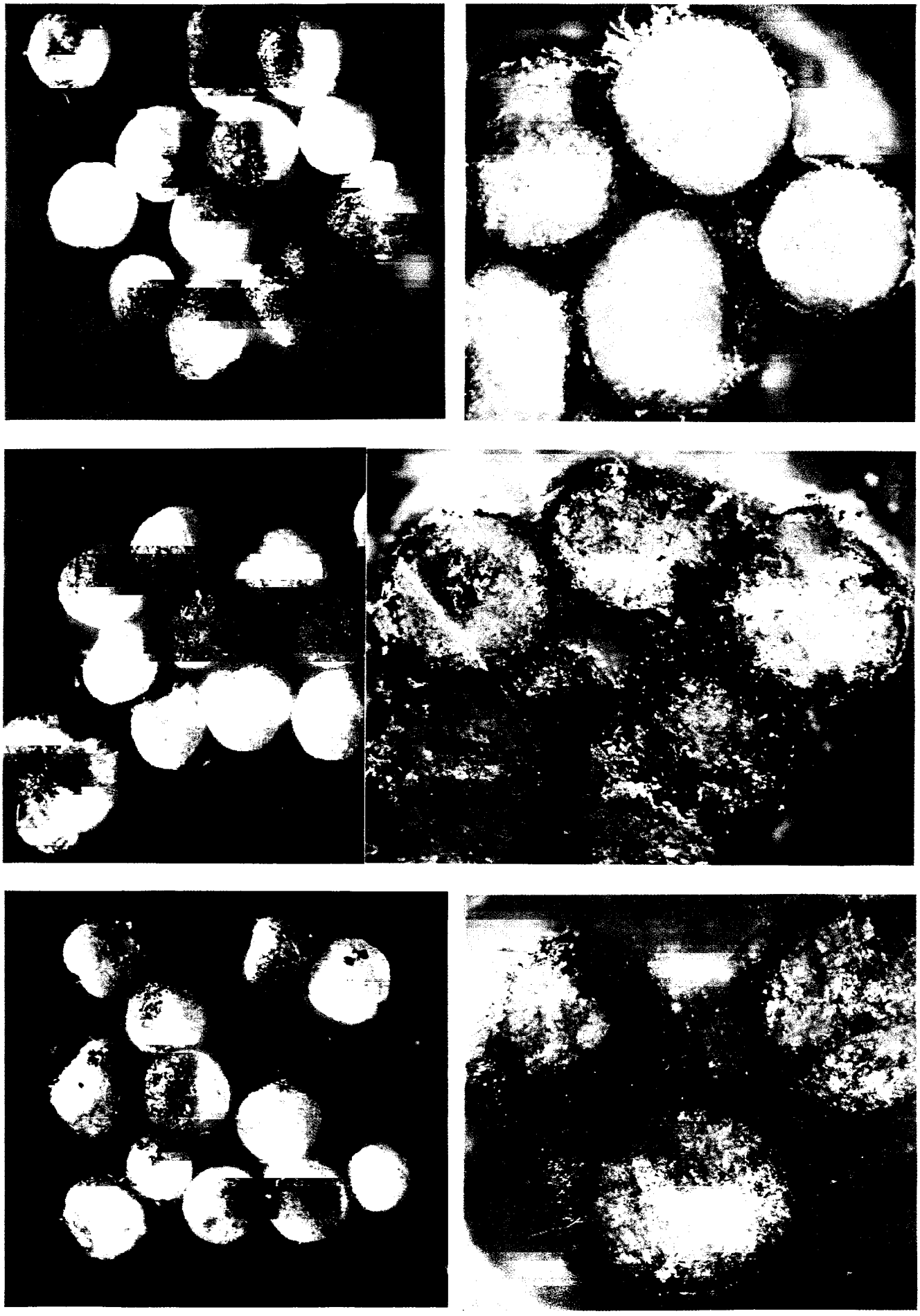


Figura 29c - Lotes 11, 12 e 13.

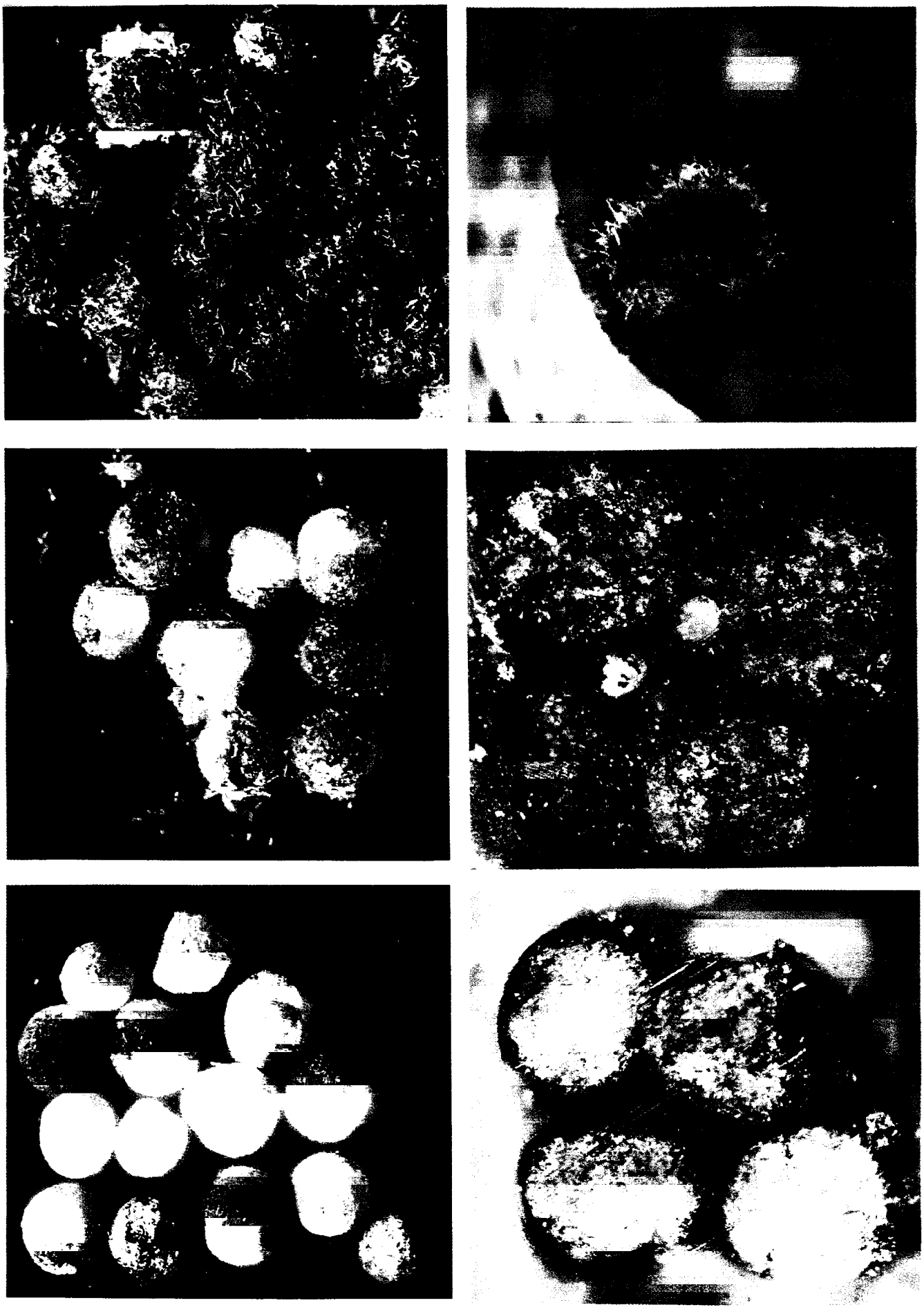


Figura 29d - Lotes 14, 15 e 17.

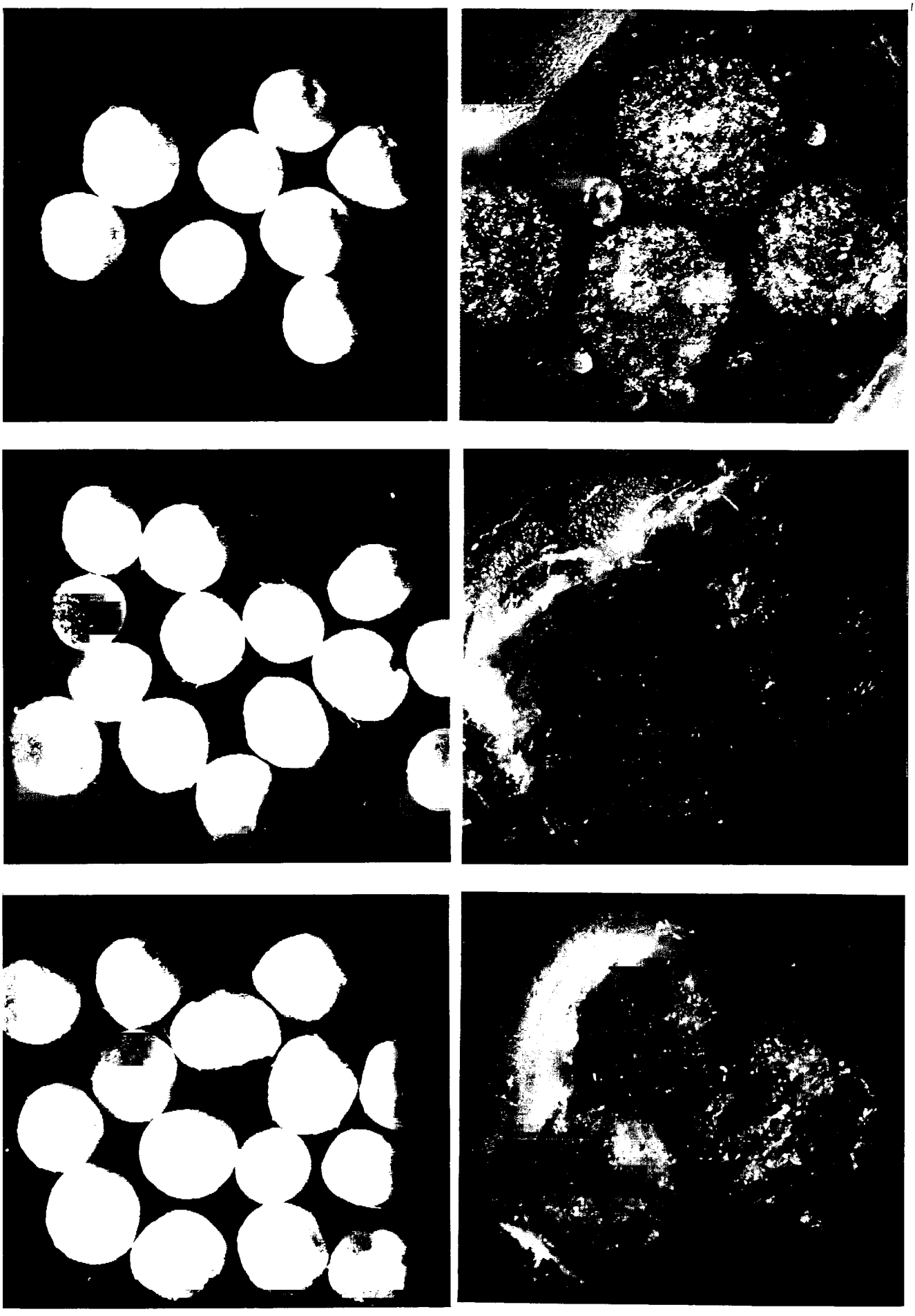
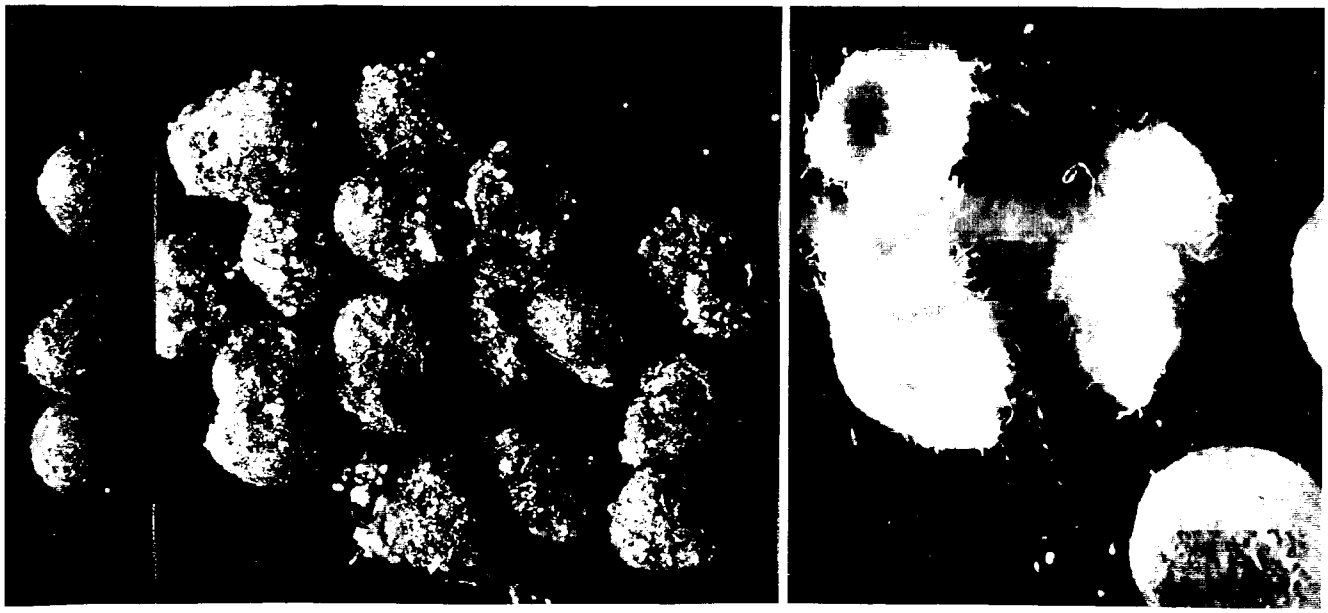


Figura 29e - Lotes 18, 20 e 23.



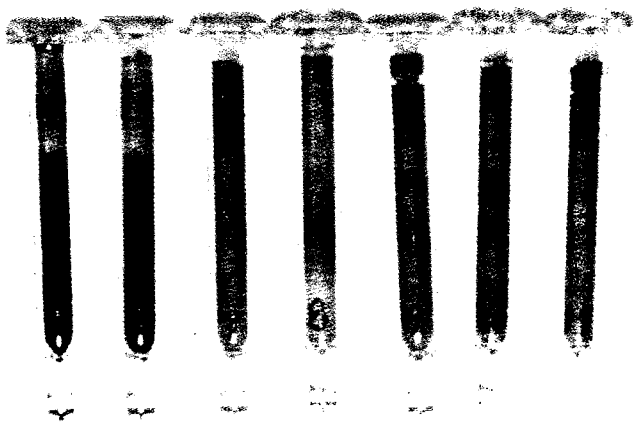


Figura 29f -

-PCMs + paracetamol, (19).
-PCMs + teofilina, (21).
-Colunas de celulose
+ cianocobalamina.
-PCMs revestidas.



Capítulo VII

REVESTIMENTO

Introdução

A discussão das vantagens inerentes à aplicação de tecnologias de libertação controlada foi já desenvolvida no capítulo "Introdução", e como tal não será abordada aqui.

Entre os vários métodos de obter uma libertação controlada de um fármaco, dois salientam-se pela sua popularidade:

1) A limitação da difusão do fármaco através de uma matriz hidrófila (ou hidrófoba), geralmente de dimensões substanciais, na qual o fármaco está inserido é um destes métodos. Este aspecto relacionado com as PCMs foi já alvo de um estudo, (Gren *et al.*, 1994), tendo os autores concluído que a limitação da taxa de dissolução de um fármaco, a partir de uma PCM, pela estrutura da PCM só poderá ter importância prática em casos de teores muito altos. Fármacos muito pouco solúveis seriam limitados principalmente pela sua solubilidade. Atendendo à estrutura relativamente aberta das PCMs e à sua pequena dimensão estes resultados são os esperados. Na eventualidade de se considerar o fabrico de PCMs grandes, da ordem dos 5 a 8 mm, aí o efeito retardador da matriz celulósica pode vir a ser importante mesmo para fármacos mais solúveis.

2) O revestimento da forma farmacêutica ou das suas partes que contêem o princípio activo por uma película cuja permeabilidade vai limitar a taxa de difusão do fármaco. Este é o processo que aplicaremos às PCMs.

O revestimento de formas farmacêuticas com a função de condicionar a libertação dos fármacos é um método já bastante antigo que hoje se encontra largamente difundido. A primeira referência a um método de revestimento com o intuito de condicionar a libertação, neste caso conferindo um grau de gastro-resistência às pílulas, de que temos conhecimento é de 1884, de Unna (Prista *et al.*,1981).

Métodos

Existem vários métodos de aplicar um revestimento limitante a uma forma farmacêutica e seria moroso estar a enumerá-los aqui. As dimensões das PCMs por sí já impõem certas limitações na escolha do método de revestimento. Esta acaba por ser entre a atomização do revestimento sobre um leito de PCMs no interior de um tambor, ou a atomização do revestimento sobre as PCMs em suspensão numa coluna de ar. O revestimento em tambor é contra-indicado para partículas pequenas e pouco densas devido a dificuldades em assegurar um movimento adequado do leito.

A técnica de revestimento em leito fluido era a mais usada no laboratório onde este trabalho foi realizado, e como tal foi a escolhida, permitindo assim fazer uso da considerável experiência colectiva aí existente.

O aparelho empregue para os primeiros ensaios foi um revestidor em leito fluido (Nica FB-Coater, Nica AB, Suécia) de 20 cm de diâmetro e capacidade mínima de cerca de 500 g de um granulado convencional, utilizando-se a atomização superior sobre um leito projectado.
Uma representação esquemática do aparelho encontra-se na figura 30a.
Como as PCMs eram bastante menos densas do que um granulado convencional o peso final da carga foi menor que os 500 g.

Para o revestimento de lotes definitivos empregamos um Kugelcoater HKC1 de 1 litro de capacidade, com sistema "QUATTRO" de quatro cabeças de atomização (Herbert Hüttlin, D-7853, Alemanha). Um esquema deste aparelho copiado da brochura do fabricante encontra-se na figura 30b.

Uma discussão mais pormenorizada de vários aspectos dos processos de revestimento em leito fluido encontra-se no apêndice 7.

Um dos critérios importantes para a obtenção de um revestimento uniforme é a distribuição de tamanhos das partículas a serem revestidas, devendo estas ser o

mais uniformes possível (Ragnarsson *et al.*, 1988; Wesdyk *et al.*, 1990 e Husson *et al.*, 1992). No nosso caso sobrepõe-se um outro problema, a quantidade disponível de material a revestir contendo o fármaco-modelo. Esta era sempre reduzida e insuficiente para atingir o volume mínimo essencial para um revestimento eficaz.

A solução nestes casos é de completar o volume do material experimental com outras partículas que posteriormente possam ser fácilmente retiradas. Esta separação pode ser por tamisação, escolhendo-se portanto material inerte com uma distribuição de tamanho de partícula estreita e distinta da distribuição do material experimental.

O revestimento cessa de ser uniforme entre os diferentes tamanhos, e em termos de eficiência de processo esta solução deixa muito a desejar. Aqui o que se pretende é que a porção da carga que corresponde ao material experimental tenha um revestimento adequado, a partir daí os desperdícios e outras insuficiências são irrelevantes. O sistema de atomização superior é, no entanto, menos sensível a variações do tamanho de partícula do que o sistema de atomização inferior (Wesdyk *et al.*, 1993).

Um tipo de esferóides muito utilizados para servirem de lastro são os *non-pareils* , pequenas esferas de açúcar inicialmente concebidas para aplicação na indústria de confeitaria. Trata-se de um produto que satisfaz as prescrições necessárias para uma aplicação farmacêutica e encontram-se frequentemente como núcleos de deposição de fármacos por atomização.

A sua porosidade superficial é baixa, o grau de esfericidade é elevado, e podem ser separados em fracções de tamanho mais ou menos estreitas conforme a aplicação a que se destinam. A sua densidade real é no entanto bastante elevada, próxima de 1,5 $g.cm^{-3}$.

Posteriormente passamos a empregar PCMs de "pell-mix" como lastro por razões que abordaremos mais tarde.

Escolha dos fluidos de revestimento e a sua aplicação

A primeira tentativa de revestimento foi efectuada utilizando uma solução formulada a partir de componentes de aplicação comum no laboratório, onde regra geral as soluções de revestimento eram preferidas às emulsões (do tipo pseudo-látex entre outros). A vantagem num ensaio inicial era permitir utilizar os ajustes do aparelho de revestimento optimizados para soluções com cerca de 3,25 % de sólidos sem a necessidade de efectuar nova optimização. A solução em questão foi formulada com um teor de hidroxipropilmetilcelulose indicado para revestimentos de "pellets" contendo fármacos com solubilidades em água da ordem de 1 para 10.

A composição da solução foi a seguinte:-

Etilcelulose (10 cps)	(Polímero principal)	
Hidroxipropilmetilcelulose E5	(Polímero hidratável)	
Trietilcitrato	(Plastificante)	
Etanol (99,5 %)	(Solvente)	530 g
Acetona	(Solvente)	490 g
Água desionizada	(Solvente)	280 g

Esta solução contém 44 g de sólidos totais (etilcelulose, HPMC e trietilcitrato) e 1300 g de solventes, ou em termos proporcionais 3,27 % de sólidos.
Para efeitos de comparação podemos considerar a emulsão Surelease® da Colorcon que contém 25 % de sólidos com uma fase externa aquosa. A composição qualitativa deste produto é:

Etilcelulose	(polímero formador de membrana)
Sebacato de dibutilo ou óleo de côco fraccionado	(plastificante)
Ácido oleico	(estabilizante e co-plastificante)
Silica amorfa	(antiaderente)
Água amoniacada	(veículo)

Para obter os mesmos 44 g de sólidos serão necessários 176 g de Surelease®.

Torna-se evidente que para aplicar o mesmo revestimento será necessário evaporar uma quantidade de solventes muito maior quando se parte de uma solução e não de uma emulsão. O prolongamento do periodo de revestimento traz um aumento do desgaste sofrido pelo material, e no caso das PCMs as perdas por fragmentação são substanciais como será referido adiante.

A porosidade superficial das PCMs requer um revestimento muito espêsso para que a película seja contínua. Este aspecto está referido em algum pormenor no apêndice 7, e as consequências serão discutidas adiante. Convém referir neste ponto, que das características menos favoráveis das PCMs esta é a que mais dificuldades nos causou.

Lotes revestidos

Ensaio preliminar

O primeiro ensaio de revestimento foi efectuado empregando a solução de polímeros referida acima. A carga compunha-se de 380,12 g de non-pareils, 1,12 - 1,4 mm de diâmetro, e 19,99 g de PCMs do lote 25 (0,9-1,0 mm de diâmetro, com paracetamol), o peso total era de 424,94 g.

Fez-se o pré-aquecimento da carga mantendo o fluxo de ar baixo (cerca de 30 $m^3.hr^{-1}$) e só suficiente ar de atomização para evitar o entupimento do atomizador por poeiras libertadas da carga.

Registaram-se os seguintes parâmetros durante o revestimento:

Temperatura do ar de admissão:-	46° C
Temperatura do ar à saída:-	26° C inicialmente, desce para 22° C.
Débito do ar de fluidização:-	70 $m^3.hr^{-1}$
Pressão do ar de atomização:-	360 a 380 kPa
Débito da bomba de solução:-	65 r.p.m. (equivale a cerca de 40 $ml.min^{-1}$)
Duração do revestimento:-	40 min. (só fase com atomização)

O resultado deste ensaio foi a demonstração que as PCMs preparadas no ciclone grande (lote 00) não possuem suficiente robustez para serem revestidas nestas condições. A maior parte das PCMs encontravam-se abertas pela falha de enrolamento, como pode verificar-se na figura 31a, que é uma IMEV de duas PCMs do lote 25. A quantidade de película depositada na parte exterior das PCMs, por comparação com a parte recém-exposta pela ruptura, indica que na maior parte dos casos a ruptura deu-se após a deposição de uma porção substancial de película. A qualidade da película depositada é inadequada, apresentando numerosas descontinuidades. É, no entanto, difícil estabelecer se as deficiências na película se devem ao revestimento *per se* ou à falta de rigidez das PCMs.

De entre os vários factores que podem ter sido responsáveis pela destruição das PCMs salientamos:

- O método de atomização superior sobre um leito projectado é talvez o método de revestimento que mais atrito provoca nas partículas a revestir.
- Os "pellets" de lastro são maiores e substancialmente mais densos (e duros) do que as PCMs. Os impactos daqueles com as PCMs terão sido a causa mais provável das rupturas, mais do que os impactos com as paredes do aparelho.
- O processo empregando uma solução é demasiado longo e requer um débito de ar grande demais.

Alterações e conversão para revestimento com dispersão

A densidade dos "pellets" de lastro pode ser semelhante à do material experimental se empregarmos PCMs vazios, que é o que fizemos nos lotes subsequentes. As PCMs disponíveis para uso como lastro pertenciam às fracções mais pequenas, portanto surgiu o problema da separação manual dos aglomerados de PCMs de lastro após a tamisação. Esta passou a ser mais uma tarefa, que embora morosa não apresentava dificuldades.
Substituíndo a solução de polímero por uma dispersão tornou possível o emprego de débitos de ar de secagem menores associados a temperaturas mais elevadas. O tempo de revestimento podia também ser reduzido. A bomba de engrenagens não deve ser utilizada para dispersões, pois provoca a formação de coágulos que podem obstruir o atomizador. Passou-se a empregar uma bomba peristáltica Gilson com um débito de cerca de 9 $ml.min^{-1}$.
O débito de ar de fluidização pode também ser reduzido, dado que o material passa a ser relativamente menos denso na sua totalidade, e a carga total é relativamente pequena.
Este parâmetro foi ajustado com relativo cuidado, e em conjunto com a pressão do ar de atomização. Chegou-se à conclusão que se pode ter uma agitação perfeitamente satisfatória do leito com um débito de ar relativamente pequeno, mas mesmo a pressão mínima de ar de atomização necessária para a obtenção de um cone de aerossol satisfatório é excessiva em termos de agitação do leito. Portanto

a limitação neste caso prende-se invariávelmente com o sistema de atomização superior.

O débito da bomba peristáltica é inferior ao débito da bomba de engrenagens, mas atendendo à redução da pressão do ar de atomização é suficiente. Um débito maior obrigar-nos-ia a aumentar a pressão do ar de atomização para se dar uma atomização satisfatória.
A sonda de atomização teve que ser elevada 25 mm de forma a não saturar demasiado a carga.

Durante a afinação da "Nica" para revestimentos com dispersões observou-se que a atomização era sistemáticamente pulsátil, numa frequência que não tinha qualquer relação com a rotação da bomba, mas variava com a pressão de atomização. Para além de indesejável em termos de revestimento, o bico do atomizador obstruía-se com facilidade, provávelmente devido à secagem parcial da dispersão no bico entre pulsos de descarga.
O problema era causado pelo emprego de tubagem de borracha de silicone, elástica embora de parede espêssa, entre a bomba e a sonda de atomização. Substituindo esta tubagem por uma em polipropileno de maior rigidez eliminou-se o problema.
O que provávelmente se passaria era uma acumulação de fluido na tubagem até que a pressão pudesse superar a pressão de ar na cabeça de atomização, aí dava-se uma descarga, a pressão baixava e o processo repetia-se. A tubagem mais rígida não permitia a acumulação de fluido em quantidades apreciáveis portanto a descarga dava-se duma forma quase contínua.
A tubagem do circuito original ligado à bomba de engrenagens era em polipropileno ou polietileno reticulado e própria para ar comprimido, portanto suficientemente rígida. O débito maior da bomba de engrenagens também tenderia a suprimir as pulsações de descarga.

Revestimento a partir de uma dispersão polimérica

O revestimento seguinte efectuou-se sobre dois lotes em simultâneo nas condições descritas a seguir.

O objectivo de revestir PCMs com dois fármacos diferentes mas fácilmente distinguíveis foi verificar se havia ou não perda ou transferência do fármaco durante o revestimento. Num revestimento em grande escala não se recorre ao emprego de um lastro, muito menos revestir em conjunto produtos diferentes, portanto a questão da transferência é académica. No entanto, se houvesse transferência, seria uma indicação que há perda de fármaco das PCMs com posterior inclusão na própria película do revestimento. Como consequências desta inclusão poderiam ocorrer a libertação imediata do fármaco e perda de contínuidade da película por dissolução de cristais inclusos. A presença de fármaco na película, durante o processo de formação da mesma, também interfere com o próprio mecanismo de formação (apêndice 7).

A carga compôs-se por 7,72 g de PCMs azuis do lote 26 carregadas com paracetamol (1,0-1,12 mm) e 5,47 g de PCMs carregadas com cianocobalamina do lote 27 (0,9-1,12 mm). Utilizou-se um lastro de PCMs obtidos por "pell-mix" já parcialmente revestidos nos ensaios de afinação, originalmente da fracção 0,5 - 0,7 mm.

Adicionaram-se 50 ml de água destilada a 200 g de Surelease® numa tentativa de reduzir a probabilidade de entupimentos do bico do atomizador, e reduzir também a viscosidade. O bico em sí não sofreu alteração embora a sua afinação seja possível.

Temperatura do ar de admissão:-	62° C
Temperatura do ar à saída:-	40° C inicialmente, desce para ≈30° C.
Débito do ar de fluidização:-	30 $m^3.hr^{-1}$
Pressão do ar de atomização:-	100 kPa
Débito da bomba de solução:-	9 $ml.min^{-1}$
Duração do revestimento:-	27 min. (só fase com atomização)

Obtiveram-se os seguintes resultados deste revestimento:

- Os fármacos libertam-se com facilidade das PCMs nestas condições de revestimento. As PCMs contendo cianocobalamina tinham à sua superfície pequenas partículas de aspecto cristalino encastradas no polímero do revestimento, é aceitavel supor que se trata de cristais de paracetamol. As PCMs azuis com paracetamol tinham à sua superfície pequenos pontos vermelhos, que só podem ser cianocobalamina. As PCMs do lastro igualmente apresentam pontos vermelhos e, adquiriram um tom rosado (figura 29f).
- As condições mais suaves de revestimento resultaram numa redução marcada dos danos sofridos pelas PCMs. Na figura 31b encontra-se uma IMEV de PCMs do lote 26, ambas apresentam uma película descontínua com poros evidentes, mas sem danos maiores. As PCMs do lote 27, contendo cianocobalamina, apresentam um aspecto semelhante.
-É possível que o revestimento a partir de uma dispersão de polímeros tenha mais facilidade em "tapar" os poros do que um revestimento a partir de uma solução, contribuindo para a melhor cobertura observada neste ensaio.

Efectuou-se uma segunda tentativa de revestimento na "Nica" partindo de PCMs do lote 29, empregando condições essencialmente semelhantes às anteriores. O objectivo deste ensaio era obter um lote revestido de mais fácil separação, com menos agregados e, sobre o qual se poderia, eventualmente, fazer ensaios de dissolução.

Carga:-	40,51 g do lote 29 (1,12-1,25 mmØ)
Lastro:-	134,71 g de PCMs (0,63-0,8 mmØ)
Fluido de revestimento:-	200 g (sem diluição)
Temperatura do ar de admissão:-	65° C
Temperatura do ar à saída:-	40° C de início, desce para ≈30° C.
Débito do ar de fluidização:-	30 $m^3.hr^{-1}$
Pressão do ar de atomização:-	100 kPa
Débito da bomba de solução:-	9,2 $ml.min^{-1}$
Duração do revestimento:-	22 min. (só fase com atomização)

Os resultados obtidos foram semelhantes aos resultados do revestimento anterior, mas com uma redução da proporção de PCMs danificados pela agitação. Esta redução deveu-se à maior densidade das PCMs obtidas por "pell-mix" que são

mais resilientes. A qualidade do revestimento melhorou, mas mesmo assim não se pode considerar que o processo tenha sido optimizado para PCMs.

Estes lotes não se consideraram suficientemente bem revestidos para serem incluídos no conjunto de lotes para ensaios de dissolução. Como tal, não receberam uma letra de designação.

Pode concluir-se que o revestimento de PCMs requer condições bastante mais suaves do que as condições normalmente empregues para "pellets" obtidos por extrusão-esferonização. O revestimento obtido neste ensaio aproxima-se da qualidade pretendida o que demonstra que é possível revestir PCMs. O revestimento a partir de uma dispersão não apresenta inconvenientes excepto a facilidade de obstrução do bico do atomizador, que na "Nica" obriga a uma paragem para a desmontagem e limpeza do mesmo.

A questão da libertação de fármaco durante o revestimento teria sido estudada, pela via da carga na presença de um ligante, caso continuassem os revestimentos na "Nica". O lote 28, referido no capítulo anterior representa um ensaio preliminar desta abordagem do problema.

Neste ponto do trabalho colocaram-se duas possibilidades. A primeira, de tentar obter revestimentos satisfatórios na "Nica" utilizando as PCMs relativamente frágeis produzidas no ciclone ou as PCMs ligeiramente mais robustas mas menos porosas produzidas pelo processo "pell-mix". A segunda era procurar um sistema de revestimento que, em condições menos agressivas, tivesse a capacidade, à partida, de revestir materiais relativamente frágeis.

Optámos pela segunda via, e decidimos aproveitar a disponibilidade de um "Kugelcoater" no laboratório em Uppsala para efectuar alguns revestimentos que pelo menos nos dariam o material necessário para proceder a ensaios de dissolução. Prepararam-se portanto lotes de PCMs obtidas por "pell-mix" contendo paracetamol e revestiram-se com Surelease® utilizando como lastro PCMs pequenas de "pell-mix".

Revestimentos em "Kugelcoater"

O "Kugelcoater" é composto por um recipiente esférico onde o material é submetido a um movimento toroidal, subindo pela parede do vaso e descendo pela parte central onde se encontra uma coluna por onde é admitido o ar de fluidização.
O movimento é contínuo, não havendo nenhum ponto do percurso onde o material possa ser submetido a impactos violentos ou alterações bruscas de direcção.
As cabeças de atomização encontram-se na parte inferior, apontadas para cima, e atomizam o fluido de revestimento práticamente no início da fase ascendente do seu movimento. O ar de atomização e o ar de nebulização secundária (o fabricante chama-lhe "ar de microclima") encarregam-se de manter os "pellets" afastados dos bicos de atomização. Os atomizadores são facilmente acessíveis durante o processo para limpeza, e ao retirar um não há queda de "pellets". Esta vantagem é valiosíssima quando se efectuam revestimentos com dispersões.
O aparelho estava preparado para a colheita de amostras durante o revestimento sem a necessidade de interrupção.
No apêndice 7 encontra-se uma comparação deste método com outros processos de revestimento.

A alimentação do fluido de revestimento efectuou-se a partir de uma bomba peristáltica cujo débito era apresentado em % do máximo, 12 % correspondendo a 12 $g.min^{-1}$ de fluido para as quatro cabeças, e 8 % a 6 $g.min^{-1}$.
O material é geralmente introduzido através de uma válvula na parte inferior do aparelho, sendo a sucção provocada pelo venturi devido à passagem do ar suficiente para aspirar o material. A descarga faz-se pela mesma via mas com o ar cortado.

A humidade relativa do ar de admissão é controlável nesta instalação, o que permite variar a capacidade de secagem do ar independentemente da temperatura

Durante o primeiro ensaio observou-se que a electricidade estática era suficiente para impedir o movimento regular do material. Com "pellets" mais densos ou de maior dimensão é provável que este problema não ocorresse. A adição de pequenas porções de talco através da entrada de material atenua este inconveniente até que o revestimento própriamente dito o possa anular por completo. No caso do lote C a electricidade estática não se fez sentir, como a aprelhagem recebeu só uma limpeza superficial entre lotes, é possível que a presença de resíduos dos revestimentos dos lotes A e B anteriores tenha anulado a carga eléctrica nas superfícies internas.

A eficiência do revestimento aqui não tem grande relevância pois o objectivo era obter um revestimento substancial sem danos excessivos nas PCMs. Inclui-se nos resumos abaixo por ser um parâmetro habitual neste tipo de trabalho, servindo de guia para a aferição das condições de revestimento. O valor real da eficiência é geralmente superior, pois há sempre perda de alguns "pellets" durante o processo ou durante a carga e descarga do material que reduz o peso final.

Todos os lotes referidos abaixo continham paracetamol, e o lastro era composto de PCMs de "pell-mix" nunca antes revestidas. O lastro do lote C teve que ser composto por duas fracções de PCMs visto que não havia suficientes de uma fracção só para perfazer o peso.

No fim do revestimento do lote C, continuou-se a fluidização durante cerca de 20 minutos, de forma a evaporar um pequeno volume de água de purga dos tubos do sistema de alimentação. No total empregaram-se 100 ml de água, perdendo-se cerca de um terço com o retirar das cabeças para verificação e limpeza.

Lote A

Carga:-	PCMs do lote 31; 1,12 ≈ 1,3 mm Ø, 120 g. Lastro : 0,7-1,0 mm Ø, 175 g.
Revestimento:-	Surelease® E-7-7050, 300 g (75 g de sólidos).
Débito da bomba de fluido:-	12 $g.min^{-1}$ inicial, após 18 min. 6 $g.min^{-1}$.
Temperatura de admissão:-	55° C inicial, reduziu-se para 45° C aos 15 min.
Temperatura de escape:-	45° C inicial, posteriormente 40° C.
Humidade relativa (admissão):-	40 %, arranque com ar seco.
Débito do ar de fluidização:-	0,7 a 0,8 (parâmetro de máquina)
Pressão de atomização:-	0,7 a 0,8 bar.
Amostragem:-	Aos 18 min. 11,3 g; e aos 25 min. 7,35 g.
Tempo total de processamento:-	33 minutos mais secagem (≈ 20 min.)
Peso final (incluindo amostras):-	342,55 g
Eficiência (estimativa):-	≈63%

Lote B

Carga:-	PCMs do lote 25; 1,0 ≈ 1,2 mm Ø, 35,6 g. Lastro 0,5-0,71 mm Ø, 264,4 g.
Revestimento:-	Surelease® E-7-7050, 300 g (75 g de sólidos).
Débito da bomba de fluido:-	6 $g.min^{-1}$.
Temperatura de admissão:-	45° C.
Temperatura de escape:-	35° C - 45° C.
Humidade relativa (admissão):-	40 %.
Débito do ar de fluidização:-	0,7 a 0,8 (parâmetro de máquina)
Pressão de atomização:-	0,7 a 0,8 bar.
Amostragem:-	Aos 20 min. 9,7 g.
Tempo total de processamento:-	50 min. mais secagem (≈ 20 min.)
Eficiência (estimativa):-	≈77%

Lote C

Carga:-	PCMs do lote 30; 1,12 ≈ 1,3 mm Ø, 100 g. Lastro 0,5-0,71 mm Ø (100 g) 0,7-1,0 mm Ø (100 g).
Revestimento:-	Surelease® E-7-7050, 300 g (75 g de sólidos).
Débito da bomba de fluido:-	6 $g.min^{-1}$.
Temperatura de admissão:-	45° C.
Temperatura de escape:-	35° C - 45° C.
Humidade relativa (admissão):-	40 %.
Débito do ar de fluidização:-	0,7 a 0,8 (parâmetro de máquina)
Pressão de atomização:-	0,7 a 0,8 bar.
Amostragem:-	Aos 20 min. 6,2 g.
Tempo total de processamento:-	55 minutos + 40 min. secagem.
Eficiência (estimativa):-	≈70%

A maior porção dos lotes revestidos e das amostras colhidas durante o revestimento foram submetidas a coalescência por acção do calor. Colocaram-se as PCMs em goblés de volume apropriado numa estufa a 50° C durante cerca de 30 minutos, com agitação ocasional, imediatamente a seguir ao revestimento. Repetiu-se a coalescência mais tarde, antes dos ensaios de dissolução, pois como a película era relativamente espessa e irregular, poderia ter havido uma coalescência insuficiente só com 30 minutos.

As partes que foram retiradas antes de coalescer, foram retidas para efeitos de comparação morfológica e, como controlo nos ensaios de dissolução.

Morfologia das PCMs revestidas

Nas figuras 31d a 31n encontram-se MEVs de PCMs revestidas. O lote A não está incluído visto que em termos morfológicos é idêntico ao lote C, que é melhor para efeitos de comparação com o lote B visto que em ambos os casos colheram-se amostras após 20 minutos de revestimento.

Pode observar-se nas figuras 31d e 31e que a coalescência da amostra do lote C colhida após 20 minutos de revestimento não traz nenhuma alteração marcada do aspecto das PCMs. Igualmente pode observar-se que a película já é contínua ao fim de 20 minutos e que não há fracturas evidentes da superfície. A película não aparenta ter penetrada muito no interior da PCM, tanto assim que ao cortar as PCMs há uma separação da celulose perto da película deixando esta intacta. A borda cortada da película que recebeu coalescência é mais regular do que a borda da película que não foi coalescida. Esta observação foi confirmada várias vezes a ampliações maiores e apoia a sugestão que não só a permeabilidade da película é diferente como também a sua resistência mecânica.
As figuras 31f e 31g representam PCMs do fim do revestimento. A superfície aparenta sr menos rugosa mas a película não parece ser muito mais espessa, o que é inesperado. A saliência verruciforme que se observa na PCM cortada apresentada na figura 31g é originária da própria PCM, não se trata de um artefacto de revestimento. As PCMs obtidas por "pell-mix" frequentemente apresentam este tipo de irregularidade, que não é nada favorável à obtenção de um revestimento uniforme. Note-se que a película depositada na "verruga" é mais fina e irregular do que no resto da PCM.

As figuras 31h e 31i, ambas a uma ampliação de 5000x, representam aspectos das películas de PCMs. No caso da figura 31h, a película não recebeu coalescência térmica, o que está representado é uma fractura de corte e o aspecto da parte interior da película. As gotículas da ordem de 0,4 a 0,6 μm de diâmetro, que constituem a película, são nítidamente visíveis.

No caso do corte e fractura da película coalescida apresentada na figura 31i as gotículas continuam discerníveis mas o aspecto geral é de uma certa homogeneidade. As brechas visíveis nesta figura são provávelmente um artefacto devido à intensidade do feixe electrónico nestas ampliações, como é discutido no apêndice 4. A parte visível do interior da película não apresenta gotículas tão salientes como são visíveis na figura 31h.
Em ambos os casos há massas de aspecto cristalóide que provávelmente são os cristais de paracetamol depositados à superfície das PCMs, e que podem ter sido a causa da baixa adesão da película às fibras de celulose.

O lote B encontra-se representado nas figuras 31j a 31m, as PCMs deste lote foram produzidas no ciclone de grandes dimensões e, portanto são mais porosas mas mais frágeis que as PCMs produzidas por "pell-mix", e mais imperfeitas do que as PCMs produzidas no ciclone mais pequeno.
O revestimento coalescido da PCM retirada após 20 minutos de revestimento na figura 31k, aparenta ser mais uniforme que o revestimento não coalescido da PCM na figura 31j, à exceção das brechas que aparentemente acompanham falhas na própria PCM. É possível que tenha havido uma contracção da película durante a coalescência e, seja essa a causa das brechas tão evidentes, mas não se observaram um número suficiente destas PCMs para se poder tirar uma conclusão.
As PCMs representadas nas figuras 31l e 31m receberam o revestimento completo. Pode observar-se uma falha substancial no revestimento da PCM que não recebeu coalescência, e essa falha aparenta acompanhar a falha de enrolamento da PCM, portanto não será à partida um problema relacionado com o revestimento. Note-se que as fibras que formam pontes na brecha também estão revestidas, o que sugere que a brecha não surgiu após o revestimento.
Com a coalescência, o revestimento não sofre alteração aparente como se pode observar na figura 31m. Alguns poros são visíveis mas esta PCM não tem uma brecha visível. Só os ensaios de dissolução é que poderão revelar se a incidência de PCMs com falhas substanciais no revestimento é significativa ou não.

A título de comparação, podemos citar trabalhos onde são apresentadas IMEVs de "pellets" de tamanhos semelhantes às PCMs, revestidos por processos diversos.

Referimos um caso de *non-pareils* revestidos com uma película contendo o fármaco e posteriormente revestidos com uma solução de etilcelulose e hidroxipropilcelulose, utilizando um granulador de leito fluido (Thombre *et al.*, 1994). Os núcleos revestidos apresentam algumas irregularidades na espessura do revestimento, embora menores que no caso das PCMs revestidas.

Outros autores, (Bianchini *et al.*, 1993), revestiram num aparelho com coluna Wurster "pellets" produzidos por extrusão-esferonização, utilizando dispersões de polímeros. Os "pellets" revestidos apresentam, igualmente, irregularidades. A comparação é dificultada pela qualidade inferior das fotografias apresentadas por estes autores.

Uma comparação de três métodos de aplicação do revestimento a partir de uma solução etanólica de etilcelulose (Jones, 1994), apresenta excelentes fotografias. Estas revelam que os revestimentos em aparelho de atomização inferior com coluna de Wurster e, em aparelho de atomização tangencial com placa rotativa, produzem películas com aspecto ondulado, semelhantes às apresentadas no primeiro exemplo citado (Thombre *et al.*, 1994). Os "pellets" revestidos por atomização superior apresentam irregularidades numa escala mais fina, que se traduzem em poros e resultam numa retenção deficiente do fármaco.

Uma comparação semelhante de dois métodos de atomização mas partindo duma dispersão do polímero (Yang *et al.*, 1992), igualmente bem ilustrada, revela que a atomização superior produz irregularidades muito mais marcadas do que a atomização inferior. Estes autores salientam que os parâmetros de revestimento não foram optimizados para as duas situações, portanto, a qualidade possível do revestimento com atomização superior pode ser substancialmente melhor do que a que foi apresentada.

Resumindo, mesmo partindo de "pellets" de superfície lisa e de baixa porosidade, alguma irregularidade do revestimento é inevitável. Esta não aparenta ser prejudicial ao desempenho dos "pellets" como forma farmacêutica de libertação controlada. Só quando as irregularidades são excessivas, ao pondo de se formarem descontinuidades, então o revestimento deixa de ser adequado. É conveniente ter estas observações em conta, quando se faz uma avaliação das PCMs revestidas com base no seu aspecto morfológico.

Em conclusão, pode afirmar-se que as PCMs produzidas no ciclone podem ser revestidas no "Kugelcoater" sem sofrerem danos maiores, o que é uma conclusão importante. A presença de defeitos de formação e uma porosidade superficial grande coloca alguns obstáculos à obtenção de um revestimento isento de janelas.

Lote D

Este lote foi preparado a partir do lote 32 de PCMs preparadas por "pell-mix" numa tentativa de reduzir os efeitos da porosidade excessiva. Colocaram-se 40 g de PCMs carregadas com paracetamol no balão do evaporador rotativo e adicionou-se lentamente e com rotação, 10 ml de uma solução etanólica de HPMC (2,5%) a 45° C. Esta quantidade de solução é suficiente para saturar as PCMs, mas não em excesso, que seria indicado pela agregação das PCMs. A adição fez-se com auxílio de uma pipeta de plástico introduzida pela torneira de admissão de ar.
Retirou-se o balão e adicionaram-se 2,2 g Avicel PH-101, préviamente tamizada através de um tamiz com abertura de malha de 45 μm. As PCMs devem ficar revestidas e a rolar livremente, sem ser evidente um excesso de Avicel. Adicionou-se mais solução etanólica (5 ml) e Avicel em parcelas de cerca de 2 g até as PCMs apresentarem um aspecto liso e uniforme. No total aplicaram-se 9 g de Avicel, tendo algum ficado retido nas paredes do vaso, e 15 ml de solução.
Deixaram-se secar as PCMs a 40 r.p.m. com o balão parcialmente imerso no banho de água a 55° C e sob uma corrente de ar. Perdeu-se uma quantidade apreciável de Avicel que ficou depositada no interior do Rotavap.
Adicionaram-se mais 10 ml de solução de HPMC a 2,5 %, 0,1 g de HPMC (pó) e 1 g de Avicel para compensar o que foi perdido durante a secagem e secaram-se as PCMs a 40° C sem corrente de ar, a secagem final fez-se numa bandeja ao ar.

O resultado pode observar-se na figura 28e, a PCM apresenta uma superfície mais lisa e uniforme do que o habitual. A distribuição estreita de diâmetros de partícula perdeu-se, este lote após este processo de alisamento passou a apresentar uma certa diversidade de diâmetros, que não foi quantificada.

O polímero ligante foi escolhido por estar disponível de imediato, por ser relativamente hidrossolúvel, mas principalmente por ser compatível com revestimentos à base de etilcelulose. Não foi portanto o resultado de um estudo formal e este ensaio não passa de um ensaio preliminar.

O revestimento com uma camada de Avicel e um polímero hidratável não deverá reduzir substancialmente a taxa de libertação.

Estas PCMs foram revestidas na "Nica" com os parâmetros descritos a seguir, o atomizador foi elevado 20 mm com respeito à posição utilizada para o lote 29.
Os resultados podem ser apreciados na figura 31c.

Carga:-	50 g do lote 32
Lastro:-	≈ 200 g de PCMs (0,63-0,8 mmØ)
Fluido de revestimento:-	200 g (sem diluição)
Temperatura do ar de admissão:-	56° C
Temperatura do ar à saída:-	35° C de início, desce para ≈25° C.
Débito do ar de fluidização:-	39-40 $m^3.hr^{-1}$
Pressão do ar de atomização:-	120 kPa
Débito da bomba de solução:-	9,2 $ml.min^{-1}$
Duração do revestimento:-	22 min. (só fase com atomização)

O revestimento é relativamente liso e não há falhas na película. Teria sido interessante verificar se este tipo de revestimento pode obturar a falha de enrolamento presente nas PCMs preparadas no ciclone, mas não se efectuou essa tentativa.
O corte de uma PCM revestida pode observar-se na figura 31n, onde é visível uma certa estratificação da estrutura. A camada exterior densa é, evidentemente, a película de Surelease®, A camada seguinte, com um aspecto granuloso será a camada de Avicel agregada com HPMC. Segue-se outra camada densa, provávelmente uma deposição superficial de paracetamol e o restante mais fibroso da PCM.

A película de revestimento é, aparentemente, mais fina do que as películas obtidas no "Kugelcoater". Note-se que nos revestimentos na "Nica" empregaram-se 200 ml de dispersão em vez das 300 g empregues para os lotes A, B e C.

Este ensaio demonstra que a porosidade superficial, o principal obstáculo para a obtenção de um revestimento de espessura relativamente uniforme e de características previsíveis, poderá eventualmente ser superado pelo emprego de um pré-revestimento adequado. Seria necessário no entanto, recorrer a uma tecnologia mais desenvolvida, em vez do método artesanal aplicado neste exemplo.

A escolha de componentes para um pré-revestimento deve levar em conta a possibilidade do polímero ligante dilatar consideràvelmente na presença de água, como ocorreu no caso do lote D.

Outra possibilidade é a interacção do polímero com a película, como ocorre entre PVP (polivinilpirrolidona) e Eudragit® L30D, que neste caso aumenta a flexibilidade da membrana ao ponto da mesma não resistir às pressões osmóticas presentes durante a libertação do fármaco (Fukumori, 1994).

É frequente encontrarem-se referências na literatura à preparação de "pellets" por deposição de fármacos à superfície de núcleos inertes e posterior revestimento. Podemos considerar casos onde as operações de aplicar o fármaco é distinta do revestimento (Yang *et al.*, 1992; Muhammad *et al.*, 1992; Bodmeier *et al.*, 1994; Shah *et al.*, 1994), e os casos onde as duas operações efectuam-se sequencialmente (Chetty *et al.*, 1994; Thombre *et al.*, 1994). Inclusivamente encontrámos uma referência a "pellets" deste tipo produzidas industrialmente para aplicação posterior do revestimento limitante (Sheen *et al.*, 1992).

Em certas condições consideram-se, portanto, justificáveis os encargos inerentes em aplicar dois revestimentos em operações distintas. Parece-nos também que as vantagens decorrentes de uma redução de porosidade superficial justificam a aplicação de um pré-revestimento. A aplicação deste, como primeiro passo da operação de revestimento, e não como uma operação distinta, não deverá representar um aumento significativo dos custos totais.

Conclusões

Os resultados dos ensaios apresentados neste capítulo demonstram que é possível revestir PCMs com uma película limitande da difusão.

A escolha de materiais e métodos deverá ter em conta a porosidade superficial, a facilidade de libertação do fármaco durante o revestimento e, a relativa fragilidade das PCMs.

O método ideal seria carregar as PCMs na presença de um ligante de forma a dar mais consistência ao depósito do fármaco, aplicar um pré-revestimento para obturar a maior parte da porosidade superficial e, aplicar sobre este a película limitante própriamente dita.

A tecnologia de aplicação da película limitante deve ser a que menos danos provoca nas PCMs, e todo o processo de revestimento deve ser o mais breve possível. Aparelhos do tipo do Kugelcoater utilizado nestes ensaios proporcionam as condições apropriadas.

O uso de dispersões em vez de soluções de polímeros traz uma redução do tempo de revestimento, ou uma diminuição do débito do ar de secagem. A capacidade de formação de película sobre superfícies porosas aparenta ser melhor no caso das dispersões do que no caso das soluções poliméricas.

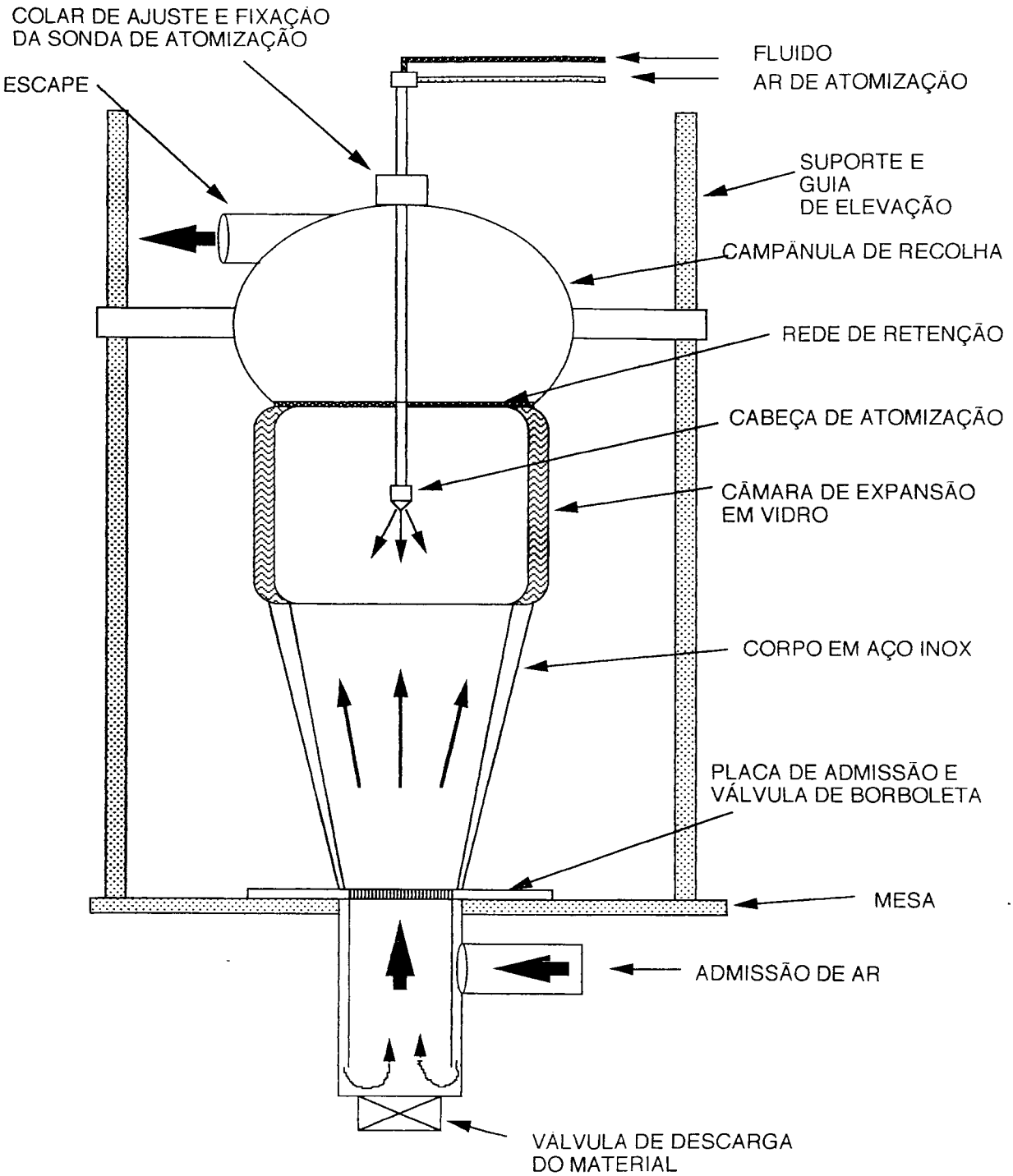
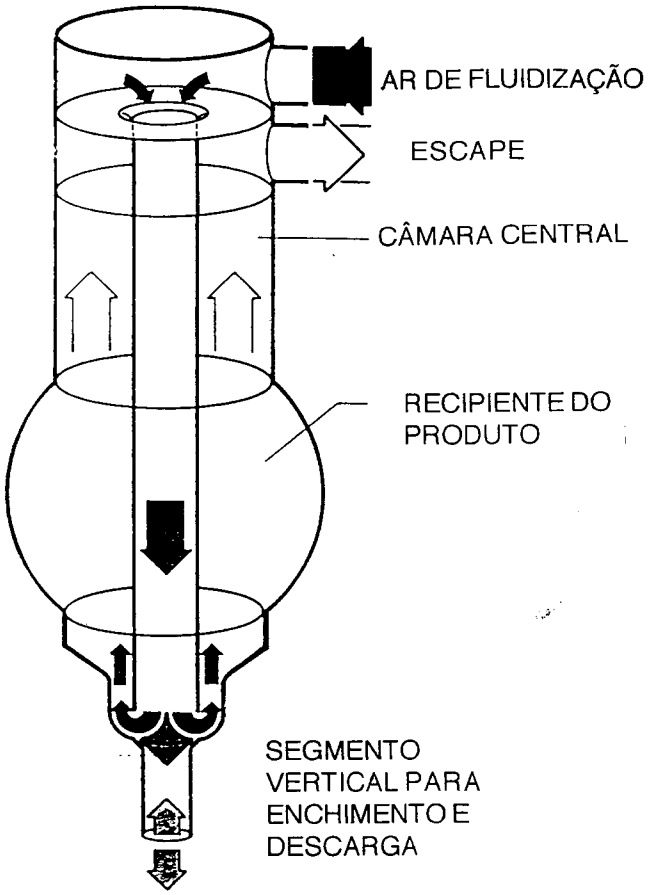


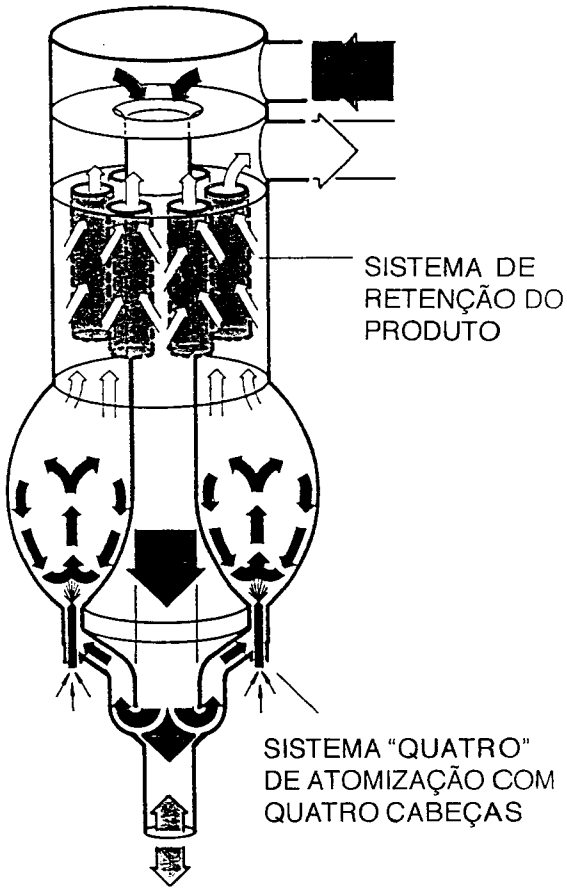
Figura 30a -

Representação esquemática do aparelho de leito fluido "Nica" de atomização superior.

O PRINCÍPIO



SISTEMA "QUATTRO"



O ATOMIZADOR

Hüttlin Entwicklung Verfahrenstechnik

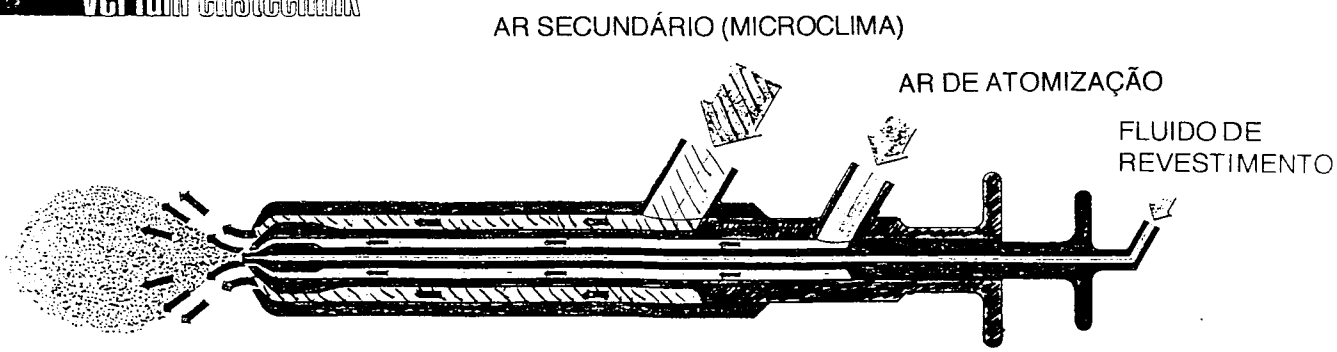
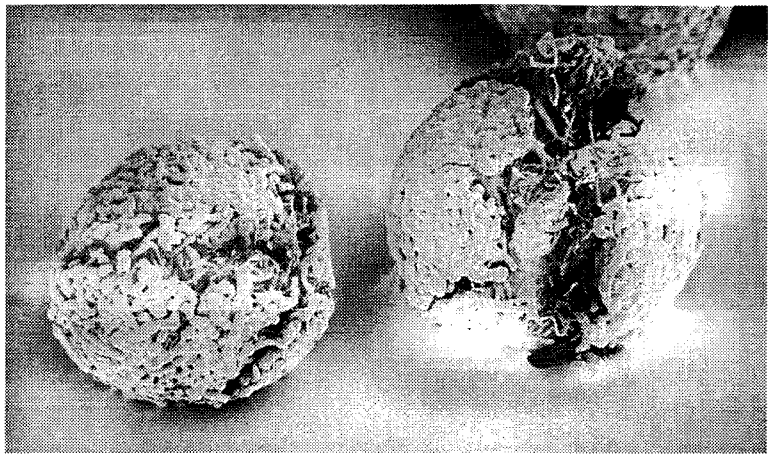
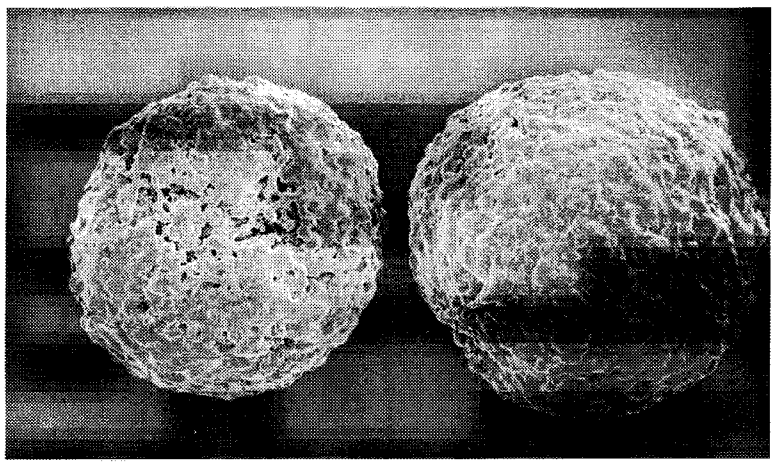


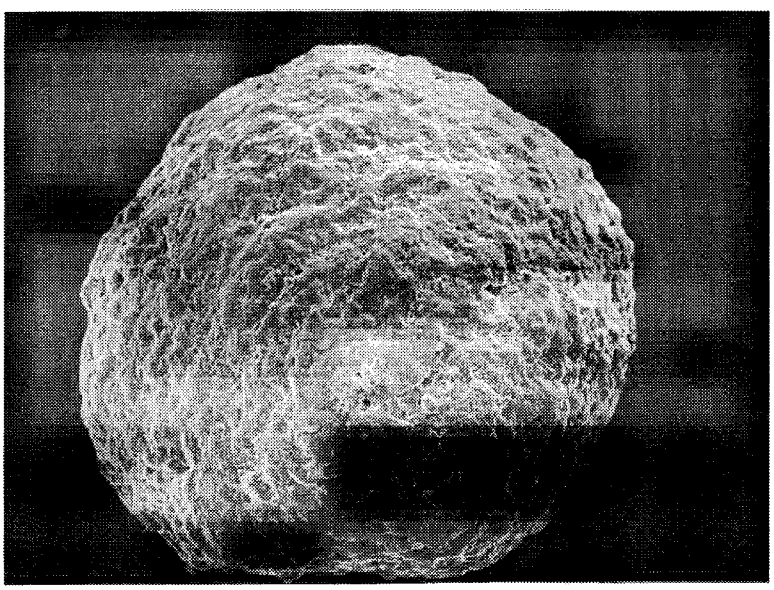
Figura 30b - Representação esquemática do aparelho de revestimento "Kuggelcoater" e pormenor do sistema de atomização. Reproduzidos a partir da brochura do fabricante.



(a) 35X



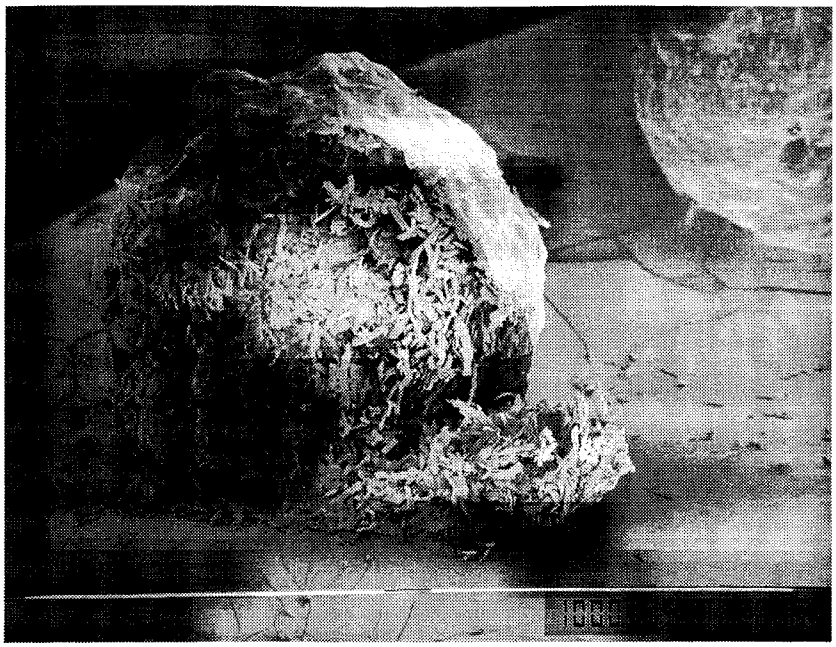
(b) 35X



(c) 50X

Figura 31 (a-c) – PCMs revestidas, (c) é do lote D.

Figure 31 (a-c) – Coated PCMs, (c) is from batch D.



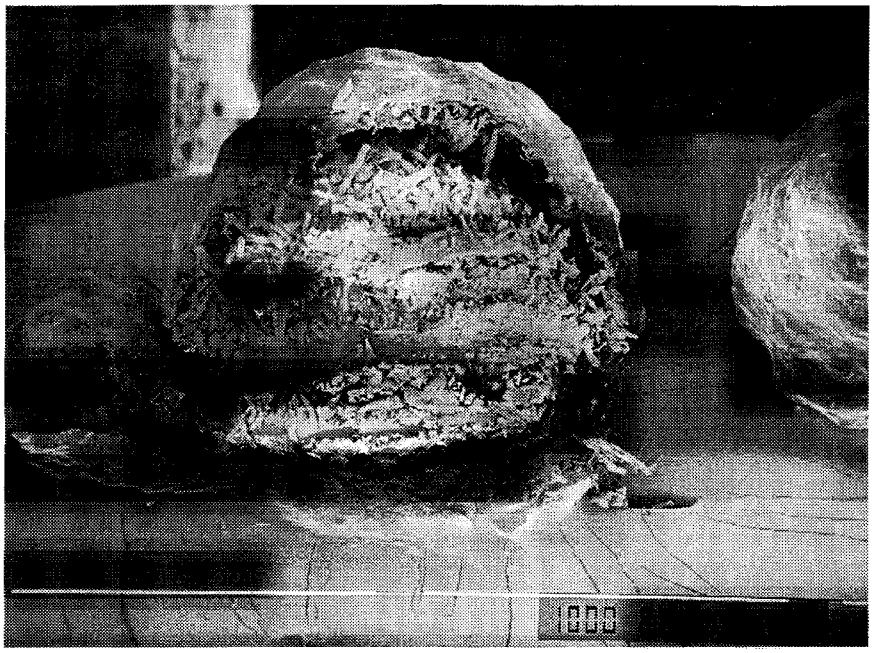
(d) 50X



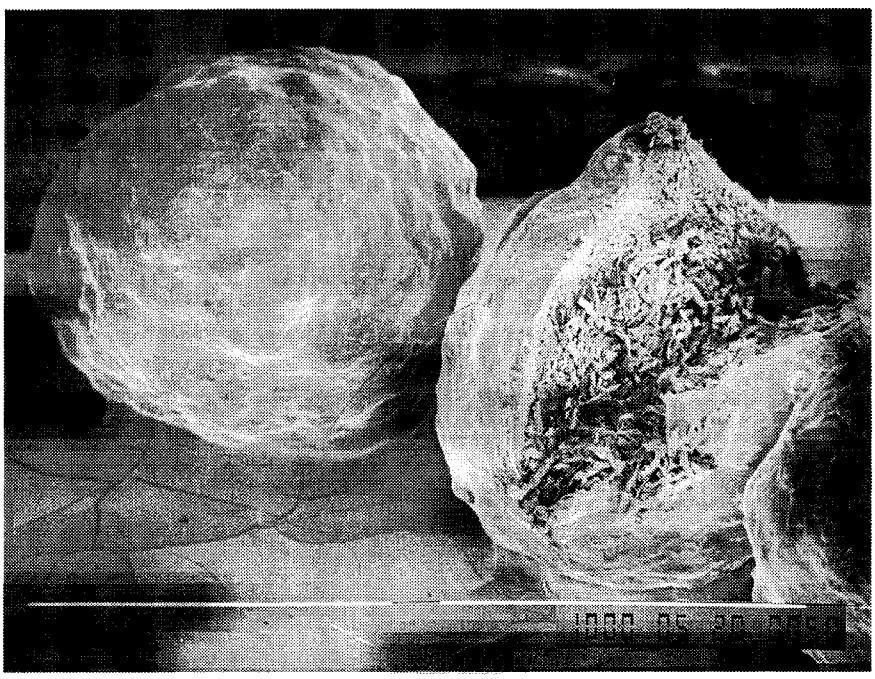
(e) 50X

Figura 31 (d & e) – PCMs revestidas e seccionadas, lote C, amostra colhida após 20 minutos de revestimento; (d) sem coalescer, (e) coalescida.

Figure 31 (d & e) – Coated PCMs cut open from batch C, sample taken after 20 minutes coating time; (d) uncoalesced, (e) coalesced.



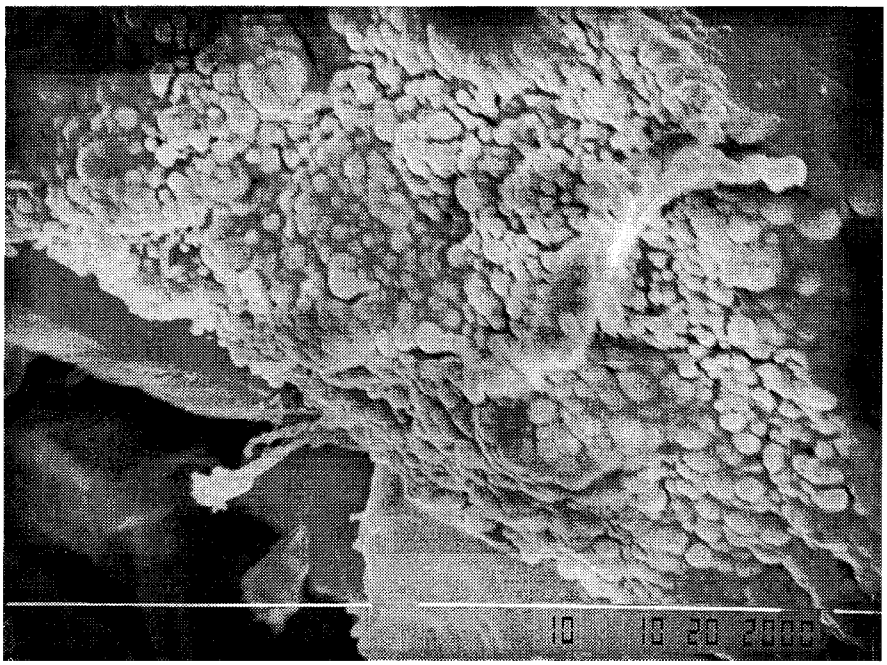
(f) 50X



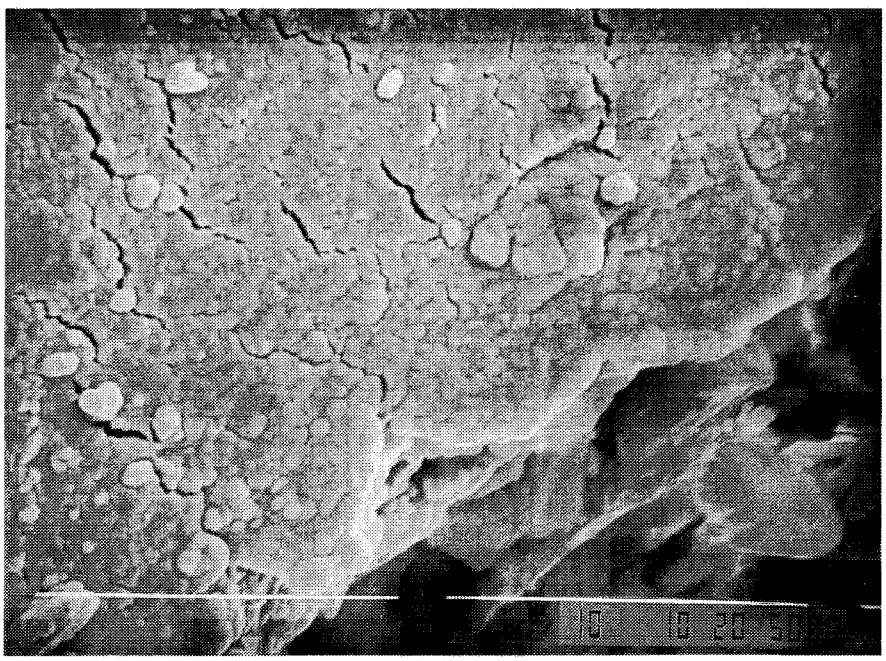
(g) 50X

Figura 31 (f & g) – PCMs revestidas e seccionadas, lote C, fim do revestimento; (f) sem coalescer, (g) coalescida.

Figure 31 (f & g) – Coated PCMs cut open from batch C, end of coating; (f) uncoalesced, (g) coalesced.



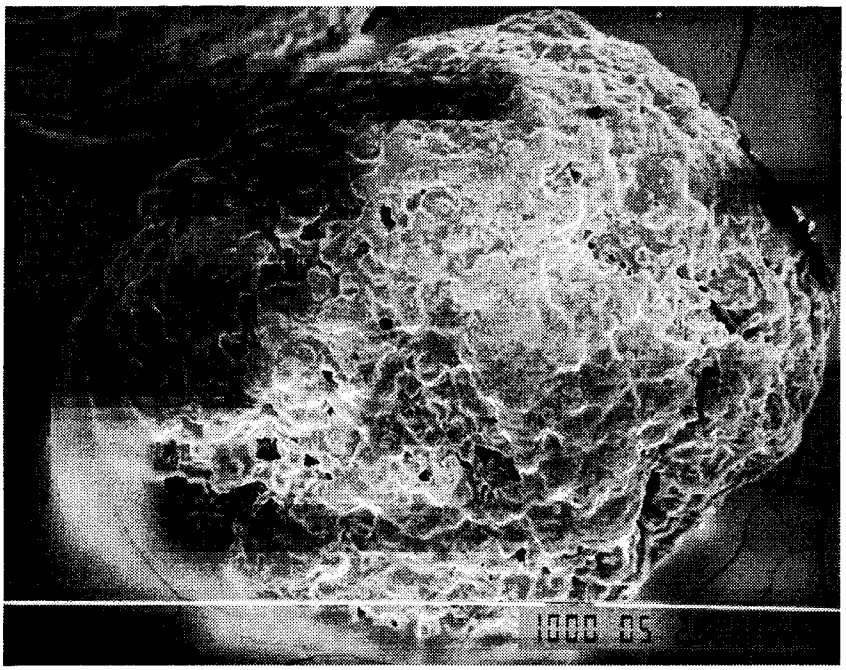
(h) 5000X



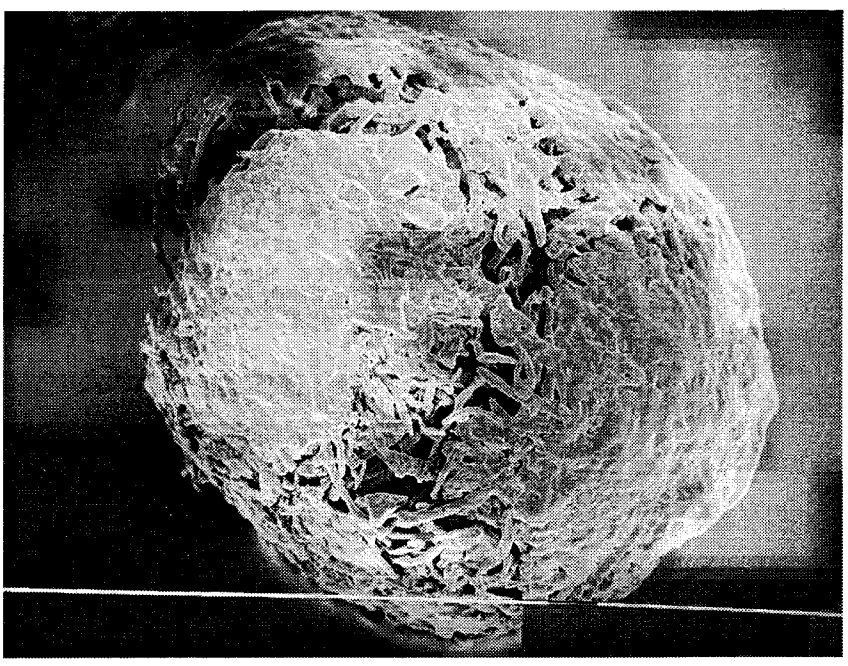
(i) 5000X

Figura 31 (h & i) – Ampliações de zonas de corte ou fractura do revestimento, lote C, fim do revestimento; (h) sem coalescer, (i) coalescido.

Figure 31 (h & i) – Magnified areas of cut or broken coatings, batch C, end of coating; (h) uncoalesced, (i)coalesced.



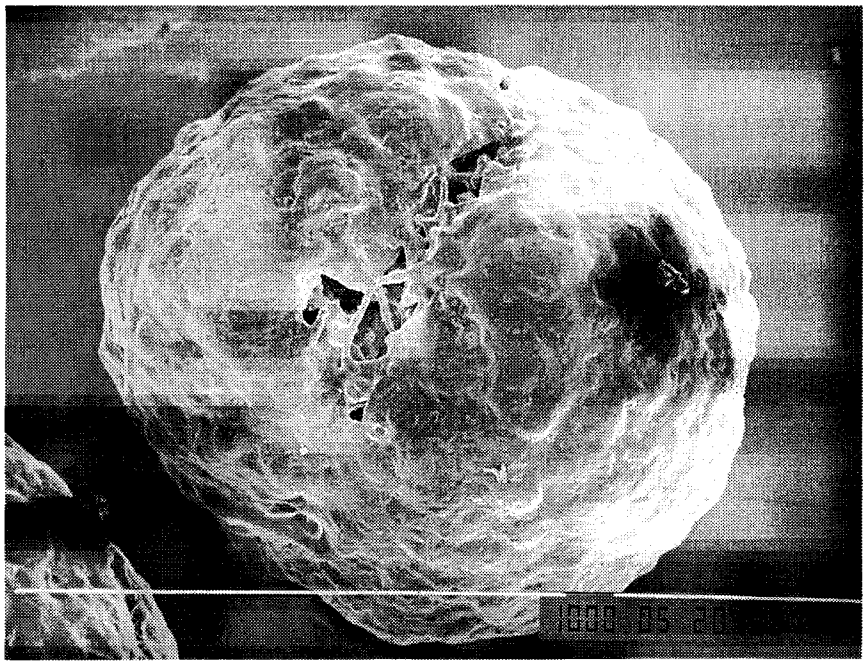
(j) 75X



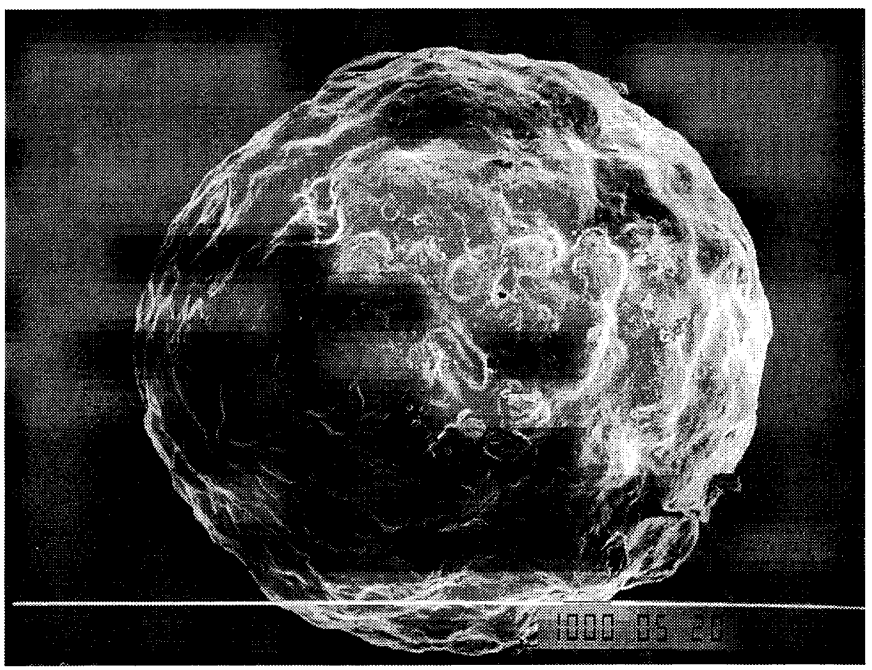
(k) 75X

Figura 31 (j & k) – PCMs revestidas, lote B, amostra colhida após 20 minutos de revestimento; (j) sem coalescimento, (k) coalescida.

Figure 31 (j & k) – Coated PCMs from batch B, sample taken after 20 minutes coating time; (j) uncoalesced, (k) coalesced.



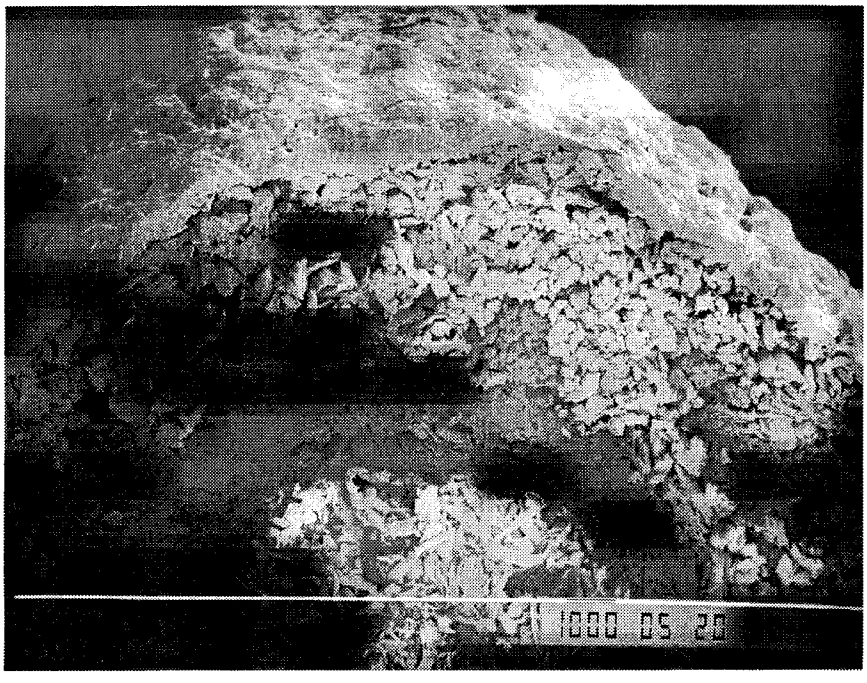
(l) 75X



(m) 75X

Figura 31 (l & m) – PCMs revestidas, lote B fim do revestimento; (j) sem coalescer, (k) coalescida.

Figure 31 (l & m) – Coated PCMs from batch B end of coating; (j) uncoalesced, (k) coalesced.



(n) 75X

Figura 31 (n) – Corte de uma PCM do lote D, carregada com paracetamol, revestida com Avicel e finalmente revestda com Surelease.

Figure 31 (n) – Cut surafce of a PCM from batch D, loaded with paracetamol, then coated with Avicel, finally coated with Surelease.

Capítulo VIII

DISSOLUÇÃO

Introdução

Neste contexto, o termo dissolução é um tanto incompleto, a palavra mais correcta seria "libertação", visto que com uma forma farmacêutica de libertação controlada pode haver dissolução sem que haja libertação. No entanto, os ensaios que formam a base experimental deste capítulo são conhecidos por ensaios de dissolução e como tal adoptamos esse título.

Existem numerosos estudos sobre vários aspectos da libertação de um fármaco a partir de uma forma farmacêutica de libertação controlada, cujo sistema limitante seja composto por uma película reguladora da difusão, como é o caso presente. Alguns autores (Ozturk *et al.*, 1990; Dressman *et al.*, 1994), propõem quatro mecanismos distintos de libertação controlada através de uma membrana controladora:

1 - Dissolução do fármaco na fase contínua do polímero plastificado e sua difusão através da película.

2 - Dissolução do fármaco e sua difusão ao longo de canalículos de plastificante presentes na película de polímero.

3 - Difusão do fármaco através de poros na película, poros estes que podem ser formados pela dissolução do plastificante.

4 - Libertação por bomba osmótica.

Em todos estes casos é necessário que haja alguma difusão de água para o interior da partícula de forma a dissolver uma parte do fármaco, e é esta parte que participa na libertação. À medida que se vai dando a libertação, o fármaco restante dissolve-se mantendo uma concentração interna constante. Pode haver uma difusão de mais água para o interior da partícula, mas não é essencial que haja

movimento da solução, apenas do do soluto. A quantidade de água é, geralmente, pequena em comparação com a quantidade de fármaco presente, daí que a difusão se dá a partir de uma solução saturada.

No primeiro caso, parte-se do pressuposto que o plastificante e outros aditivos se encontram homogeneamente distribuídos na pelicula polimérica. Esta película tem aberturas de dimensões moleculares entre as cadeias de polímero, e é através destas aberturas que o fármaco poderá difundir-se. As superfícies internas destas aberturas deverão estar hidratadas para que possa haver difusão do fármaco, e esta função é cumprida pelos plastificantes e outros aditivos. A libertação do fármaco pode exprimir-se pela seguinte equação:

$$\frac{dm}{dt} = (C_s - C_e)\frac{A}{\delta}.\left[\frac{D\varepsilon}{\tau\beta}\right]K \qquad (1)$$

Onde $\frac{dm}{dt}$ representa a taxa de libertação, $(C_s - C_e)$ é a diferença entre a concentração de saturação do fármaco e a concentração do fármaco no seio da solução, $\frac{A}{\delta}$ é a área total de difusão (superfície das partículas) dividida pela espessura da película. É evidente que $(C_s - C_e)\frac{1}{\delta}$ representa o gradiente de concentração do fármaco através da membrana limitante.

A expressão $\left(\frac{D\varepsilon}{\tau\beta}\right)K$ é o coeficiente de permeabilidade do revestimento (Qp) para o fármaco em estudo. Nesta expressão D é o coeficiente de difusão do fármaco, ε é a fracção volúmica das aberturas entre cadeias do polímero, τ é o factor de tortuosidade das aberturas, β é o factor de imobilização das cadeias poliméricas, e K é o coeficiente de partilha do fármaco entre a membrana polimérica e a solução dentro da partícula.

Este mecanismo é tido como provável para a maioria dos casos, (Ozturk *et al.*, 1990).

No segundo modelo, a distribuição do plastificante no polímero da membrana limitadora não é uniforme, forma canais através dos quais o fármaco pode difundir. A taxa de libertação pode igualmente exprimir-se pela equação (1), substituindo o coeficiente de permeabilidade Qp pelo coeficiente de permeabilidade do plastificante Qa. Este coeficiente é definido pela seguinte equação:

$$Q_a = \left(\frac{D_a \varepsilon_a}{\tau_a} \right) K_a \qquad (2)$$

Os símbolos representam os mesmos parâmetros que na expressão anterior, mas sendo agora específicos dos canalículos de plastificante e não ao polímero. Suprime-se o factor de imobilização pois já não se trata de um polímero com cadeias cruzadas mas de outro tipo de estrutura.

Esta situação não deve ser provável, (Ozturk *et al.*, 1990) e, a presença de plastificante em canalículos discretos será uma condição extrema. Regra geral existe uma tendência para os plastificantes e demais aditivos se distribuirem uniformemente pelo material de revestimento.

No terceiro modelo, a membrana não é físicamente contínua, os canalículos encontram-se disponíveis a serem preenchidos com a solução. A difusão dá-se portanto ao longo de colunas microscópicas de solvente e deixa de haver a participação de um coeficiente de partilha. A equação (1) continua a ser válida, mas o coeficiente de permeabilidade (Qs) passa a ser o seguinte:

$$Q_S = \frac{D_S \varepsilon_S}{\tau_S} \qquad (3)$$

Nesta equação, os factores τ e ε representam a tortuosidade e a fracção volúmica dos canalículos cheios de solvente, e D_s é o coeficiente de difusão do fármaco nos canalículos.

Este mecanismo é tido como provável, especialmente se os canalículos são de origem mecânica, isto é pequenas brechas e poros na membrana.

No último modelo proposto, a libertação do fármaco deve-se à acção da pressão osmótica no interior da partícula, sendo a película de revestimento igualmente porosa. Em comprimidos de libertação controlada concebidos propositadamente para funcionarem de acordo com este modelo, a porosidade resume-se a um único orifício, de dimensões rigorosas, feito com um laser após o revestimento.

O processo de libertação é diferente dos anteriores, pois aqui a água difunde através da membrana para o interior da partícula onde dissolve o fármaco. A pressão osmótica gerada por esta solução expele-a através dos poros. À medida que a solução é bombeada para fora, a água difunde-se para o interior da partícula ao longo do gradiente osmótico. A taxa de libertação manter-se-á constante desde que as dimensões físicas dos poros (e o seu número) permaneçam inalteradas, e desde que continue a haver um reservatório de fármaco no interior da partícula. Esta última condicionante garante que a solução no interior é uma solução saturada.

A maior parte dos fármacos é insuficientemente solúvel para que a sua solução saturada possa gerar uma pressão significativa, portanto devem empregar-se adjuvantes solúveis (por exemplo a lactose, ou o cloreto de sódio) para estes gerarem a pressão osmótica necessária.

No caso de se empregar este tipo de adjuvantes num sistema que não é especificamente concebido para funcionar por pressão osmótica, deve ter-se em conta que pode haver interferência deste processo na libertação.

A equação que ilustra este tipo de libertação é a seguinte:

$$\frac{dm}{dt} = K_f \sigma \Delta \Pi A \left(C_i - C_m \right) \qquad (4)$$

Onde K_f é o coeficiente de filtração, que se relaciona com a porosidade da película, σ é o coeficiente de reflexo da película de revestimento, $\Delta\Pi$ é a pressão osmótica diferencial, A é a área das partículas e $(C_i - C_m)$ é a diferença de concentrações do fármaco entre o meio interior e o meio exterior.

Este mecanismo é relativamente comum, especialmente quando se empregam excipientes solúveis e a membrana apresenta pequenas brechas.

A libertação de um fármaco a partir de uma forma farmacêutica de unidade múltipla de libertação controlada (FFUMLC) é uma combinação de vários dos processos apresentados, cada um com a sua cinética própria, e variável ao longo do tempo.
A forma mais corrente de apresentar a libertação em função do tempo é a apresentação da concentração cumulativa de fármaco *versus* tempo. Esta tem a vantagem de ser uma transposição quase directa dos resultados da análise da concentração do fármaco no fluido de dissolução em sistemas fechados. Pode dividir-se a curva cumulativa de libertação em três fases mais ou menos distintas.

A primeira, durante a qual a libertação é menor, representa uma acomodação da FFUMLC ao meio de libertação. Há a difusão do meio de dissolução para o interior dos esferóides, a hidratação da membrana limitante, a dissolução do plastificante dos canalículos, e outros processos preliminares à obtenção de uma taxa de libertação constante. Alguns autores (Ragnarsson *et al.*, 1992), encontraram variações na duração desta fase relacionadas com a solubilidade de diferentes sais do mesmo fármaco, mas independentes do diâmetro dos esferóides. A conclusão a que aqueles investigadores chegaram é que a solubilidade vai afectar a pressão osmótica, portanto os sais mais solúveis provocam uma entrada mais rápida de água e provocam uma dilatação maior da membrana.

A segunda fase apresenta uma cinética de libertação aproximadamente de ordem zero. Durante esta fase a solução de fármaco dentro do esferóide mantem-se saturada, o gradiente de concentração é constante e, como tal, a taxa de libertação é independente da quantidade de fármaco no esferóide.

Durante a terceira fase a concentração do fármaco na solução limitada pela película diminui, deixando de ser uma solução saturada. O gradiente de concentração baixa e a taxa de libertação tende para zero.

A relação entre a solubilidade de vários sais do mesmo fármaco e a taxa de libertação em sistemas idênticos pode servir para identificar o mecanismo

predominante, como também o estudo da libertação em soluções de sacarose de pressão osmótica crescente (Ragnarsson *et al.*, 1992).

No caso do mecanismo principal ser a bomba osmótica, a taxa de libertação na segunda fase (cinética de ordem zero) será uma função do quadrado da solubilidade. Se substituirmos a expressão $\Delta\Pi$ na equação (4) pela expressão $C.R.T.\Phi$, onde C é a concentração do fármaco, R a constante dos gases, T a temperatura em graus Kelvin e Φ o coeficiente molal osmótico, obteremos uma equação onde $\frac{dm}{dt}$ é proporcional ao quadrado de C. Note-se que a concentração exterior pode ser desprezada.

Se a libertação se dá principalmente por um mecanismo de difusão, então a taxa de libertação durante a segunda fase é proporcional à solubilidade do fármaco.

Métodos

Entre os vários métodos de dissolução em uso, os métodos baseados na introdução da amostra num volume fixo de meio de dissolução a 37° C, e sujeito a uma agitação constante relativamente lenta, pareceu-nos o mais apropriado. Estes são, também, os métodos com maior aplicação e de maior disponibilidade no laboratório.

Para fármacos muito pouco solúveis há que considerar a aplicação de métodos baseados em "sink conditions", ou sejam aqueles onde o meio de dissolução é renovado constantemente. Existem métodos deste tipo sob consideração para adopção oficial, e as dissoluções de diversas formas farmacêuticas são efectuadas correntemente em aparelhos de célula de fluxo (Langenbucher *et al.*, 1989; Qureshi *et al.*, 1994), recomendados em casos onde a solubilidade do fármaco é muito baixa mas a dose é relativamente grande.

O gradiente de concentração $(C_s - C_e)$ presente nas equações apresentadas na Introdução representa a força motriz do processo de dissolução e, na eventualidade de a concentração no meio exterior se aproximar da concentração de saturação (meio interior), então a taxa de dissolução dependerá mais do volume de distribuição do fármaco do que na capacidade limitante da película de revestimento. Por exemplo, o oxazepam tem uma solubilidade de 32 μg / ml em solução tampão fosfato pH 6,8 a 37° C, portanto uma forma farmacêutica tendo libertado 10 mg de fármaco teria saturado 312,5 ml de solução. Em 900 ml a diferença entre as concentrações interna e externa seria de 20,9 μg / ml, ou seja 73 μMol / litro. A mesma quantidade de paracetamol saturaria 0,5 ml da mesma solução, e a diferença de concentrações em 900 ml de meio de dissolução seria equivalente a 132 mMol / litro.

Deve salientar-se que, geralmente, o objectivo com os ensaios de dissolução é criar as condições que sejam pertinentes às características farmacocinéticas do fármaco em questão. No presente caso trata-se de uma análise do comportamento de um sistema tecnológico e, como tal, as características do fármaco são,

largamente, irrelevantes. O importante é que a solubilidade do fármaco seja suficientemente alta para não interferir com a acção limitante do revestimento.

Os ensaios iniciais de dissolução foram efectuados num aparelho de 8 vasos, concebido de acordo com a USP 1995 (método 1, cesto), um dos vasos destina-se a uma solução em branco outro a uma solução padrão, este último encontrava-se desactivado. Uma bomba peristáltica Gilson ligava os banhos a um espectrofotómetro Hewlett-Packard 8451A de "Diode Array", controlado por um processador 9121, leitura a 250 nm.
Este conjunto estava disponível para os ensaios preliminares de desenvolvimento galénico, enquanto que os ensaios definitivos eram normalmente efectuados pelo departamento de desenvolvimento analítico.
O meio de dissolução utilizado foi uma solução tampão fosfato de pH 6,8 (concentrado: 340,23 g de KH_2PO_4 e 44,82 g de NaOH em 1000 ml de água destilada, diluição 1:50 para uso) a 37° C (± 0,5° C). O fluxo de solução através das células do espectrofotómetro era mantido constante.

Utilizaram-se os cestos em vez das pás mais habituais devido à tendencia das PCMs flutuarem.
As condições hidrodinâmicas geradas pela aplicação dos cestos ou das pás são diferentes, e para formas farmacêuticas contendo fármacos bastante solúveis a agitação provocada pelos cestos pode ser insuficiente para anular o gradiente de concentração que se estabelece através da rede. A situação ideal é poder conter as partículas dentro de um invólucro poroso mas mantendo uma certa agitação do meio que circunda os invólucros. Uma sugestão na literatura recente (Mandal *et al.*, 1994) associa os dois métodos, equipando os cestos com "asas" de Teflon® que asseguram a agitação do meio circundante. Não surgiu oportunidade de ensaiarmos esta sugestão, que teria permitido utilizar rotações baixas sem receio de a agitação ser insuficiente.
A rotação dos cestos foi 60 r.p.m., sendo esta a rotação mais elevada que não provocou a centrifugação das PCMs contra a parede do cesto. O ajuste foi feito durante o primeiro ensaio definitivo, onde se observou que a 100 r.p.m. as PCMs não estavam livres, reduzindo-se a rotação até as condições serem satisfatórias.

Como o aparelho utilizado nestes ensaios possuia um taquímetro de precisão, e a rotação era livremente ajustável, mantiveram-se as 60 r.p.m. para os restantes ensaios efectuados com esta aparelhagem.

Numa fase posterior, o processador 9121 desenvolveu problemas que não se puderam resolver num prazo útil, nem pela própria Hewlett-Packard. Optámos por requisitar os ensaios de dissolução subsequentes ao departamento de métodos analíticos, para não correr o risco de se inutilizarem materiais preciosos durante ensaios que falhavam. Alguns dos ensaios já efectuados foram repetidos por esta secção a título de confirmação.
Deve salientar-se que foi graças à boa vontade desta já sobrecarregada secção, que foi possível efectuar estes ensaios, em aparelhos devidamente certificados, dentro do prazo imposto pelo fim da nossa estadia.
Foi aqui que a rotação escolhida nos trouxe inconvenientes, visto que não se tratava de uma das rotações estipuladas nos compêndios, para as quais os aparelhos tinham sido preparados. Tornou-se necessário afinar a rotação com um estroboscópio cada vez que se mudava de uma das rotações normais pré-estabelecidas.

Os ensaios levados a cabo pela secção de ensaios de dissolução foram efectuados numa aprelhagem PharmaTest tipo PTWS N° 41544, Perkin-Elmer Tablet Dissolution System, Continuous Cycling Flow, UV/VIS Spectrometer N° 109035, ou numa aparelhagem Dissolutest N° 44061, Perkin-Elmer Tablet Dissolution System, Continuous Cycling Flow, UV/VIS Spectrometer N° 44078. Em ambos os casos as leituras espectrofotométricas foram efectuadas a 250 nm.

Resultados

Doseamentos

Os lotes foram doseados após o revestimento. Não se efectuaram doseamentos separados para as amostras colhidas durante o revestimento, pois a quantidade de material disponível era limitada e a diferença de teor não justificava o gasto destas PCMs. As quantidades libertadas excedem 100 % do teor nominal visto que a massa das partículas é menor, e como tal a proporção de paracetamol é maior. As amostras de PCMs antes do revestimento também não foram doseadas separadamente, e apresentam teores de libertação exagerados. Estas diferenças servem para fazer uma estimativa da massa relativa da película, como tal, não se efectuou nenhuma correcção. Os teores reais de paracetamol das PCMs sem revestimento podem calcular-se a partir das absorvências registadas durante os ensaios de dissolução das PCMs sem revestimento, partindo do princípio que se deu uma libertação total. Estes dados são apresentados em seguida.
Igualmente, não se fizeram doseamentos separados para as amostras sem coalescência e, as diferenças observadas devem-se, provávelmente, a uma secagem mais eficiente no caso das amostras com coalescência.

Em cada caso pesaram-se 350 a 450 mg de PCMs, trituraram-se em almofariz o suficiente para assegurar a ruptura dos revestimentos, e transferiram-se quantitativamente para um balão volumétrico de 50,0 ml com etanol absoluto. A eluição fez-se em cerca de 3 horas com agitação de 30 em 30 minutos num agitador de vórtice. Após atestar o volume filtrou-se a solução (papel Munktell) e diluiu-se convenientemente em etanol absoluto. O ensaio em branco e uma solução padrão de teor semelhante seguiram o mesmo percurso. No caso do lote D a filtração foi substituída por uma centrifugação a 5000 r.p.m. durante 3 minutos, visto que as partículas finas de celulose microcristalina poderiam reduzir a eficiência da filtração.
Prepararam-se mais dois padrões simples, um com uma concentração superior à concentração máxima esperada e outro com uma concentração inferior à

concentração mínima esperada. Estas últimas soluções foram empregues para obter a curva de calibração dos espectrofotómetros contra um branco simples. A ausência de absorção do ensaio em branco depois de filtrado e a coincidência da solução padrão filtrada com a curva de calibração indicam que não houve interferência do processo de extração, ou de componentes da película, no teor de paracetamol determinado por espectrofotometria a 250 nm. As leituras das soluções extrativas podem portanto ser consideradas válidas; se houver sequestração de paracetamol pela celulose ou pela película de revestimento, a diferença entre a quantidade extraível pelo etanol absoluto e a quantidade que se irá libertar em tampão fosfato não deve ser significativa.
Os doseamentos foram efectuados em duplicado e, tomaram-se três leituras de cada ensaio.

Tabela 15 - Teores de paracetamol de PCMs revestidas, determinados por doseamento e, de PCMs sem revestimento, calculados a partir dos resultados de dissolução.

Lote	A	B	C	D	31 (A)	25 (B)	30 (C)
Teor (% m/m)	15,13	21,96	13,16	13,41	19,92	28,62	18,76
± 1 D.P. (%)	0,08	0,05	0,06	0,03	-	-	-

Ensaios de Dissolução

Os resultados dos ensaios de dissolução são apresentados nas figuras 32a a 32h.
A espessura da película de revestimento não foi optimizada para se obter um prazo determinado de libertação, mas antes para assegurar um revestimento completo. Não é, portanto, surpreendente que a libertação das amostras com revestimento completo e com coalescência do revestimento se prolonga muito para além de um prazo terapeuticamente útil.

A situação ideal para uma forma farmacêutica deste tipo, é que a libertação aumente rápidamente até que se estabeleça uma taxa de libertação constante, dependente da espessura da película, e que esta taxa se mantenha durante um

periodo que depende da quantidade de fármaco disponível. Na fase final, quando a solução que se encontra dentro dos esferóides já não é uma solução saturada de fármaco, a libertação deve descer rápidamente a zero, seguindo uma função exponencial em relação ao tempo (Ragnarsson *et al.*, 1992). As pequenas e inevitáveis diferenças entre partículas podem manifestar-se como um arredondamento dos pontos de inflexão da curva de libertação diferencial, mas as fases devem permanecer distintas.

A fase exponencial depende da taxa de esgotamento de uma solução quando já não existe uma reserva de fármaco sólido, a duração desta fase depende, portanto, do volume de solução retido pelos "pellets". No caso do trabalho citado acima, os "pellets" eram esferas de vidro revestidas com o fármaco e depois revestidas com uma película. O volume da solução final, retida entre a esfera de vidro e a película, seria pouco maior que o volume originalmente ocupado pelo fármaco. Esta situação quase ideal não é facilmente encontrada na prática e, no caso em estudo, o afastamento da situação ideal é marcado.

Observou-se que quando se desmontavam os cestos no fim dos ensaios dos lotes A e C, com coalescência, algumas PCMs tinham um aspecto acinzentado, enquanto que outras eram brancas, estas ainda flutuavam, enquanto que as cinzentas afundavam. Colocando as PCMs sobre uma lâmina de microscópio e espremendo-as, confirmou-se que as PCMs que afundavam continham água, que se podia expulsar com o esmagamento. As PCMs que flutuavam apresentavam um interior com aspecto húmido, mas não expeliam água quando comprimidas.

No caso do lote B, relativamente poucas PCMs permaneciam flutuantes, e no caso do lote D nenhuma PCM foi observada a flutuar no fim dos ensaios.

Efectuou-se um pequeno ensaio no fim dos ensaios de dissolução, para ambos os lotes, colocando PCMs em cerca de 500 ml de tampão de fosfato à temperatura ambiente, e registando-se o número de PCMs que flutuavam e as que afundavam. Os resultados ao fim de três dias de contacto com a solução tampão estão apresentados na tabela 16.

TABELA 16 - PCMs revestidas flutuantes e afundadas ao fim de 3 dias em tampão fosfato pH 6,8 à temperatura ambiente.

Lote	Flutuantes	Afundadas	% Flutuantes
A	223	197	53
C	369	174	68

A possibilidade da flutuação estar relacionada relacionado com a molhabilidade das PCMs foi eliminada com um pequeno ensaio utilizando tampão de fosfato com 0,001 % de Tween 80. As proporções obtidas foram comparáveis com as anteriores e, em ambos os casos o menisco cobria as PCMs flutuantes.

Estes números confirmam que a libertação inclui as PCMs flutuantes e não-flutuantes, de outra forma não seria possível atingir-se uma libertação de 75 % (ou mais) do teor do fármaco, partindo do pressuposto que a distribuição do fármaco entre as PCMs é razoávelmente homogénea. As PCMs saturadas de água podem ter sofrido rupturas da película, alguns casos foram observados, mas não se efectuaram observações minuciosas, individuais, para todas as PCMs. É provável que as rupturas se tenham dado numa fase relativamente tardia.

Não nos ocorreu, na altura, dosear o teor de paracetamol nas PCMs flutuantes, o que teria determinado a libertação de fármaco destas PCMs.

A conclusão a que se pode chegar é que a saturação da PCM com líquido de dissolução não é essencial para que possa haver libertação do fármaco. Pode haver penetração de água que é conduzida ao longo das fibras de celulose, dissolvendo o fármaco, que depois difunde ao longo do solvente até atingir a superfície de troca. O mecanismo não deixa de ter a sua razão de ser, afinal era essa a função das fibras de celulose na planta de onde foram extraídas.

Num esferóide convencional, a porosidade residual é diminuta, isto é, o volume de ar contido e limitado pela película de revestimento é relativamente pequeno. A água penetra nos interstícios, e vai dissolvendo o fármaco e, á medida que o fármaco é dissolvido, mais água penetra no esferóide. O meio de dissolução gera, portanto, o espaço que vai ocupando. No caso das PCMs os espaços existem antes da incorporação de fármaco, e são só parcialmente preenchidos com fármaco.

No nosso caso o volume de ar contido numa PCM revestida é considerável, sendo provável que esse ar não possa escapar fácilmente através dos poros hidratados da membrana. A presença dessa bolsa de ar actua como uma bolha, oferecendo uma resistência, derivada da tensão interfacial, à penetração de água, impedindo a saturação. O equilíbrio de forças é, portanto, mais complexo do que no caso duma bomba osmótica simples, cujo interior é incompressível.

No caso do lote D é provável que o mecanismo de bomba osmótica também não tenha exercido uma influência significativa. Observou-se que uma porção substancial das PCMs rebentavam durante as primeiras duas horas dos ensaios de dissolução.

Dissolução - lote A

As curvas de dissolução deste lote encontram-se nas figuras 32a, 32d, 32f e 32h. A abreviatura (c) significa com coalescência e a abreviatura (u) significa ausência deste tratamento.
Em todos os casos as barras verticais representam um desvio padrão, as médias tendo sido obtidas a partir de 3 amostras excepto no caso A (c), onde se partiu de um ensaio completo, portanto 6 amostras.

A dissolução do paracetamol a partir de PCMs sem revestimento é praticamente instantânea, o máximo atingindo 131,47 % do teor das PCMs revestidas. Este dado permite fazer uma estimativa do peso do revestimento em relação ao peso inicial das PCMs, que é igual ao teor máximo menos cem, neste caso é de cerca de 31,47 % do peso inicial. A estimativa do peso do revestimento baseada no peso final do lote revestido, e partindo do princípio que o revestimento é distribuido uniformemente entre o lastro e as PCMs, foi de 16 %, ou seja, cerca de metade da estimativa baseada na libertação do fármaco.
A diferença pode em parte dever-se ao teor de humidade residual do material, visto que as PCMs foram pesadas após uma secagem breve a seguir ao revestimento, mas não justificaria uma diferença desta magnitude.

É possível que a distribuição do revestimento não tenha sido uniforme, e que as PCMs tenham recebido mais material do que os esferóides de lastro, o que talvez se possa dever a diferenças na velocidade atingida pelas partículas na corrente de ar de fluidização.
Uma terceira possibilidade é a perda de paracetamol por atrito durante o revestimento. Esta perda baixaria o teor de paracetamol e a massa total do material revestido, levando a uma erro por defeito na estimativa por peso final e, a um erro por excesso na estimativa por diferença do teor libertado.

A quantidade de paracetamol libertado ao fim de 24 horas corresponde a 82 % do teor, o que demonstra que o revestimento aplicado foi muito mais espêsso do que o necessário para se obter uma libertação controlada de utilidade terapêutica. As amostras que receberam revestimentos parciais atingem libertações de magnitude semelhante em cerca de 9 horas o que é uma situação mais razoável. Infelizmente não se efectuaram ensaios mais prolongados com estas amostras, o que teria permitido obter o tempo de libertação total. A observação mais importante é que um período de revestimento relativamente curto foi suficiente para se ter obtido um revestimento eficaz, isto é, a porosidade superficial não condicionou o revestimento a uma espessura mínima para que se pudesse observar um controle adequado da libertação.

O efeito da duração do revestimento pode avaliar-se comparando as curvas de libertação do lote A (c) com as curvas das duas amostras com coalescência, figuras 32a e 32f. A amostra 1 foi colhida a 18 minutos do início do revestimento e, a amostra 2 foi colhida aos 25 minutos. A quantidade de revestimento depositada não é linearmente proporcional ao tempo no caso deste lote, visto que, o fluxo da bomba foi reduzido após 15 minutos, imediatamente antes de recolhida a amostra. As inclinações das partes iniciais são progressivamente menores com o aumento do revestimento, como seria de prever. No caso das amostras sem coalescência da película o efeito é semelhante, embora com uma inclinação muito maior.

Na figura 32h podem observar-se as curvas de libertação diferencial para as diferentes situações. Podemos verificar que a coalescência anula o pico inicial

muito alto, produzindo o planalto de libertação aproximadamente de ordem zero. Este efeito é muito mais marcado do que, por exemplo, a alteração do tempo correspondente a 50 % de libertação, o "t_{50}". Este valor, para este lote, é de 515 minutos com coalescência e 314 minutos sem coalescência. A altura do pico, no entanto, é de 54,4 %.hora^{-1} sem coalescência e de 11,3 %.hora^{-1} com coalescência do revestimento.

No caso das amostras colhidas durante o revestimento, as porções que não foram coalescidas produzem picos de libertação que atingem os 150-175 %.hora^{-1}, mas as porções do lote que foram coalescidas apresentam picos de libertação próximos do pico observado no material com o revestimento completo. Na tabela 17 encontram-se os dados respeitantes a todas as situações estudadas.

TABELA 17 - Resultados dos ensaios de dissolução sobre o lote A.

	t_{50} (min)	Δ max. (%.h^{-1})
Amostra 1 com coalescência	264	13,1
Amostra 1 sem coalescência	≈17	174
Amostra 2 com coalescência	307	12,2
Amostra 2 sem coalescência	≈17	153
Fim do revestimento com coalescência	515	11,3
Fim do revestimento sem coalescência	314	54,4

As cinéticas de libertação para as primeiras horas encontram-se na figura 32f como porções de uma curava cumulativa. As amostras com coalescência mantêm uma linearidade aceitável durante algumas horas; note-se que nesta representação os desvios não são tão evidentes como nas curvas diferenciais. Já as amostras sem coalescência apresentam desvios substanciais, a frequência de amostragem em alguns casos não permitiu obter mais do que um ponto, para além da origem, para o cálculo da recta. Nestes casos a validade estatística da recta vem muito diminuída.

O factor de inclinação da recta é o dado com interesse, pois está relacionado com a constante de permeabilidade da película. Para que se possam comparar as inclinações das rectas correspondentes aos diferentes tempos de revestimento, é necessário corrigir as rectas fazendo com que as libertações máximas (no

planalto) coincidam com um teor de 100 %, isto é, comparar taxas de libertação independentemente da quantidade de fármaco. Como neste caso não obtivemos as libertações máximas, não podemos efectuar a correcção.

Podemos, no entanto, comparar a relação entre as amostras com e sem coalescência para o mesmo tempo de revestimento.

Como foi descrito no capítulo sobre o revestimento, e respectivo apêndice, a coalescência é normalmente acelerada por aquecimento, de forma a assegurar a estabilidade do revestimento. À temperatura ambiente a coalescência processa-se muito lentamente, constituindo a causa da instabilidade (por diminuição de taxa de libertação) durante o armazenamento. Alguns autores (Yuen *et al.*, 1993) descrevem um aumento de taxa de libertação após 6 meses de armazenamento seguida de uma diminuição.

Estabelecendo a relação entre as inclinações das rectas correspondentes às situações sem e com coalescência da película obtemos os valores apresentados em seguida para cada caso, e podemos compara-los com o tempo que decorreu entre o revestimento e o respectivo ensaio de dissolução, (tabela 18).

Note-se que para as duas amostras os valores são práticamente idênticos e muito menores que a relação para o fim do revestimento, cujo ensaio de dissolução tinha sido efectuado relativamente pouco tempo após o revestimento.

TABELA 18 - Relação entre as inclinações das rectas de dissolução inicial para pares de amostras com o mesmo tempo de revestimento e o intervalo entre os dois ensaios de dissolução correspondentes, lote A.

	Relação (u/c)	Tempo (dias)
Amostra 1	14,08	77
Amostra 2	13,95	77
Fim do revestimento	30,21	20

Dissolução - lote C

Este lote foi preparado de forma semelhante ao lote A, partindo do mesmo tipo de PCMs carregadas, portanto a libertação do fármaco também é semelhante. As

diferenças no revestivemento foram a taxa de atomização e a temperatura de admissão, que foram constantes, e na composição do lastro.
Na figura 32b encontram-se as curvas de libertação cumulativa para as várias situações para este lote.
As curvas deste lote com o revestimento completo, com e sem coalescência (Final.c e Final.u, respectivamente), foram calculadas a partir de 6 ensaios. As restantes curvas de dissolução foram calculadas a partir de 3 ensaios.

Os comentários sobre as curvas de dissolução do lote A são igualmente válidas para este lote.
O teor libertado pelas PCMs sem revestimento equivale a 142,41 % do teor das PCMs revestidas e coalescidas, o que indica que o revestimento corresponde a 42 %, aproximadamente, do peso das PCMs sem revestimento. Se tomarmos em conta os pesos do material após revestimento, o revestimento equivale a 19,25 % do peso inicial, tal como no lote A a estimativa por peso é cerca de metade da estimativa por libertação.

A quantidade de paracetamol libertada ao fim de 24 horas é cerca de 95 % do teor, o que é um valor superior ao encontrado com o lote A, mas ainda excessivo em termos de utilidade prática. A taxa de libertação ao fim de 24 horas, com o revestimento completo e coalescido, é de cerca de 2 %.hora^{-1} e relativamente constante.

A fase inicial apresenta um comportamento mais linear do que o observado para o lote A. A libertação diferencial representada nas figuras 32d e 32i confirma esta observação, existe um período de cerca de 5 horas durante o qual a libertação é sensívelmente constante, este período é substancialmente maior do que para o lote A. A continuação da libertação apresenta uma queda relativamente pouco acentuada, portanto, trata-se de um perfil de libertação semelhante ao do lote A.
A porção do fim do revestimento que não sofreu coalescência apresenta um pico a 44.5 %.hora^{-1}, menos elevado do que o pico correspondente para o lote A.
O pico de libertação inicial para a amostra do lote C colhida após 20 minutos de revestimento e sem coalescência atinge 183 %.hora^{-1}, o que representa um valor

semelhante ao encontrado com a amostra 1 do lote A. O gráfico desta amostra não está incluído na figura 32i. Na tabela 19 encontram-se os valores de t_{50} e as alturas máximas dos picos de libertação diferencial para este lote.

TABELA 19 - Resultados dos ensaios de dissolução sobre o lote C.

	t_{50} (min)	Δ max. (%.h^{-1})
Amostra com coalescência	172,5	183
Amostra sem coalescência	17,3	473
Fim do revestimento com coalescência	497	7,13
Fim do revestimento sem coalescência	330*	44,5

* Estimativa obtida por extrapolação, o ensaio de dissolução de 4 horas não atingiu 50 % do teor .

As representações gráficas das libertações iniciais encontram-se na figura 32g, e podem considerar-se essencialmente semelhantes às rectas correspondentes para o lote A.

Calculando as relações entre as inclinações de pares de rectas respeitantes ao mesmo tempo de revestimento, podemos observar que, ao contrário do lote A, a relação maior corresponde ao par "1c" e "1u". Estas duas amostras foram analisadas em simultâneo ao fim de 79 dias, sendo a relação entre as inclinações das rectas 9,916. A amostra sem coalescência com o revestimento completo foi analisada ao fim de 24 dias e, a relação entre a inclinação desta recta e a da amostra com coalescência foi de 6,53. Este resultado é, à primeira vista, paradoxal. No entanto este lote sofreu mais prolongada secagem no fim do revestimento do que o lote A, principalmente devido à necessidade de secar a água introduzida no fim para purgar os tubos. Este aquecimento prolongado pode ter produzido um grau de coalescência bastante elevado. As condições húmidas podem inclusivamente ter favorecido a coalescência, facilitando o mecanismo mais rápido de formação de película (apêndice 7). A coalescência final na estufa não teria, portanto, um efeito tão marcado como teve no lote A.

A amostra colhida durante o revestimento não sofreu, evidentemente, este aquecimento prolongado e como tal a diferença entre a situação com e sem coalescência é mais notória.

Alguns autores descrevem o efeito da temperatura de aplicação de dispersões deste tipo sobre a taxa de libertação de fármaco (Laicher *et al.*, 1993). O aumento da temperatura de revestimento reduz a taxa de libertação do fármaco. Outros autores (Shah *et al.*, 1994) não encontraram justificação para a coalescência separado de "pellets" revestidos com Surelease®, embora os "pellets" revestidos com Aquacoat® necessitaram de coalescência para estabilizar a taxa de dissolução. Em todos os casos a temperatura do leito de revestimento situava-se entre 33 e 41° C, e a humidade relativa do ar de fluidização situava-se entre 21 a 24 %.

Dissolução - lote B

As curvas de dissolução para este lote foram calculadas a partir de 3 ensaios para cada situação, à excepção da curva do revestimento completo com coalescência, que foi calculada a partir de 6 ensaios.

A estimativa da quantidade de revestimento baseada na quantidade de paracetamol libertada pelas PCMs sem revestimento é de cerca de 30 %. Se a estimativa for feita a partir do peso das PCMs com revestimento, obtemos um valor de cerca de 19 %. Os comentários que foram feitos a este respeito para o lote A também são válidos aqui.

Os resultados de dissolução apresentados nas figuras 32c, 32d, 32g e 32i, demonstram que um revestimento aplicado nas mesmas condições que os revestimentos dos lotes A e C produz PCMs com uma taxa de libertação bastante superior. Se compararmos as inclinações das rectas B.c e C.c nos gráficos da figura 32g, verificamos que a taxa inicial de libertação é 2,7 vezes maior. A mesma comparação com o lote A produz uma diferença de 6 vezes. Estas diferenças podem ser atribuídas à maior porosidade superficial das PCMs do lote 25 (produzidas no ciclone) que serviram de ponto de partida deste lote revestido. A discussão deste aspecto foi feita no capítulo anterior e, torna-se evidente que os defeitos visíveis nas IMEVs (figuras 31j a 31m) encontram aqui a sua manifestação prática.

A dissolução do paracetamol a partir da amostra colhida após 20 minutos de revestimento é muito mais rápida do que a dissolução das amostras

correspondentes dos lotes A e C. Este dado está de acordo com o aspecto morfológico destas PCMs que apresentam uma película de revestimento marcadamente descontínua. A diferença que se verifica com respeito às PCMs sem revestimento poderá dever-se ao envolvimento de uma parte do paracetamol superficial por material de revestimento.

A dissolução da amostra com 20 minutos de revestimento mas sem coalescência (curva Amostra (u), figura 32c) atinge valores superiores aos valores atingidos pelas PCMs sem revestimento. Este resultado é paradoxal e não nos ocorre nenhuma explicação lógica para o sucedido.

As diferenças entre a dissolução com o revestimento completo com e sem coalescência estão de acordo com o que foi observado para os outros lotes. Os dados numéricos obtidos dos ensaios de dissolução enmcontram-se na tabela 20.

TABELA 20 - Resultados dos ensaios de dissolução sobre o lote B.

	t_{50} (min)	Δ max. (%.h^{-1})
Amostra com coalescência	20,3	152
Amostra sem coalescência	≈7	473
Fim do revestimento com coalescência	171	20
Fim do revestimento sem coalescência	97	51,1

A relação entre as inclinações das rectas de libertação inicial para as amostras com 20 minutos de revestimento e para o revestimento completo (figura 32g), são respectivamente 4,04 e 2,75. Os intervalos de tempo entre as análises das amostras com e sem coalescência são respectivamente 78 e 119 dias, portanto a sugestão feita acima quando da discussão dos resultados do lote A, que a relação entre as taxas de libertação imediata tende a diminuir com o tempo, mantém-se para este lote. As relações não atingem valores tão elevados como para o lote A, presumívelmente devido às imperfeições na película de revestimento que provocam um aumento da taxa de libertação independente da permeabilidade das partes contínuas da película.

As curvas de libertação diferencial para as amostras com revestimento completo (figura 32i), demonstram que na ausência de coalescência não se obtem qualquer

período útil de libertação constante. Com a coalescência obtemos um período de dissolução constante, cerca de 2 horas a 18,5 %.hora^{-1}. Embora a taxa de libertação seja alta, o perfil de dissolução diferencial é mais favorável que para o lote A.

Dissolução - lote D

O lote D apresenta uma dissolução rápida e práticamente independente da coalescência do revestimento (figura 32e). A causa deste comportamento é a ruptura do revestimento com a dilatação da camada de celulose microcristalina e HPMC que foi aplicada para reduzir a porosidade superficial.

A libertação a partir das PCMs sem coalescência da película atinge um nível constante inferior ao observado com as PCMs com coalescência. A causa poderá ser a retenção de água do revestimento na camada intermédia, aumentando a massa das PCMs e assim reduzindo o teor aparente de paracetamol. As PCMs com coalescência da película sofreram um aquecimento suplementar e é provável que estivessem mais secas.

A escolha de HPMC como ligante da Avicel no pré-revestimento foi infeliz visto que a dilatação do conjunto não é limitada nem pela permeabilidade nem pela rigidez mecânica do revestimento final. Outros autores (Shah *et al.*, 1994), fazem referência ao uso de ligantes contendo HPMC para reter cilazapril à superfície de *non-pareils*. Estes autores não encontraram, aparentemente, problemas com a dilatação da camada de HPMC, é possível que a espessura desta tenha sido menor.

TABELA 21 - Resultados dos ensaios de dissolução sobre o lote D.

	t_{50} (min)	Δ max. (%.h^{-1})
Final do revestimento com coalescência	20	153
Final do revestimento sem coalescência	≈16	239

Conclusões

A forma das curvas de libertação indica que não há uma distinção das diferentes fases do processo de libertação. Esta observação pode confirmar-se com as curvas de libertação diferencial na figura 34d para os três lotes. Mais de metade do teor de paracetamol das PCMs dos lotes B e C não é libertado de acordo com uma cinética de ordem zero. No caso do lote A a quantidade total libertada na fase de planalto é equivalente a cerca de 15 % do total, os restantes 85 % não são libertados a uma taxa constante.

As PCMs sem revestimento exibiram uma libertação de fármaco praticamente instantânea no contexto do presente trabalho. Esta ressalva é importante visto que outros autores (Gren *et al.*, 1994), encontraram diferenças altamente significativas da taxa inicial de dissolução de paracetamol a partir de PCMs com teores diferentes de fármaco e de diâmetros diferentes. As diferenças deixam de ser significativas a partir dos 5 minutos de dissolução, portanto estes autores estudaram um espaço temporal completamente diferente do presente trabalho. A conclusão a que chegaram foi que para o paracetamol a difusão do fármaco nas PCMs era o factor limitante, enquanto que para fármacos pouco solúveis, como o oxazepam, a dissolução seria o factor limitante.

Nas amostras que não receberam coalescência, observa-se uma libertação acentuada inicial, para todos os casos, seguida de uma fase de libertação lenta com uma inclinação semelhante à observada nas amostras com coalescência.

A causa desta diferença de taxas de libertação inicial entre amostras com a mesma espessura de revestimento, mas com ou sem coalescência, pode ser a presença de poros relativamente grandes, mais evidente nas películas de menor espessura, poros estes que são fechados durante o processo de coalescência. Alternativamente podemos considerar que a resistência mecânica destas películas

tende a aumentar com a coalescência, desta forma tornam-se menos sensíveis às dilatações das PCMs na presença de água.

Esta última sugestão é apoiada pela análise morfológica do material após os ensaios de dissolução. Nas figuras 33a e 33b encontram-se imagens de PCMs do lote A (final), sem coalescência, após 4 horas de dissolução. Cerca de metade (ou mais) das PCMs rebentaram por completo, servindo a PCM da figura 33b como exemplo do aspecto destas PCMs. Note-se a estrutura estratificada, ou "em pétala" deste tipo de PCM. O restante das PCMs mantiveram-se inteiras, como a PCM da figura 33a. Teria sido de algum interesse tentar relacionar a proporção de PCMs abertas com o perfil da curva de dissolução, o que não foi possível. A curva de dissolução de PCMs deste lote, sem coalescência (figura 34a "Final (u)"), apresenta uma subida brusca seguida de uma libertação muito mais lenta. A explicação mais provável é que a subida rápida depende das PCMs que rebentaram, e a libertação mais lenta depende das restantes. A formação estranha na parte superior esquerda da PCM da figura 33a pode ser uma cedência local da película de revestimento, ou um artefacto provocado pela secagem durante a preparação da amostra.

Não se deve excluír a possibilidade de ter havido sequestração do paracetamol à superfície da PCM, e a fase lenta da libertação depender primáriamente deste reservatório de fármaco, quer no caso de PCMs com coalescência quer PCMs sem coalescência. O lote A apresenta uma libertação muito lenta embora tenha recebido a mesma quantidade de revestimento que os outros lotes. A taxa de aplicação do revestimento foi mais rápida nas fases iniciais e é possível que tenha havido uma maior penetração do material de revestimento na PCM.

Pode também ter havido sequestração de paracetamol no interior das fibras de celulose, esta possibilidade já foi mencionada no capítulo sobre a incorporação de fármacos, tendo-se feito referência a um trabalho relevante (Allen *et al.*, 1991). As curvas de dissolução das PCMs sem revestimento não apontam para que este mecanismo possa ter uma influência significativa em PCMs que podem absorver meio de dissolução até à saturação. No caso de PCMs com revestimento, e nas quais o meio de dissolução não penetrou até à saturação, a sequestração de

paracetamol no interior das fibras pode tornar-se um mecanismo adicional de limitação da dissolução.

As PCMs com coalescência não exibem a mesma tendência para rebentarem que as PCMs sem coalescência do revestimento. Muito poucas PCMs foram encontradas com a película nítidamente rota. Exemplos destas PCMs após quatro horas de ensaios de dissolução encontram-se nas figuras 33c e 33d.
A PCM representada na figura 33d foi cortada com uma lâmina para revelar o seu interior. Estas PCMs teriam libertado cerca de 30 % do paracetamol que continham antes do ensaio. Sem um método específico de visualizar o fármaco dentro das PCMs, não é possível confirmar se o aumento aparente de densidade da parte central da PCM cortada corresponde a paracetamol, mas é a sugestão que deixamos. Neste caso a dissolução do paracetamol dá-se de maneira centrípeta.
Não se observam rupturas nas PCMs, embora haja a sugestão de poros em vários pontos, estes podem, no entanto, ser um artefacto (*vide* apêndice 4). A espesura da película limitante corresponde a cerca de 20 μm, por estimativa da espessura na imagem.

Em termos gerais, podemos chegar às seguintes conclusões:

- A coalescência do revestimento é essencial para obter a libertação de ordem zero na fase inicial.

- É possível obter-se um grau considerável de coalescência durante a fase de secagem do revestimento, a atomização simultânea de água não parece impedir a coalescência. (Concorda com Sheen *et al.*, 1992).

- A espessura da película exerce uma influência muito maior sobre a altura do pico máximo de libertação no caso de películas sem coalescência do que sobre a altura do planalto de libertação constante no caso de películas com coalescência.

- A duração da fase de libertação de ordem zero, curiosamente, não é necessáriamente proporcional à quantidade de revestimento depositado, a partir do momento em que a película é contínua.

- As PCMs fabricadas no ciclone necessitam de um pré-revestimento para uniformizar a superfície, as PCMs preparadas por "pell-mix" beneficiariam de tal tratamento mas não é essencial.

- É possível revestir PCMs em aparelhos de revestimento em leito projectado, mas deve-se preferir aparelhos que não provoquem tanto desgaste no material.

Figura 32 - legenda

As quantidades de paracetamol libertadas nas figuras **a**, **b**, **c**, **e**, **f** e **g** são apresentadas como percentagens do teor das PCMs revestidas (final) e coalescidas. As amostras e as PCMs sem revestimento são mais leves por unidade e como tal apresentam um teor superior a 100 %.
O coalescimento térmico do revestimento está identificado com um (c) e a ausência do mesmo com um (u). O revestimento, em todos os casos, foi o Surelease®.

32a - Diagramas de libertação de paracetamol a partir de PCMs do lote A. O lote 31 são PCMs sem revestimento.
A amostra 1 foi colhida após 18 minutos de revestimento, e a amostra 2 após 25 minutos. O "final" corresponde a 33 minutos de revestimento.

32b - Diagramas de libertação de paracetamol a partir de PCMs do lote C. O lote 30 é o controlo do lote C, sem revestimento.
A amostra foi colhida ao fim de 20 minutos de revestimento, o "final" corresponde a 55 minutos de revestimento com a mesma quantidade de Surelease® que o lote A e B.

32c - Diagramas de libertação de paracetamol a partir de PCMs do lote B. As PCMs do lote 25 (controlo) foram preparadas no ciclone, ao contrário das dos lotes A,C e D.
A amostra foi colhida ao fim de 20 minutos de revestimento, o "final" corresponde a 50 minutos de revestimento.

32d - Diagramas de libertação diferencial para os lotes A, B e C. A libertação é apresentada em % do teor nominal por hora.
Observe-se o perfil desfavorável da libertação, o período de libertação a taxa constante é relativamente curto, e a diminuição a zero excessivamente longa.

32e - Diagramas de libertação de paracetamol a partir de PCMs do lote D. Estas PCMs foram revestidas com Avicel PH-101 usando uma solução etanólica de HPMC como ligante, para reduzir a porosidade superficial.
A dilatação do HPMC causou a ruptura das películas de revestimento, como tal a libertação dá-se de uma forma muito mais rápida.

32f e **32g** - Libertação inicial de paracetamol de PCMs revestidas dos lotes A, B e C. Só os pontos que produzem uma recta foram aproveitados. Algumas rectas calcularam-se a partir de um só ponto mais a origem, o que permite fazer as comparações embora com validade estatística muito reduzida. As inclinações das rectas podem ser comparadas, indicando o grau de limitação imposta à difusão do fármaco pela película de revestimento nas diferentes condições.

32h e **32i** - Libertação diferencial para várias amostras dos lotes A, B, e C, mostrando a influência do tempo de revestimento e do coalescimento da película. As quantidades libertadas são apresentadas da mesma forma que na figura **32d**.

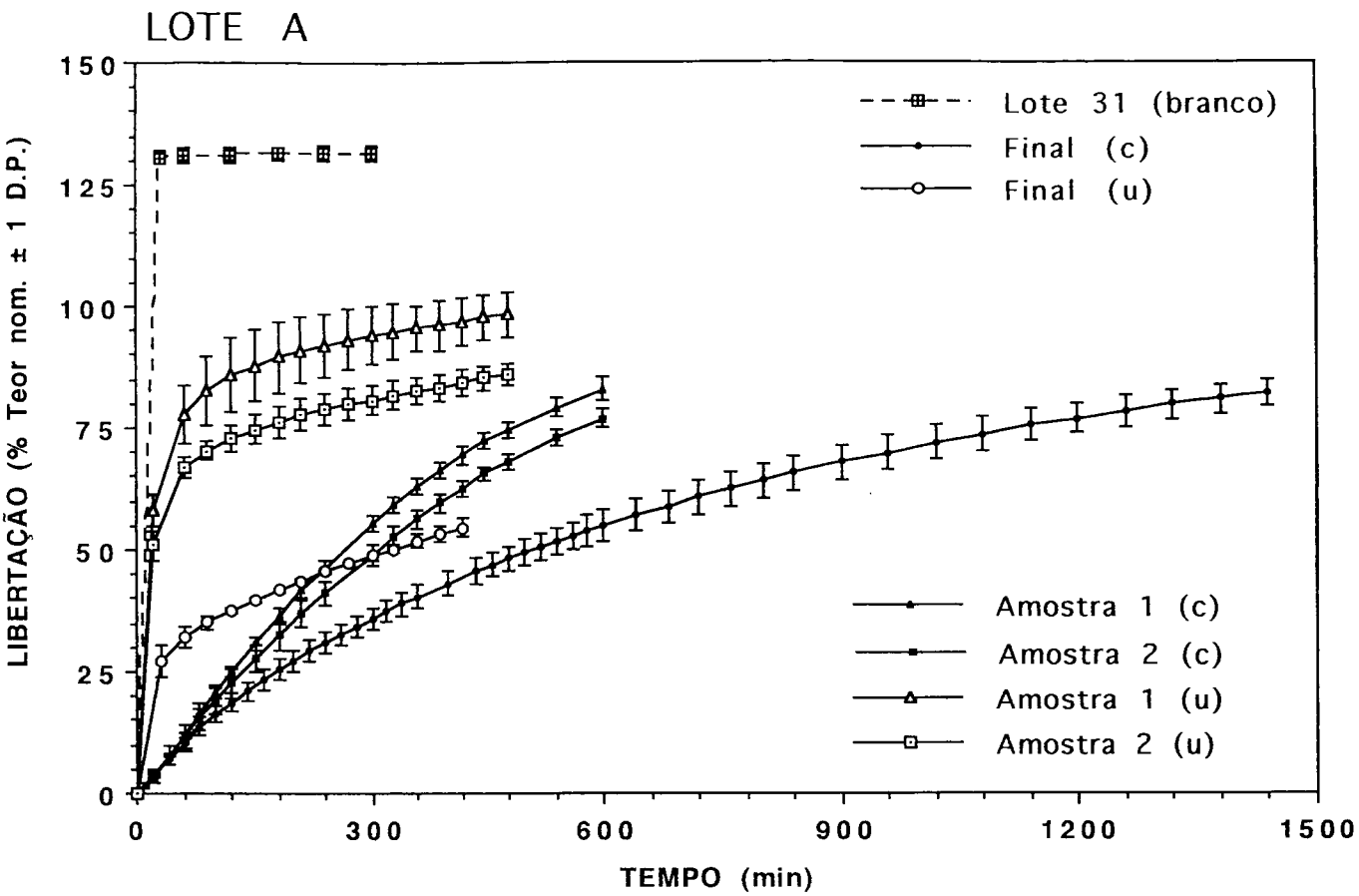


Figura 32a

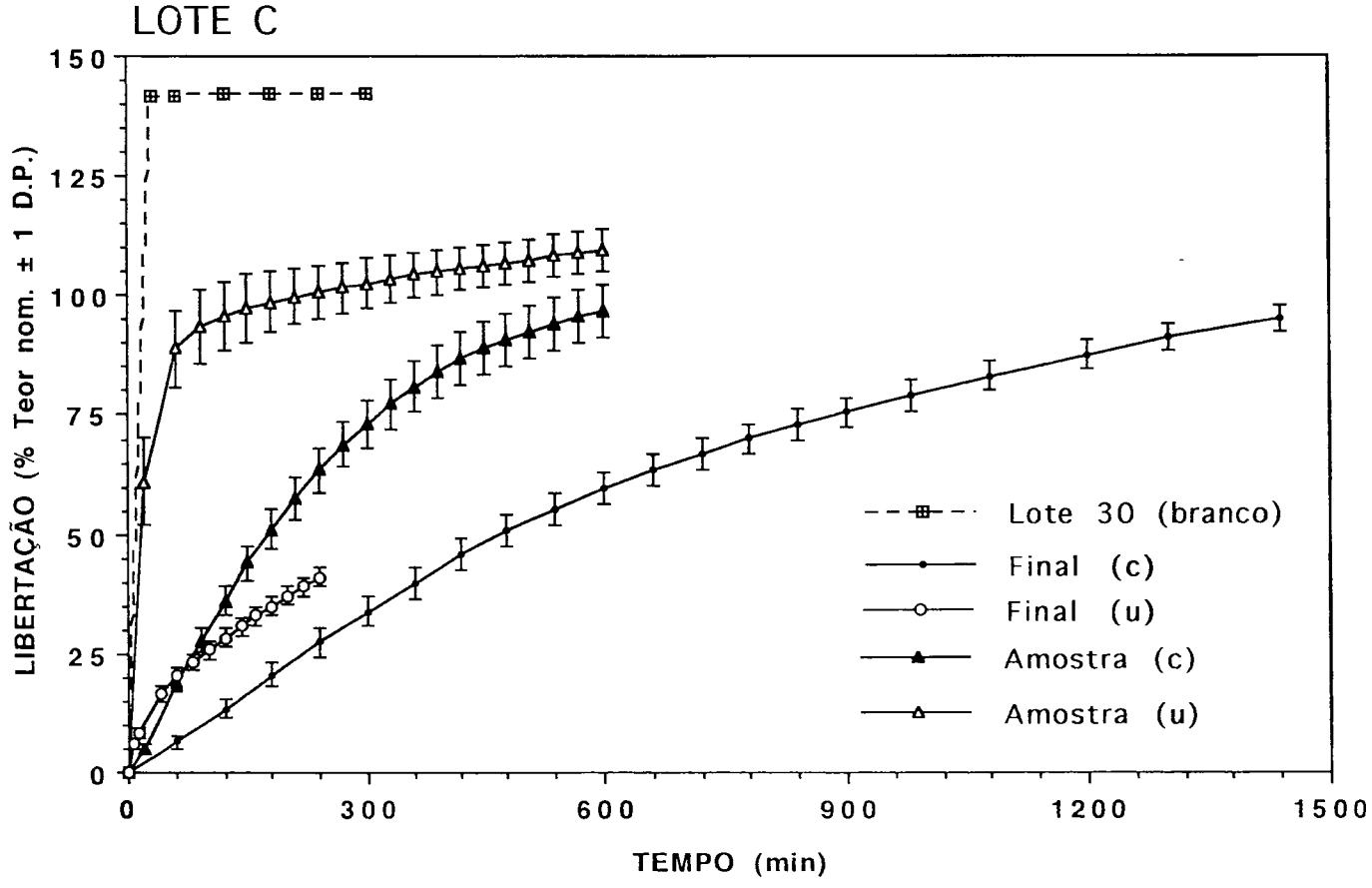


Figura 32b

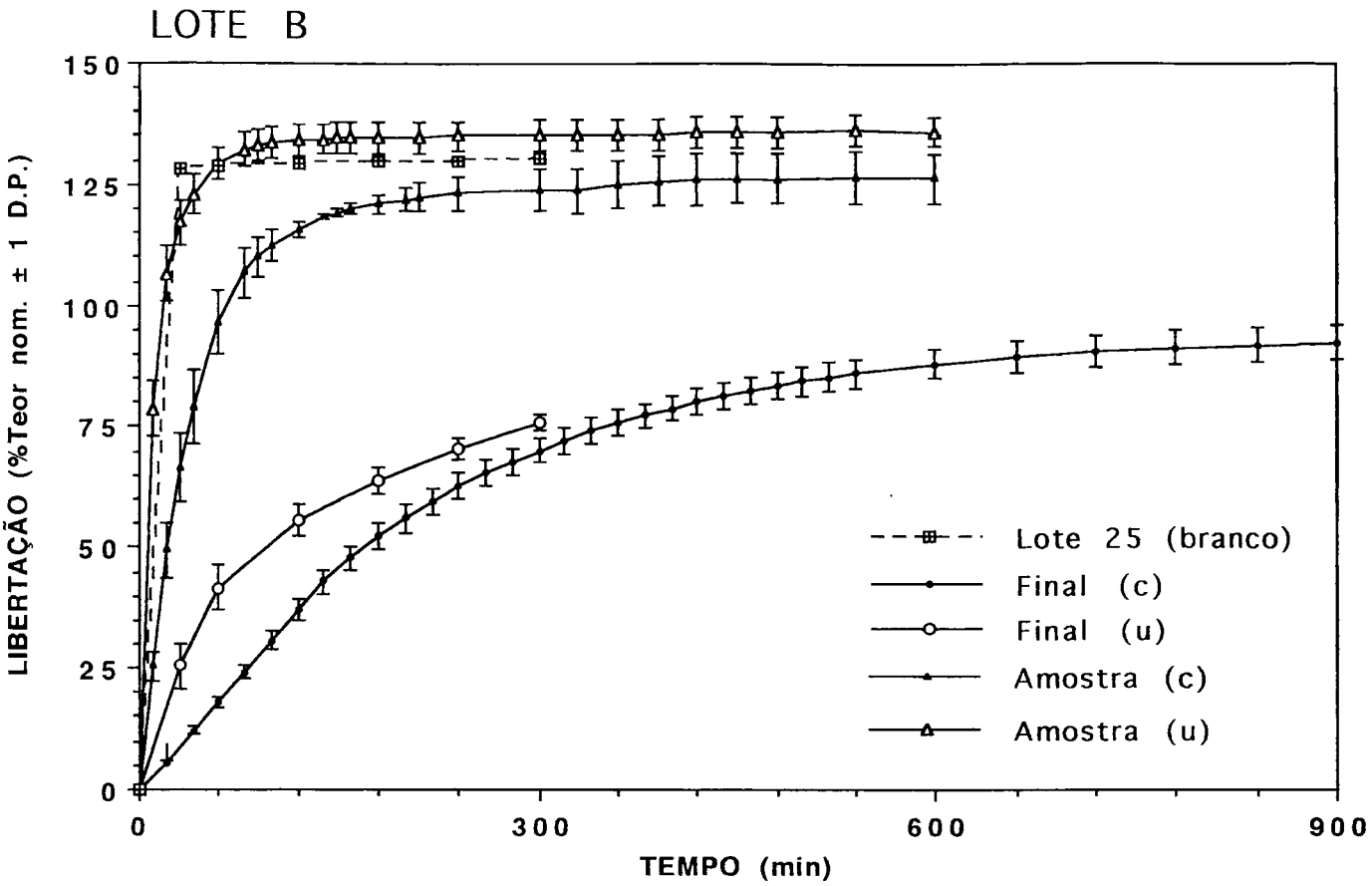


Figura 32c

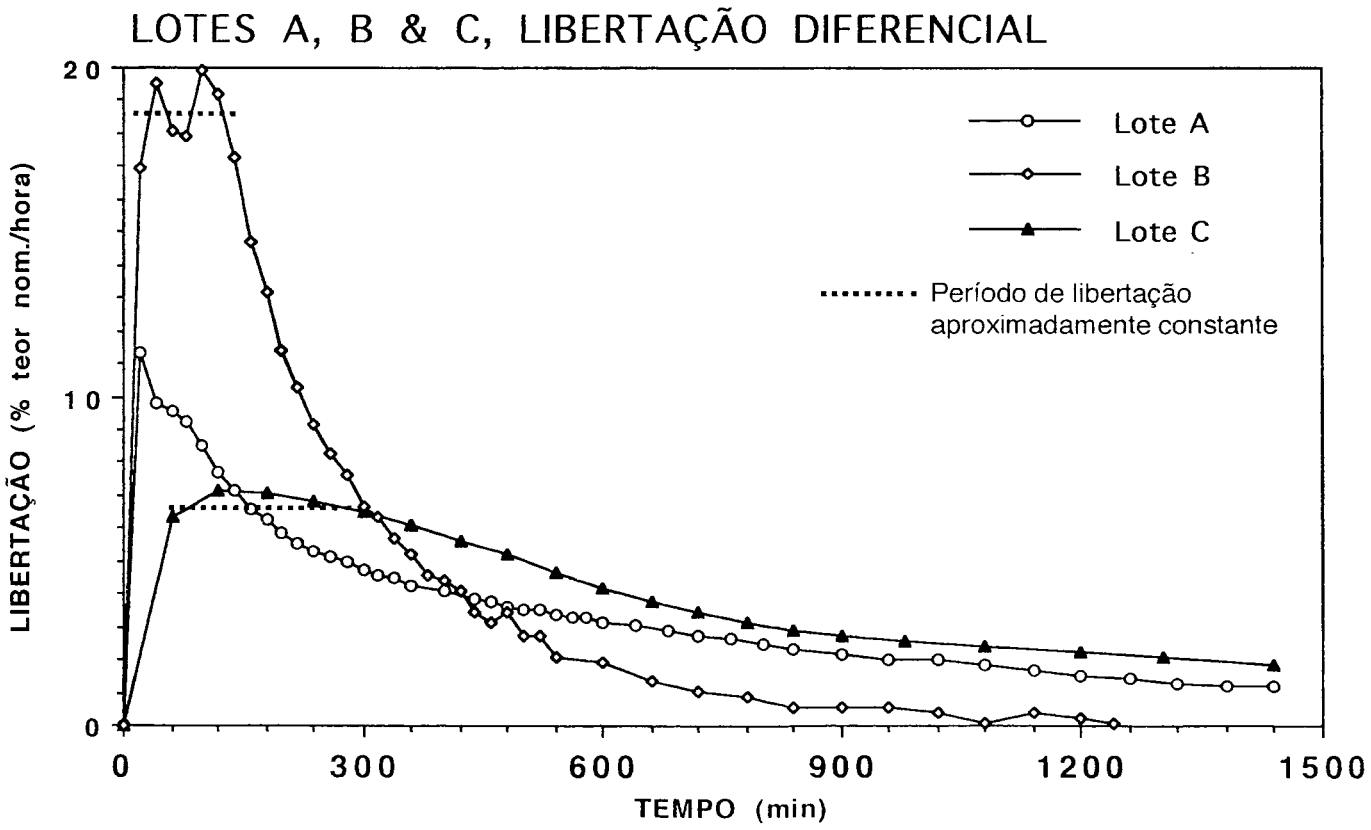


Figura 32d

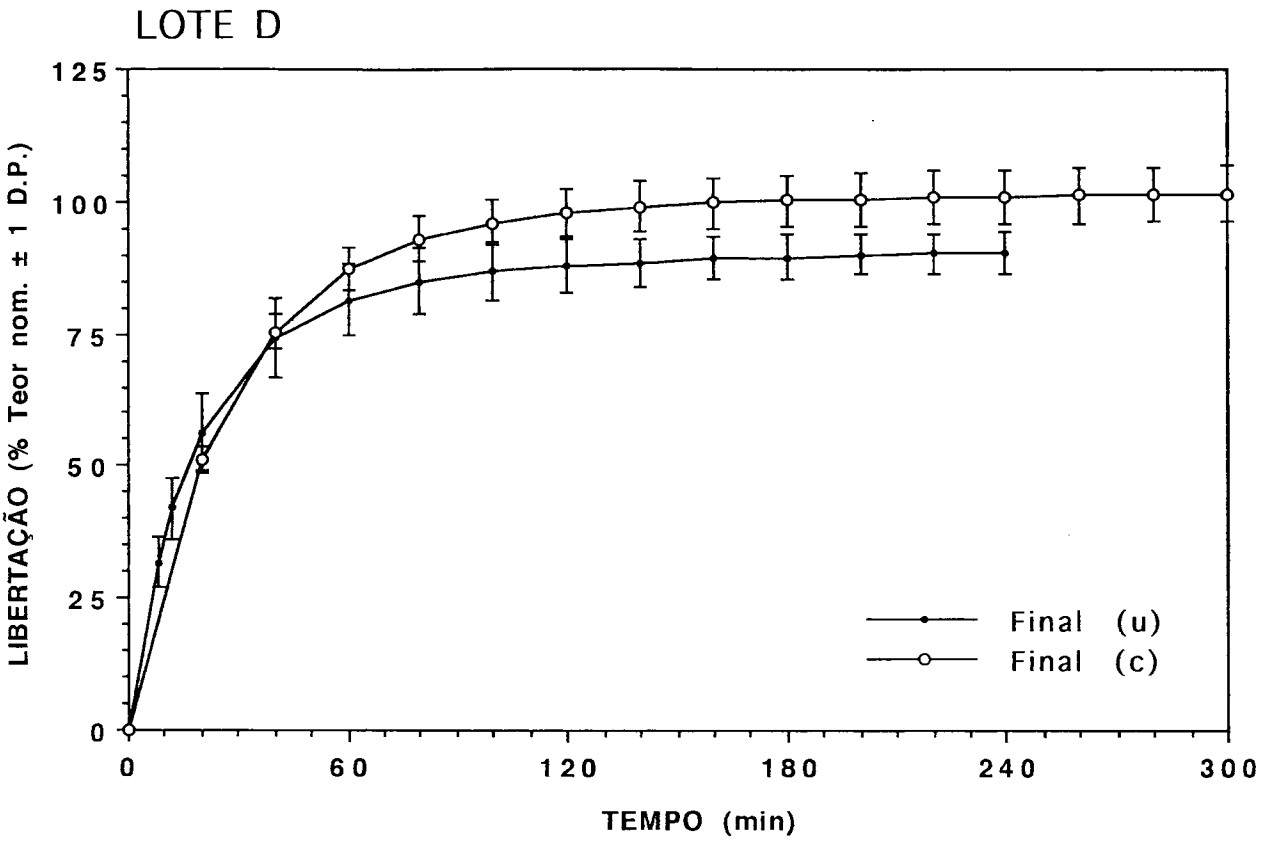
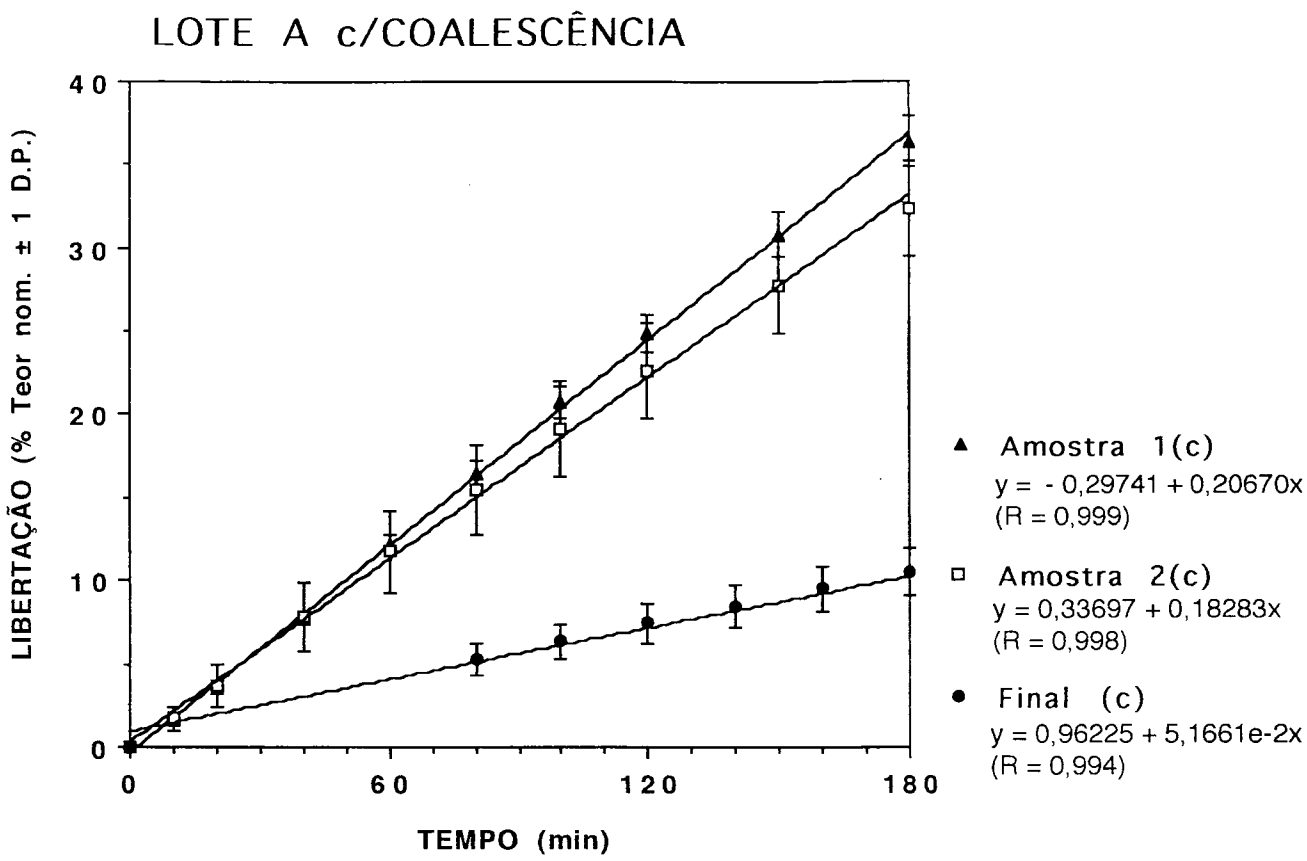

LOTE D
LIBERTAÇÃO (% Teor nom. ± 1 D.P.)
125
100
75
50
25
0
0
60
120
180
240
300
TEMPO (min)
Final (u)
Final (c)

Figura 32e


LOTE A c/COALESCÊNCIA
LIBERTAÇÃO (% Teor nom. ± 1 D.P.)
40
30
20
10
0
0
60
120
180
TEMPO (min)
Amostra 1(c)
y = - 0,29741 + 0,20670x
(R = 0,999)
Amostra 2(c)
y = 0,33697 + 0,18283x
(R = 0,998)
Final (c)
y = 0,96225 + 5,1661e-2x
(R = 0,994)

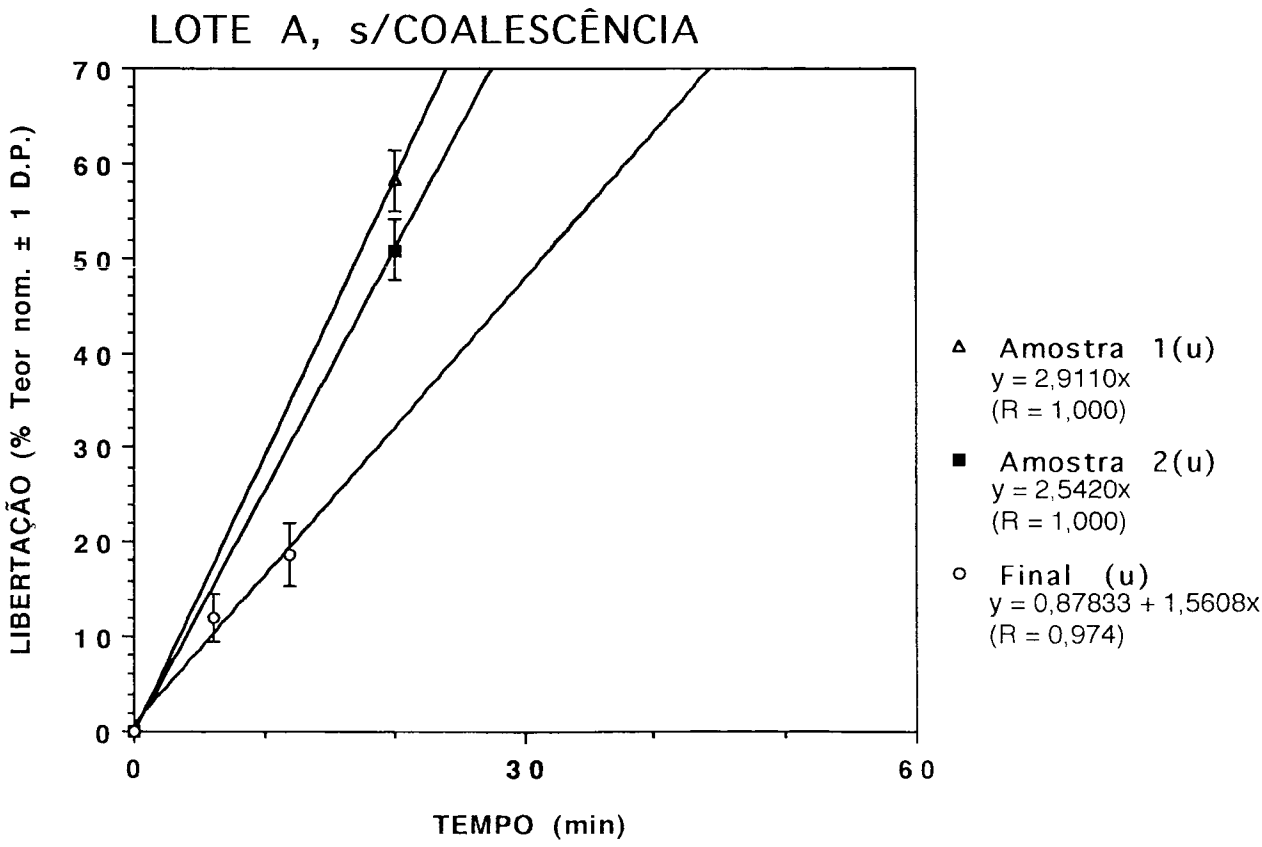

LOTE A, s/COALESCÊNCIA
LIBERTAÇÃO (% Teor nom. ± 1 D.P.)
70
60
50
40
30
20
10
0
0
30
60
TEMPO (min)
Amostra 1(u)
y = 2,9110x
(R = 1,000)
Amostra 2(u)
y = 2,5420x
(R = 1,000)
Final (u)
y = 0,87833 + 1,5608x
(R = 0,974)

Figura 32f

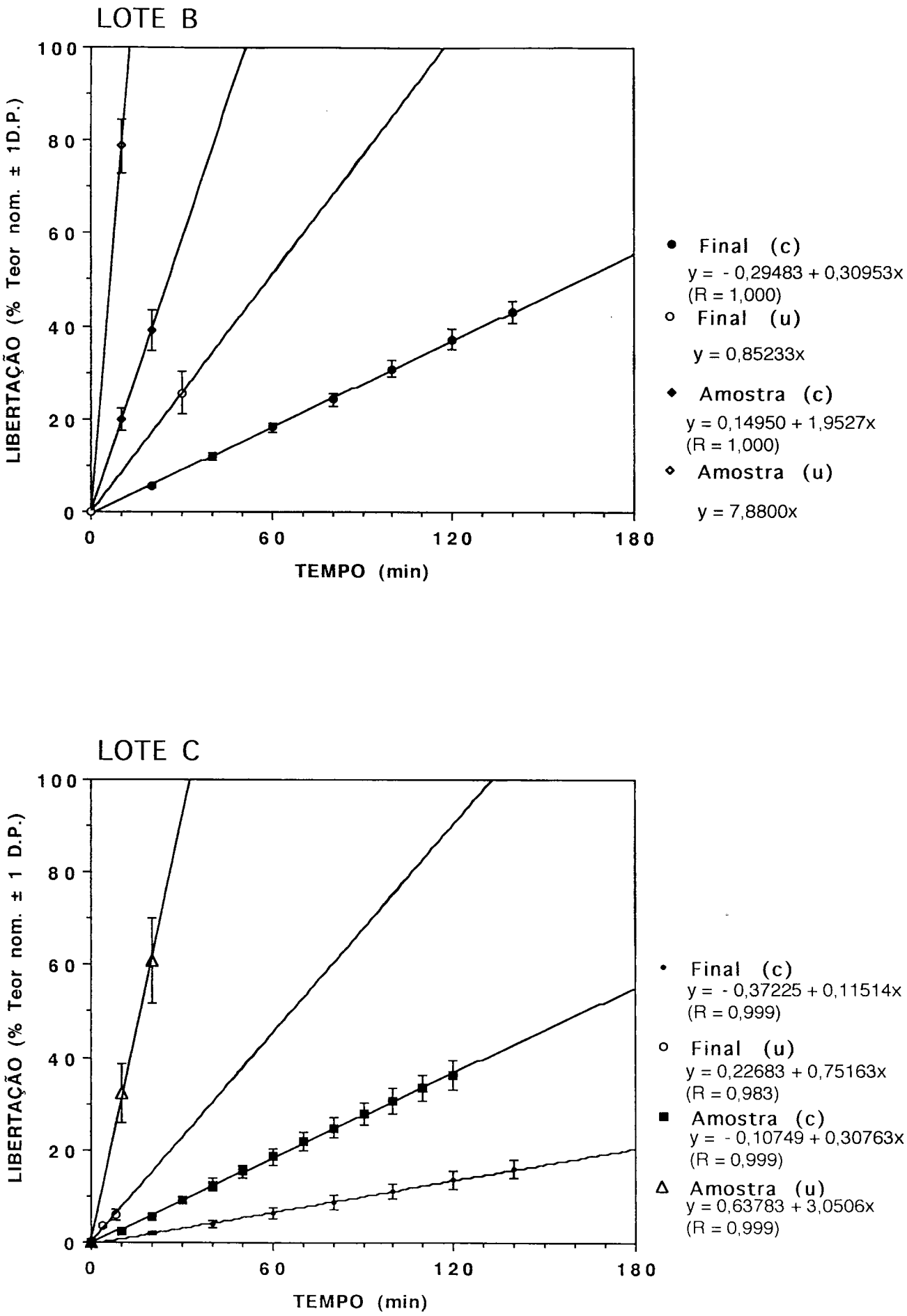
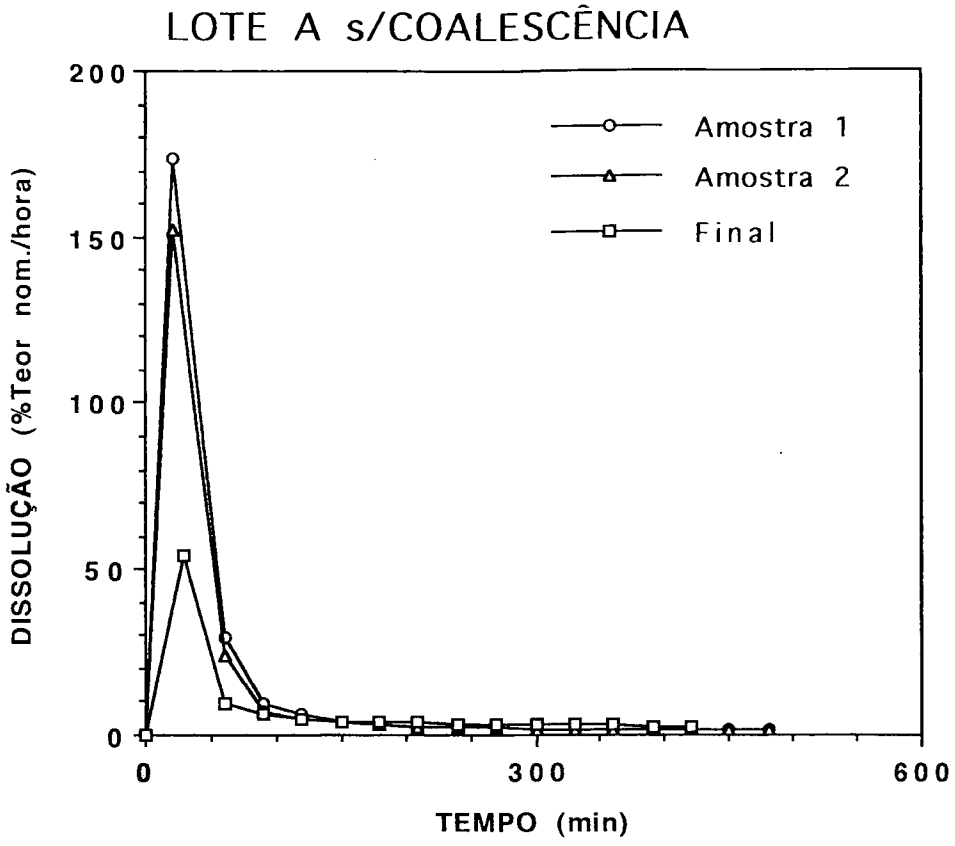

LOTE B
LIBERTAÇÃO (% Teor nom. ± 1D.P.)
100
80
60
40
20
0
0
60
120
180
TEMPO (min)
Final (c)
y = - 0,29483 + 0,30953x
(R = 1,000)
Final (u)
y = 0,85233x
Amostra (c)
y = 0,14950 + 1,9527x
(R = 1,000)
Amostra (u)
y = 7,8800x
LOTE C
LIBERTAÇÃO (% Teor nom. ± 1 D.P.)
100
80
60
40
20
0
0
60
120
180
TEMPO (min)
Final (c)
y = - 0,37225 + 0,11514x
(R = 0,999)
Final (u)
y = 0,22683 + 0,75163x
(R = 0,983)
Amostra (c)
y = - 0,10749 + 0,30763x
(R = 0,999)
Amostra (u)
y = 0,63783 + 3,0506x
(R = 0,999)

Figura 32g


LOTE A s/COALESCÊNCIA
200
150
100
50
0
DISSOLUÇÃO (%Teor nom./hora)
Amostra 1
Amostra 2
Final
0
300
600
TEMPO (min)

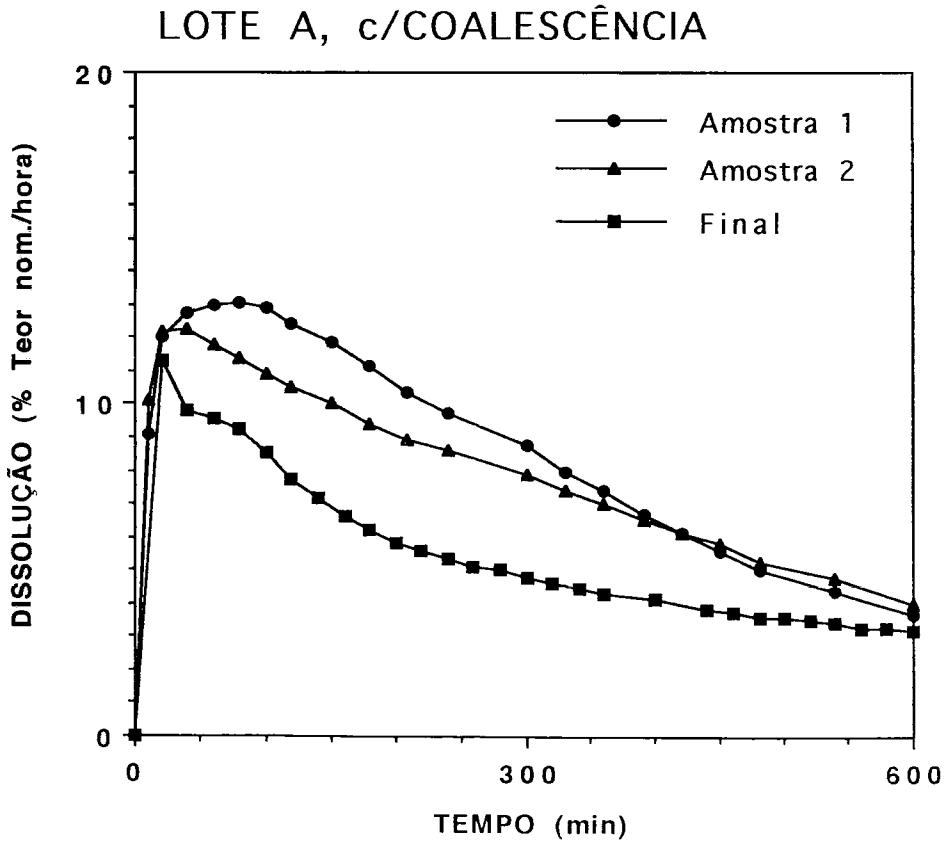
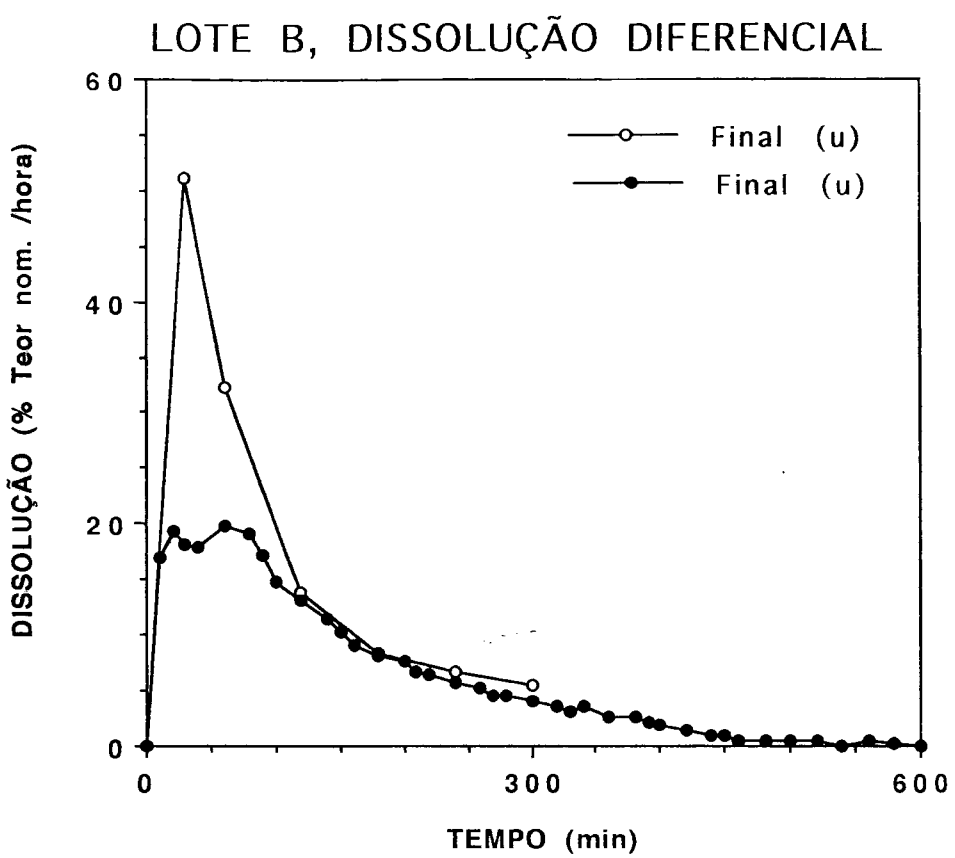

LOTE A, c/COALESCÊNCIA
20
10
0
DISSOLUÇÃO (% Teor nom./hora)
Amostra 1
Amostra 2
Final
0
300
600
TEMPO (min)

Figura 32h


LOTE B, DISSOLUÇÃO DIFERENCIAL
60
40
20
0
DISSOLUÇÃO (% Teor nom. /hora)
Final (u)
Final (u)
0
300
600
TEMPO (min)

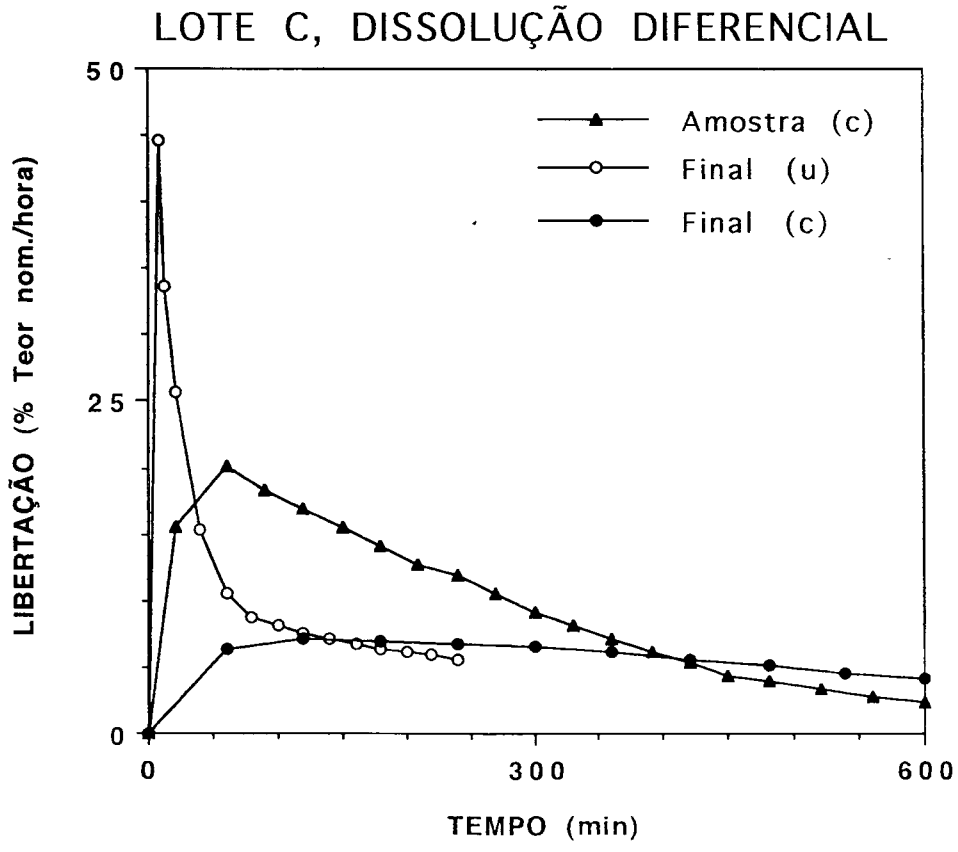
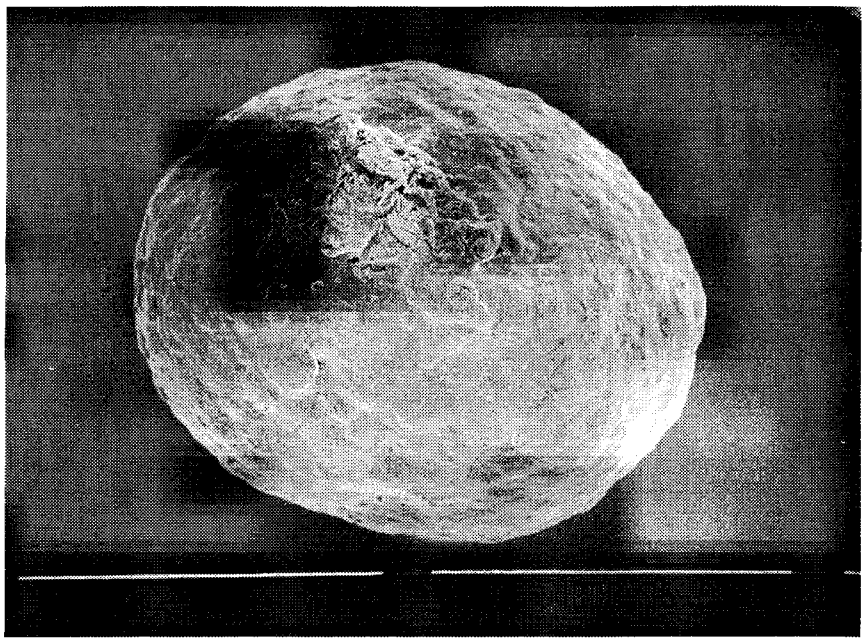
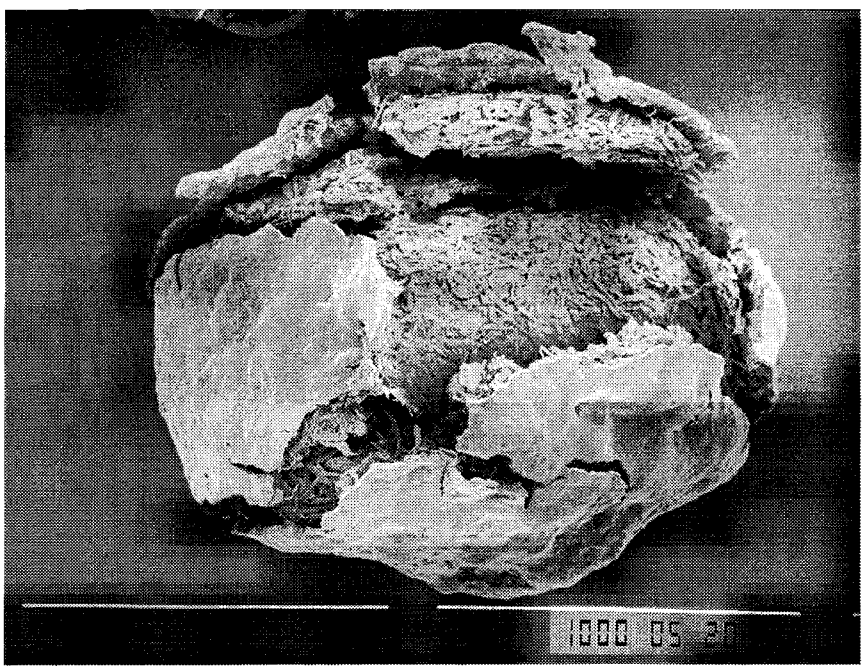

LOTE C, DISSOLUÇÃO DIFERENCIAL
50
25
0
LIBERTAÇÃO (% Teor nom./hora)
Amostra (c)
Final (u)
Final (c)
0
300
600
TEMPO (min)

Figura 32i



(a) 50X



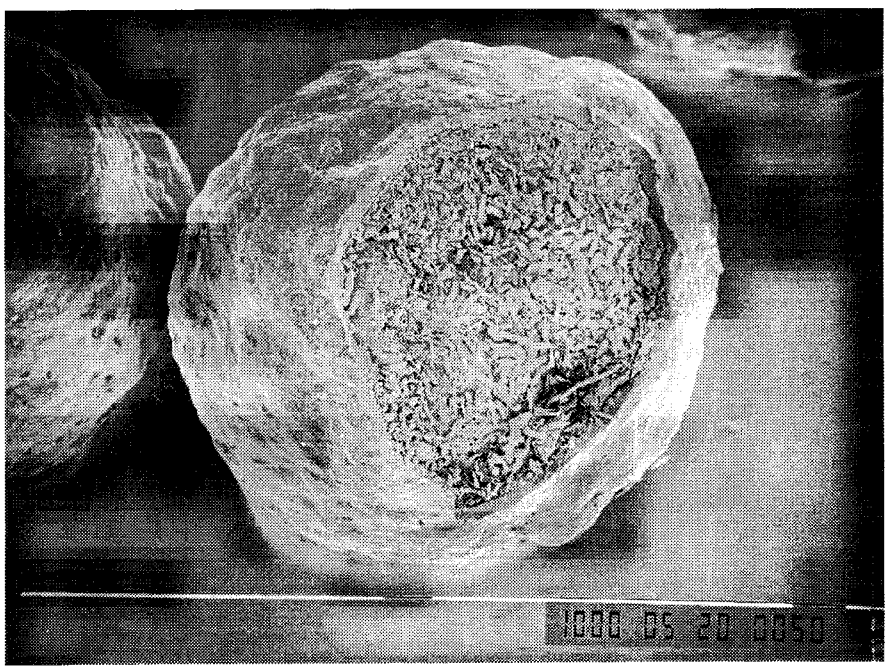
(b) 50X

Figura 33 (a & b) – PCMs do lote A, sem coalescer, após ensaio de dissolução de 4 horas.

Figure 33 (a & b) – Uncoalesced PCMs from batch A after 4 hour dissolution test.



(c) 50X



(d) 50X

Figura 33 (c & d) – PCMs do lote A, coalescidas, após ensaio de dissolução de 4 horas; (d) foi cortada com uma lâmina.

Figure 33 (a & b) – Coalesced PCMs from batch A after 4 hour dissolution test; (d) was cut with a razor blade.

Capítulo IX

DISCUSSÃO

Introdução

A proposta de estudo feita no Capítulo II, *O Objectivo*, foi o desenvolvimento de um sistema de portadores pré-formados de fármacos para aplicação em formulação farmacêutica sólida, as PCMs. Conforme já exposto, a novidade do sistema reside na preparação dos portadores antes da incorporação dos fármacos, evitando assim os desperdícios inerentes aos processos de mistura e granulação convencionais.
Esta proposta foi realizada, na medida em que se prepararam os portadores, seleccionaram-se as fracções de tamanho desejadas, e nestas incorporaram-se diversos fármacos. O revestimento destes portadores produziu núcleos para formas farmacêuticas de unidades múltiplas de libertação controlada.

A simplicidade do processo descrito, por comparação com outros sistemas similares em desenvolvimento por outros autores (ver Capítulo II), traz vantagens a nível económico pela relativa facilidade de preparação, e também em termos de flexibilidade de aplicação. O grau de desenvolvimento apresentado neste estudo demonstra a viabilidade do conceito das PCMs, justificando portanto, o aperfeiçoamento do sistema até que este se possatornar mais uma ferramenta útil ao dispôr do farmacêutico.

Na discussão seguinte certos aspectos deste trabalho são abordados, pela mesma ordem de temas que nos capítulos anteriores, e apresentaremos algumas sugestões que porventura possam servir de ponto de partida para o desenvolvimento futuro deste adjuvante.

Materias-Primas

A matéria-prima tinha sido já definida na patente original, que serviu de ponto de partida para este trabalho. Os resultados obtidos justificam a escolha original.
As propridades das celuloses fibrosas, em particular a capacidade de formarem aglomerados estáveis sem a intervenção de um agente aglutinante tornam-as ideais para esta aplicação. A patente tinha sido elaborada com base numa celulose microcristalina que entretanto deixou de ser fabricada, e a busca de alternativas levou-nos a ensaiar diversos tipos de celuloses fibrosas.

Os ensaios de incorporação de fármacos e revestimento partiram de PCMs preparadas a partir duma celulose (CEPO S-20), com um comprimento de fibra intermédio entre as celuloses pulverolentas e as celuloses de fibra longa. Os resultados são satisfatórios, mas na nossa opinião podem ser melhorados, particularmente no aspecto da resistência mecânica das PCMs. Para este efeito as celuloses de fibra mais longa (CEPO S-10, Sanacel 300) são mais apropriadas do que as celuloses de fibra intermédia, (CEPO S-20, Sanacel 90).

As variedades de celulose mais comuns na nossa área tecnológica, a celulose microcristalina (tipo Avicel PH-101) e as celuloses pulverisadas de partícula fina (tipo Solka-Floc BW-20) não são indicadas para este tipo de intermédio. Os esferóides tendem a ser duros, quebradiços e menos porosos, satisfatórios num contexto clássico onde o princípio activo é incorporado antes da formação dos esferóides e onde uma friabilidade reduzida é desejável, e uma porosidade baixa não constitui um inconveniente. No presente contexto impõem-se outras condições, sendo desejável um intermédio relativamente plástico e com uma elevada porosidade.

A celulose de origem bacteriana, produzida por certas estirpes de *Acetobacter xylinum* , registada sob o nome de Cellulon® (Johnson *et al.*, 1993), merece aqui uma referência. Trata-se de um material semelhante à celulose vegetal mas ocorre em fibras finíssimas, (da ordem de 100 nm) o que teria uma aplicação potencial

para a modificação das propriedades mecânicas das PCMs preparadas a partir de celulose vegetal de fibra longa, incorporada na massa original ou aplicada sob a forma de uma suspensão como revestimento coesivo.

Método de preparação

Os dois métodos de preparação referidos neste estudo são o ciclone e o "pell-mix". O primeiro tinha sido referido na patente de 1991, e sofreu um aperfeiçoamento significativo neste trabalho, atingindo um nível de eficiência adequado como processo em escala laboratorial.
O segundo método foi introduzido por outros investigadores, resulta de mais uma adaptação de um misturador de alto esforço de corte ("high-shear" na literatura anglo-saxónica) para a preparação de "pellets". A adaptação de estes misturadores para a obtenção de diversos tipos de núcleos é relativamente frequente, e neste caso específico do "pell-mix", a adaptação atingiu um grau de sofisticação que permite um controle preciso da temperatura, energia de mistura e perda de humidade.
Nenhum dos dois métodos pode ser considerado perfeito, as PCMs preparadas no ciclone apresentam defeitos relacionados com o mecanismo de formação (abordados no capítulo V, *Discussão da primeira parte*), nomeadamente a falha de enrolamento, que seria vantajoso eliminar. As PCMs preparadas por "pell-mix" apresentam uma estratificação da celulose que representa outro tipo de defeito estrutural. Ambos os processos produzem PCMs com uma porosidade adequada.

É conhecido que certas operações, por exemplo a granulação convencional, são difíceis de colocar em escala maior. Provavelmente as mesmas dificuldades irão surgir quando da produção industrial de PCMs, exigindo a repetição de muito do trabalho já efectuado nessa área. Mesmo o processo de fabrico não necessita de ser um dos dois abordados aqui, pode ser outro desde que produza PCMs que satisfaçam as especificações básicas do produto.
O processo de fabrico definitivo terá, em qualquer caso, de ser optimizado para as matérias-primas escolhidas.

O elevado desempenho do processo "pell-mix" coloca-o em boa posição para ser escolhido como método de produção em grande escala, embora tenha o inconveniente de ser descontínuo. As PCMs empregues no presente estudo foram preparadas a partir duma celulose de fibra intermédia, semelhante à CEPO S-20, e a possibilidade de formar PCMs aceitáveis no "pell-mix" a partir de celuloses de fibra longa seria uma consideração fundamental para a escolha deste método.

O processamento contínuo é indiscutivelmente vantajoso em termos económicos, particularmente quando consideramos que as PCMs representam um conceito com múltiplas aplicações. Não se trata de produzir um lote de PCMs para um determinado fármaco, mas sim de selecionar uma quantidade duma fracção "em stock" para a incorporação deste ou daquele fármaco.
Parece-nos mais provável que se possa desenvolver um aparelho de produção contínua de PCMs a partir do princípio do ciclone do que a partir do "pell-mix". O fluxo de ar pode ser contínuo, basta termos um ciclone adequadamente concebido de forma que o material chegue à parte superior suficientemente seco para poder ser retirado sem se danificar. Por exemplo, poder-se-ia equipar o ciclone com uma espécie de poço na região do ápice onde as PCMs se poderiam acumular fora da corrente de ar. Um dispositivo apropriado retiraria as PCMs sem permitir uma perturbação no fluxo de ar. A forma do aparelho e o acabamento interno seriam concebidos de forma a minimizar aderências, alternativamente seria necessário recorrer a dispositivos mecânicos para assegurar a limpeza das paredes internas na zona de admissão.

Caracterização do produto

A caracterização do produto incidiu sobre os parâmetros que se consideraram relevantes para o estado de desenvolvimento do mesmo. Outros aspectos, tais como a esfericidade, a resistência ao atrito, e o teor de humidade, seriam de interesse numa fase mais desenvolvida do projecto.
Em particular, a esfericidade tem sido referida como um parâmetro de certa importância na caracterização de esferóides obtidos por processos convencionais, visto que pode afectar a uniformidade de deposição de películas de revestimento,

e deve ser incluída na caracterização do produto numa fase posterior de desenvolvimento.

A dilatação em água foi determinada recorrendo a aparelhagem muito precisa e a uma metodologia original que se salienta pelo rigor. A necessidade de tanta precisão é evidentemente, discutível, mas só à luz dos dados adquiridos. É provável que uma determinação mais simples, ou sobre um número menor de partículas individuais, seja o suficiente durante o desenvolvimento posterior do conceito.

O aumento da distância média de difusão durante a dilatação veio demonstrar que a porosidade das PCMs em geral aumenta substancialmente com a dilatação. Este dado é importante, e a aplicação por parte do Engº Ek da ressonância magnética nuclear para este efeito representa uma abordagem original e com grande interesse científico. Se a aplicação de um método tão dispendioso quanto este, é justificada para o desenvolvimento futuro do conceito, é uma questão que deixaremos em aberto.

Incorporação de fármacos

A incorporação de fármacos pode processar-se por diversos métodos, e atingem-se teores de fármacos bastante elevados, geralmente dependentes da solubilidade do fármaco. Mesmo fármacos com uma solubilidade reduzida podem ser incorporados recorrendo, por exemplo, a precipitações por evaporação de um volume grande de solução. Não nos parece, portanto, que exista algum impedimento para que determinado fármaco possa ser incorporado em PCMs atingindo um teor farmaceuticamente útil.

Uma consequência da incorporação de fármacos é a forma como se distribuem no interior das PCMs. Esta distribuição é uma característica interessante do sistema, podendo exercer alguma influência na libertação do fármaco em certas condições. Para teores de fármaco relativamente grandes, a distribuição não deve ser de maior importância uma vez que tenderá para a uniformidade pela saturação dos espaços disponíveis, no caso de teores mais baixos, pode ocorrer uma distribuição preferencialmente periférica, como foi observado neste estudo com a

cianocobalamina. Nesta situação, podem surgir inconvenientes com o revestimento ou, em casos pontuais, interferências com a libertação. A incorporação de fármacos que se comportam de forma análoga à cianocobalamina, provávelmente passaria a ser mais eficiente em PCMs pequenas, visto que o espaço de deposição depende mais da superfície das PCMs do que com o seu volume.

Nesta fase do estudo recorreram-se a vários métodos para tentar definir a distribuição do fármaco. Estes métodos incluem abordagens simples como a utilização de PCMs coradas ou de fármacos fortemente corados, e um método inédito na nossa área tecnológica, a microscopia acústica de varrimento. Somos da opinião que esta variante da microscopia é do maior interesse para a tecnologia farmacêutica, não só na área da formulação sólida mas também para estudos de comportamento de sistemas reologicamente complexos, e estudos ao vivo de fenómenos tecidulares, por exemplo cutâneos. Incluimos portanto os resultados obtidos por este método não tanto pelo modesto aporte de informação mas principalmente pelo estímulo que o emprego duma técnica nova pode trazer.

No Capítulo VII, *Revestimento* , salientou-se a facilidade de perda de fármaco das PCMs durante o revestimento em aparelhos de leito fluido. O problema aqui não é tanto a perda própriamente dita, mas sim o risco da inclusão de partículas de fármaco na película de revestimento, o que é nítidamente visível nas PCMs revestidas apresentadas na figura 29f. Quando o fármaco se deposita preferencialmente perto da superfície das PCMs a libertação do mesmo durante o revestimento é facilitada, por comparação com uma distribuição homogénea de um teor igual. É possível que no caso da cianocobalamina se tenham reunido os dois inconvenientes, frutos da mesma causa. Se o fármaco tem uma afinidade reduzida pela celulose, então tenderá a migrar para a periferia e, simultaneamente, tenderia a formar cristais discretos à superfície das fibras em vez de aglomerados cristalinos mais firmes em volta das mesmas. As questões da distribuição e da permanência do fármaco são portanto, interdependentes.
Para além do efeito detrimental da inclusão de partículas de fármaco na película de revestimento, a perda irregular de fármaco iria introduzir uma variável

indesejada nas características do intermédio, e a sua perda contraria os aspectos de segurança de manipulação e economia que são as principais razões de ser do desenvolvimento das PCMs.
Deve, portanto, considerar-se a possibilidade de fixar o fármaco nas PCMs, pela inclusão de ligantes tais como polímeros, pela introdução de substâncias inertes ("fillers") que ficariam retidos por ocupação do espaço entre as fibras, ou pela aplicação imediata de um pré-revestimento.

Os mecanismos físico-químicos de incorporação de fármacos ficaram ao cuidado de outros investigadores envolvidos no mesmo projecto, e como tal estes aspectos não foram aprofundados aqui para além do que se considerou essencial para prosseguir o estudo. Demonstramos que a taxa de arrefecimento afecta o tipo de depósito de fármaco, particularmente a partir de soluções aquosas, produzindo cristais maiores. Esta observação significa que para lotes a nível industrial será necessário exercer um controle preciso do arrefecimento para evitar irregularidades nos depósitos obtidos por precipitação térmica.

A utilidade das PCMs como portadoras de fármacos para formas farmacêuticas de libertação controlada foi discutida neste estudo sempre no sentido de reduzir a sua taxa de libertação, mas o oposto também é válido. Fármacos que habitualmente causam problemas de biodisponibilidade devido à sua baixa solubilidade, poderiam ser formulados com o auxílio das PCMs de forma a superar essa dificuldade. As PCMs apresentam uma superfície interna relativamente grande, onde se poderia co-precipitar o fármaco e outra substância apropriada, com a vantagem do fármaco co-precipitado passar a estar sob uma forma que facilitaria o seu processamento subsequente. A estrutura fibrosa das PCMs permitiria que a dissolução se processasse com menor risco de agregações ou outras interferências entre as partículas em dissolução.
A liofilização é outro método possível para melhorar a solubilidade de certos fármacos, embora apresente certas limitações. Se o fármaco é muito pouco solúvel, então a liofilização a partir duma solução aquosa depositaria muito pouco material, e seria necessário recorrer a vários ciclos de carga para se obter um teor maior. Os elevados custos da liofilização em grande escala seriam outro factor

contra a aplicação deste método. Outros investigadores (Gren *et al.*, 1994), utilizartam a liofilização para eliminar a água residual após incorporação de fármacos em PCMs por evaporação de volumes grandes de soluções. Nestes casos o teor principal de fármaco já tinha sido depositado por precipitação, portanto não se pode considerar que a liofilização tenha sido o método de carga mas antes o método de secagem.

Revestimento

O revestimento das PCMs processou-se com algumas dificuldades. Estas incidiram sobre dois aspectos, a fragilidade mecânica das PCMs e a sua elevada porosidade superficial.

A porosidade superficial é uma consequência praticamente inevitável da elevada porosidade geral das PCMs e, embora possa ser ligeiramente menor nas PCMs que apresentem um espessamento superficial, as próprias dimensões das fibras de celulose tornam uma certa irregularidade inevitável. A presença de quantidades apreciáveis de fármaco na superfície das PCMs colmata uma parte desta porosidade, mas introduz outros inconvenientes como foi referido na secção anterior. Certos fármacos, ou os seus sais, podem inclusivamente ser incompatíveis com constituintes da película de revestimento, levando a problemas de instabilidade durante o armazenamento da forma farmacêutica definitiva.

A aplicação de um pré-revestimento adequado resolveria o problema da libertação do fármaco durante o revestimento e, colmataria eficazmente a porosidade superficial. O ensaio neste sentido levado a cabo no presente estudo (lote D) demonstrou que esta abordagem é possível, mesmo se a selecção dos constituintes do pré-revestimento não tenha sido a mais apropriada. O pré-revestimento ideal não deve dilatar apreciavelmente em água, não deve impedir significativamente a livre difusão do fármaco durante a libertação e, deve possuir as propriedades físicas necessárias (boa aderência e superfície final lisa).
A aplicação do pré-revestimento poderia ser por revestimento em leito fluido, na mesma operação que o revestimento final, o que seria mais económico do que

uma operação separada. Em contrapartida as PCMs estariam sem revestimento durante o transporte e armazenagem entre as operações de incorporação e revestimento, e alguma perda de fármaco por atrito seria quase inevitável. Se o pré-revestimento pudesse ser aplicado imediatamente após a incorporação do fármaco (como sucedeu com o lote D), este inconveniente não se faria sentir.

A capacidade das PCMs de resistirem às colisões que sofrem durante o revestimento está directamente relacionada com os mecanismos de esferonização. As PCMs preparadas no ciclone de grandes dimensões (lote 00) apresentavam falhas de enrolamento relativamente salientes (visível numa PCM revestida na figura 29f), e a perda destas PCMs resultava da abertura pela falha de enrolamento, as PCMs produzidas no ciclone principal e no "pell-mix" eram mais resistentes. A resolução deste problema passa portanto pela optimização do método de fabrico.

Utilizaram-se dois tipos de revestimento em leito fluido, um convencional de leito projectado, e um de leito recirculante, o "Kugelcoater". Este último demonstrou ser o mais apropriado para este tipo de carga relativamente delicada.

Neste ponto da discussão torna-se evidente que a questão da robustez prende-se com o tipo de tratamento a que as PCMs vão estar sujeitas, e os processos habituais para intermédios densos podem não ser apropriados para este material. O aperfeiçoamento das PCMs no seu conjunto, deverá incluir também a optimização dos meios de processamento subsequente.

A libertação de fármacos

Os ensaios de dissolução demonstraram que é possível obter formas farmacêuticas de libertação controlada partindo de PCMs. Este era o objectivo fundamental, e não a obtenção de um periodo determinado de libertação.

Os tempos de libertação para os lotes A, B e C foram demasiado longos devido à espessura relativamente grande da película de revestimento. A dispersão foi utilizada conforme nos foi fornecida, sem qualquer alteração da sua composição, e para assegurar uma cobertura adequada da superfície irregular das PCMs foi necessário aplicar uma camada espessa demais. A libertação de cerca de metade do teor de fármaco deu-se a uma taxa que não se mantinha constante, possívelmente devido a irregularidades na película (em cada PCM ou entre PCMs), ou a inclusões de cristais de fármaco na película.
A aplicação de películas espessas não é muito recomendável, quer do ponto de vista de economia de materiais quer em termos de tempo de processamento (e daí custos e desgaste das PCMs), mas na ausência de um pré-revestimento pode ser a melhor maneira de se obter um revestimento completo. Neste caso seria necessário re-formular a película de forma a aumentar a sua permeabilidade específica, permitindo a aplicação de revestimentos espessos mas capazes de libertar o fármaco dentro de um período de tempo útil. Esta não é a solução mais elegante, visto que as películas assim obtidas seriam sempre de espessura irregular.

Neste estudo observamos que após vários dias de contacto com uma solução tampão cerca de metade das PCMs continuam a flutuar e, aparentemente, libertaram o fármaco que continham. Este dado é do maior interesse pois sugere que existe um processo de libertação diferente dos mecanismos normalmente associados aos esferóides revestidos. A difusão do fármaco deu-se, provavelmente, ao longo da solução aquosa que penetrou e saturou as fibras, mas que não saturou os espaços entre elas. A difusão do fármaco é dificultada, relativamente à situação normal de difusão (espaço aquoso), o que pode ser mais uma causa das cinéticas de libertação complexas que foram observadas.
Se este efeito ocorre de uma forma irregular ou imprevisível, torna-se indesejável pois iria introduzir mais uma incerteza, que é a divisão variável da população de PCMs em duas sub-populações com cinéticas de libertação distintas.
Este mecanismo de libertação não se encontra descrito, e o seu estudo em mais pormenor é de interesse visto que pode ter aplicação prática.

Processamento final

A introdução de PCMs revestidas em cápsulas de gelatina dura não deve apresentar dificuldades especiais. Existem máquinas de enchimento de cápsulas perfeitamente capazes de manejar em segurança partículas frágeis. Por este motivo a questão não foi abordada neste estudo.

As aplicações farmacêuticas

Na figura 34 encontram-se representadas esquemáticamente as principais aplicações farmacêuticas das PCMs tal como foram previstas por Nyqvist em 1991.

Em primeiro lugar temos a aplicação de PCMs como adjuvantes de compressão para esferóides convencionais revestidos. Habitualmente a compressão destes tipo de esferóides traz alterações da taxa de libertação de fármaco, ou pela ruptura das películas, ou pela deficiente desagregação do comprimido. Por sua vez o emprego de adjuvantes de compressão com uma granulometria muito diferente dos esferóides pode provocar segregações nas tremonhas de alimentação das máquinas de comprimir (Johanson, 1996). As PCMs possuem a plasticidade necessária, como foi demonstrado no presente estudo, e podem ser produzidas com uma granulometria semelhante à dos esferóides a comprimir. Esta aplicação foi demonstrada (Björk *et al.*, 1991a) tendo-se obtido comprimidos com um perfil de dissolução semelhante ao dos esferóides antes da compressão.
Esta aplicação parece-nos ser de grande utilidade, permitindo associar economicamente as vantagens das formas farmacêuticas de unidades múltiplas de libertação controlada com as vantagens do comprimido como forma farmacêutica definitiva, sem os problemas normalmente associados à compressão de esferóides revestidos. As PCMs seriam aplicadas sem fármacos nem revestimento, portanto as dificuldades discutidas acima não teriam aqui relevância.

A segunda aplicação ilustrada na figura 34 refere-se à aplicação de PCMs contendo fármacos como se se tratasse de um granulado convencional. As

vantagens são uma boa compressibilidade associada a uma desintegração relativamente fácil. Como já foi referido, as PCMs permitem obter formas sólidas contendo fármacos de cristalização difícil, portanto esta aplicação teria particular utilidade nestes casos.

A terceira aplicação representada na figura 34 é a principal aplicação discutida no presente trabalho, a obtenção de formas farmacêuticas de unidades múltiplas de libertação controlada.
A libertação pode ser moderada por uma película, ou pela inclusão de substâncias insolúveis (Björk *et al.*, 1991b). O grau de limitação da libertação obtido por estes autores foi muito menor que o obtido pela aplicação duma película.
Esta aplicação é a que apresenta o maior potencial para desenvolvimento, especialmente sob a forma de PCMs revestidas.

A quarta aplicação potencial é essencialmente uma extensão da segunda, as PCMs com fármaco seria comprimidas e o comprimido seria revestido de forma a obter-se uma forma farmacêutica de unidade singela de libertação controlada. A tendência para se empregarem mais formas de unidades múltiplas do que de unidade singela remete esta aplicação para um segundo plano em comparação com as outras aplicações referidas aqui.

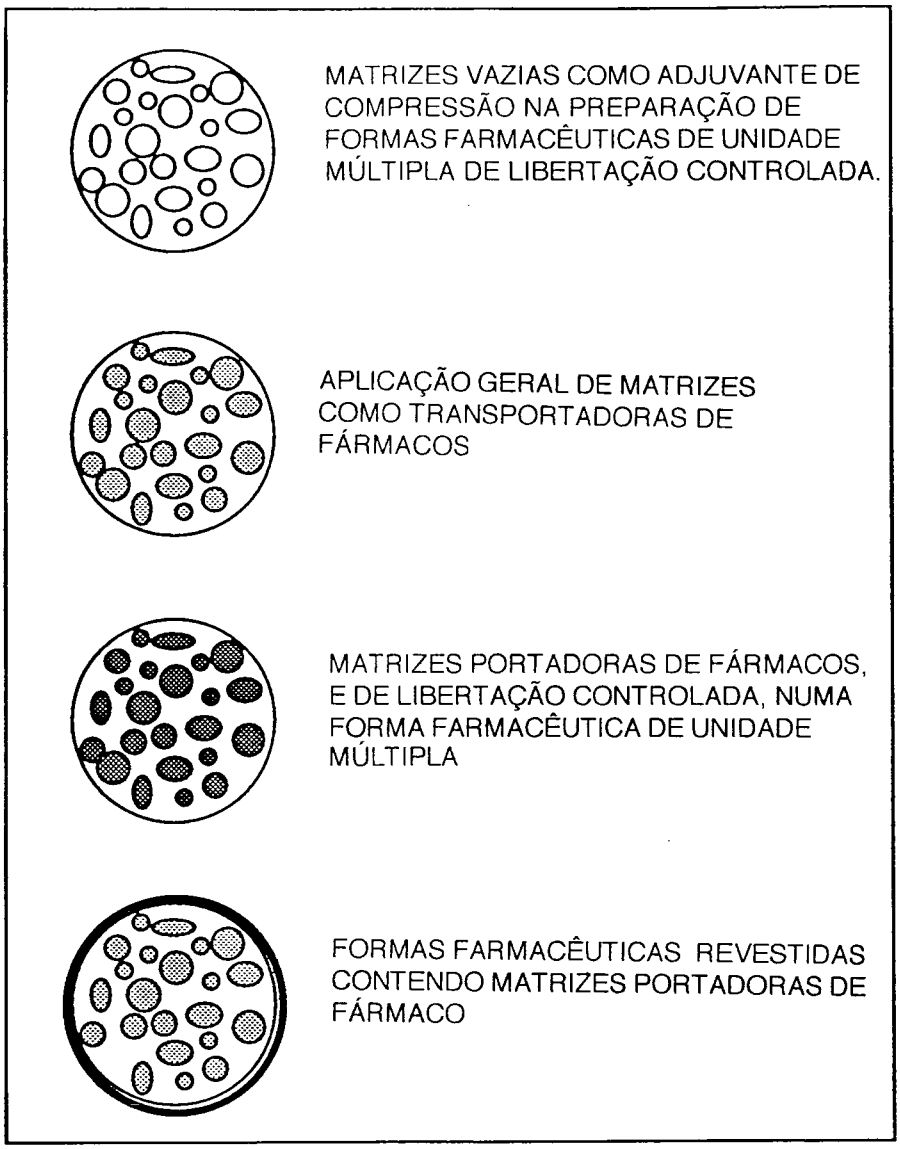


Figura 34 -

Representação esquemática das aplicações previstas para as PCMs.
Esquema original de H. Nyqvist, reproduzido aqui com autorização do próprio.

Conclusões

1) - O conceito apresentado e desenvolvido aqui representa uma abordagem nova na formulação de formas farmacêuticas sólidas.
A novidade reside na inversão da sequência normal de incorporação de fármacos e formação dos esferóides, aqui os portadores são preparados e selecionados, e só depois se incorporam os fármacos, levando a uma redução marcada dos desperdícios. Demonstramos que o sistema é praticável, e como tal justifica-se o desenvolvimento posterior por parte dos detentores dos direitos de patente.

2) - É possível obterem-se agregados porosos de celulose fibrosa, com uma robustez aceitável, sem o uso de adjuvantes.
A formulação de formas farmacêuticas sólidas tem evoluído no sentido de se reduzirem o número de componentes, portanto a possibilidade de se formarem aglomerados cujo componente final é só celulose acompanha essa tendência. Permite também que se procurem saídas alternativas para as PCMs (na indústria alimentar entre outras) que ajudariam a tornar o processo mais económico, aplicando aquelas fracções que não tenham uma aplicação directa na indústria farmacêutica.

3) - As PCMs deformam plasticamente, e foi demonstrado (por outros autores) que se podem aplicar as PCMs como adjuvantes de compressão para esferóides revestidos de tipo convencional. Outras aplicações também são possíveis.

4) - A microscopia acústica de varrimento tem algum potencial na nossa área para distinguir substâncias unicamente pelas suas propriedades físicas, independentemente da sua reactividade química. Permite também efectuar observações sobre tecidos vivos, e é particularmente sensível a alterações do estado reológico da matéria. Tem o inconveniente de ser dispendiosa e de necessitar de um desenvolvimento específico.

5) - A distribuição do fármaco no interior das PCMs depende mais das suas propriedades específicas do que no método de incorporação. O teor de fármaco incorporado depende da sua solubilidade, mas pode ser aumentado recorrendo a artifícios baseados na tendência da cristalização se dar preferencialmente sobre as fibras de celulose.

6) - O revestimento das PCMs é possível utilizando a tecnologia corrente. Os aparelhos de leito recirculante são mais apropriados para este efeito, devido à sua acção mais suave, do que os aparelhos de leito projectado.
Um pré-revestimento é necessário para nivelar a superfície permitindo a deposição de películas de espessura constante. Os revestimentos espessos e irregulares apresentados aqui não permitem uma análise precisa do mecanismo de libertação. A coalescência das películas aplicadas a partir de dispersões é essencial, e afecta a robustez mecânica da película, para além da sua permeabilidade.

7) - Existe evidência que pode haver libertação de fármaco a partir de uma PCM sem que esta fique completamente saturada de água. O mecanismo requer confirmação directa e investigação mais pormenorizada. Trata-se de um mecanismo ainda não descrito em pormenor, mas com potencial para se obterem libertações lentas, especialmente se o trânsito intestinal destas PCMs flutuantes for mais lento do que o normal.

APÊNDICES

Apêndice 1 -

Métodos e resultados das determinações de grau de polimerização, características granulométricas, e volume de sedimentação de diversos tipos de celulose

Grau de polimerização (DOP)

A técnica empregue nestes ensaios (SCAN-CM 15:88) encontra-se incluída na íntegra neste apêndice para efeitos de comparação com a técnica proposta na Pharmeuropa Vol. 5 N° 3 (1993) à qual nos antecipamos com esta determinação. As bases dos dois métodos são essencialmente iguais. Uma discussão dos vários aspectos relcionados com a revisão e harmonização das monografias *Celulosum microcristallinum* e *Cellulosi pulvis* foi recentemente publicada (Chowhan, 1994a e b). As mudanças incluem a introdução do ensaio de substâncias éter-solúveis na monografia da USP/NF, e a proposta atrás referida de inclusão da determinação do DOP na monografia, passando este atributo a fazer parte da definição do produto no rótulo. Os limites propostos para o DOP são de 450 a 2250, o que irá excluir (correctamente) a celulose microcristalina do tipo da Avicel PH-101, e incluir a Solka-Floc BW-20. Todavia irá também excluir, a nosso ver erradamente, as celuloses CEPO S-20 e CEPO S-10, não nos parecendo que haja uma razão válida para que o limite superior não seja substancialmente mais alto.

Comprimento, largura e forma das fibras

Os comprimentos de fibra ("langd") são apresentados nos relatórios originais em annexo, primeiro como distribuição e média aritmética de acordo com o número de partículas em cada categoria, em segundo como média aritmética do comprimento total em cada categoria (número de indivíduos multiplicado pela média dos limites superior e inferior do comprimento). Os resultados são diferentes como é óbvio, e são apresentados desta forma para satisfazer as necessidades da indústria de papel e derivados. A nós interessa-nos principalmente a comparação das diferentes celuloses, e geralmente cita-se a média aritmética, embora a média por comprimento tenha interesse na medida em que se aproxima de uma correspondência à media ponderal. As larguras ("bredd") são igualmente apresentadas como média aritmética e como média de largura total. A forma ("form"), como relações comprimento/largura da média aritmética ou da média de comprimento somado. Quando se efectuam comparações o importante é optar por uma das duas maneiras de apresentar médias e aplicá-la sistemáticamente.

Não se determinaram as distribuições de dimensões de partícula para Avicel e Solka-Floc na mesma altura por o método não ter sido ainda experimentado em substâncias pulverolentas. Eventualmente

foi possível efectuar essas determinações, embora os resultados revelam o tipo de dificuldades que antes tinham sido levantadas. Os resultados numéricos obtidos foram os seguintes:

	COMPRIMENTO (mm)		LARGURA (μm)		FORMA (%)	
	Aritm^a.	∑Comp^o.	Aritm^a.	∑Comp^o.	Aritm^a.	∑Comp^o.
Avicel PH-101	0,46	1,80	29,7	28,9	89,65	89,85
	0,32	0,46	27,8	27,0	88,78	89,07
Solka-Floc BW-20	0,26	0,33	22,9	24,8	89,37	88,45

A disparidade entre os dois resultados de comprimento no primeiro ensaio foi devido ao facto que só cerca de 385 fibras estarem presentes em 20000 imagens, havendo cerca de 310000 objectos considerados pequenos demais nas 20000 imagens. No caso da Solka-Floc foram detectadas 9200 fibras em 20000 imagens. Nestas circunstâncias não se pode considerar que as leituras obtidas sejam representativas do todo mas sómente duma população restricta de partículas fibrosas própriamente ditas, no seio de uma população maior de partículas de natureza pulverolenta.

Os dois critérios essenciais em cada partícula para que o sistema a aceite como uma fibra são:
1- A relação comprimento/largura deve situar-se entre 4 e 7 dependendo da largura da partícula.
2- A partícula tem que ocupar um mínimo de 5 pixels, (um pixel, ou unidade digital de imagem, neste caso corresponde a 13 x 19 μm).

As determinações de grau de polimerização e granulometria foram efectuados pelo Skogsindustrins Tekniska Forskningsinstitut, Box 5604, S-11486 Stockholm, Suécia.

Volume de sedimentação

O volume de sedimentação foi inicialmente determinado pelo seguinte método, conforme está descrito em Ek *et al.*, 1991 (Patente WO19/18590):

Suspendem-se 10,00 g de celulose com um teor de humidade máximo de 5 % (determinado como perda por secagem a 105°C, 3 horas) em 500 ml de água desionizada com o auxílio de um agitador de alta rotação. Agita-se durante 10 segundos, adicionam-se mais 500 ml de água desionizada e agitam-se mais 10 segundos. A suspensão é transferida para uma proveta de 1 litro, colocada num plano horizontal, e ao fim de 1 hora lê-se o volume acima do qual a solução está límpida.

Eventualmente repetiram-se as determinações utilizando celulose sem secagem prévia e substituindo a agitação em agitador rotativo por inversão repetida até a suspensão ter aspecto uniforme sem bolhas de ar. Não há diferenças detectáveis entre esta variante e o método original. O teor de humidade das diferentes celuloses encontra-se tipicamente entre 5 a 7%, e é relativamente constante. Por sua vez o método é impreciso, adequado para detectar diferenças entre os vários materiais mas não para detectar as diferenças resultantes da ausência de secagem prévia em amostras conservadas há mais de um ano no mesmo armazém.

Deve-se repetir a leitura do volume no cilindro no dia seguinte para assegurar que a sedimentação estabilizou.

Análise da água

Na tabela seguinte encontram-se dados extraídos de um boletim de análise da água de abastecimento dos destiladores. Estes dados podem considerar-se representativos da qualidade da água de abastecimento que foi utilizada para a preparação das PCMs. A análise de rotina da água de abastecimento é uma análise resumida, considera aqueles aspectos que podem exercer maior influência sobre a qualidade da água destilada ou sobre as necessidades de manutenção dos destiladores. Os métodos são os que constam da monografia *Aqua purificata* da Farmacopeia Europeia.

Parâmetro	Resultado
Condutividade	271 μScm^{-1}
Acidez	negativo
Alcalinidade	positivo
pH	8,4
Substâncias redutoras	no limite
Amónio	< 0,2 ppm
Resíduo de evaporação	0,019 %

SCANDINAVIAN PULP, PAPER AND BOARD
TESTING COMMITTEE

DENMARK · FINLAND · NORWAY · SWEDEN · DENMARK · FINLAND · NORWAY · SWEDEN · DENMARK · FINLAND · NORWAY · SWEDEN · DENMARK · FINLAND · NORWAY · SWEDEN

Pulps

Viscosity in cupri-ethylenediamine solution

0 Introduction

This revised SCAN-test Standard replaces SCAN-C 15:62. The test procedure and the calculation of the results are identical with those presented in the earlier version. The changes are mainly of an editorial nature, although the section "Scope and field of application" has been expanded and some additional information has been included in an Appendix.

The Standard complies with the requirements of ISO 5351/1, Alternative B.

1 Scope and field of application

This Standard describes the determination of the limiting viscosity number of pulp in dilute cupri-ethylenediamine (CED) solution. The method was originally intended for bleached chemical pulps, although the procedure as such can be applied to any kind of pulp that dissolves in CED solution. The results can be applied in estimating the extent of cellulose degradation produced by cooking or bleaching. However, results obtained with samples containing appreciable amounts of substances other than cellulose must be interpreted with caution. See the Appendix, Sections A.3 and A.5.

2 References

SCAN-C 3. Pulps — Dry matter content.
SCAN-C 16. Preparation of cupriethylenediamine (CED) solution.

3 Definitions

The *limiting viscosity number* $[\eta]$ is defined by the expression

$$[\eta] = \lim_{c \to 0} \frac{\eta - \eta_0}{\eta_0 c}$$

where

η is the viscosity of the sample solution,
η_0 is the viscosity of the solvent,
c is the concentration of pulp. See the Appendix, Section A.3.

Further details are given in the Appendix, Section A.1.

4 Principle

The sample is dissolved in CED solution. The concentration of pulp is chosen with regard to the expected limiting viscosity number. The viscosity of the sample solution and that of the solvent are determined in two separate capillary viscometers by measuring the efflux time for a specified volume of liquid. The limiting viscosity number is calculated from Martin's formula (see the Appendix, Section A.2)

5 Apparatus

5.1 *Dissolving bottles,* of polyethylene, about 52 ml in volume, designed so that residual air can be expelled by squeezing the bottle when it contains 50 ml of solution.

5.2 *Calibration viscometer,* of the capillary type, having a water jacket for constant-temperature water (Figure 1a). The efflux time, measured with distilled water, is about 60 s.

5.3 *Sample viscometer* similar to 5.2 (Figure 1b). The dimensions of the viscometer are such that the efflux time t for a solution of viscosity 10 mPa · s is about 90 s and the maximum shear rate $G_{(max)}$ is 200 ± 30 s^{-1} (see the Appendix, Sections A.1 and A.2).

Note—Capillary-tube viscometers equipped with an automatic time-recording device may be used.

5.4 *Constant-temperature bath* capable of maintaining a temperature of 25,0 ± 0,1 °C and provided with a pump for circulating the water through the jacket of the viscometer.

5.5 *Pieces of copper wire,* approximately 3 mm in diameter and between 10 and 20 mm long. Before use, clean the copper pieces with dilute nitric acid. Rinse them thoroughly with distilled water and let them dry.

5.6 *Shaking device* for the dissolving vessels.

6 Reagents

6.1 *Cupri-ethylenediamine (CED) solution,* 1,00 mol/l, prepared as described in SCAN-C 16. The solution is commercially available.

Warning—As it has been reported that CED solution may cause allergic reactions, avoid skin contact with it and with ethylenediamine solution. Ethylenediamine is volatile, and repeated exposure may lead to allergic sensitization. Do not pipette CED solution by mouth.

6.2 *Glycerol,* aqueous solution, 650 g of glycerol per kilogram of solution.

7 Calibration of the viscometers

Determine the efflux time as described in Section 9.2 for distilled water, for the glycerol solution (6.2) and for 0,5 mol/l CED solution (a mixture of equal volumes of distilled water and of the 1 mol/l CED solution (6.1)) in the calibration viscometer.

Measure the efflux time for the glycerol solution in the viscometer to be calibrated. Repeat the measurement twice and calculate the mean.

Calculate the viscometer factor f and the viscometer constant h from the expressions

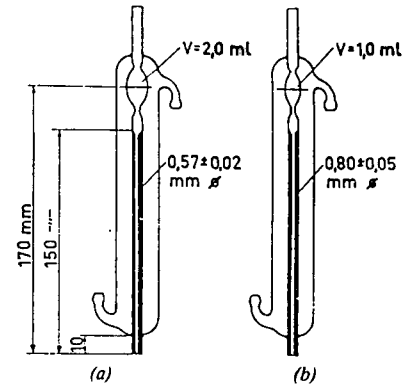


Figure 1. Capillary-tube viscometers. a) for calibration, b) for the test solutions.

$$f = \frac{t_{kg}}{t_{ng}} \text{ and } h = \frac{f}{t_{CED}}$$

where

t_{kg} is the efflux time for the glycerol solution (5.2) in the calibration viscometer, in seconds,
t_{ng} is the efflux time for the glycerol solution in the viscometer to be calibrated, in seconds,
t_{CED} is the efflux time for the 0,5 mol/l CED solution in the calibration viscometer, in seconds.

The factor f is a constant of the apparatus and the constant h depends on the solvent used. Determine t_{CED} each time a fresh CED solution is used.

Note 1—The ratio of the efflux time for the CED solution to that of distilled water, t_{CED}/t_{H_2O}, should be between 1,28 and 1,29.

Note 2—The use of two different viscometers is specified because of the great difference between the viscosity of the sample solution and that of the solvent.

8 Preparation of the sample

Examine the sample and, if shives are found to be present, suspend it in water and remove them by screening. Allow the pulp to dry at room temperature. If the sample has been screened, this shall be stated in the Report.

Tear the sample into small pieces. Determine its dry matter content as described in SCAN-C 3.

Weigh in a dissolving vessel the quantity of sample indicated in the Table below. Carry out the determination in duplicate.

Limiting viscosity number [η], ml/g	Qantity of sample, mg (oven dry basis)
400— 650	250
651— 850	200
851—1100	150
1101—1400	120

Note—If the approximate value of the limiting viscosity number [η] of the sample is not known, perform a trial determination with a sample weighing 150 mg. On the basis of the results so obtained choose the appropriate quantity of sample and repeat the determination.

9 Procedure

9.1 *Preparation of the test solution.* To the sample, add 25,0 ml of distilled water using a pipette. Add also some pieces of copper wire (5.5). Close the bottle and shake it using the shaking device until the pulp is completely disintegrated. Normally this takes less than 30 min.

Note—If the pulp does not disintegrate completely when shaken in distilled water with the pieces of copper, use a disintegrator and form thin sheets on a Büchner funnel. Dry the sheets at a temperature below 60 °C. Before weighing, condition the sheets for at least 20 min in the air near the balance. Proceed as with dry pulp.

With a pipette, add 25,0 ml of the CED solution (6.1), expel all residual air by squeezing the bottle, and then close it tightly.

Shake the bottle again in the shaking device until the sample is completely dissolved. This should take less than 30 min. Do not shake longer than necessary.

9.2 *Determination of the efflux time.* Adjust the temperature of the test solution and the viscometer to 25,0 ± 0,1 °C.

Draw a portion of the solution into the viscometer by suction. Allow the solution to drain. When the meniscus is at the upper mark, start the timing device and measure, to an accuracy of ± 0,2 s, the efflux time — that is, the time it takes for the meniscus to fall from the upper to the lower mark. Make at least two determinations and calculate the mean.

10 Calculation

Calculate the viscosity ratio η_{rel} (formerly called the relative viscosity) from the equation:

$$\eta_{rel} = h\, t_n$$

where

h is the viscometer constant obtained by calibration, in reciprocal seconds,

t_n is the efflux time for the sample solution, in seconds.

In Table 1, read off the value of the product $[\eta]c$ that corresponds to the value obtained for η_{rel}. ($[\eta]$ is the limiting viscosity number and c is the concentration of the sample solution.)

Note—The product $[\eta]c$ can also be calculated on a programmed desk-top computer. See the Appendix, Section A.6.

Calculate from the sample weight and the dry matter content the concentration c. Divide $[\eta]c$ by c to obtain $[\eta]$. The volume of the sample solution is 50 ml.

If the product $[\eta]c$ is less than 2,6 or exceeds 3,4, the determination must be repeated. Select the concentration, on basis of the result arrived at, so that the product $[\eta]c$ is as close to 3,0 as possible.

For pulps with a value of $[\eta]$ above 1100 ml/g or below 400 ml/g special limitations apply:

For pulps for which $[\eta]$ exceeds 1100 ml/g the product $[\eta]c$ should be as near to 3,0 as possible and in no case outside the range 3,0 ± 0,1.

When testing low-viscosity pulps, concentrations exceeding 0,005 g/ml should be avoided even if $[\eta]c$ is less than 2,6. (High shear rates do not cause significant deviations when $[\eta] < 400$ ml/g.) If $[\eta]$ is very low a concentration of 0,003 g/ml should be used, the measurement being performed in the calibration viscometer.

Report the limiting viscosity number $[\eta]$, in millilitres per gram, to the nearest whole number.

Example

h = 0,0821 s^{-1} (obtained at the calibration)
t_n = 100 s (measured)
c = 0,00396 g/ml (calculated from the sample weight and the dry matter content)

$\eta_{rel} = ht_n = 0{,}0821 \cdot 100 = 8{,}21$

The corresponding value for $[\eta]c$, taken from Table 1, is 2,967 and

$[\eta] = 2{,}967/0{,}00396 = 749$ ml/g

11 Precision

Four samples were tested at 7 laboratories. The results were as follows:

Repeatability: ± 1,1% of the mean
Reproducibility: ± 8,2% of the mean.

In this context the following definitions apply:

Repeatability: A range of test results within which agreement between two test results obtained under essentially the same conditions and from the same sample may be expected in 95 % of the determinations. The phrase "essentially the same conditions" means by the same operator on the same apparatus, as would be the case for two test results obtained on the same day.

Reproducibility: A range of test results within which agreement between two test results obtained in different qualified laboratories for the same sample may be expected for 95 % of the determinations. "Qualified laboratories" are those having the required apparatus and trained personnel who conscientiously follow the prescribed test method.

Note—The 95 % probability limits are 2,77 times the corresponding standard deviation.

12 Report

The test report shall include a reference to this Standard and the following particulars:

(a) date and place of testing,
(b) precise identification of the sample,
(c) the results,
(d) any departure from the standard procedure or any other circumstances that may have affected the results.

Table 1. $[\eta]c$ at different values of the viscosity ratio, η_{rel}.

η_{rel}	0,0	0,01	0,02	0,03	0,04	0,05	0,06	0,07	0,08	0,09
1,0	0,000	0,010	0,020	0,030	0,040	0,049	0,059	0,069	0,078	0,088
1,1	0,097	0,107	0,116	0,125	0,134	0,144	0,153	0,162	0,171	0,180
1,2	0,189	0,198	0,207	0,216	0,224	0,233	0,242	0,250	0,259	0,268
1,3	0,276	0,285	0,293	0,302	0,310	0,318	0,326	0,335	0,343	0,351
1,4	2,359	0,367	0,375	0,383	0,391	0,399	0,407	0,415	0,423	0,431
1,5	0,438	0,446	0,454	0,462	0,469	0,477	0,484	0,492	0,499	0,507
1,6	0,514	0,522	0,529	0,537	0,544	0,551	0,558	0,566	0,573	0,580
1,7	0,587	0,594	0,601	0,608	0,615	0,622	0,629	0,636	0,643	0,650
1,8	0,657	0,664	0,671	0,678	0,684	0,691	0,698	0,705	0,711	0,718
1,9	0,725	0,731	0,738	0,744	0,751	0,757	0,764	0,770	0,777	0,783
2,0	0,790	0,796	0,802	0,809	0,815	0,821	0,827	0,834	0,840	0,846
2,1	0,852	0,858	0,865	0,871	0,877	0,883	0,889	0,895	0,901	0,907
2,2	0,913	0,919	0,925	0,931	0,937	0,943	0,949	0,954	0,960	0,966
2,3	0,972	0,978	0,983	0,989	0,995	1,001	1,006	1,012	1,018	1,023
2,4	1,029	1,035	1,040	1,046	1,051	1,057	1,062	1,068	1,073	1,079
2,5	1,084	1,090	1,095	1,101	1,106	1,111	1,117	1,122	1,127	1,133
2,6	1,138	1,143	1,149	1,154	1,159	1,164	1,170	1,175	1,180	1,185
2,7	1,190	1,196	1,201	1,206	1,211	1,216	1,221	1,226	1,231	1,236
2,8	1,241	1,246	1,251	1,256	1,261	1,266	1,271	1,276	1,281	1,286
2,9	1,291	1,296	1,301	1,306	1,310	1,316	1,320	1,325	1,330	1,335
3,0	1,339	1,344	1,349	1,354	1,358	1,363	1,368	1,373	1,377	1,382
3,1	1,387	1,391	1,396	1,401	1,405	1,410	1,414	1,419	1,424	1,428
3,2	1,433	1,437	1,442	1,446	1,451	1,455	1,460	1,464	1,469	1,473
3,3	1,478	1,482	1,487	1,491	1,496	1,500	1,504	1,509	1,513	1,517
3,4	1,522	1,526	1,531	1,535	1,539	1,544	1,548	1,552	1,556	1,561
3,5	1,565	1,569	1,573	1,578	1,582	1,586	1,590	1,595	1,599	1,603
3,6	1,607	1,611	1,615	1,620	1,624	1,628	1,632	1,636	1,640	1,644
3,7	1,648	1,653	1,657	1,661	1,665	1,669	1,673	1,677	1,681	1,685
3,8	1,689	1,693	1,697	1,701	1,705	1,709	1,713	1,717	1,721	1,725
3,9	1,729	1,732	1,736	1,740	1,744	1,748	1,752	1,756	1,760	1,764
4,0	1,767	1,771	1,775	1,779	1,783	1,787	1,790	1,794	1,798	1,802
4,1	1,806	1,809	1,813	1,817	1,821	1,824	1,828	1,832	1,836	1,839
4,2	1,843	1,847	1,851	1,854	1,858	1,862	1,865	1,869	1,873	1,876
4,3	1,880	1,884	1,887	1,891	1,894	1,898	1,902	1,905	1,909	1,912
4,4	1,916	1,920	1,923	1,927	1,930	1,934	1,937	1,941	1,944	1,948
4,5	1,952	1,955	1,959	1,962	1,966	1,969	1,973	1,976	1,979	1,983
4,6	1,986	1,990	1,993	1,997	2,000	2,004	2,007	2,010	2,014	2,017
4,7	2,021	2,024	2,028	2,031	2,034	2,038	2,041	2,044	2,048	2,051
4,8	2,054	2,058	2,061	2,064	2,068	2,071	2,074	2,078	2,081	2,084
4,9	2,088	2,091	2,094	2,098	2,101	2,104	2,107	2,111	2,114	2,117
5,0	2,120	2,124	2,127	2,130	2,133	2,137	2,140	2,143	2,146	2,149
5,1	2,153	2,156	2,159	2,162	2,165	2,168	2,172	2,175	2,178	2,281
5,2	2,184	2,187	2,191	2,194	2,197	2,200	2,203	2,206	2,209	2,212
5,3	2,215	2,219	2,222	2,225	2,228	2,231	2,234	2,237	2,240	2,243
5,4	2,246	2,249	2,252	2,255	2,258	2,261	2,264	2,267	2,270	2,273

Table 1. [η]c at different values of the viscosity ratio, η_{rel}, (continued).

η_{rel}	0,0	0,01	0,02	0,03	0,04	0,05	0,06	0,07	0,08	0,09
5,5	2,276	2,280	2,283	2,286	2,288	2,291	2,294	2,297	2,300	2,303
5,6	2,306	2,309	2,312	2,315	2,318	2,321	2,324	2,327	2,330	2,333
5,7	2,336	2,339	2,342	2,345	2,347	2,350	2,353	2,356	2,359	2,362
5,8	2,365	2,368	2,371	2,374	2,376	2,379	2,382	2,385	2,388	2,391
5,9	2,394	2,396	2,399	2,402	2,405	2,408	2,411	2,413	2,416	2,419
6,0	2,422	2,425	2,427	2,430	2,433	2,436	2,439	2,441	2,444	2,447
6,1	2,450	2,452	2,455	2,458	2,461	2,463	2,466	2,469	2,472	2,475
6,2	2,477	2,480	2,483	2,485	2,488	2,491	2,494	2,496	2,499	2,502
6,3	2,504	2,507	2,510	2,512	2,515	2,518	2,521	2,523	2,526	2,529
6,4	2,531	2,534	2,537	2,539	2,542	2,545	2,547	2,550	2,552	2,555
6,5	2,558	2,560	2,563	2,566	2,568	2,571	2,573	2,576	2,579	2,581
6,6	2,584	2,587	2,589	2,592	2,594	2,597	2,599	2,602	2,605	2,607
6,7	2,610	2,612	2,615	2,617	2,620	2,623	2,625	2,628	2,630	2,633
6,8	2,635	2,638	2,640	2,643	2,645	2,648	2,651	2,653	2,656	2,659
6,9	2,661	2,663	2,666	2,668	2,671	2,673	2,676	2,678	2,681	2,683
7,0	2,686	2,688	2,690	2,693	2,695	2,698	2,700	2,703	2,705	2,708
7,1	2,710	2,713	2,715	2,718	2,720	2,722	2,725	2,727	2,730	2,732
7,2	2,735	2,737	2,739	2,742	2,744	2,747	2,749	2,752	2,754	2,756
7,3	2,758	2,761	2,764	2,766	2,768	2,771	2,773	2,775	2,778	2,780
7,4	2,783	2,785	2,787	2,790	2,792	2,794	2,797	2,799	2,801	2,804
7,5	2,806	2,809	2,811	2,813	2,816	2,818	2,820	2,823	2,825	2,827
7,6	2,829	2,832	2,834	2,836	2,839	2,841	2,843	2,846	2,848	2,850
7,7	2,853	2,855	2,857	2,859	2,862	2,864	2,866	2,869	2,871	2,873
7,8	2,875	2,878	2,880	2,882	2,885	2,887	2,889	2,891	2,894	2,896
7,9	2,898	2,900	2,903	2,905	2,907	2,909	2,911	2,914	2,916	2,918
8,0	2,920	2,923	2,925	2,927	2,929	2,932	2,934	2,936	2,938	2,940
8,1	2,943	2,945	2,947	2,949	2,951	2,954	2,956	2,958	2,960	2,962
8,2	2,964	2,967	2,969	2,971	2,973	2,975	2,978	2,980	2,982	2,984
8,3	2,986	2,988	2,991	2,993	2,995	2,997	2,999	3,001	3,003	3,006
8,4	3,008	3,010	3,012	3,014	3,016	3,018	3,020	3,023	3,025	3,027
8,5	3,029	3,031	3,033	3,035	3,037	3,040	3,042	3,044	3,046	3,048
8,6	3,050	3,052	3,054	3,056	3,058	3,061	3,063	3,065	3,067	3,069
8,7	3,071	3,073	3,075	3,077	3,079	3,081	3,083	3,085	3,087	3,090
8,8	3,092	3,094	3,096	3,098	3,100	3,102	3,204	3,106	3,108	3,110
8,9	3,112	3,114	3,116	3,118	3,120	3,122	3,124	3,126	3,128	3,130
9,0	3,132	3,134	3,136	3,138	3,140	3,142	3,144	3,147	3,149	3,151
9,1	3,153	3,155	3,157	3,159	3,161	3,163	3,165	3,166	3,168	3,170
9,2	3,172	3,174	3,176	3,178	3,180	3,182	3,184	3,186	3,188	3,190
9,3	3,192	3,194	3,196	3,198	3,200	3,202	3,204	3,206	3,208	3,210
9,4	3,212	3,214	3,216	3,218	3,220	3,222	3,223	3,225	3,227	3,229
9,5	3,231	3,233	3,235	3,237	3,239	3,241	3,242	3,245	3,247	3,249
9,6	3,250	3,252	3,254	3,256	3,258	3,260	3,262	3,264	3,266	3,268
9,7	3,270	3,271	3,273	3,275	3,277	3,279	3,281	3,283	3,285	3,287
9,8	3,288	3,290	3,292	3,294	3,296	3,298	3,300	3,302	3,303	3,305
9,9	3,307	3,309	3,311	3,313	3,315	3,316	3,318	3,320	3,322	3,324

η_{rel}	0,0	0,1	0,2	0,3	0,4	0,5	0,6	0,7	0,8	0,9
10	3,326	3,344	3,363	3,381	3,399	3,416	3,434	3,452	3,469	3,487
11	3,504	3,521	3,538	3,554	3,571	3,588	3,604	3,620	3,636	3,653
12	3,669	3,684	3,700	3,716	3,731	3,747	3,762	3,777	3,792	3,807
13	3,822	3,837	3,852	3,866	3,881	3,895	3,910	3,924	3,938	3,952
14	3,966	3,980	3,994	4,008	4,021	4,035	4,048	4,062	4,075	4,088
15	4,101	4,115	4,128	4,141	4,153	4,166	4,179	4,192	4,204	4,217
16	4,229	4,242	4,254	4,266	4,279	4,291	4,303	4,315	4,327	4,339
17	4,351	4,362	4,374	3,386	4,397	4,409	4,420	4,432	4,443	4,455
18	4,466	4,477	4,488	4,499	4,510	4,521	4,532	4,543	4,554	4,565
19	4,576	4,586	4,597	4,608	4,618	4,629	4,639	4,650	4,660	4,670

Appendix

A.1 Definitions

The *viscosity ratio* (formerly called relative viscosity) is defined by the expression

$$\eta_{rel} = \eta / \eta_o$$

where η is the viscosity of the test solution and η_o is the viscosity of the solvent.

The *viscosity number V.N.* is defined by the expression

$$V.N. = (\eta - \eta_o)/\eta_o c = (\eta_{rel} - 1)/c$$

where c is the concentration of the solution in grams per millilitre. The viscosity number is expressed in millilitres per gram.

The *maximum shear rate* (at the periphery of the capillary), G_{max}, in reciprocal seconds is obtained from the expression

$$G_{max} = \frac{4\,V}{\pi \cdot r^3 \cdot t}$$

where

V is the volume between the marks of the viscometer, in millilitres,
r is the radius of the capillary tube, in centimetres,
t is the efflux time of the fluid, in seconds.

A.2 Rheological properties of cellulose solutions

Solutions of polymers of high relative molecular mass, such as cellulose, are usually non-Newtonian. Their viscosity decreases as shear rate (or, in the measurement specified in this Standard, the flow rate) increases. The viscosity also increases with the concentration of the solution. To circumvent this complication the viscosity is determined at a given constant shear rate, 200 ± 30 s^{-1}.
The limiting viscosity number is calculated from Martin's formula (Wetzel, Elliot and Martin 1953):

$$\log \frac{\eta_{rel} - 1}{c} = \log [\eta] + K[\eta]c$$

where K is a constant with the value 0,13.

In addition, the pulp concentration c must be selected so that the product $[\eta]c$ has the value 3,0 ± 0,4. This value corresponds to a viscosity ratio, η_{rel}, of between 6,6 and 10,4. The maximum precision is obtained when $[\eta]c$ is close to 3,0.

A.3 Significance of the test results

The results of the viscosity determination specified in this Standard are commonly used for estimating the extent of the cellulose degradation that occurs during pulping or bleaching. In this context the following facts should be borne in mind:

To obtain the limiting viscosity number of the *cellulose*, the concentration c entering the calculation should be the cellulose concentration, but in practice, the pulp concentration is used instead. Whereas for samples consisting of almost pure cellulose this does not introduce a significant error, for those containing appreciable amounts of substances other than cellulose, such as hemicelluloses, lignin or extractives, the limiting viscosity number, taken as an index of the condition of the cellulose, will be too low.

Before calculating the degree of polymerization the limiting viscosity number should be corrected for the amounts of non-cellulose constituents in the sample. For this purpose estimates of these amounts are required.

A.4 Calculation of degree of polymerization

Several expressions have been proposed for the relation between the limiting viscosity number and the relative molecular mass, M, or the *degree of polymerization, DP*. The Mark-Houwink equation:

$$[\eta] = QM^a \text{ or } [\eta] = Q'DP^a$$

is commonly used.

As the values of Q, Q' and a proposed in literature differ considerably, the values for the molecular mass calculated on the basis of the viscosity are only indicative. The following constants have been published by Marx-Figini (1978) and Gruber and Gruber (1981):

	Q	Q'	a
$DP < 950$	0,0026	0,42	1
$DP > 950$	0,0476	2,28	0,76

Lately, the expression

$$DP^{0.85} = 1,1[\eta]$$

has been proposed (Evans and Wallis, 1987).

A.5 Application to unbleached pulps

All pulps that dissolve in the CED solution may be tested by the method described in this Standard. It is, however, important that the sample dissolves completely. No lumps should be detectable in a portion of the solution examined under the microscope.

A.6 Calculation of $[\eta]c$ by means of a computer

Martin's formula gives the viscosity ratio, η_{rel}, as a function of the product $[\eta]c$. The formula is implicit

with respect to the required quantity $[\eta]c$. (See Section A.2.)

Implicit equations may be solved by successive approximation (iteration). The starting point is an approximate value for $[\eta]_0$ and a series of numbers, $[\eta]_1$, $[\eta]_2$, $[\eta]_3$ . . ., converging towards the required value, are calculated. By stating a limit that must be reached before the procedure is stopped, a signal is obtained that terminates the calculation and starts the printer.

The calculation below is simplified by putting c = 1. The starting point is the approximation

$$[\eta]_0 = \left[\frac{\eta_{rel} - 1}{0{,}3} + \frac{1}{0{,}36}\right]^{1/2} - \frac{1}{0{,}6}$$

The corresponding viscosity ratio values are calculated from Martin's formula

$$\eta_{rel(0)} = 1 + [\eta]_0 e^{0{,}13[\eta]_0 \ln 10}$$

but

$$\eta_{rel} = ht_n$$

hence

$$\Delta\eta_{rel(n)} = ht_n - \eta_{rel(n)}$$

The equation for iteration is

$$[\eta]_{n+1} = [\eta]_n + \Delta\eta_{rel(n)} \cdot \frac{e^{0{,}13[\eta]_n \ln 10}}{1 + 0{,}13\,[\eta]_n \ln 10}$$

As the quantities η_{rel} and $[\eta]$ in Martins's formula are of the same order of magnitude the limit for precision can be given in terms of a value for $[\Delta\eta_{rel}]$.

The program below, which is given as an example, is written in BASIC for an HP Integral desk-top calculator.

```
10 !_____________________________________
20 ! = Iteration program BASIC =
30 !_____________________________________
40 DISP "State the value for eta(rel)!"
42 INPUT Er
44 PRINT "eta(rel) = ";Er ! Prints the value of
   eta(rel)
50 E0 = SQR((Er-1)/0.3 + 1/0.36)-1/0.6 ! Calculates
   the initial approximation.
60 Er0 = 1 + E0*EXP(E0*0.13*LOG(10)) ! Martin's
   formula for calculating eta(rel) from [eta]*C for
   C = 1
70 dEr = Er-Er0
72 E0 = E0 + dEr*EXP((-E0)*0.13*LOG
   (10))/(1 + E0*0.13*LOG(10)) ! The iteration
   equation
80 Er0 = 1 + E0*EXP(E0*0.13*LOG(10)) ! Calcu-
   lates eta(rel) from a new value of [eta].
90 dER = ABS(dEr)
92 IF dEr<0.00002 THEN 100 ELSE 70 ! Tests
   whether the value of eta(rel) is less that the limit
   given.
100 PRINT USING "11A,Z.40" ; "[eta] = ",E0
102 PRINT ! Prints the final value of [eta].
110 GOTO 40 ! Return for introduction of a new
   eta(rel) value.
120 END
```

A.7 Literature

Evans, R. and Wallis, A.F.A.: Comparison of cellulose molecular weights determined by high performance size exclusion chromatography and viscometry. Fourth Int. Symp. Wood Chem., Paris, April 1987, 201-205.

Gruber, E., Gruber, R.: Viskosimetrische Bestimmung des Polymerisationsgrades von Cellulose. Das Papier *35*(1981):4, 133-141.

Jayme, G., El-Kodsi, G.: Bericht über die Tätigkeit der Arbeitsgruppe für die Viskositätsbestimmung cellulosehaltigen Stoffe in Verein Zellcheming von 1964 bis 1969. Das Papier *24*(1970), 410-414, 501-505.

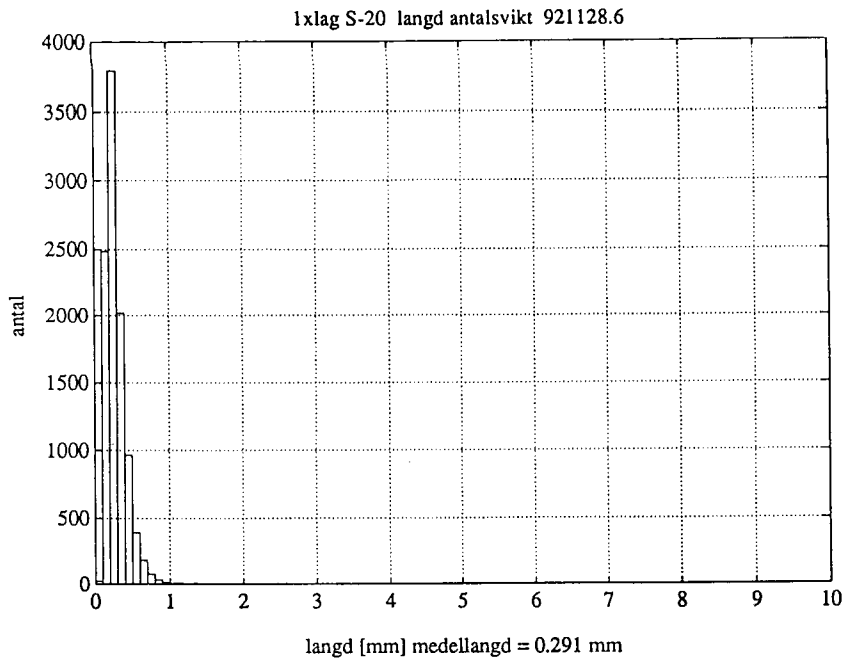
Marx-Figini, M.: Significance of the intrinsic viscosity ratio of unsubstituted and nitrated cellulose in different solvents. Angew. Makromol. Chemie *72*(1978), 161-171.

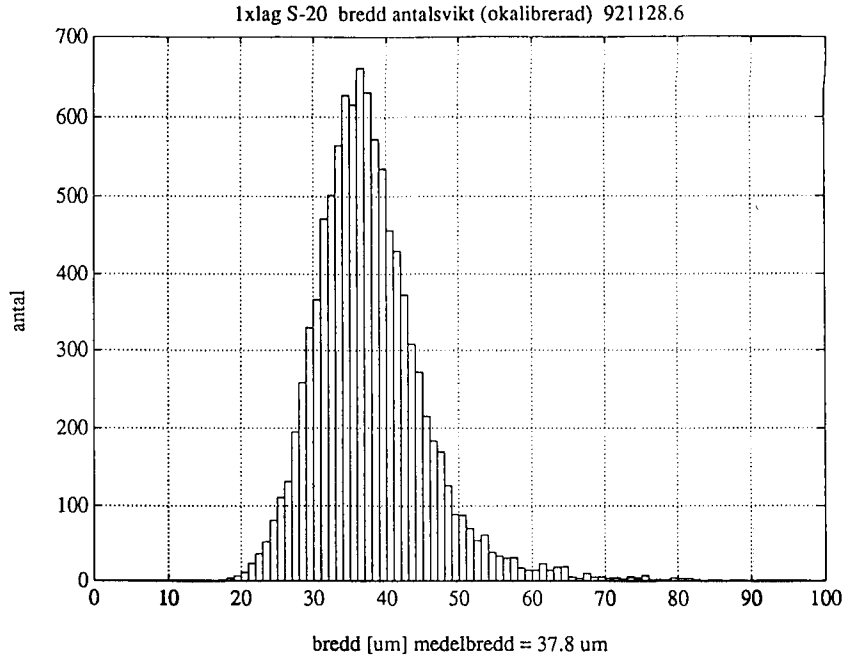
Wetzel, F.H., Elliot, J.H. and Martin, A.F.: Variable shear viscometers for cellulose intrinsic viscosity determinations. Tappi *36*(1953):12, 564 — 571.

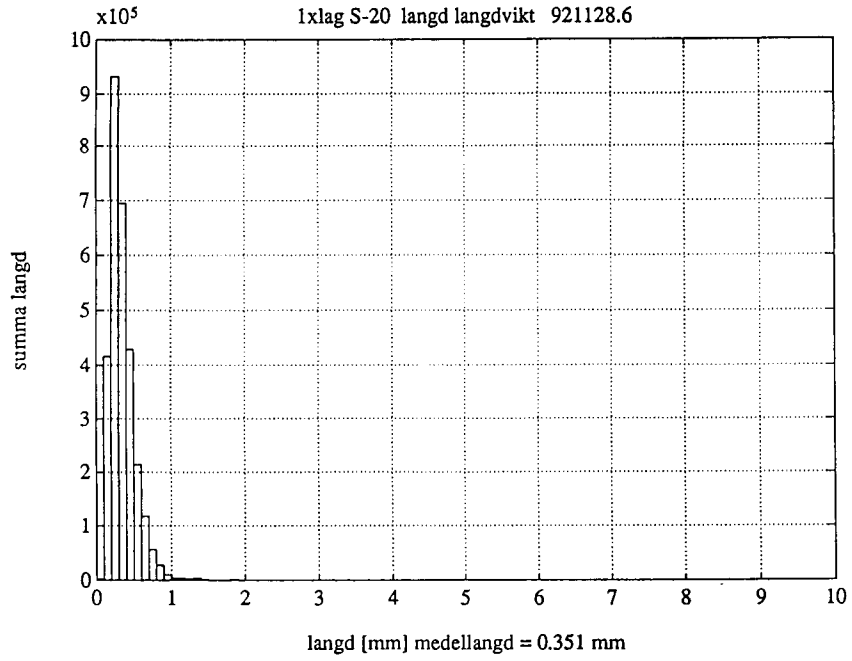
Wilson, K.: A tentative method for determination of viscosity of cellulose dissolved in cupriethylenediamine. Svensk Papperstidn. *55*(1952):4, 125-133.

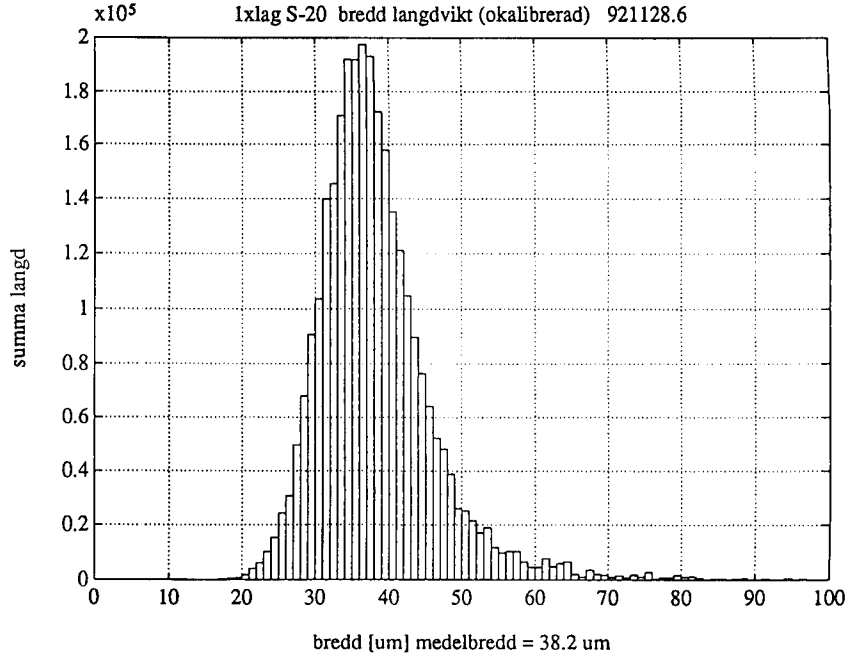
Wilson, K.: Some factors to be taken into consideration in a routine-control method for viscosity determination of cellulose. EUCEPA Symposium, Schriften des Vereins der Zellstoff- und Papier-Chemiker und -Ingenieure, Band 27, Darmstadt, 1958, 135-145.

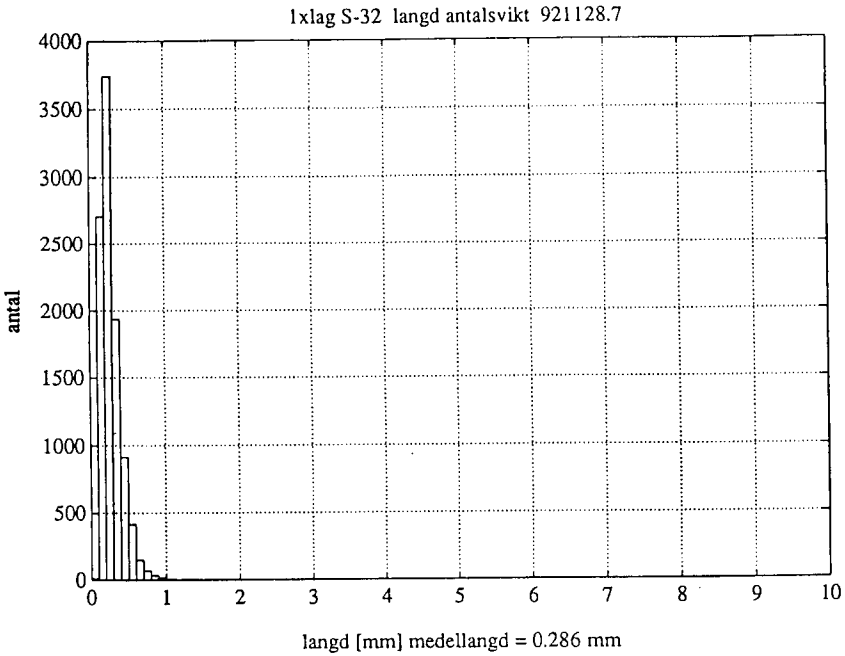
SCAN-test Standards are issued and recommended by the central laboratories of the pulp, paper and board industries in Denmark, Finland, Norway and Sweden. Distribution: Secretariat, Scandinavian Pulp, Paper and Board Testing Committee, Box 5604, S-114 86 Stockholm, Sweden

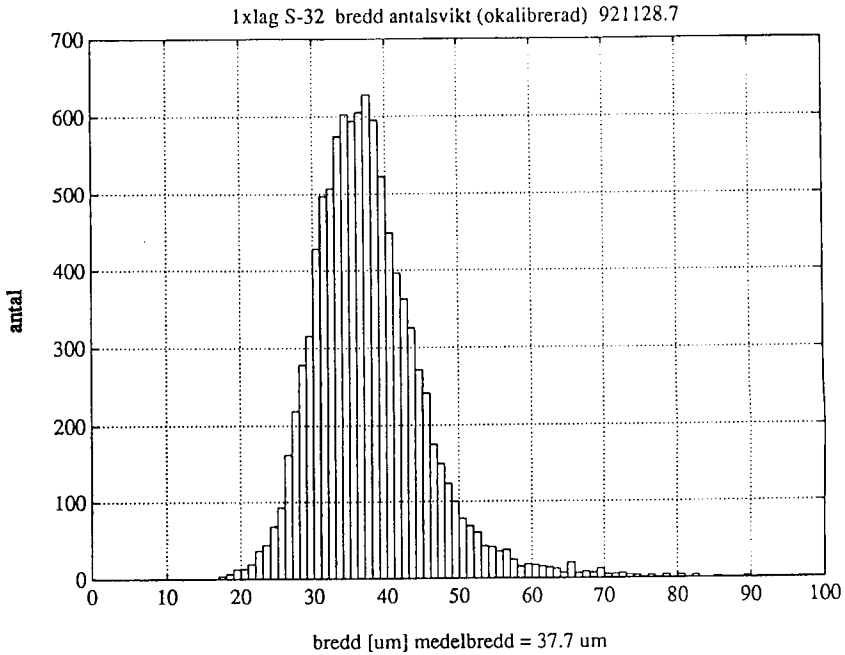

1xlag S-20 langd antalsvikt 921128.6
antal
langd [mm] medellangd = 0.291 mm

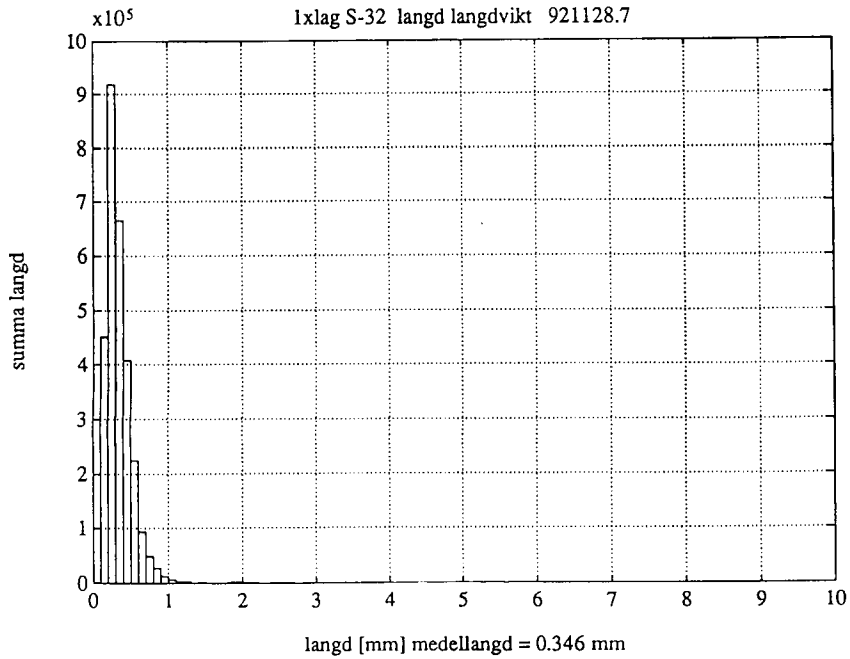

1xlag S-20 bredd antalsvikt (okalibrerad) 921128.6
antal
bredd [um] medelbredd = 37.8 um

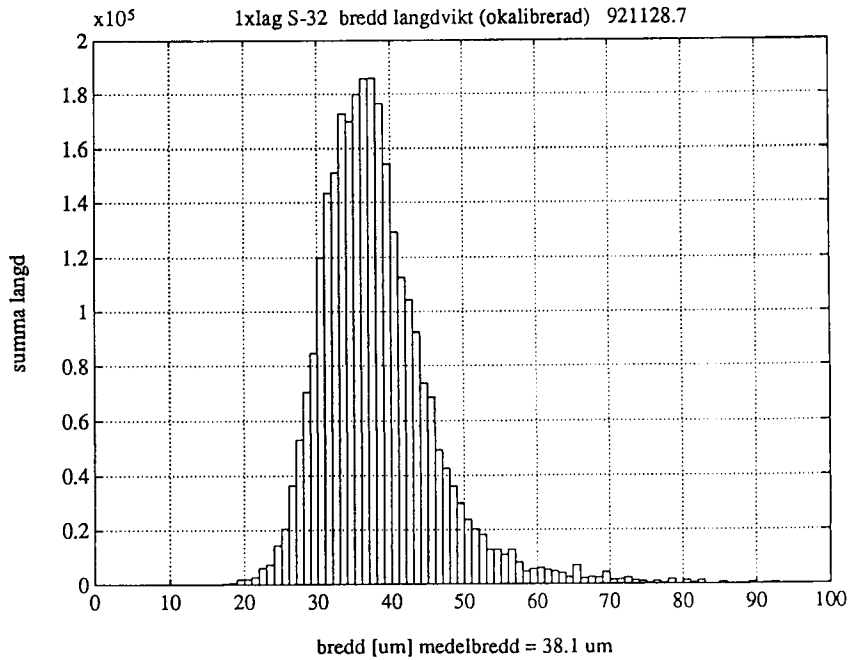

x10^5
1xlag S-20 langd langdvikt 921128.6
summa langd
langd [mm] medellangd = 0.351 mm

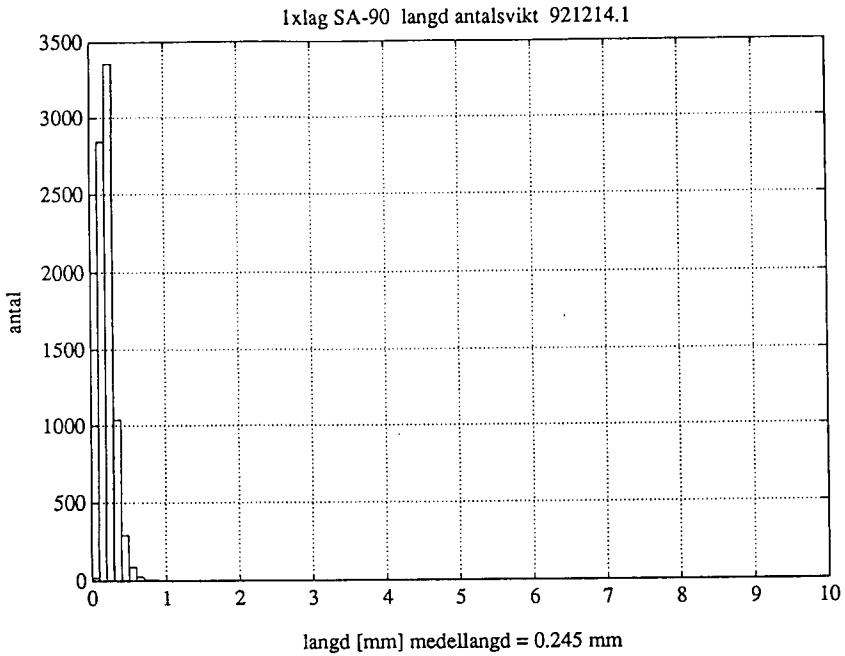

x10^5
1xlag S-20 bredd langdvikt (okalibrerad) 921128.6
summa langd
bredd [um] medelbredd = 38.2 um

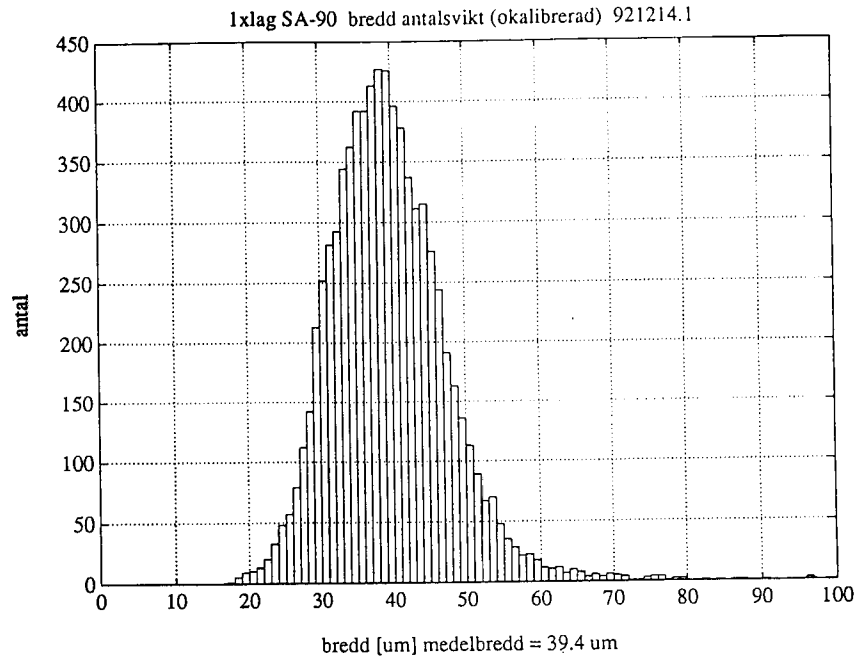

1xlag S-32 langd antalsvikt 921128.7
antal
langd [mm] medellangd = 0.286 mm

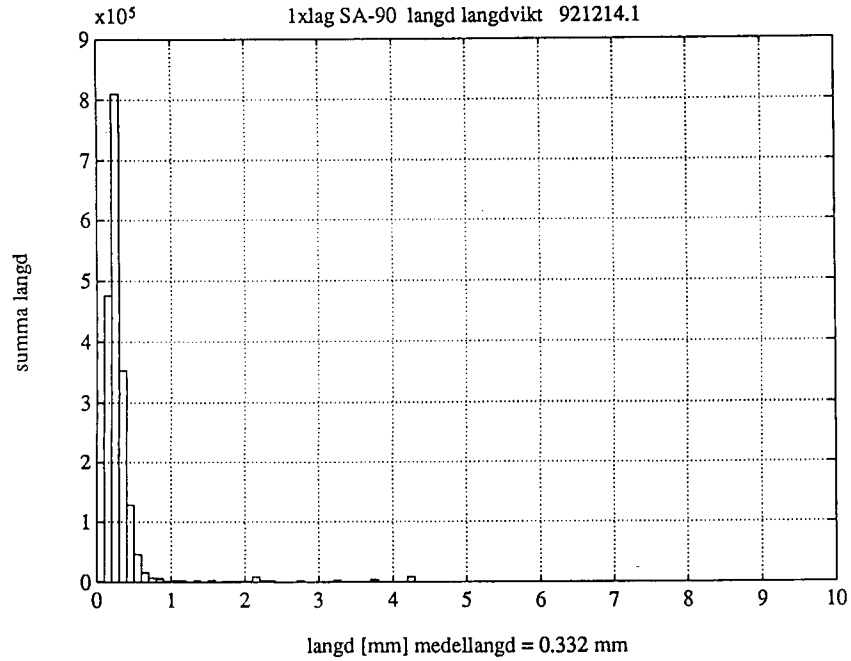

1xlag S-32 bredd antalsvikt (okalibrerad) 921128.7
antal
bredd [um] medelbredd = 37.7 um

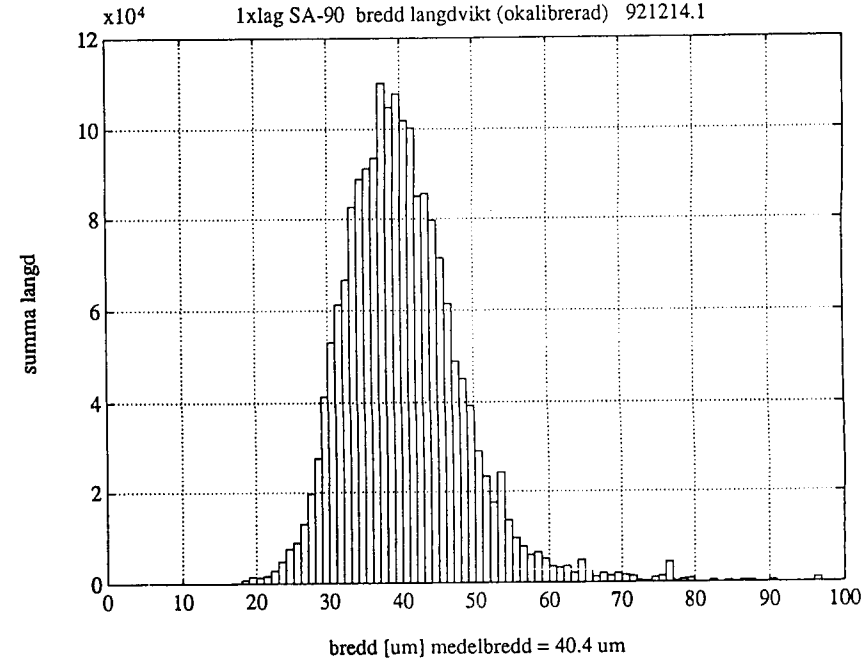

x10^5
1xlag S-32 langd langdvikt 921128.7
summa langd
langd [mm] medellangd = 0.346 mm

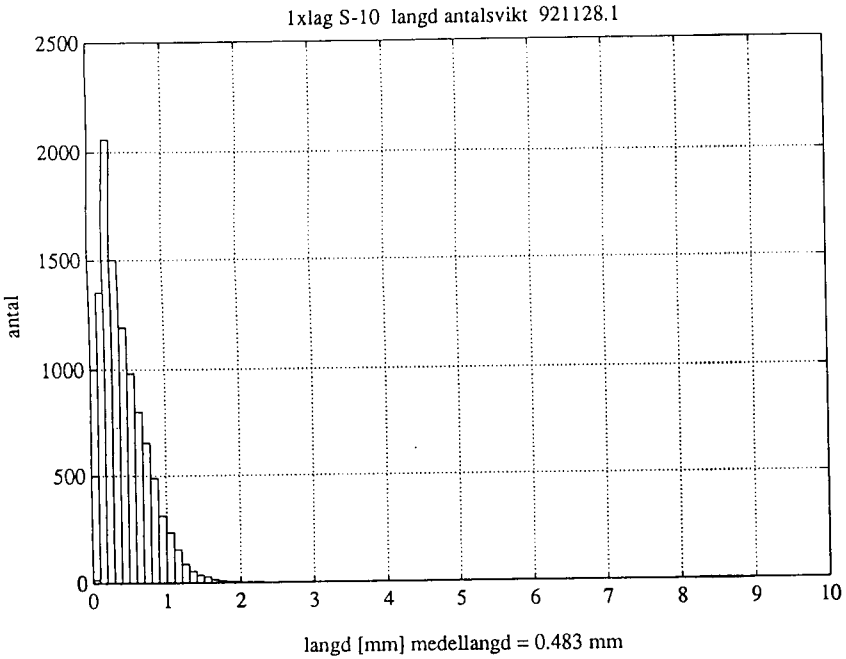

x10^5
1xlag S-32 bredd langdvikt (okalibrerad) 921128.7
summa langd
bredd [um] medelbredd = 38.1 um

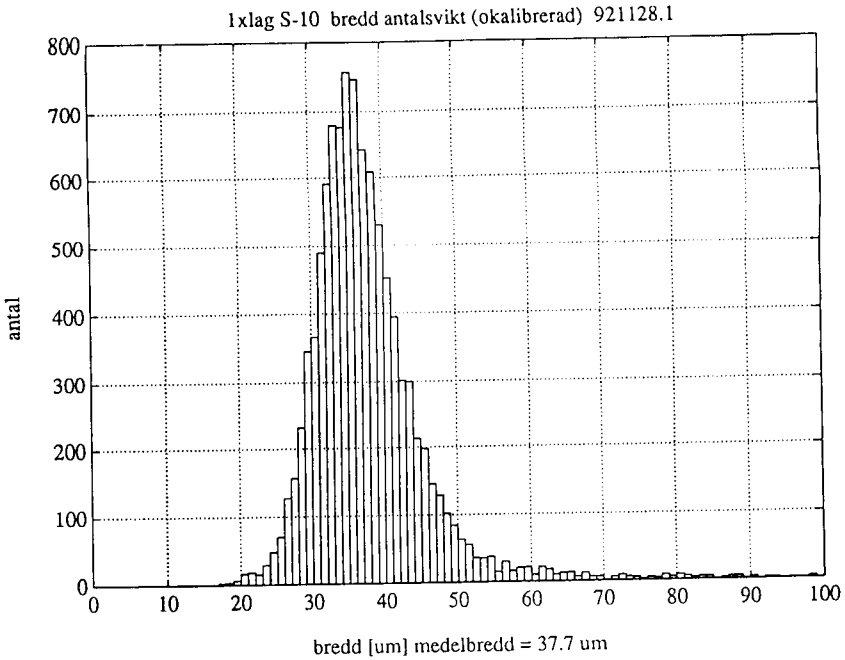

1xlag SA-90 langd antalsvikt 921214.1
antal
langd [mm] medellangd = 0.245 mm

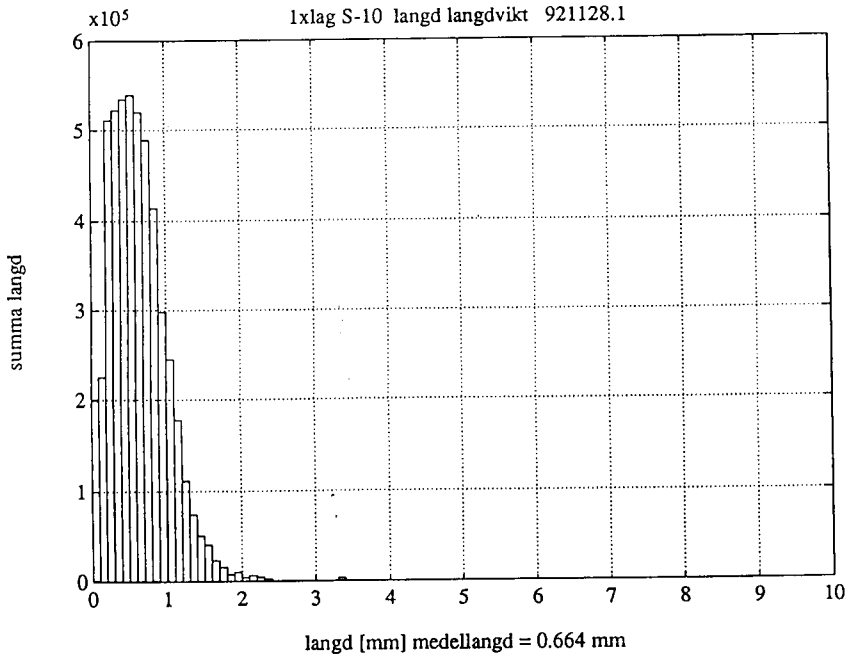

1xlag SA-90 bredd antalsvikt (okalibrerad) 921214.1
antal
bredd [um] medelbredd = 39.4 um

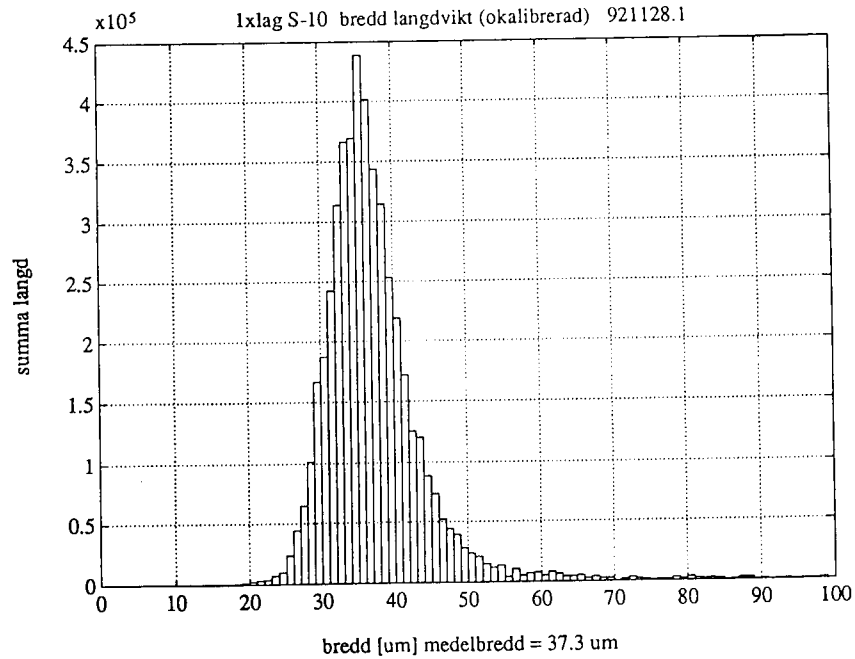

x10^5
1xlag SA-90 langd langdvikt 921214.1
summa langd
langd [mm] medellangd = 0.332 mm

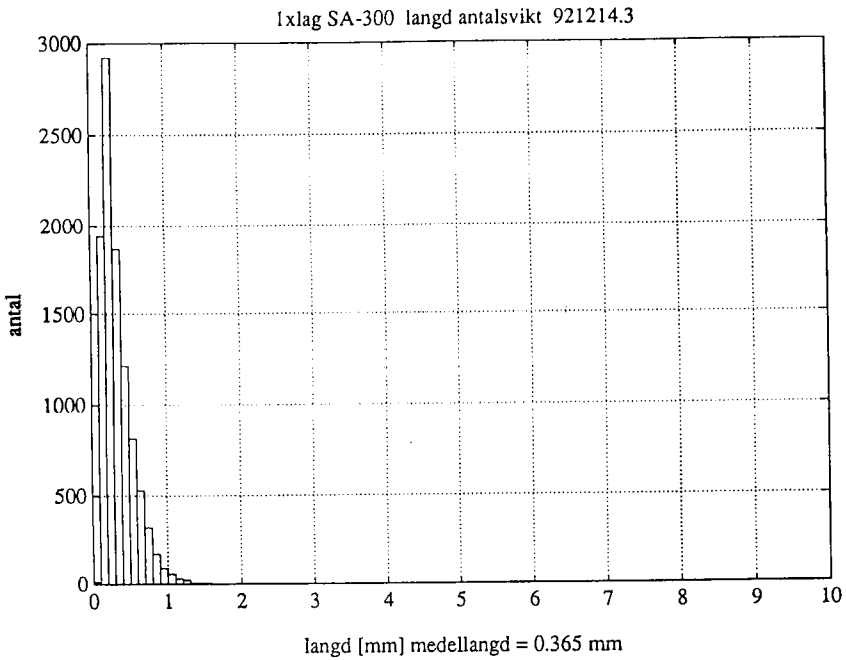

x10^4
1xlag SA-90 bredd langdvikt (okalibrerad) 921214.1
summa langd
bredd [um] medelbredd = 40.4 um

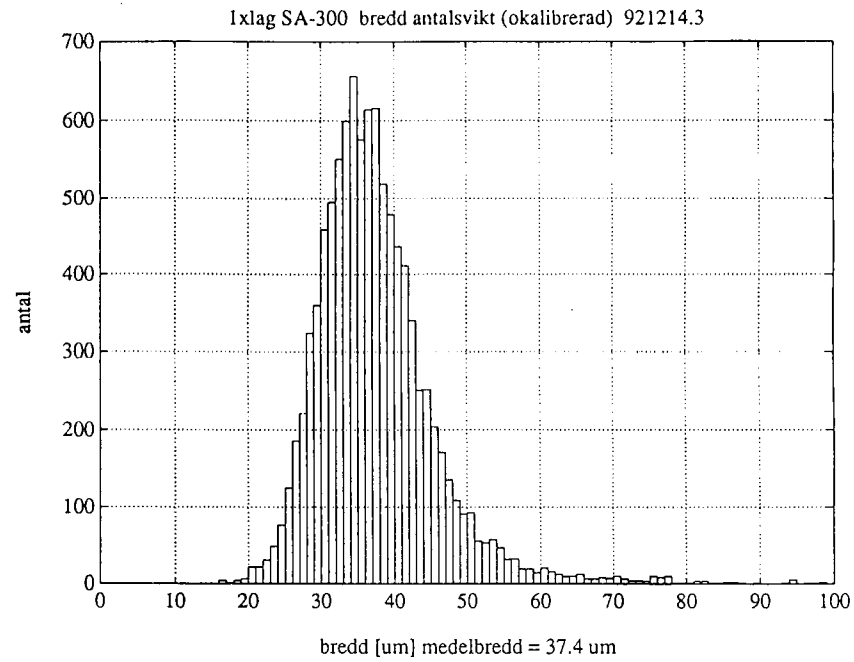

1xlag S-10 langd antalsvikt 921128.1
antal
langd [mm] medellangd = 0.483 mm

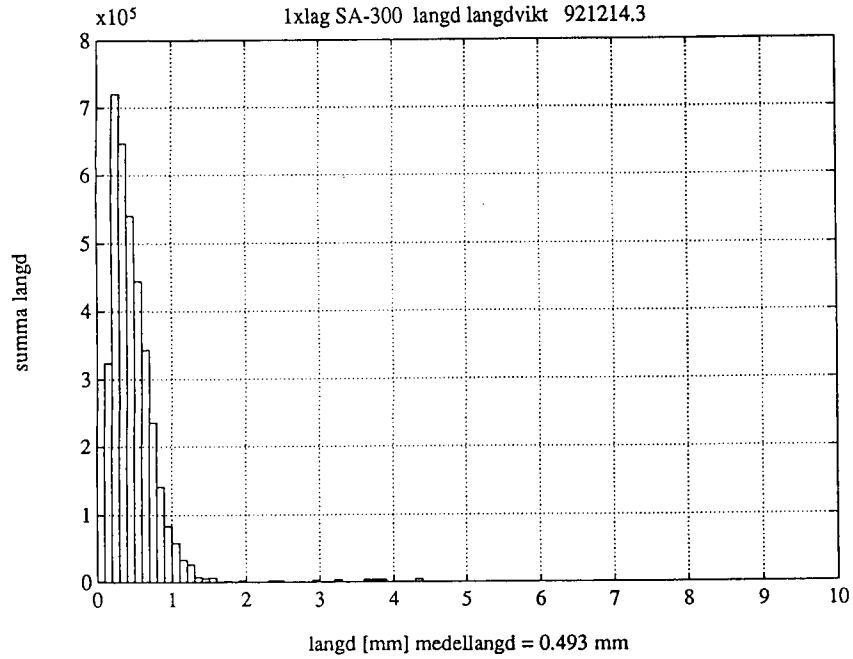

1xlag S-10 bredd antalsvikt (okalibrerad) 921128.1
antal
bredd [um] medelbredd = 37.7 um

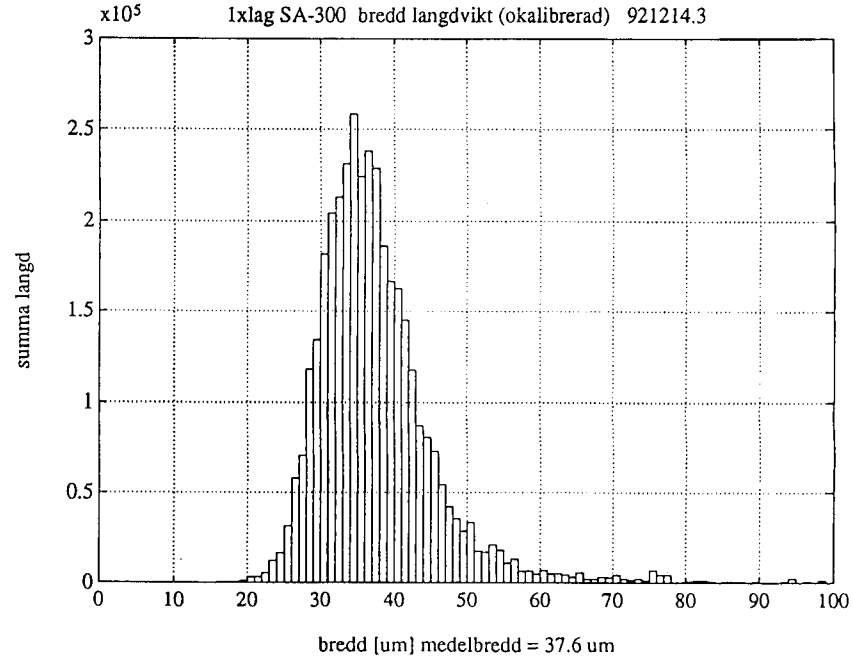

x10^5
1xlag S-10 langd langdvikt 921128.1
summa langd
langd [mm] medellangd = 0.664 mm

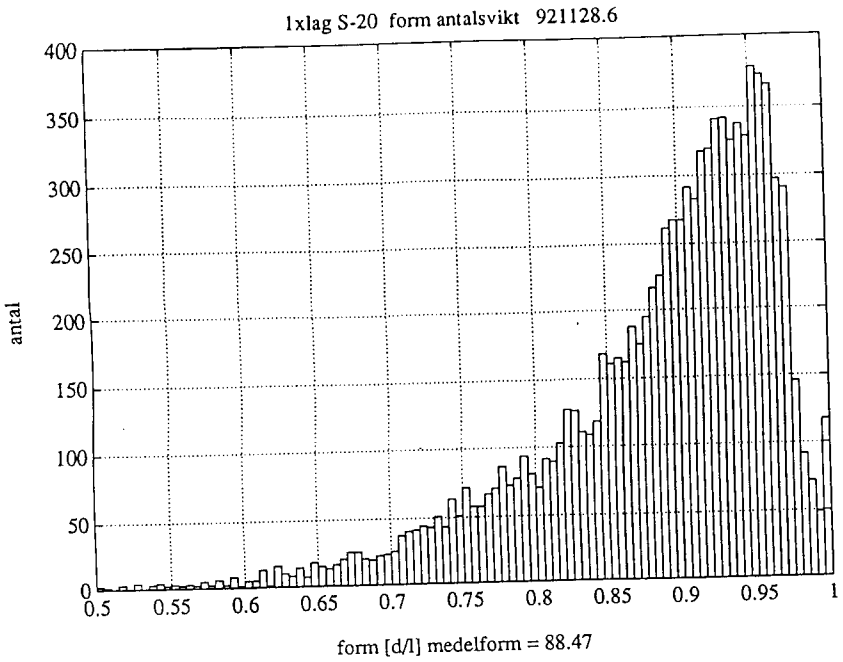

x10^5
1xlag S-10 bredd langdvikt (okalibrerad) 921128.1
summa langd
bredd [um] medelbredd = 37.3 um

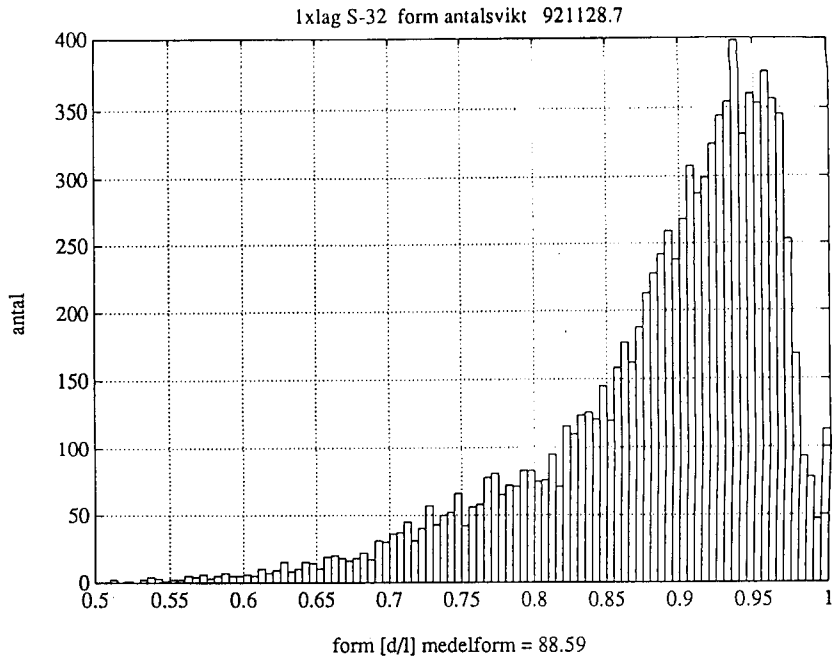

1xlag SA-300 langd antalsvikt 921214.3
antal
langd [mm] medellangd = 0.365 mm

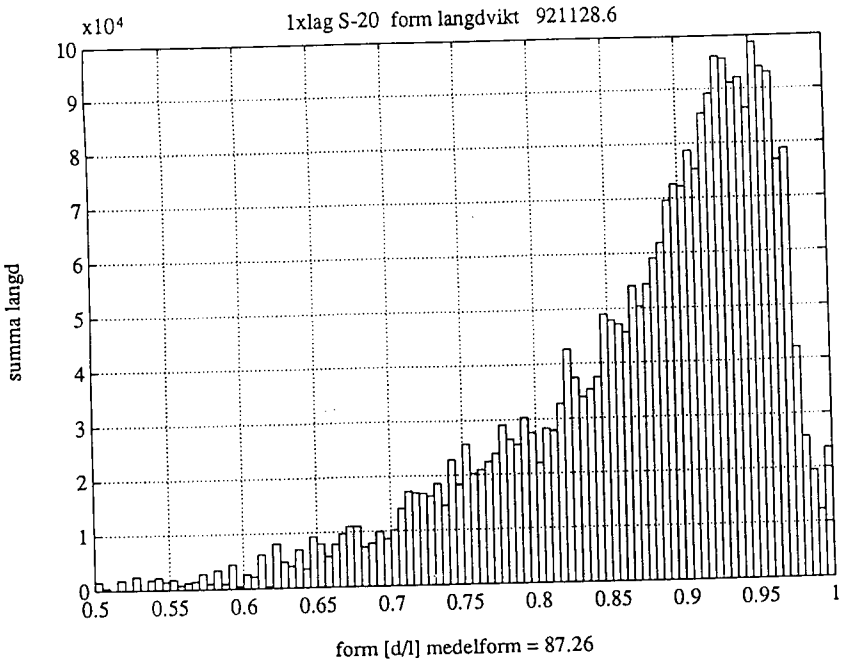

1xlag SA-300 bredd antalsvikt (okalibrerad) 921214.3
antal
bredd [um] medelbredd = 37.4 um

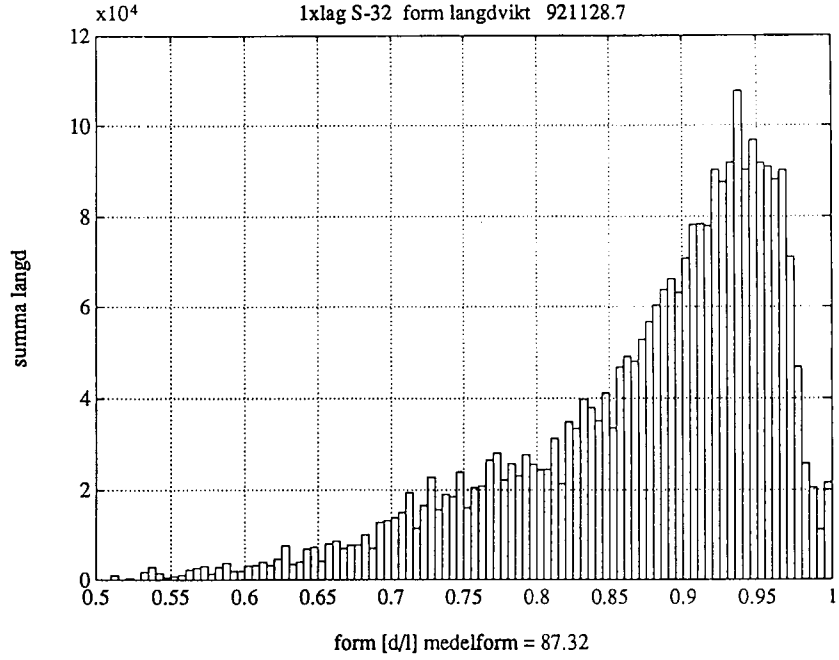

x10^5
1xlag SA-300 langd langdvikt 921214.3
summa langd
langd [mm] medellangd = 0.493 mm

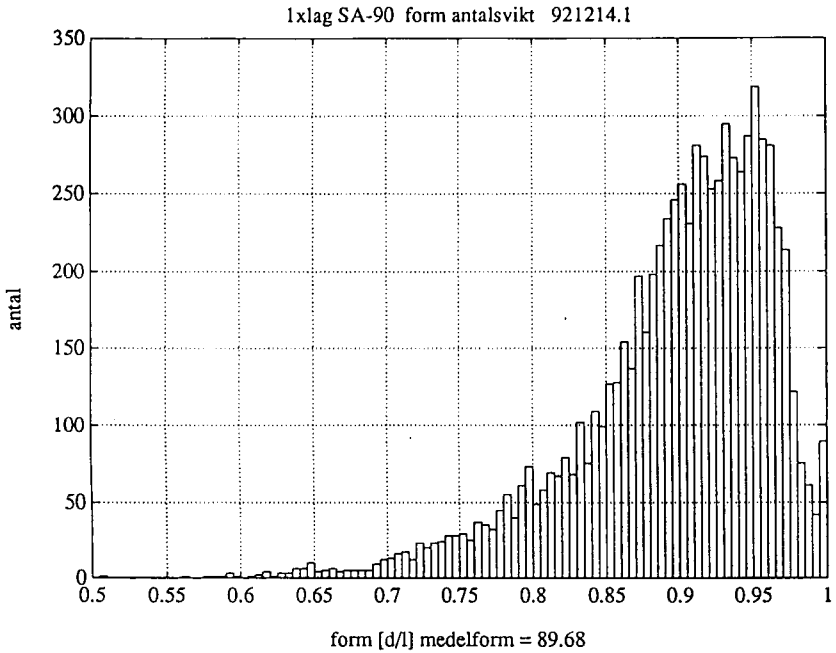

x10^5
1xlag SA-300 bredd langdvikt (okalibrerad) 921214.3
summa langd
bredd [um] medelbredd = 37.6 um

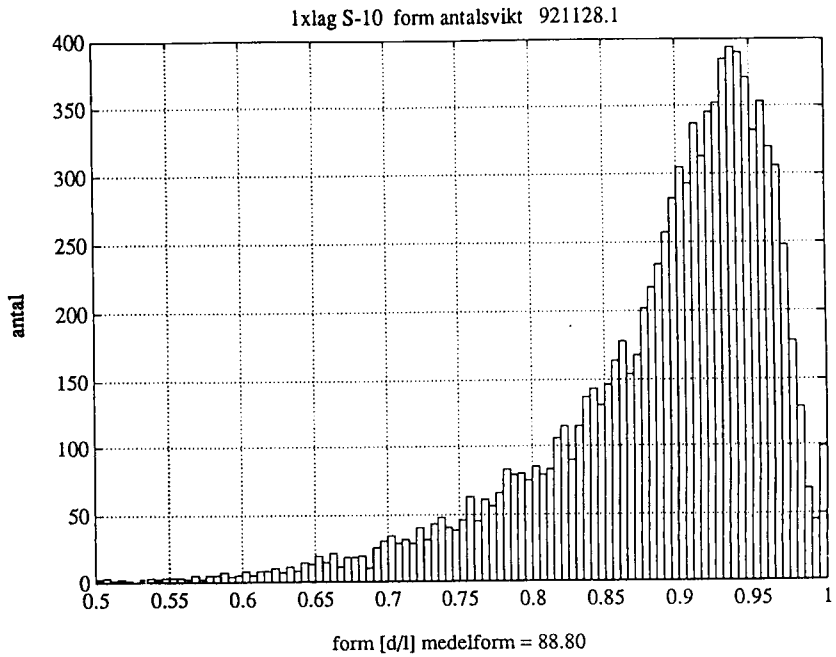

1xlag S-20 form antalsvikt 921128.6
antal
form [d/l] medelform = 88.47

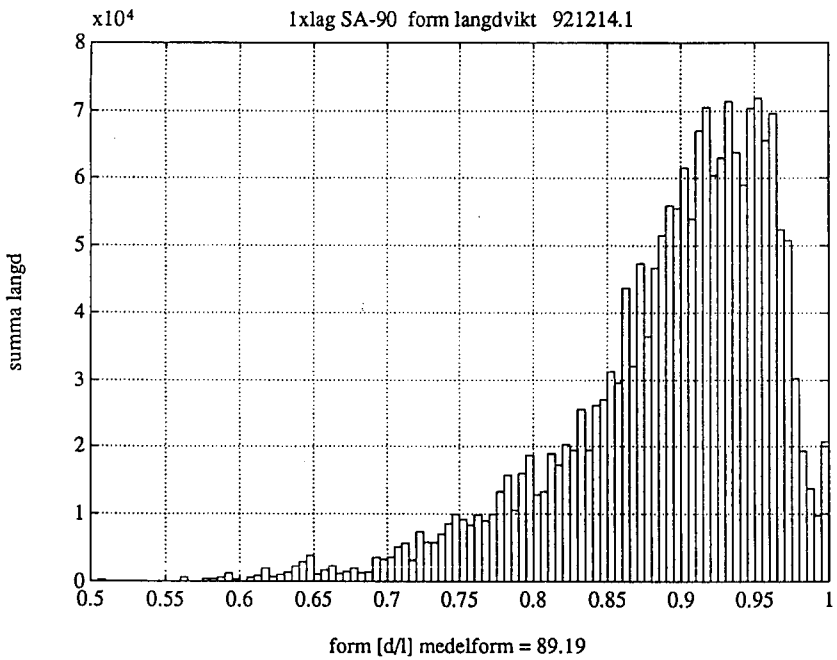

1xlag S-32 form antalsvikt 921128.7
antal
form [d/l] medelform = 88.59

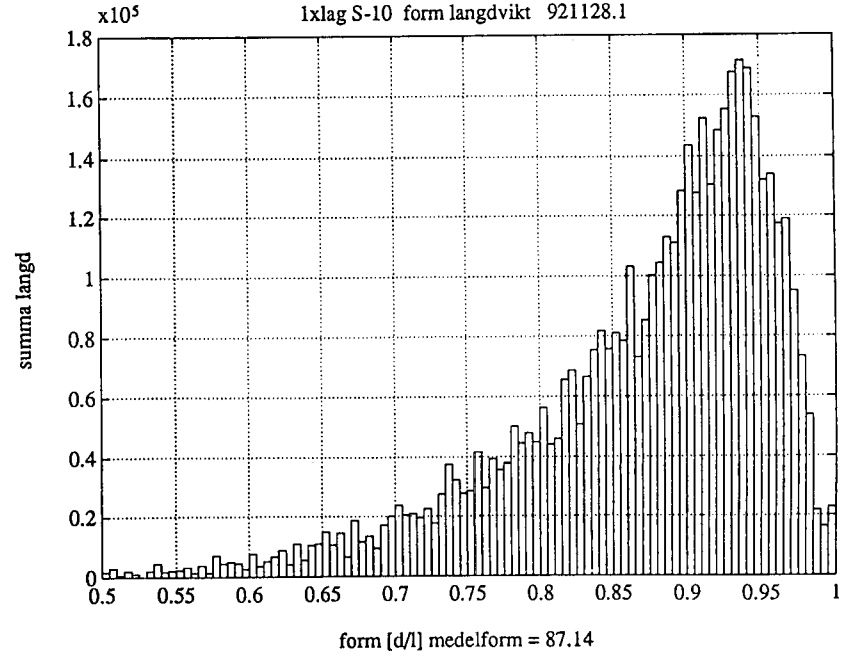

x10⁴
1xlag S-20 form langdvikt 921128.6
summa langd
form [d/l] medelform = 87.26

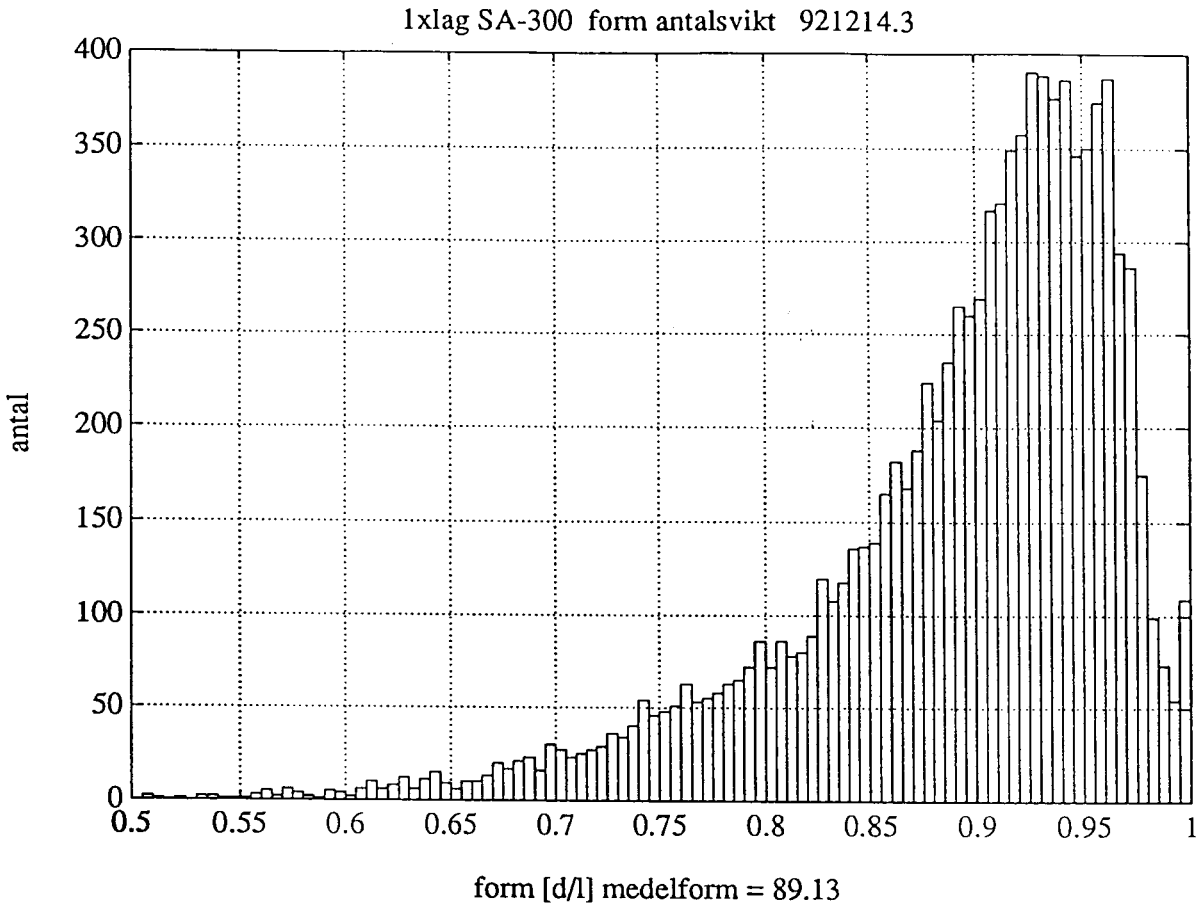

x10⁴
1xlag S-32 form langdvikt 921128.7
summa langd
form [d/l] medelform = 87.32

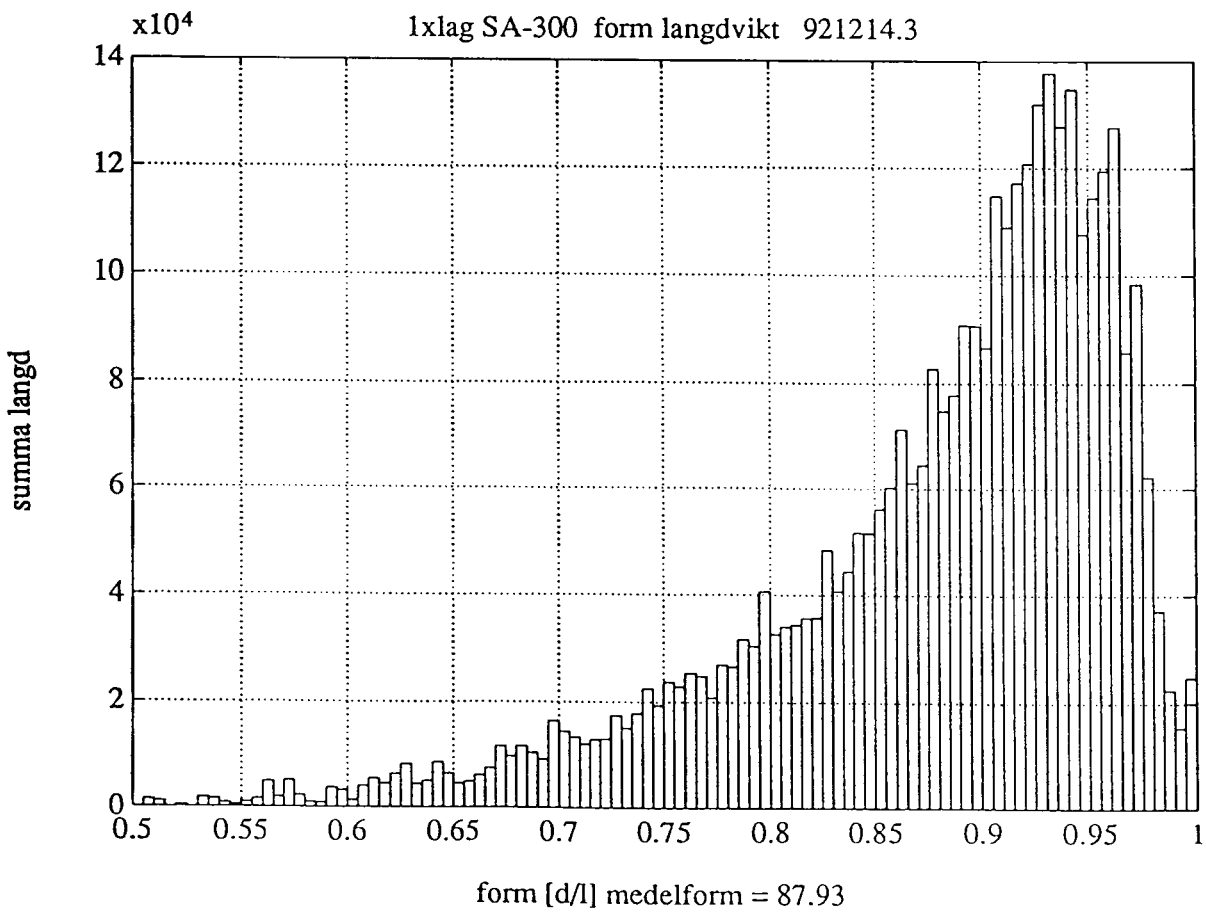

1xlag SA-90 form antalsvikt 921214.1
antal
form [d/l] medelform = 89.68


1xlag S-10 form antalsvikt 921128.1
antal
form [d/l] medelform = 88.80


x10⁴
1xlag SA-90 form langdvikt 921214.1
summa langd
form [d/l] medelform = 89.19


x10⁵
1xlag S-10 form langdvikt 921128.1
summa langd
form [d/l] medelform = 87.14


1xlag SA-300 form antalsvikt 921214.3
antal
400
350
300
250
200
150
100
50
0
0.5
0.55
0.6
0.65
0.7
0.75
0.8
0.85
0.9
0.95
1
form [d/l] medelform = 89.13


x10⁴
1xlag SA-300 form langdvikt 921214.3
summa langd
14
12
10
8
6
4
2
0
0.5
0.55
0.6
0.65
0.7
0.75
0.8
0.85
0.9
0.95
1
form [d/l] medelform = 87.93

Kabi Pharmacia
Therapeutics

ANALYSINTYG RÅVAROR

Analys begärd den 92-09-23	Provtaget den 92-09-22	ANALYSINTYG NR
Av DARI	Av DARI	**92 - 0532**
Benämning **SPECIAL CELLULOSA**		
Tillverkare/Leverantör		
Partiets storlek och fördelning	Batch/Lot nr S - 20	Utg. dat. 95-11-01
Övriga upplysningar, bakgrund. Test procedures according to USP/NF.		

Fullständig analys: X	Identifiering: X	Bakt.kontroll:	Övrigt:

	LIMITS	RESULTS
Characters:	White, odoursess powder	Confirms
Identification:		Confirms
pH:	5.0 - 7.5	5.9
Loss on drying:	Not more than 7.0%	5.6 %
Residue on ignition:	Not more than 0.3%	0.2 %
Water-soluble substances:	Not more than 1.5%	0.2 %
Heavy metals:	Not more than 10 ppm	Approved
Starch:	No change in colour	Approved
Assay:	97.0-102%, calculated on dried basis	98.0 %

(Godkännande avser endast utförda kontrollmoment.)

☒ GODKÄNT Datum 92-11-17

☐ UNDERKÄNT

GRANSKAD den 92-11-24

Kabi Pharmacia
Therapeutics

ANALYSINTYG RÅVAROR

Analys begärd den 92-09-23	Provtaget den 92-09-22	ANALYSINTYG NR
Av DARI	Av DARI	92 - 0533
Benämning **SPECIAL CELLULOSA**		
Tillverkare/Leverantör		
Partiets storlek och fördelning	Batch/Lot nr S - 32	Utg. dat. 95-11-01
Övriga upplysningar, bakgrund. Test procedures according to USP/NF.		

Fullständig analys: X	Identifiering: X	Bakt.kontroll:	Övrigt:

	LIMITS	RESULTS
Characters:	White, odoursess powder	Confirms
Identification:		Confirms
pH:	5.0 - 7.5	5.7
Loss on drying:	Not more than 7.0%	5.0 %
Residue on ignition:	Not more than 0.3%	0.2 %
Water-soluble substances:	Not more than 1.5%	0.2 %
Heavy metals:	Not more than 10 ppm	Approved
Starch:	No change in colour	Approved
Assay:	97.0-102%, calculated on **dried basis**	97.4 %

(Godkännande avser endast utförda kontrollmoment.)

☒ GODKÄNT Datum 92-11-17
☐ UNDERKÄNT

GRANSKAD den 92-11-25

Kabi Pharmacia
Therapeutics

ANALYSINTYG RÅVAROR

Analys begärd den 92-09-23	Provtaget den 92-09-22	ANALYSINTYG NR
Av DARI	Av DARI	92 - 0531
Benämning **SPECIAL CELLULOSA**		
Tillverkare/Leverantör		
Partiets storlek och fördelning	Batch/Lot nr S - 10	Utg. dat. 95-11-01
Övriga upplysningar, bakgrund. Test procedures according to USP/NF.		

Fullständig analys: X	Identifiering: X	Bakt.kontroll:	Övrigt:

	LIMITS	RESULTS
Characters:	White, odoursess powder	Confirms
Identification:		Confirms
pH:	5.0 - 7.5	6.4
Loss on drying:	Not more than 7.0%	5.2%
Residue on ignition:	Not more than 0.3%	0.2%
Water-soluble substances:	Not more than 1.5%	0.1%
Heavy metals:	Not more than 10 ppm	Approved
Starch:	No change in colour	Approved
Assay:	97.0-102%, calculated on **dried basis**	98.8 %

(Godkännande avser endast utförda kontrollmoment.)

☒ GODKÄNT Datum 92-11-17
☐ UNDERKÄNT

GRANSKAD den 92-11-25

Apêndice 2 -

Descrição e esquema do ciclone de preparação.

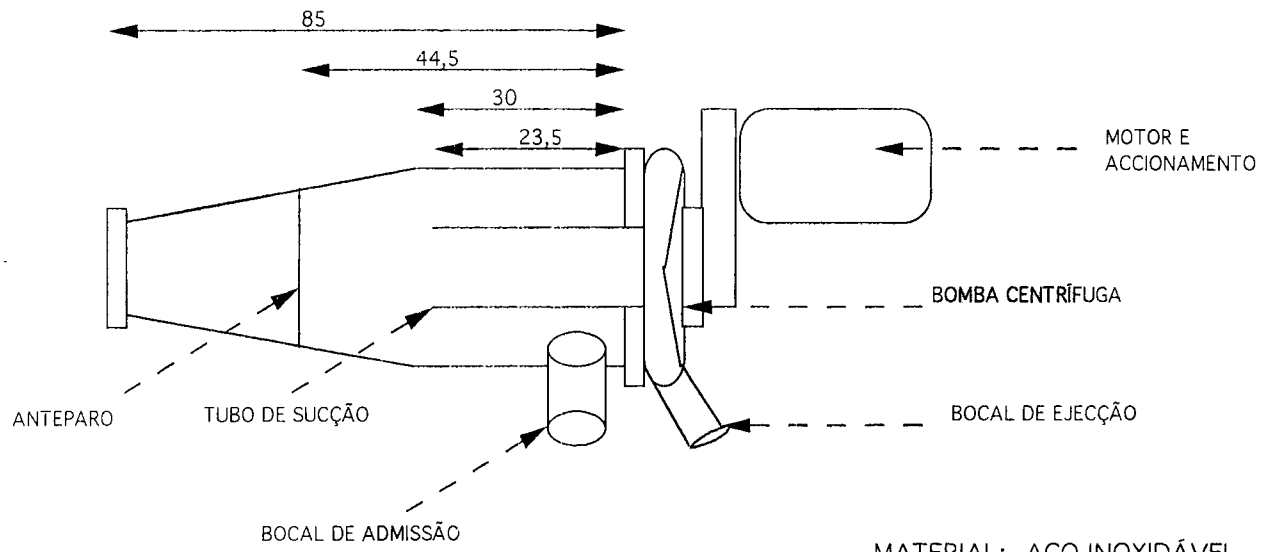
Junto encontra-se uma representação esquemática do ciclone modificado utilizado para a produção da maior parte das PCMs empregues no presente trabalho. O material de construção é o aço inoxidável para as partes em contacto com o produto farmacêutico à excepção de um anel de PVC entre a base do aparelho e o corpo cilindro-cónico. Este anel, de secção triangular, foi introduzido de maneira a ocupar o angulo recto na junção das duas superfícies que era um local preferido para a acumulação de material não esferonizado.

Não nos foi possível obter leituras da velocidade do ar em vários pontos do ciclone. A velocidade de entrada era muito superior ao limite prático dos aparelhos em uso corrente pela secção de manutenção para verificação dos sistemas de climatização, e não surgiu oportunidade de resolver a questão por outros meios. As informações contidas no esquema são suficientes para fabricar uma réplica do aparelho original, e como tal poder-se-ão considerar uma referência aceitável.

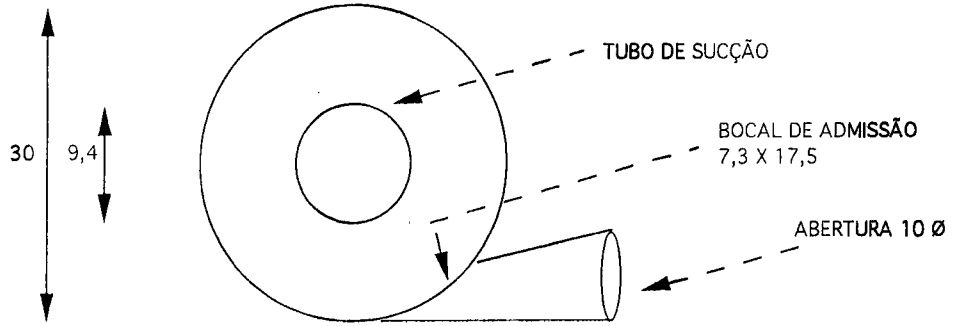
Durante o decorrer do presente trabalho chegou-se à conclusão que o desenvolvimento industrial da produção de PCMs teria que ser realizado a partir de ensaios em grande escala, isto é, o "scaling-up" provávelmente seria demasiado complexo e incerto para se justificar um trabalho muito pormenorizado em pequena escala, mesmo que o método de granulação eventualmente escolhido fosse o mesmo. Nesta perspectiva não parecia justificável recorrer a serviços externos para determinar a velocidade do ar em várias partes do ciclone.

REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DO CICLONE DE ESFERONIZAÇÃO

DIMENSÕES EM cm



MATERIAL:- AÇO INOXIDÁVEL
ACABAMENTO:- POLIDO CORRENTE
MOTOR:- 1,5 kW, 2860 R.P.M.
ACCIONAMENTO:- 2,5 : 1
CENTRÍFUGA:- 30 cm Ø
ÂNGULO NORMAL DO EIXO:- 30° > HORIZ.



Apêndice 3 -

Porosimetria ou Penetrometria de mercúrio

O princípio

O método baseia-se na determinação rigorosa do volume de um líquido não-molhante que pode ser introduzido numa amostra préviamente evacuada, a pressões determinadas e sucessivamente maiores. É uma situação contrária à absorção de um líquido molhante por capilaridade onde o fenómeno da capilaridade cria uma pressão negativa promovendo a entrada do líquido molhante.

Como o líquido não-molhante também é dotado de tensão superficial origina uma bôlha invertida à entrada de um dado orifício. Para vencer a tensão superficial e o angulo de contacto nesse ponto será necessário aplicar uma determinada pressão. Estabelecida esta, o líquido já pode fluir livremente para o interior do orifício sem que seja necessário qualquer aumento sucessivo de pressão, desde que as dimensões e superfície das paredes do orifício se mantenham inalteradas. Se o diâmetro diminui então será necessário aumentar a pressão até se estabelecer um novo equilíbrio. Caso o diâmetro aumente então o líquido fluirá até encher toda a cavidade à qual o orifício inicial deu acesso.

A equação que descreve o estado de equilíbrio foi inicialmente proposta por Ritter e Drake (1945), e só é válida para situações onde o poro é perfeitamente circular e normal à superfície, por sua vez lisa e uniforme. A equação é a equação (1), onde σ é a tensão superficial exercida no perímetro do círculo de contacto (a abertura do poro) de raio r. A força total será portanto $2\pi r\sigma$, e o ângulo de contacto θ entra como $\cos\theta$. Para ângulos de contacto superiores a 90°, como é o caso para líquidos não-molhantes, a expressão $-2\pi r\sigma\cos\theta$ é intrínsicamente positiva, e oposta pela pressão p que se exerce sobre a área de superfície do circulo de contacto, produzindo a força $\pi r^2 p$.

$$-2\pi r\sigma\cos\theta = \pi r^2 p \qquad (1)$$

Simplificando:

$$pr = -2\sigma\cos\theta$$

Esta equação demonstra a afirmação acima enunciada, ou seja para que um líquido não-molhante penetre um dado poro é necessário aplicar uma dada pressão. Quando essa pressão é atingida então uma quantidade de líquido será deslocada até que todos os poros com um raio correspondente à pressão aplicada estiverem cheios. O volume deslocado de líquido será portanto a variável dependente, e uma apresentação gráfica do volume contra a pressão (ou derivadas) representará a relação da porosidade relativa da amostra, habitualmente descrita como a distribuição de tamanhos de poro.

Aspectos técnicos

O líquido não-molhante mais utilizado é o mercúrio, daí o nome genérico do método, já que tem uma elevada tensão superficial, e é um bom condutor eléctrico. A maneira mais comum e conveniente de determinar o volume introduzido é de deslocar o mercúrio ao longo de um capilar de precisão de vidro, revestido com uma camisa metálica, e empurrado por um líquido não-condutor tal como óleo hidráulico. A descida de capacitância do conjunto mercúrio-vidro (dieléctrico)-eléctrodo externo (camisa metálica) com a progressiva introdução de mais mercúrio na amostra será o parâmetro medido. É vulgar encontrar-se num relatório de porosimetria a constante de capacitância dieléctrica da célula utilizada, visto que se trata de um factor essencial para efectuar a conversão da capacitância em volume de mercúrio. A célula está feita de maneira que a parte contendo a amostra não está sujeita a um gradiente de pressão e assim não se deforma com o aumento de pressão da coluna de mercúrio.

Se há movimento de um líquido ele deloca-se com certa velocidade, decorrendo um dado tempo para que se estabeleça uma situação de equilíbrio. Este tempo dependerá de numerosos factores, e em geral os instrumentos são programados para aumentar a pressão para o nível superior selecionado, uma vez que a taxa de deslocamento de mercúrio desce abaixo de um certo valor. Há outras modalidades tais como fixar o tempo de medição para cada nível de pressão irrespectivo da taxa de deslocamento de mercúrio, mas a mais comum, talvez por ser ao mesmo tempo selectiva, representativa e técnicamente fácil de realizar, é a descrita acima.

Teóricamente deve-se determinar o ângulo de contacto para cada material, isto implica a utilização de outro aparelho e nem sempre é fácil de executar, particularmente em materiais pulverolentos ou fibrosos. Na prática as diferenças podem atingir valores importantes, embora para efeitos comparativos, como é o caso sob consideração, tornam-se irrelevantes permitindo a aplicação de um valor estimado que em qualquer caso será próximo do real.

O aparelho empregue pelo Instituto de Cerâmica em Gotemburgo é um Pore Sizer 9305, Micromeritics, GA, E. U. A.

As limitações

A porosimetria ou penetrometria de mercúrio define a porosidade como o volume correspondente a um ou mais poros circulares, de arestas bem definidas, eixo normal à superfície e cujos diâmetros se situam entre dois limites por sua vez definidos pelo intervalo de aumento de pressão. Não dá qualquer indicação sobre se o diâmetro permanece constante ou aumenta, ou sobre se os poros são direitos ou convolutos, ou sobre o seu número. Pode-se dizer que cada leitura de volume corresponde a um determinado espaço cujo orifício de entrada é equivalente a um orifício redondo com aquela

dimensão nominal. A necessidade de efectuar a correção do espaço interparticular, em certas situações como no presente trabalho, já foi referida na apresentação dos resultados. Há casos, como por exemplo esponjas metálicas para aplicação em catalizadores, onde o tamanho dos poros excede o tamanho dos espaços interparticulares e não há evidentemente uma zona da curva que se possa atribuír principalmente a um tipo de espaços ou a outro.

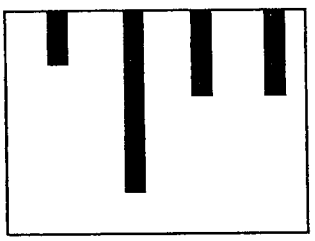
A inclinação da parte da curva do volume introduzido (cumulativa) contra a pressão aplicada que corresponde ao espaço interparticular serve de estimativa de uniformidade de tamanho de partícula. Quanto maior for a relação V/P mais uniforme será o leito de partículas em termos de diâmetro.

O esquema no fim deste apêndice ilustra três situações extremas de porosidade num corpo sólido que produziriam leituras equivalentes. A distinção entre poros cilíndricos e poros "em tinteiro" num corpo rígido faz-se fácilmente com a inversão da penetração, isto é, aliviar lentamente a pressão e registar a recuperação do mercúrio. A presença de uma histerese na curva cumulativa indica pela parte ascendente o diâmetro de acesso, e pela parte descendente o diâmetro aproximado da parte larga do "tinteiro", visto que é sobre este diâmetro que se irá gerar o menisco inverso que vai empurrar o mercúrio para fora. Este tipo de análise não foi efectuado nas PCMs porque não se considerou que a informação possível de se obter iria justificar o esforço.

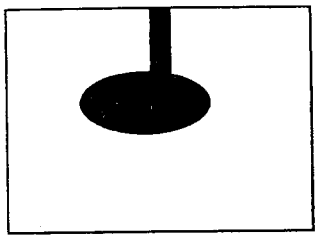
Há mais uma consideração, é a possibilidade de o processo de medida afectar o parâmetro que se quer determinar. Não encontrámos evidência que indique que seja este o caso, mas a suspeita permanece visto que se está a submeter uma estrutura relativamente frágil a pressões consideráveis. Em contrapartida pode-se apresentar o argumento que se as PCMs estão a ser deformadas pelo mercúrio isso só acontecerá na gama de pressões correspondente a poros pequenos cujo volume provávelmente não sofre alteração. Os ensaios nunca são repetidos na mesma amostra já para evitar este tipo de problema, portanto cada amostra é submetida a uma única escala crescente de pressões.

Tendo em conta estas limitações o método é quase imprescindível como meio de caracterizar o espaço interior de uma matéria porosa, mas é evidente que também pode produzir resultados de porosidade total, bastando fazer um somatório dos volumes entre dois limites. É muito mais preciso e exacto do que, por exemplo, as técnicas que dependem da passagem de um fluido através da amostra, o que é adequado para um leito de pós, mas num caso como o presente não permitiria separar o fluxo interparticular do fluxo intraparticular. A técnica também é capaz de dar informações referentes à superfície específica de um pó ou até a distribuição de tamanhos de partícula, o que não foi aplicado neste caso.

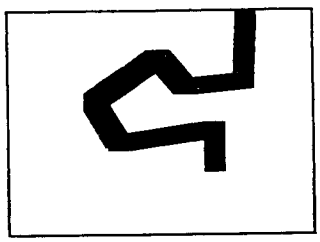
As seguintes três situações, apresentadas esquemáticamente, dariam leituras muito semelhantes numa determinação de porosidade por penetrometria de mercúrio. Qualquer leitura real será à partida uma combinação variável de situações do tipo das ilustradas abaixo, o que torna necessário outras observações complementares para definir correctamente um determinado material.



A-Vários poros



B- Poro em "tinteiro"



C-Poro convoluto

Referências :

Orr Jr., C. and Dallavalle, J. M., Fine particle measurement. The Macmillan Company, New York, U.S.A. 1959.

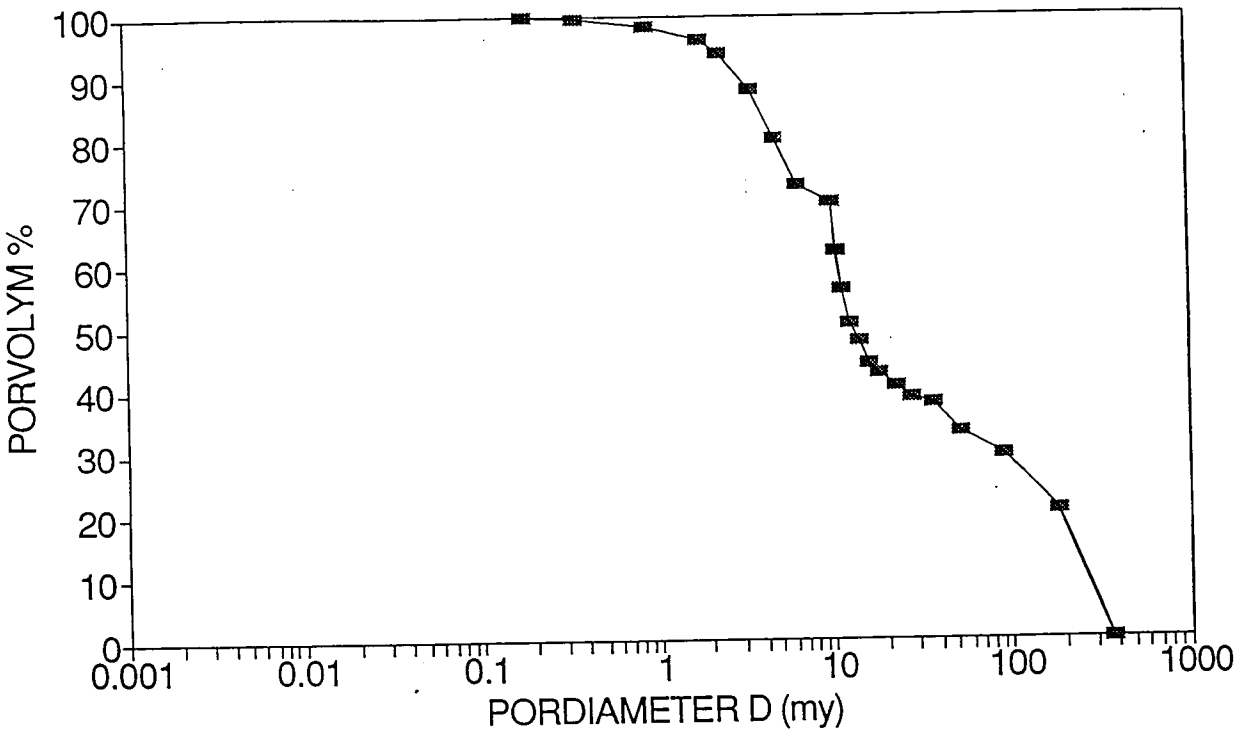
Orr Jr., C., Application of mercury penetration to materials analysis. Powder Technology, 3, 117-123, (1969/1970).

Kolumn D: 0=lågtrycksdel, 1=FÖRSTA värdet i högtrycksdel, 2=hö trycksdel , 2=högtrycksdel
Kolumn E: tryckvärden, Kolumn F: inträngningsvärden

A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	DIFFERENTIERING M	N	O	P	Q	R	S	
				Tryck (psi)	Inträngnin (pF)	Korr.Tryck (psi)	Pordiamet (my)	Log Pord.	Kum.porvo (cm3)	Kum.Porvolym (cm3/g)	Porvolym (%)	Medeldiam '(my)	Log Medel	dV (cm3/g)	dV (%)	dV/dD (cm3/gmy)	dV/d(logD) (cm3/gmy)		
Filnamn:	Batch009		10	0	0.5	51.63	0.5	361.7242	2.558378	0	0	0	271.2931	2.433439	0.211826	20.56738	0.001171	0.703671		10
Provbeteckning:	Batch009		11	0	1	49.31	1	180.8621	2.257348	0.050182	0.211826087	20.56738	135.6466	2.132409	0.09587	9.308511	0.00106	0.318472		11
Penetrometernr:	10-0830		12	0	2	48.26	2	90.43105	1.956318	0.072893	0.307695652	29.87589	71.05297	1.851582	0.036522	3.546099	0.000942	0.150272		12
Datum:	920603		13	0	3.5	47.86	3.5	51.67488	1.71328	0.081545	0.344217391	33.42199	43.92365	1.642698	0.045652	4.432624	0.002945	0.294717		13
Analysen gjord av:	rs		14	0	5	47.36	5	36.17242	1.558378	0.09236	0.389869565	37.85461	31.99868	1.505132	0.010043	0.975177	0.001203	0.088144		14
Provvikt (g):	0.2369		15	0	6.5	47.25	6.5	27.82494	1.444434	0.094739	0.399913043	38.82979	25.21635	1.401682	0.019174	1.861702	0.003675	0.212626		15
Penetrometerskaftlängd(cm):	23		16	0	8	47.04	8	22.60776	1.354258	0.099282	0.419086957	40.69149	20.34699	1.3085	0.019174	1.861702	0.004241	0.197853		16
Skaftdiameter(mm):	2.5		17	0	10	46.83	10	18.08621	1.257348	0.103824	0.43826087	42.55319	16.90667	1.228058	0.016435	1.595745	0.006967	0.270764		17
Kapacitansdfaktor(cm3/pF):	0.02163		18	0	11.5	46.65	11.5	15.72714	1.19665	0.107717	0.454695652	44.14894	14.8198	1.170842	0.036522	3.546099	0.020126	0.685912		18
Ytspänning för Hg(dyn/cm):	485		19	0	13	46.25	13	13.91247	1.143404	0.116369	0.491217391	47.69504	13.19286	1.120339	0.031957	3.102837	0.022204	0.673838		19
Kontaktvinkel(grader):	130		20	0	14.5	45.9	14.5	12.47325	1.09598	0.12394	0.523173913	50.79787	11.88856	1.075129	0.05387	5.230496	0.046067	1.260048		20
Sista värdet för inträngningen	#		21	0	16	45.31	16	11.30388	1.053228	0.136702	0.577043478	56.02837	10.97141	1.040263	0.063913	6.205674	0.096119	2.427483		21
i lågtrycksdelen(pF):	43.73		22	0	17	44.61	17	10.63895	1.026899	0.151843	0.640956522	62.23404	10.34342	1.014664	0.080348	7.801418	0.13594	3.236754		22
i högtrycksdelen(pF):	35.28		23	0	18	43.73	18	10.04789	1.002075	0.170877	0.721304348	70.03546	9.844093	0.993176	-1.1E-16	-1.1E-14	-2.7E-16	-6.2E-15		23
Första värdet för inträngningen	#		24	1	15	38.66	18.76106	9.640292	0.98409	0.170877	0.721304348	70.03546	7.967151	0.901303	0.027391	2.659574	0.008186	0.147931		24
i lågtrycksdelen(pF):	51.63		25	2	25	38.36	28.73559	6.29401	0.798927	0.177366	0.748695652	72.69504	5.486038	0.739259	0.079435	7.712766	0.049157	0.616437		25
i högtrycksdelen(pF):	38.66		26	2	35	37.49	38.66172	4.678066	0.670066	0.196184	0.828130435	80.4078	4.026616	0.60494	0.081261	7.890071	0.062369	0.573182		26
Tot porvolym (cm3)=	0.243986		27	2	50	36.6	53.58615	3.375165	0.528295	0.215435	0.909391304	88.29787	2.839128	0.453185	0.060261	5.851064	0.05621	0.363053		27
Porvolym (cm3/g)=	1.029913		28	2	75	35.94	78.53011	2.303092	0.362311	0.229711	0.969652174	94.14894	2.025179	0.306464	0.020087	1.950355	0.036139	0.167458		28
Porkonstant=	1247.008		29	2	100	35.72	103.5114	1.747267	0.242359	0.234469	0.98973913	96.09929	1.318033	0.119926	0.022826	2.216312	0.026589	0.077757		29
Porkonstant K=	180.8621		30	2	200	35.47	203.4902	0.8888	-0.0512	0.239877	1.012565217	98.3156	0.624012	-0.20481	0.01187	1.152482	0.022413	0.030169		30
Tot.vol. penetromskaft(cm3)=	1.12901		31	2	500	35.34	503.4792	0.359225	-0.44463	0.242689	1.024434783	99.46809	0.26973	-0.56907	0.005478	0.531915	0.030607	0.01829		31
			32	2	1000	35.28	1003.474	0.180236	-0.74416	0.243986	1.029913043	100	189.0495	2.276576	3.221217	312.766	-0.00853	-0.96979		32
Densitet för Hg(cm3/g):	13.5462		33	2	0	0	0.478574	377.9188	2.577398	1.007093	4.251130435	412.766	377.9188	2.577398	0	0	ERR	ERR		33
			34	2	0	0	0.478574	377.9188	2.577398	1.007093	4.251130435	412.766	377.9188	2.577398	0	0	ERR	ERR		34
Tryckkorrfaktor(psi)=	3.761061		35	2	0	0	0.478574	377.9188	2.577398	1.007093	4.251130435	412.766	377.9188	2.577398	0	0	ERR	ERR		35
			36	2	0	0	0.478574	377.9188	2.577398	1.007093	4.251130435	412.766	377.9188	2.577398	0	0	ERR	ERR		36
			37	2	0	0	0.478574	377.9188	2.577398	1.007093	4.251130435	412.766	377.9188	2.577398	0	0	ERR	ERR		37
			38	2	0	0	0.478574	377.9188	2.577398	1.007093	4.251130435	412.766	377.9188	2.577398	0	0	ERR	ERR		38
			39	2	0	0	0.478574	377.9188	2.577398	1.007093	4.251130435	412.766	377.9188	2.577398	0	0	ERR	ERR		39
Om du vill bestämma bulk-			40	2	0	0	0.478574	377.9188	2.577398	1.007093	4.251130435	412.766	377.9188	2.577398	0	0	ERR	ERR		40
densitet:			41	2	0	0	0.478574	377.9188	2.577398	1.007093	4.251130435	412.766	377.9188	2.577398	0	0	ERR	ERR		41
Vikt penetrom.+prov(g):		0	42	2	0	0	0.478574	377.9188	2.577398	1.007093	4.251130435	412.766	377.9188	2.577398	0	0	ERR	ERR		42
Vikt penetrom.+prov+Hg (g):		0	43	2	0	0	0.478574	377.9188	2.577398	1.007093	4.251130435	412.766	377.9188	2.577398	0	0	ERR	ERR		43
Penetrometervolym (cm3):		0	44	2	0	0	0.478574	377.9188	2.577398	1.007093	4.251130435	412.766	377.9188	2.577398	0	0	ERR	ERR		44
Vikten för Hg(g)=		0	45	2	0	0	0.478574	377.9188	2.577398	1.007093	4.251130435	412.766	377.9188	2.577398	0	0	ERR	ERR		45
Volym Hg (cm3)=		0	46	2	0	0	0.478574	377.9188	2.577398	1.007093	4.251130435	412.766	377.9188	2.577398	0	0	ERR	ERR		46
Provvolym (cm3)=		0	47	2	0	0	0.478574	377.9188	2.577398	1.007093	4.251130435	412.766	ERR	ERR	0	0	ERR	ERR		47
			48		0	0	0	ERR	ERR	1.007093	4.251130435	412.766	ERR	ERR	0	0	ERR	ERR		48
			49		0	0	0	ERR	ERR	1.007093	4.251130435	412.766	ERR	ERR	0	0	ERR	ERR		49
			50		0	0	0	ERR	ERR	1.007093	4.251130435	412.766	ERR	ERR	0	0	ERR	ERR		50

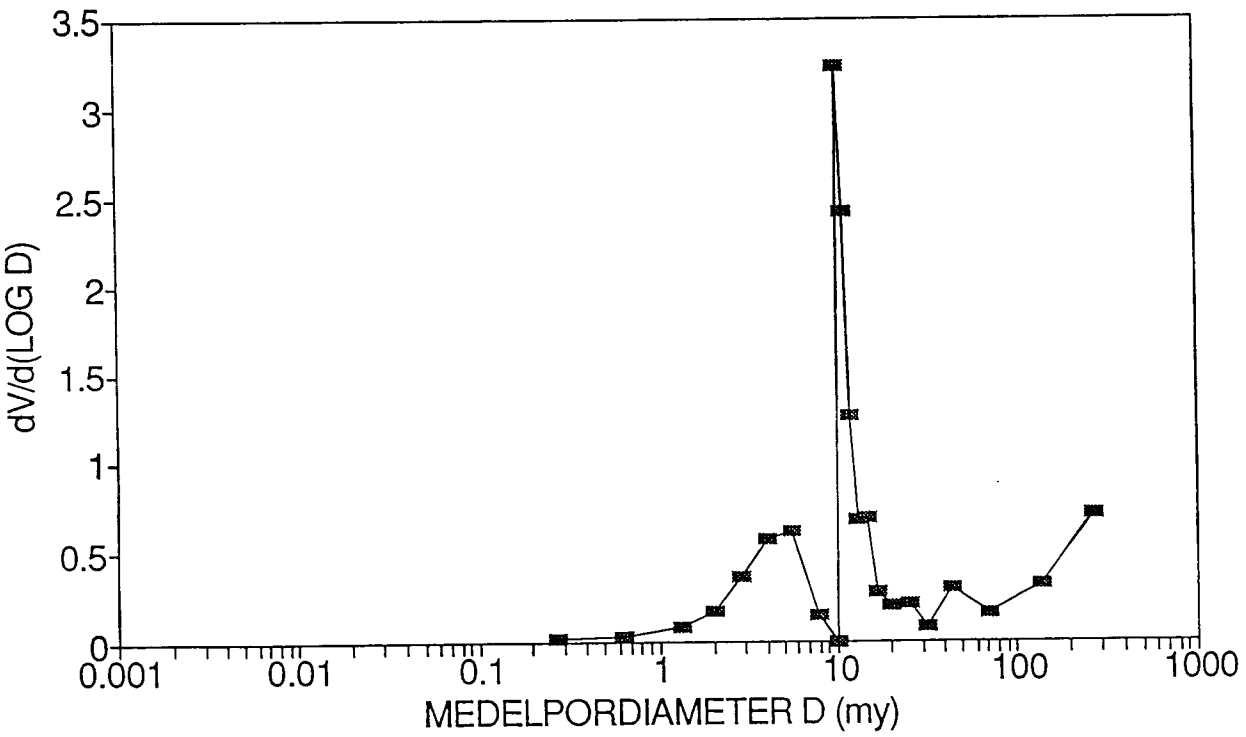
KUMULATIV PORVOLYM

Batch009



PORFREKVENS

Batch009

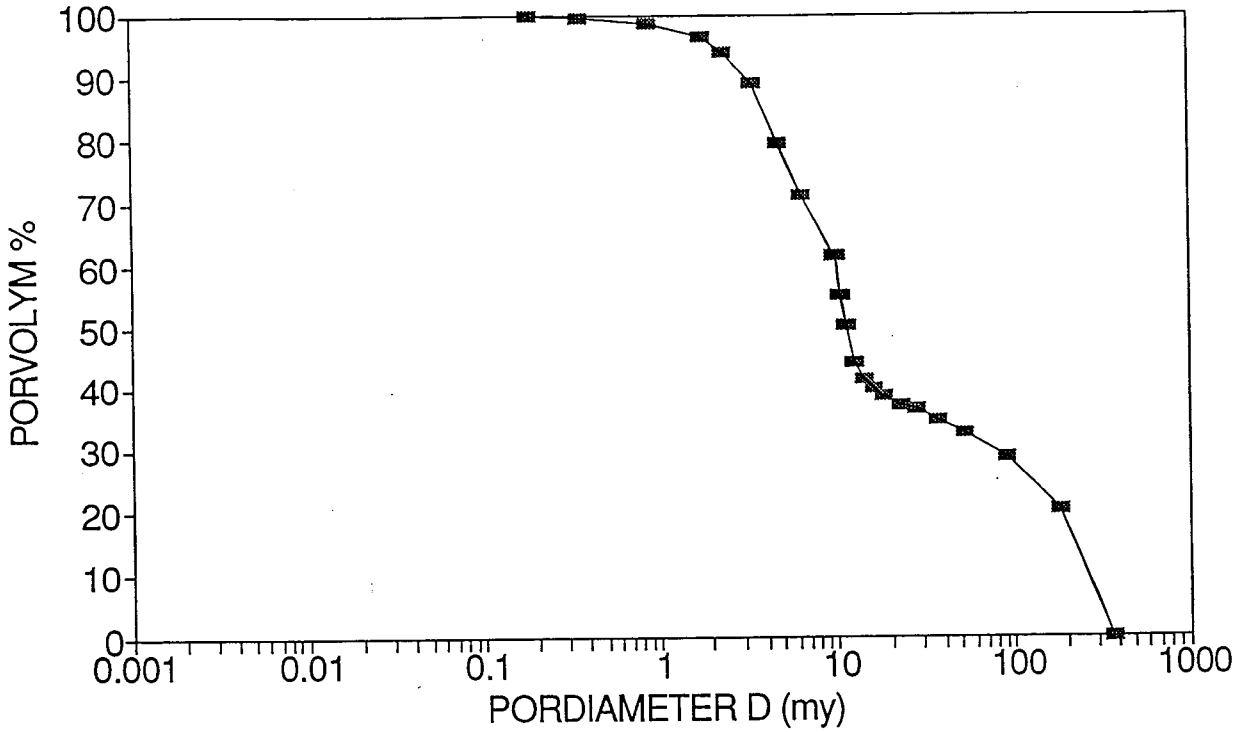


Kolumn D: 0=lågtrycksdel, 1=FÖRSTA värdet i högtrycksdel, 2=hö trycksdel , 2=högtrycksdel
Kolumn E: tryckvärden, Kolumn F: inträngningsvärden

A	B	C		D	E	F	G	H	I	J	K	L	DIFFERENTIERING M	N	O	P	Q	R	S	
					Tryck	Inträngnin	Korr.Tryck	Pordiamet	Log Pord.	Kum.porvo	Kum.Porvolym	Porvolym	Medeldiam	Log Medel	dV	dV (%)	dV/dD	dV/d(logD)		
					(psi)	(pF)	(psi)	(my)		(cm3)	(cm3/g)	(%)	'(my)		(cm3/g)		(cm3/gmy)	(cm3/gmy)		
Filnamn:	Batch015		10	0	0.5	51.67	0.5	361.7242	2.558378	0	0	0	271.2931	2.433439	0.250581	20.49822	0.001385	0.832412		10
Provbeteckning:	Batch015		11	0	1	48.79	1	180.8621	2.257348	0.062294	0.250580853	20.49822	135.6466	2.132409	0.101798	8.327402	0.001126	0.338167		11
Penetrometernr:	10-0126		12	0	2	47.62	2	90.43105	1.956318	0.087602	0.352379324	28.82562	71.05297	1.851582	0.046114	3.772242	0.00119	0.189739		12
Datum:	920603		13	0	3.5	47.09	3.5	51.67488	1.71328	0.099065	0.398493162	32.59786	43.92365	1.642698	0.027842	2.27758	0.001796	0.179742		13
Analysen gjord av:	rs		14	0	5	46.77	5	36.17242	1.558378	0.105987	0.426335479	34.87544	31.99868	1.505132	0.020882	1.708185	0.002502	0.183264		14
Provvikt (g):	0.2486		15	0	6.5	46.53	6.5	27.82494	1.444434	0.111178	0.447217216	36.58363	25.21635	1.401682	0.009571	0.782918	0.001834	0.106134		15
Penetrometerskaftlängd(cm):	23		16	0	8	46.42	8	22.60776	1.354258	0.113558	0.456788013	37.36655	20.34699	1.3085	0.017401	1.423488	0.003849	0.179563		16
Skaftdiameter(mm):	2.5		17	0	10	46.22	10	18.08621	1.257348	0.117884	0.474189461	38.79004	16.90667	1.228058	0.015661	1.281139	0.006639	0.258021		17
Kapacitansdfaktor(cm3/pF):	0.02163		18	0	11.5	46.04	11.5	15.72714	1.19665	0.121777	0.489850764	40.07117	14.8198	1.170842	0.019142	1.565836	0.010548	0.359497		18
Ytspänning för Hg(dyn/cm):	485		19	0	13	45.82	13	13.91247	1.143404	0.126536	0.508992357	41.63701	13.19286	1.120339	0.032193	2.633452	0.022368	0.678817		19
Kontaktvinkel(grader):	130		20	0	14.5	45.45	14.5	12.47325	1.09598	0.134539	0.541185036	44.27046	11.88856	1.075129	0.073956	6.049822	0.063245	1.729888		20
Sista värdet för inträngningen	#		21	0	16	44.6	16	11.30388	1.053228	0.152924	0.615141191	50.32028	10.97141	1.040263	0.060905	4.982206	0.091596	2.313237		21
i lågtrycksdelen(pF):	43.05		22	0	17	43.9	17	10.63895	1.026899	0.168065	0.676046259	55.30249	10.34342	1.014664	0.073956	6.049822	0.125126	2.97927		22
i högtrycksdelen(pF):	34.89		23	0	18	43.05	18	10.04789	1.002075	0.186451	0.750002414	61.35231	9.859851	0.99387	-1.1E-16	-9.1E-15	-3E-16	-6.7E-15		23
Första värdet för inträngningen	#		24	1	15	40.32	18.69993	9.671807	0.985508	0.186451	0.750002414	61.35231	7.999924	0.903086	0.12181	9.964413	0.036429	0.661155		24
i lågtrycksdelen(pF):	51.67		25	2	25	38.92	28.58106	6.32804	0.801269	0.216733	0.87181255	71.31673	5.513735	0.741446	0.097448	7.97153	0.059835	0.754102		25
i högtrycksdelen(pF):	40.32		26	2	35	37.8	38.48596	4.69943	0.672045	0.240958	0.96926066	79.28826	4.044171	0.606829	0.12007	9.822064	0.09162	0.845653		26
Tot porvolym (cm3)=	0.303902		27	2	50	36.42	53.36879	3.388911	0.53006	0.270808	1.089330652	89.11032	2.849198	0.454723	0.057425	4.697509	0.053199	0.3448		27
Porvolym (cm3/g)=	1.222452		28	2	75	35.76	78.31275	2.309485	0.363515	0.285083	1.14675543	93.80783	2.030329	0.307566	0.033063	2.704626	0.059219	0.275097		28
Porkonstant=	1247.008		29	2	100	35.38	103.2805	1.751174	0.243329	0.293303	1.179818182	96.51246	1.320499	0.120738	0.025232	2.064057	0.029294	0.085816		29
Porkonstant K=	180.8621		30	2	200	35.09	203.2559	0.889825	-0.0507	0.299576	1.205050282	98.57651	0.624608	-0.20439	0.011311	0.925267	0.021324	0.028727		30
Tot.vol. penetromskaft(cm3)=	1.12901		31	2	500	34.96	503.2448	0.359392	-0.44443	0.302387	1.216361223	99.50178	0.269835	-0.5689	0.006091	0.498221	0.034004	0.020327		31
			32	2	1000	34.89	1003.239	0.180278	-0.74406	0.303902	1.22245173	100	327.1506	2.514748	3.035683	248.3274	-0.00464	-0.85279		32
Densitet för Hg(cm3/g):	13.5462		33	2	0	0	0.276496	654.1209	2.815658	1.058572	4.258134352	348.3274	654.1209	2.815658	0	0	ERR	ERR		33
			34	2	0	0	0.276496	654.1209	2.815658	1.058572	4.258134352	348.3274	654.1209	2.815658	0	0	ERR	ERR		34
Tryckkorrfaktor(psi)=	3.699928		35	2	0	0	0.276496	654.1209	2.815658	1.058572	4.258134352	348.3274	654.1209	2.815658	0	0	ERR	ERR		35
			36	2	0	0	0.276496	654.1209	2.815658	1.058572	4.258134352	348.3274	654.1209	2.815658	0	0	ERR	ERR		36
			37	2	0	0	0.276496	654.1209	2.815658	1.058572	4.258134352	348.3274	654.1209	2.815658	0	0	ERR	ERR		37
			38	2	0	0	0.276496	654.1209	2.815658	1.058572	4.258134352	348.3274	654.1209	2.815658	0	0	ERR	ERR		38
Om du vill bestämma bulk-			39	2	0	0	0.276496	654.1209	2.815658	1.058572	4.258134352	348.3274	654.1209	2.815658	0	0	ERR	ERR		39
densitet:			40	2	0	0	0.276496	654.1209	2.815658	1.058572	4.258134352	348.3274	654.1209	2.815658	0	0	ERR	ERR		40
Vikt penetrom.+prov(g):	0		41	2	0	0	0.276496	654.1209	2.815658	1.058572	4.258134352	348.3274	654.1209	2.815658	0	0	ERR	ERR		41
Vikt penetrom.+prov+Hg (g):	0		42	2	0	0	0.276496	654.1209	2.815658	1.058572	4.258134352	348.3274	654.1209	2.815658	0	0	ERR	ERR		42
Penetrometervolym (cm3):	0		43	2	0	0	0.276496	654.1209	2.815658	1.058572	4.258134352	348.3274	654.1209	2.815658	0	0	ERR	ERR		43
Vikten för Hg(g)=	0		44	2	0	0	0.276496	654.1209	2.815658	1.058572	4.258134352	348.3274	654.1209	2.815658	0	0	ERR	ERR		44
Volym Hg (cm3)=	0		45	2	0	0	0.276496	654.1209	2.815658	1.058572	4.258134352	348.3274	654.1209	2.815658	0	0	ERR	ERR		45
Provvolym (cm3)=	0		46	2	0	0	0.276496	654.1209	2.815658	1.058572	4.258134352	348.3274	654.1209	2.815658	0	0	ERR	ERR		46
			47	2	0	0	0.276496	654.1209	2.815658	1.058572	4.258134352	348.3274	ERR	ERR	0	0	ERR	ERR		47
			48		0	0	0	ERR	ERR	1.058572	4.258134352	348.3274	ERR	ERR	0	0	ERR	ERR		48
			49		0	0	0	ERR	ERR	1.058572	4.258134352	348.3274	ERR	ERR	0	0	ERR	ERR		49
			50		0	0	0	ERR	ERR	1.058572	4.258134352	348.3274	ERR	ERR	0	0	ERR	ERR		50

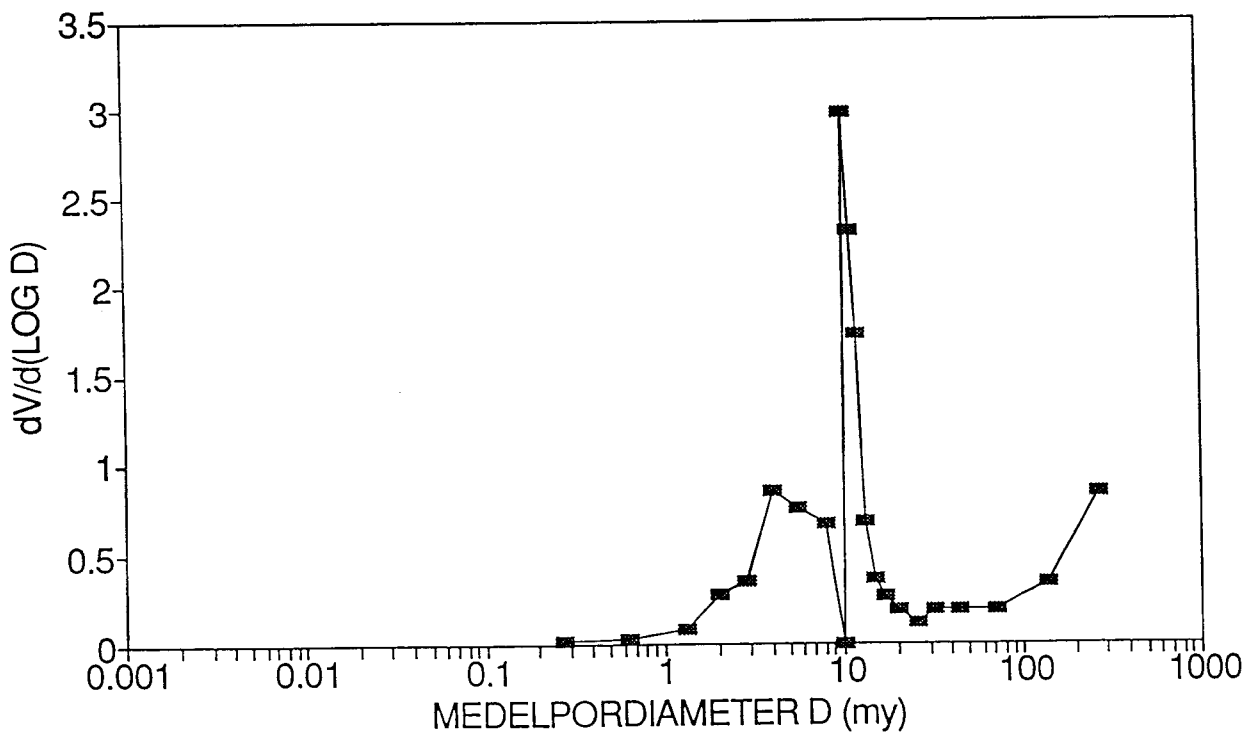
KUMULATIV PORVOLYM

Batch015



PORFREKVENS

Batch015

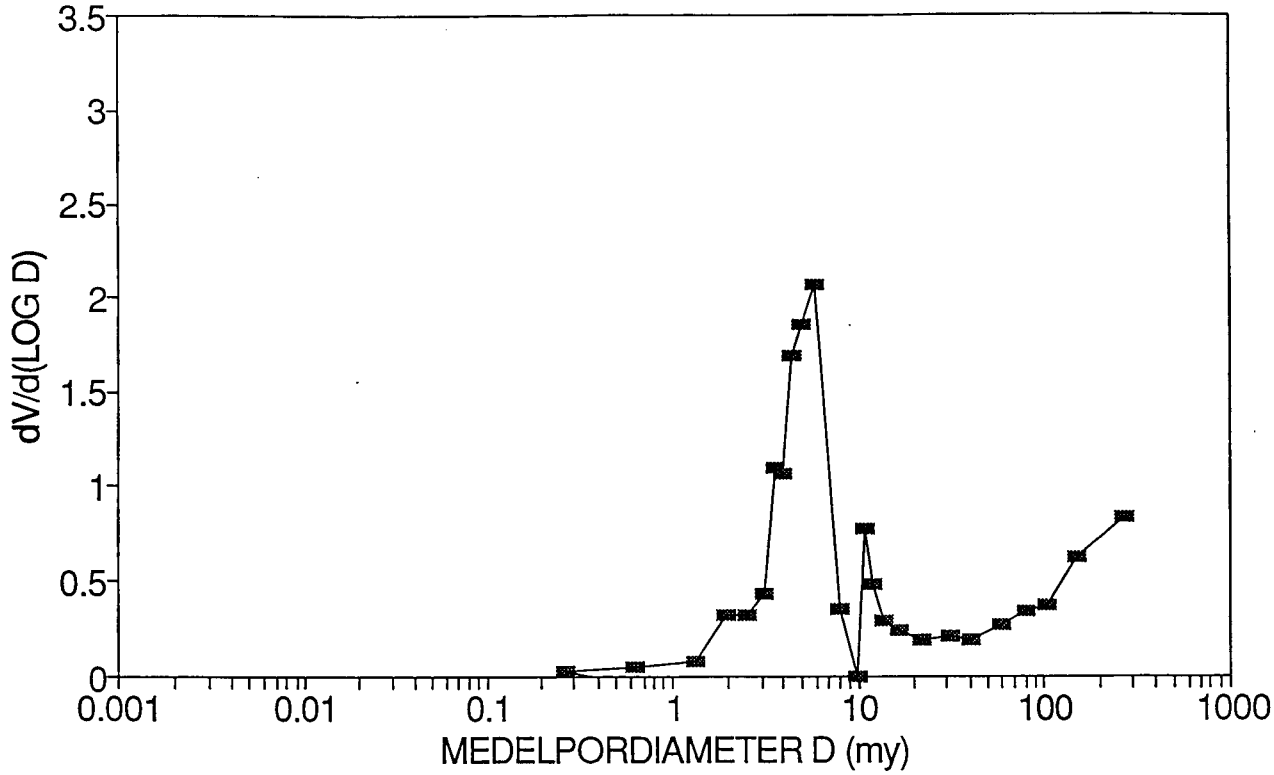


Kolumn D: 0=lågtrycksdel, 1=FÖRSTA värdet i högtrycksdel, **2=högtr trycksdel , 2=högtrycksdel**
Kolumn E: tryckvärden, Kolumn F: inträngningsvärden

A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	DIFFERENTIERING M	N	O	P	Q	R	S	
				Tryck	Inträngning	Korr.Tryck	Pordiamete	Log Pord.	Kum.porvol	Kum.Porvolym	Porvolym	Medeldiam.	Log Medeld	dV	dV (%)	dV/dD	dV/d(logD)		
				(psi)	(pF)	(psi)	(my)		(cm3)	(cm3/g)	(%)	'(my)		(cm3/g)		(cm3/gmy)	(cm3/gmy)		
Filnamn:	Batch033		10	0	0.5	51.02	0.5	361.7242	2.558378	0	0	0	271.2931	2.433439	0.251193	18.93988	0.001389	0.834444	10
Provbeteckning:	Batch033		11	0	1	48.09	1	180.8621	2.257348	0.063376	0.2511926278	18.93988	150.7184	2.178166	0.109736	8.274079	0.00182	0.623177	11
Penetrometernr:	10-0126		12	0	1.5	46.81	1.5	120.5747	2.081256	0.091062	0.3609286564	27.21396	105.5029	2.023264	0.047152	3.555268	0.001564	0.377403	12
Datum:	921102		13	0	2	46.26	2	90.43105	1.956318	0.102959	0.4080808561	30.76923	81.38794	1.91056	0.032578	2.456367	0.001801	0.336166	13
Analysen gjord av:	rs		14	0	2.5	45.88	2.5	72.34484	1.859408	0.111178	0.4406587396	33.2256	58.78018	1.769231	0.054011	4.072398	0.001991	0.264603	14
Provvikt (g):	0.2523		15	0	4	45.25	4	45.21552	1.655288	0.124805	0.4946694411	37.298	40.69397	1.60953	0.018004	1.357466	0.001991	0.185776	15
Penetrometerskaftlängd(cm):	23		16	0	5	45.04	5	36.17242	1.558378	0.129347	0.5126730083	38.65546	31.00493	1.491431	0.030006	2.262443	0.002903	0.20534	16
Skaftdiameter(mm):	2.5		17	0	7	44.69	7	25.83744	1.41225	0.136918	0.5426789536	40.91791	21.96183	1.341668	0.028291	2.133161	0.00365	0.18264	17
Kapacitansdfaktor(cm3/pF):	0.02163		18	0	10	44.36	10	18.08621	1.257348	0.144056	0.5709702735	43.05107	16.57903	1.219559	0.018861	1.422107	0.006257	0.238199	18
Ytspänning för Hg(dyn/cm):	485		19	0	12	44.14	12	15.07184	1.178166	0.148814	0.5898311534	44.47317	13.77254	1.139014	0.024005	1.809955	0.009238	0.292076	19
Kontaktvinkel(grader):	130		20	0	14.5	43.86	14.5	12.47325	1.09598	0.154871	0.6138359096	46.28313	11.88856	1.075129	0.020576	1.55139	0.017595	0.481276	20
Sista värdet för inträngningen	#		21	0	16	43.62	16	11.30388	1.053228	0.160062	0.634411415	47.83452	10.67589	1.028404	0.039436	2.973497	0.031399	0.770957	21
i lågtrycksdelen(pF):	43.16		22	0	18	43.16	18	10.04789	1.002075	0.170012	0.6738478002	50.80802	9.84322	0.993137	0	0	0	0	22
i högtrycksdelen(pF):	34.18		23	1	15	41.79	18.76446	9.638547	0.984012	0.170012	0.6738478002	50.80802	7.970189	0.901469	0.065156	4.912734	0.019527	0.353062	23
Första värdet för inträngningen	#		24	2	25	41.03	28.69993	6.301831	0.799467	0.186451	0.7390035672	55.72075	5.845469	0.766819	0.140599	10.60116	0.154044	2.069159	24
i lågtrycksdelen(pF):	51.02		25	2	30	39.39	33.56068	5.389107	0.731517	0.221924	0.8796028537	66.32191	5.046344	0.702977	0.109736	8.274079	0.160076	1.857157	25
i högtrycksdelen(pF):	41.79		26	2	35	38.11	38.452	4.703581	0.672429	0.24961	0.9893388823	74.59599	4.437159	0.647105	0.088303	6.658048	0.16572	1.691118	26
Tot porvolym (cm3)=	0.334616		27	2	40	37.08	43.36455	4.170736	0.620213	0.271889	1.0776420927	81.25404	3.957054	0.597372	0.049724	3.749192	0.11635	1.05909	27
Porvolym (cm3/g)=	1.326263		28	2	45	36.5	48.3153	3.743371	0.573263	0.284435	1.1273662307	85.00323	3.569301	0.552583	0.046295	3.490627	0.132978	1.092027	28
Porkonstant=	1247.008		29	2	50	35.96	53.26945	3.395231	0.530869	0.296115	1.1736611177	88.49386	3.127626	0.495215	0.031721	2.391726	0.059267	0.425779	29
Porkonstant K=	180.8621		30	2	60	35.59	63.23804	2.860021	0.456369	0.304118	1.2053816885	90.88559	2.516913	0.400868	0.037722	2.844215	0.054971	0.316595	30
Tot.vol. penetromskaft(cm3)=	1.12901		31	2	80	35.15	83.20068	2.173806	0.337221	0.313635	1.2431034483	93.7298	1.963419	0.293013	0.030006	2.262443	0.071312	0.321158	31
			32	2	100	34.8	103.171	1.753033	0.24379	0.321206	1.2731093936	95.99224	1.321671	0.121123	0.025719	1.939237	0.029812	0.087407	32
Densitet för Hg(cm3/g):	13.5462		33	2	200	34.5	203.1455	0.890308	-0.05046	0.327695	1.2988287753	97.93148	0.624892	-0.2042	0.018004	1.357466	0.033916	0.045709	33
			34	2	500	34.29	503.1277	0.359476	-0.44433	0.332237	1.3168323424	99.28895	0.269888	-0.56882	0.00943	0.711054	0.052632	0.031469	34
Tryckkorrfaktor(psi)=	3.764457		35	2	1000	34.18	1003.118	0.1803	-0.744	0.334616	1.3262627824	100	418.3404	2.62153	2.930295	220.9438	-0.0035	-0.79921	35
			36	2	0	0	0.216213	836.5005	2.922466	1.07393	4.2565576694	320.9438	836.5005	2.922466	0	0	ERR	ERR	36
			37	2	0	0	0.216213	836.5005	2.922466	1.07393	4.2565576694	320.9438	836.5005	2.922466	0	0	ERR	ERR	37
			38	2	0	0	0.216213	836.5005	2.922466	1.07393	4.2565576694	320.9438	836.5005	2.922466	0	0	ERR	ERR	38
			39	2	0	0	0.216213	836.5005	2.922466	1.07393	4.2565576694	320.9438	836.5005	2.922466	0	0	ERR	ERR	39
Om du vill bestämma bulk-			40	2	0	0	0.216213	836.5005	2.922466	1.07393	4.2565576694	320.9438	836.5005	2.922466	0	0	ERR	ERR	40
densitet:			41	2	0	0	0.216213	836.5005	2.922466	1.07393	4.2565576694	320.9438	836.5005	2.922466	0	0	ERR	ERR	41
Vikt penetrom.+prov(g):	0		42	2	0	0	0.216213	836.5005	2.922466	1.07393	4.2565576694	320.9438	836.5005	2.922466	0	0	ERR	ERR	42
Vikt penetrom.+prov+Hg (g):	0		43	2	0	0	0.216213	836.5005	2.922466	1.07393	4.2565576694	320.9438	836.5005	2.922466	0	0	ERR	ERR	43
Penetrometervolym (cm3):	0		44	2	0	0	0.216213	836.5005	2.922466	1.07393	4.2565576694	320.9438	836.5005	2.922466	0	0	ERR	ERR	44
Vikten för Hg(g)=	0		45	2	0	0	0.216213	836.5005	2.922466	1.07393	4.2565576694	320.9438	836.5005	2.922466	0	0	ERR	ERR	45
Volym Hg (cm3)=	0		46	2	0	0	0.216213	836.5005	2.922466	1.07393	4.2565576694	320.9438	836.5005	2.922466	0	0	ERR	ERR	46
Provvolym (cm3)=	0		47	2	0	0	0.216213	836.5005	2.922466	1.07393	4.2565576694	320.9438	ERR	ERR	0	0	ERR	ERR	47
			48		0	0	0	ERR	ERR	1.07393	4.2565576694	320.9438	ERR	ERR	0	0	ERR	ERR	48
			49		0	0	0	ERR	ERR	1.07393	4.2565576694	320.9438	ERR	ERR	0	0	ERR	ERR	49
			50		0	0	0	ERR	ERR	1.07393	4.2565576694	320.9438	ERR	ERR	0	0	ERR	ERR	50

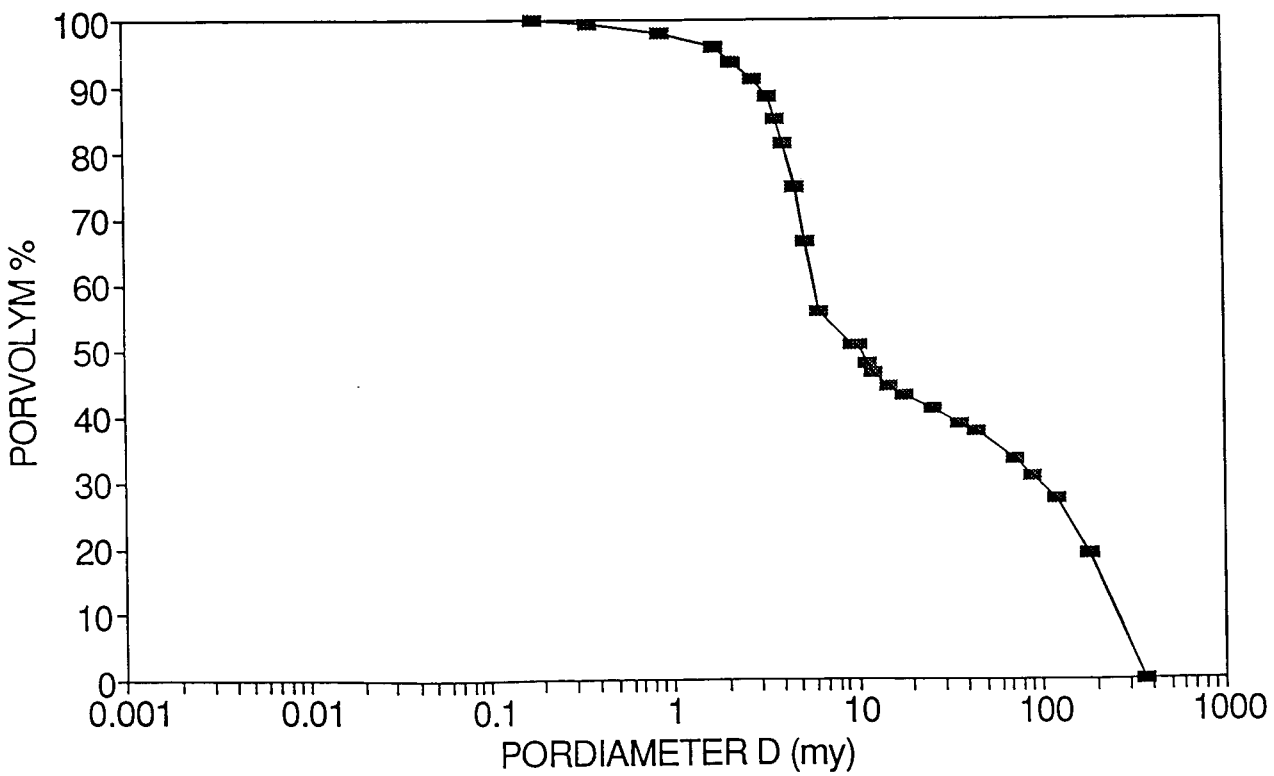
PORFREKVENS

Batch033



KUMULATIV PORVOLYM

Batch033

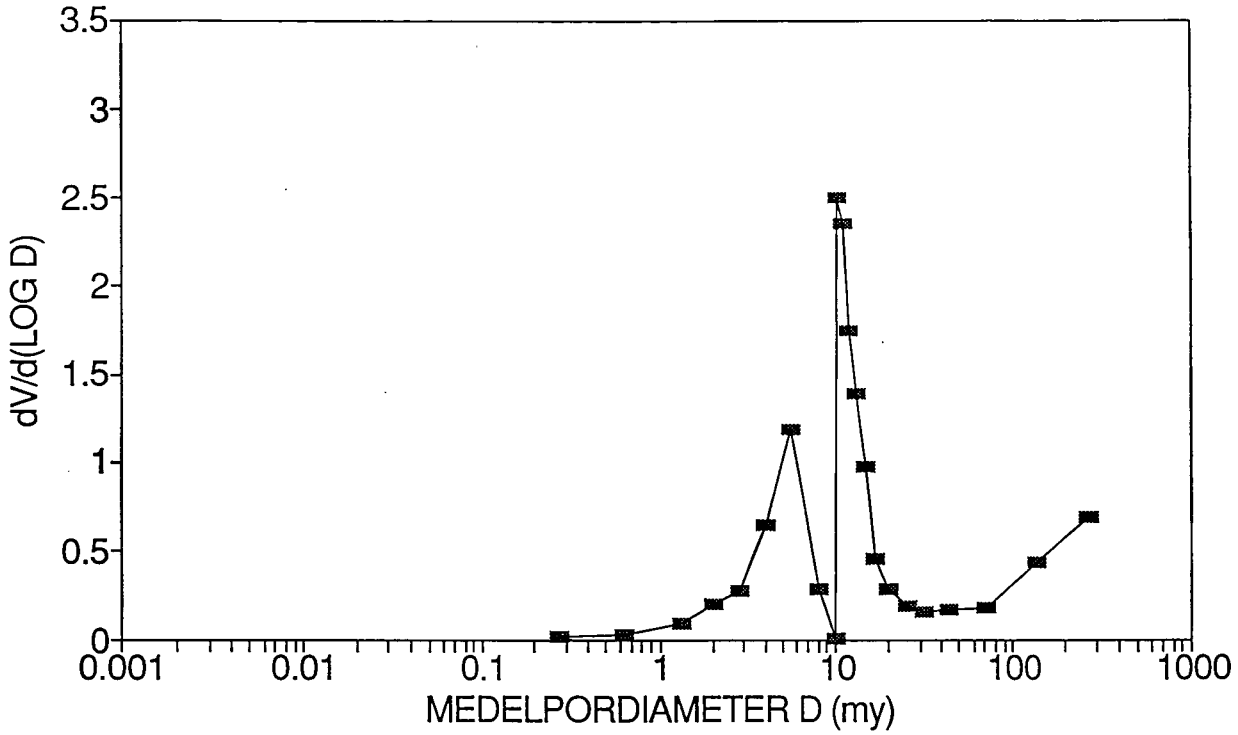


Kolumn D: 0=lågtrycksdel, 1=FÖRSTA värdet i högtrycksdel, 2=hö trycksdel , 2=högtrycksdel
Kolumn E: tryckvärden, Kolumn F: inträngningsvärden

A	B	C		D	E	F	G	H	I	J	K	L	DIFFERENTIERING M	N	O	P	Q	R	S	
					Tryck	Inträngnin	Korr.Tryck	Pordiamet	Log Pord.	Kum.porvo	Kum.Porvolym	Porvolym	Medeldiam	Log Medel	dV	dV (%)	dV/dD	dV/d(logD)		
					(psi)	(pF)	(psi)	(my)		(cm3)	(cm3/g)	(%)	'(my)		(cm3/g)		(cm3/gmy)	(cm3/gmy)		
Filnamn:	Batch022 c		10	0	0.5	51.22	0.5	361.7242	2.558378	0	0	0	271.2931	2.433439	0.207086	16.9403	0.001145	0.687925		10
Provbeteckning:	Batch022c		11	0	1	48.95	1	180.8621	2.257348	0.0491	0.20708604	16.9403	135.6466	2.132409	0.130455	10.67164	0.001443	0.433362		11
Penetrometernr:	10-0126		12	0	2	47.52	2	90.43105	1.956318	0.080031	0.337541122	27.61194	71.05297	1.851582	0.042877	3.507463	0.001106	0.17642		12
Datum:	920714		13	0	3.5	47.05	3.5	51.67488	1.71328	0.090197	0.380417967	31.1194	43.92365	1.642698	0.025544	2.089552	0.001648	0.164902		13
Analysen gjord av:	rs		14	0	5	46.77	5	36.17242	1.558378	0.096253	0.40596162	33.20896	31.99868	1.505132	0.017333	1.41791	0.002076	0.152121		14
Provvikt (g):	0.2371		15	0	6.5	46.58	6.5	27.82494	1.444434	0.100363	0.423294812	34.62687	25.21635	1.401682	0.016421	1.343284	0.003147	0.182097		15
Penetrometerskaftlängd(cm):	23		16	0	8	46.4	8	22.60776	1.354258	0.104257	0.439715732	35.97015	20.34699	1.3085	0.027368	2.238806	0.006053	0.282408		16
Skaftdiameter(mm):	2.5		17	0	10	46.1	10	18.08621	1.257348	0.110746	0.467083931	38.20896	16.90667	1.228058	0.027368	2.238806	0.011601	0.450892		17
Kapacitansdfaktor(cm3/pF):	0.02163		18	0	11.5	45.8	11.5	15.72714	1.19665	0.117235	0.49445213	40.44776	14.8198	1.170842	0.052	4.253731	0.028655	0.9766		18
Ytspänning för Hg(dyn/cm):	485		19	0	13	45.23	13	13.91247	1.143404	0.129564	0.546451708	44.70149	13.19286	1.120339	0.065684	5.373134	0.045638	1.385011		19
Kontaktvinkel(grader):	130		20	0	14.5	44.51	14.5	12.47325	1.09598	0.145137	0.612135386	50.07463	11.88856	1.075129	0.074806	6.119403	0.063972	1.749777		20
Sista värdet för inträngningen	#		21	0	16	43.69	16	11.30388	1.053228	0.162874	0.686941797	56.19403	10.97141	1.040263	0.062035	5.074627	0.093294	2.356137		21
i lågtrycksdelen(pF):	42.33		22	0	17	43.01	17	10.63895	1.026899	0.177582	0.748976381	61.26866	10.34342	1.014664	0.062035	5.074627	0.104956	2.499018		22
i högtrycksdelen(pF):	37.45		23	0	18	42.33	18	10.04789	1.002075	0.192291	0.811010966	66.34328	9.865786	0.994132	1.11E-16	9.08E-15	3.05E-16	6.92E-15		23
Första värdet för inträngningen	#		24	1	15	41.96	18.677	9.683679	0.98604	0.192291	0.811010966	66.34328	8.000604	0.903123	0.052	4.253731	0.015448	0.280332		24
i lågtrycksdelen(pF):	51.22		25	2	25	41.39	28.62861	6.31753	0.800547	0.20462	0.863010544	70.59701	5.508428	0.741028	0.15235	12.46269	0.094147	1.185492		25
i högtrycksdelen(pF):	41.96		26	2	35	39.72	38.48681	4.699326	0.672036	0.240742	1.015360186	83.0597	4.043095	0.606714	0.09214	7.537313	0.070204	0.647785		26
Tot porvolym (cm3)=	0.289842		27	2	50	38.71	53.40106	3.386864	0.529798	0.262588	1.107499789	90.59701	2.847498	0.454463	0.045614	3.731343	0.042285	0.273895		27
Porvolym (cm3/g)=	1.222446		28	2	75	38.21	78.3586	2.308133	0.363261	0.273403	1.153113454	94.32836	2.029179	0.30732	0.023719	1.940299	0.042514	0.197384		28
Porkonstant=	1247.008		29	2	100	37.95	103.3365	1.750224	0.243094	0.279027	1.17683256	96.26866	1.319902	0.120542	0.026456	2.164179	0.03074	0.090014		29
Porkonstant K=	180.8621		30	2	200	37.66	203.3119	0.889579	-0.05082	0.2853	1.203288486	98.43284	0.624467	-0.20449	0.014596	1.19403	0.027529	0.037078		30
Tot.vol. penetromskaft(cm3)=	1.12901		31	2	500	37.5	503.2983	0.359354	-0.44448	0.288761	1.217884859	99.62687	0.269811	-0.56894	0.004561	0.373134	0.02547	0.015225		31
			32	2	1000	37.45	1003.294	0.180268	-0.74408	0.289842	1.222446225	100	791.0903	2.898226	3.416464	279.4776	-0.00216	-0.8664		32
Densitet för Hg(cm3/g):	13.5462		33	2	0	0	0.114325	1582	3.199207	1.099886	4.638909743	379.4776	1582	3.199207	0	0	ERR	ERR		33
			34	2	0	0	0.114325	1582	3.199207	1.099886	4.638909743	379.4776	1582	3.199207	0	0	ERR	ERR		34
Tryckkorrfaktor(psi)=	3.677003		35	2	0	0	0.114325	1582	3.199207	1.099886	4.638909743	379.4776	1582	3.199207	0	0	ERR	ERR		35
			36	2	0	0	0.114325	1582	3.199207	1.099886	4.638909743	379.4776	1582	3.199207	0	0	ERR	ERR		36
			37	2	0	0	0.114325	1582	3.199207	1.099886	4.638909743	379.4776	1582	3.199207	0	0	ERR	ERR		37
			38	2	0	0	0.114325	1582	3.199207	1.099886	4.638909743	379.4776	1582	3.199207	0	0	ERR	ERR		38
			39	2	0	0	0.114325	1582	3.199207	1.099886	4.638909743	379.4776	1582	3.199207	0	0	ERR	ERR		39
Om du vill bestämma bulk-			40	2	0	0	0.114325	1582	3.199207	1.099886	4.638909743	379.4776	1582	3.199207	0	0	ERR	ERR		40
densitet:			41	2	0	0	0.114325	1582	3.199207	1.099886	4.638909743	379.4776	1582	3.199207	0	0	ERR	ERR		41
Vikt penetrom.+prov(g):	0		42	2	0	0	0.114325	1582	3.199207	1.099886	4.638909743	379.4776	1582	3.199207	0	0	ERR	ERR		42
Vikt penetrom.+prov+Hg (g):	0		43	2	0	0	0.114325	1582	3.199207	1.099886	4.638909743	379.4776	1582	3.199207	0	0	ERR	ERR		43
Penetrometervolym (cm3):	0		44	2	0	0	0.114325	1582	3.199207	1.099886	4.638909743	379.4776	1582	3.199207	0	0	ERR	ERR		44
Vikten för Hg(g)=	0		45	2	0	0	0.114325	1582	3.199207	1.099886	4.638909743	379.4776	1582	3.199207	0	0	ERR	ERR		45
Volym Hg (cm3)=	0		46	2	0	0	0.114325	1582	3.199207	1.099886	4.638909743	379.4776	1582	3.199207	0	0	ERR	ERR		46
Provvolym (cm3)=	0		47	2	0	0	0.114325	1582	3.199207	1.099886	4.638909743	379.4776	ERR	ERR	0	0	ERR	ERR		47
			48		0	0	0	ERR	ERR	1.099886	4.638909743	379.4776	ERR	ERR	0	0	ERR	ERR		48
			49		0	0	0	ERR	ERR	1.099886	4.638909743	379.4776	ERR	ERR	0	0	ERR	ERR		49
			50		0	0	0	ERR	ERR	1.099886	4.638909743	379.4776	ERR	ERR	0	0	ERR	ERR		50

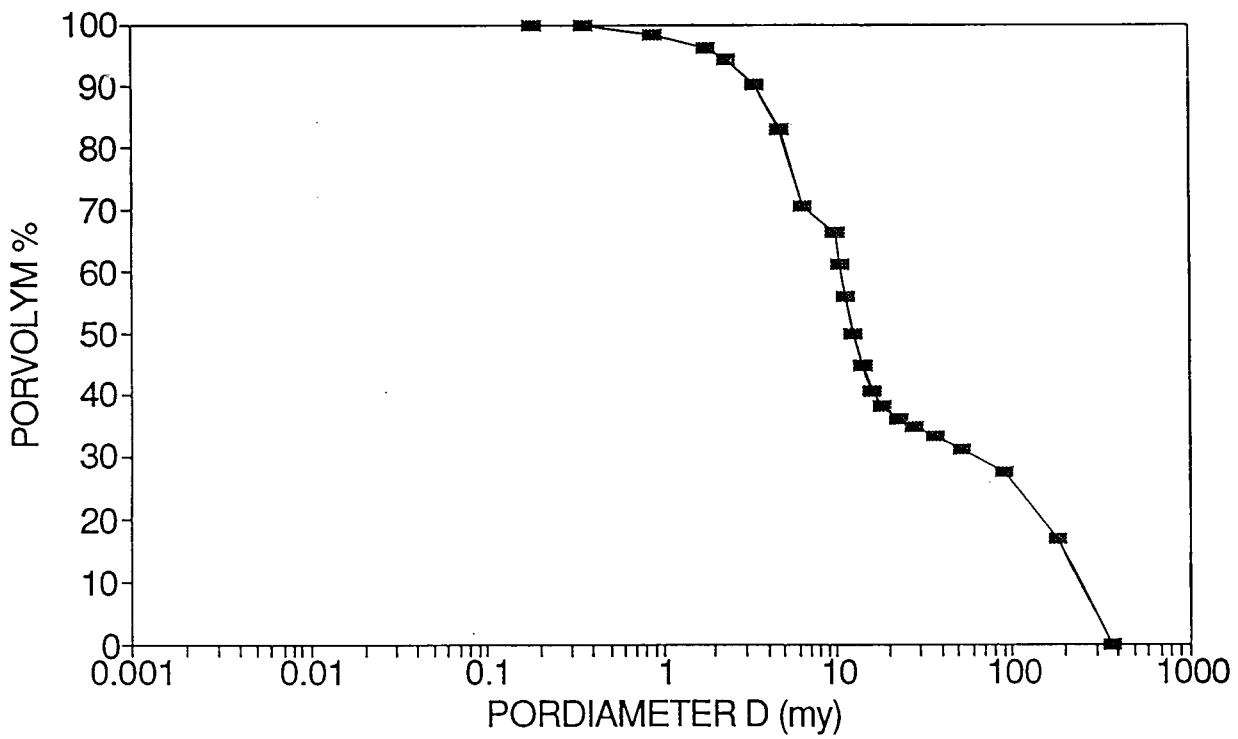
PORFREKVENS

Batch022c



KUMULATIV PORVOLYM

Batch022c



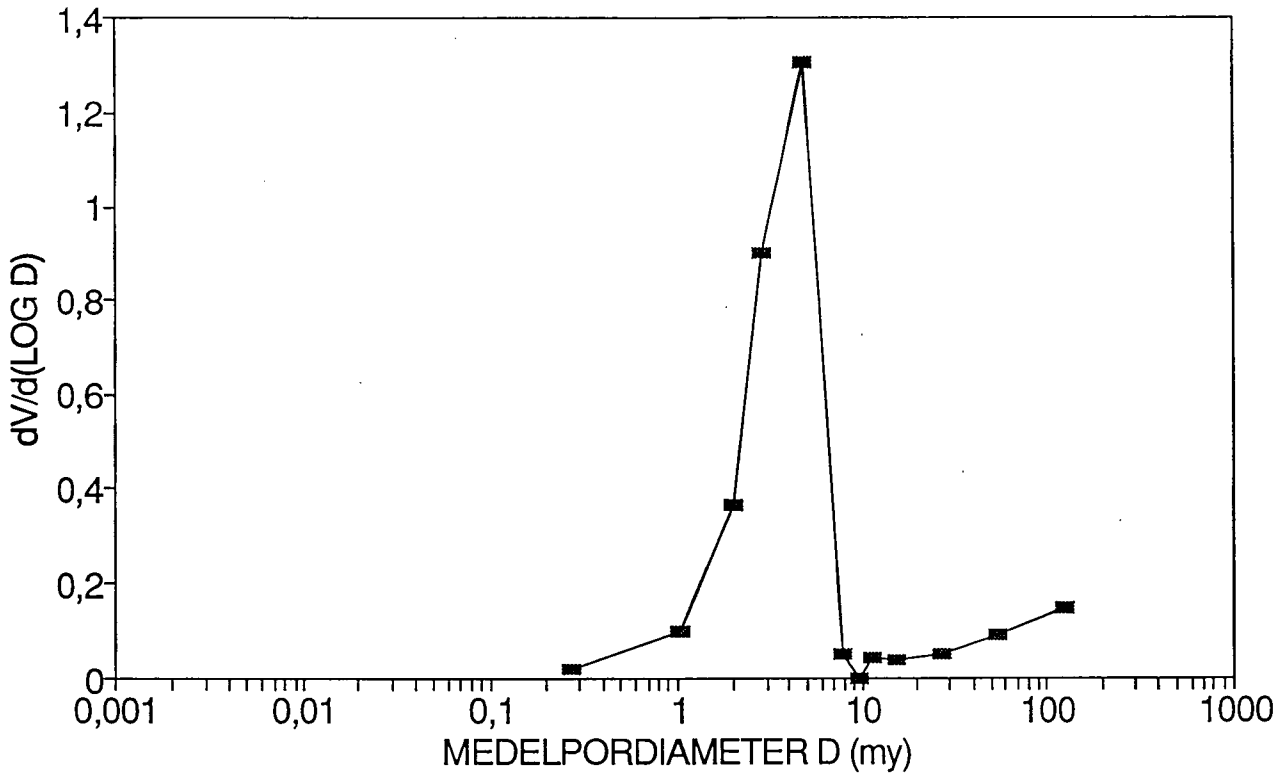
Kvicksilverporosimetri Svenska Keramintitutet
95-04-05

Filnamn:	PM0,71-0,8
Provbeteckning:	PM 0,71-0,8
Penetrometernr:	10-0830
Analysdatum:	950405
Analysen gjord av:	rs
Provvikt (g):	0,198
Penetrometerskaftlängd(cm):	23,000
Skaftdiameter(mm):	2,500
Kapacitansfaktor(cm3/pF):	0,022
Ytspänning för Hg(dyn/cm):	485,000
Kontaktvinkel(grader):	130,000
Sista värdet för inträngningen	#
i lågtrycksdelen(pF):	50,150
i högtrycksdelen(pF):	46,320
Första värdet för inträngningen	#
i lågtrycksdelen(pF):	51,200
i högtrycksdelen(pF):	52,050
Tot porvolym (cm3)=	0,147
Porvolym (cm3/g)=	0,740
Porkonstant=	1247,008
Porkonstant K=	180,862
Tot.vol. penetromskaft(cm3)=	1,129
Densitet för Hg(cm3/g):	13,546
Tryckkorrfaktor(psi)=	4,343
Om du vill bestämma bulk-densitet:	
Vikt penetrom.+prov(g):	0,000
Vikt penetrom.+prov+Hg (g):	0,000
Penetrometervolym (cm3):	0,000
Vikten för Hg(g)=	0,000
Volym Hg (cm3)=	0,000
Provvolym (cm3)=	0,000

		Tryck (psi)	Inträngnin (pF)	Pordiamet (my)	Kum.Porvolym (cm3/g)	Porvolym (%)	Medeldiam (my)	dV/d(logD) (cm3/gmy)
10	0	1	51,2	180,862	0,000	0,000	126,603	0,151
11	0	2,5	50,65	72,345	0,060	8,112	54,259	0,091
12	0	5	50,4	36,172	0,087	11,799	27,129	0,054
13	0	10	50,25	18,086	0,104	14,012	15,280	0,041
14	0	14,5	50,19	12,473	0,110	14,897	11,261	0,046
15	0	18	50,15	10,048	0,115	15,487	9,699	0,000
16	1	15	52,05	9,350	0,115	15,487	7,758	0,054
17	2	25	51,96	6,165	0,124	16,814	4,755	1,306
18	2	50	48,78	3,345	0,471	63,717	2,818	0,902
19	2	75	47,42	2,291	0,620	83,776	2,016	0,366
20	2	100	47,02	1,740	0,663	89,676	1,050	0,102
21	2	500	46,38	0,359	0,733	99,115	0,270	0,022
22	2	1000	46,32	0,180	0,740	100,000	0,090	ERR
23	2							
24	2							
25	2							
26	2							
27	2							
28	2							
29	2							
30	2							
31	2							
32	2							
33	2							
34	2							
35	2							
36	2							
37	2							
38	2							
39	2							
40	2							
41	2							
42	2							
43	2							
44	2							
45	2							
46	2							

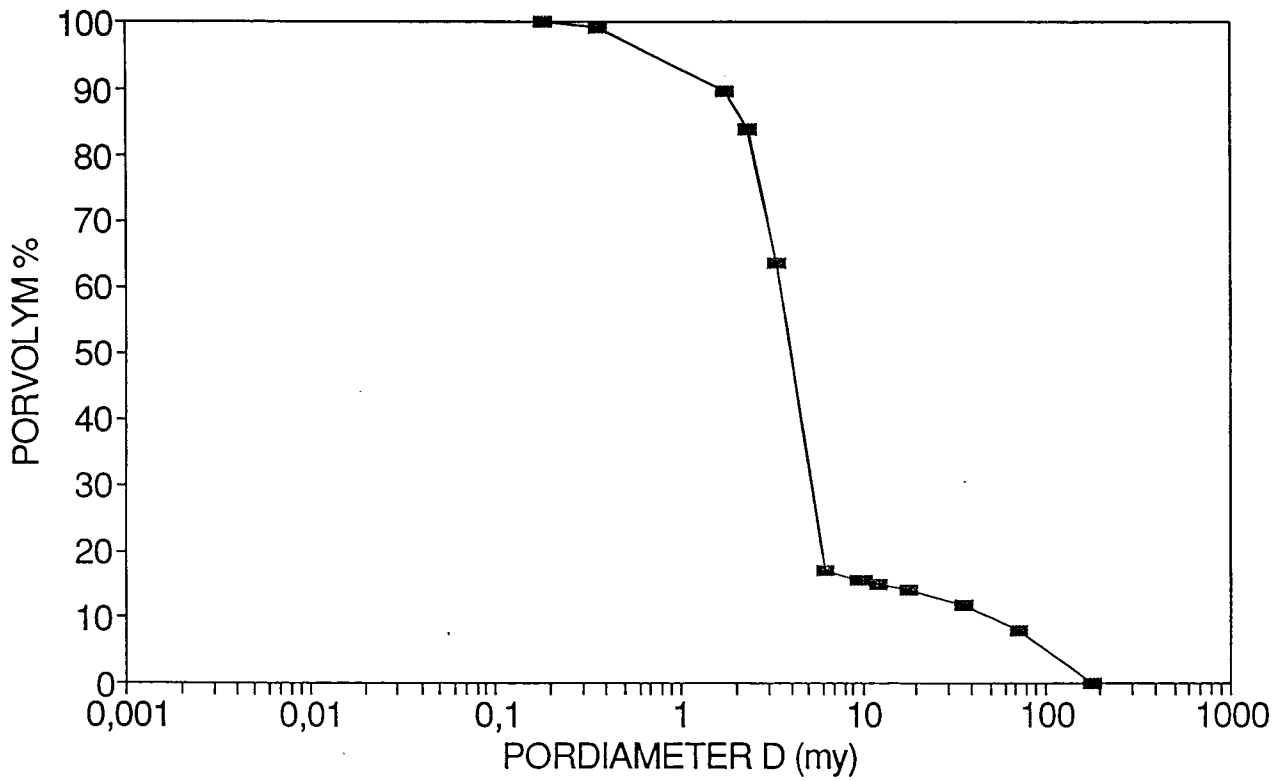
PORFREKVENS

PM 0,71-0,80mm



KUMULATIV PORVOLYM

PM 0,71-0,80mm

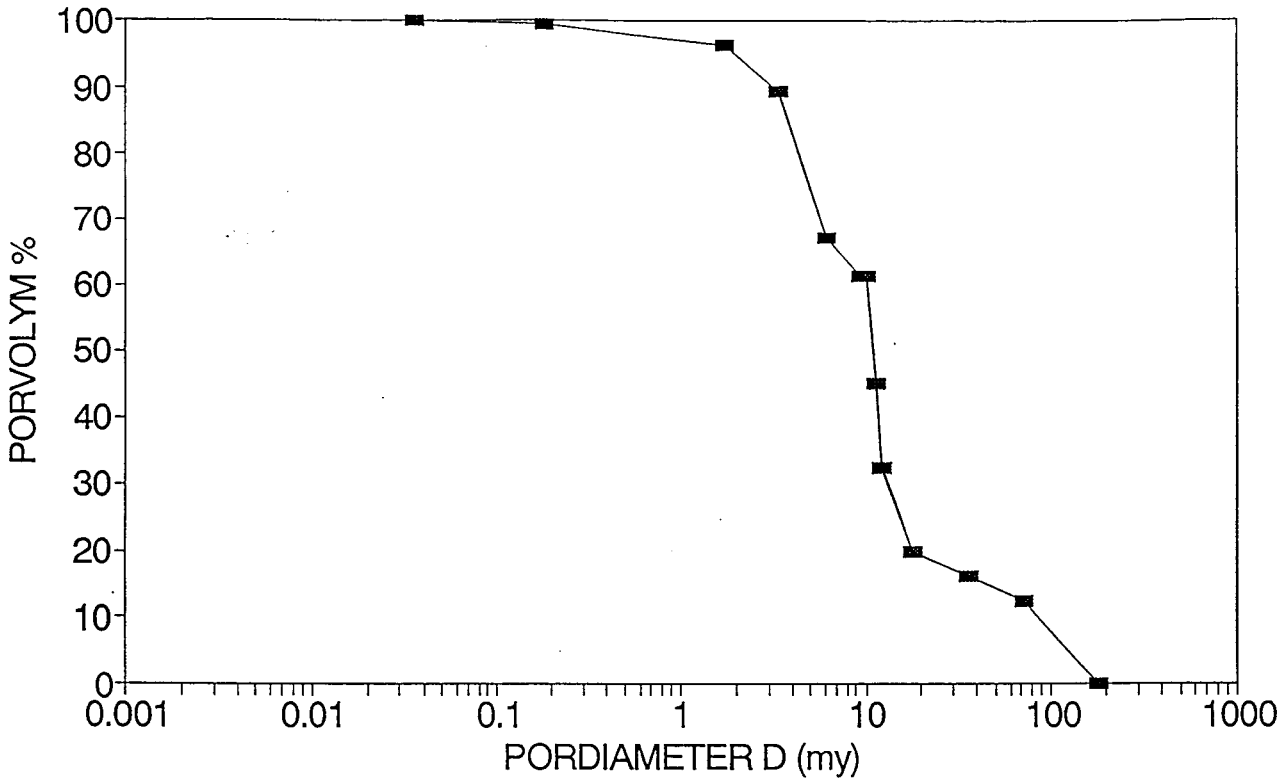


Kvicksilverporosimetri Svenska Keramintitutet
95-02-07

				Tryck (psi)	Inträngnin (pF)	Pordiamet (my)	Kum.Porvolym (cm3/g)	Porvolym (%)	Medeldiam (my)	dV/d(logD) (cm3/gmy)
Filnamn:	O49	10	0	1	50.73	180.862	0.000	0.000	126.603	0.277
Provbeteckning:	O49	11	0	2.5	49.72	72.345	0.110	12.228	54.259	0.112
Penetrometernr:	10-0830	12	0	5	49.41	36.172	0.144	15.981	27.129	0.116
Analysdatum:	950206	13	0	10	49.09	18.086	0.179	19.855	15.280	0.702
Analysen gjord av:	rs	14	0	14.5	48.05	12.473	0.292	32.446	11.889	2.651
Provvikt (g):	0.199	15	0	16	47.01	11.304	0.405	45.036	10.676	2.833
Penetrometerskaftlängd(cm):	23.000	16	0	18	45.68	10.048	0.550	61.138	9.783	0.000
Skaftdiameter(mm):	2.500	17	1	15	43.65	9.518	0.550	61.138	7.881	0.286
Kapacitansfaktor(cm3/pF):	0.022	18	2	25	43.17	6.245	0.603	66.949	4.803	0.753
Ytspänning för Hg(dyn/cm):	485.000	19	2	50	41.31	3.361	0.805	89.467	2.552	0.210
Kontaktvinkel(grader):	130.000	20	2	100	40.76	1.743	0.865	96.126	0.962	0.030
Sista värdet för inträngningen	#	21	2	1000	40.49	0.180	0.895	99.395	0.108	0.008
i lågtrycksdelen(pF):	45.680	22	2	5000	40.44	0.036	0.900	100.000	0.018	ERR
i högtrycksdelen(pF):	40.440	23	2							
Första värdet för inträngningen	#	24	2							
I lågtrycksdelen(pF):	50.730	25	2							
i högtrycksdelen(pF):	43.650	26	2							
Tot porvolym (cm3)=	0.179	27	2							
Porvolym (cm3/g)=	0.900	28	2							
Porkonstant=	1247.008	29	2							
Porkonstant K=	180.862	30	2							
Tot.vol. penetromskaft(cm3)=	1.129	31	2							
		32	2							
Densitet för Hg(cm3/g):	13.546	33	2							
		34	2							
Tryckkorrfaktor(psi)=	4.003	35	2							
		36	2							
		37	2							
		38	2							
Om du vill bestämma bulk-		39	2							
densitet:		40	2							
Vikt penetrom.+prov(g):	0.000	41	2							
Vikt penetrom.+prov+Hg (g):	0.000	42	2							
Penetrometervolym (cm3):	0.000	43	2							
Vikten för Hg(g)=	0.000	44	2							
Volym Hg (cm3)=	0.000	45	2							
Provvolym (cm3)=	0.000	46	2							

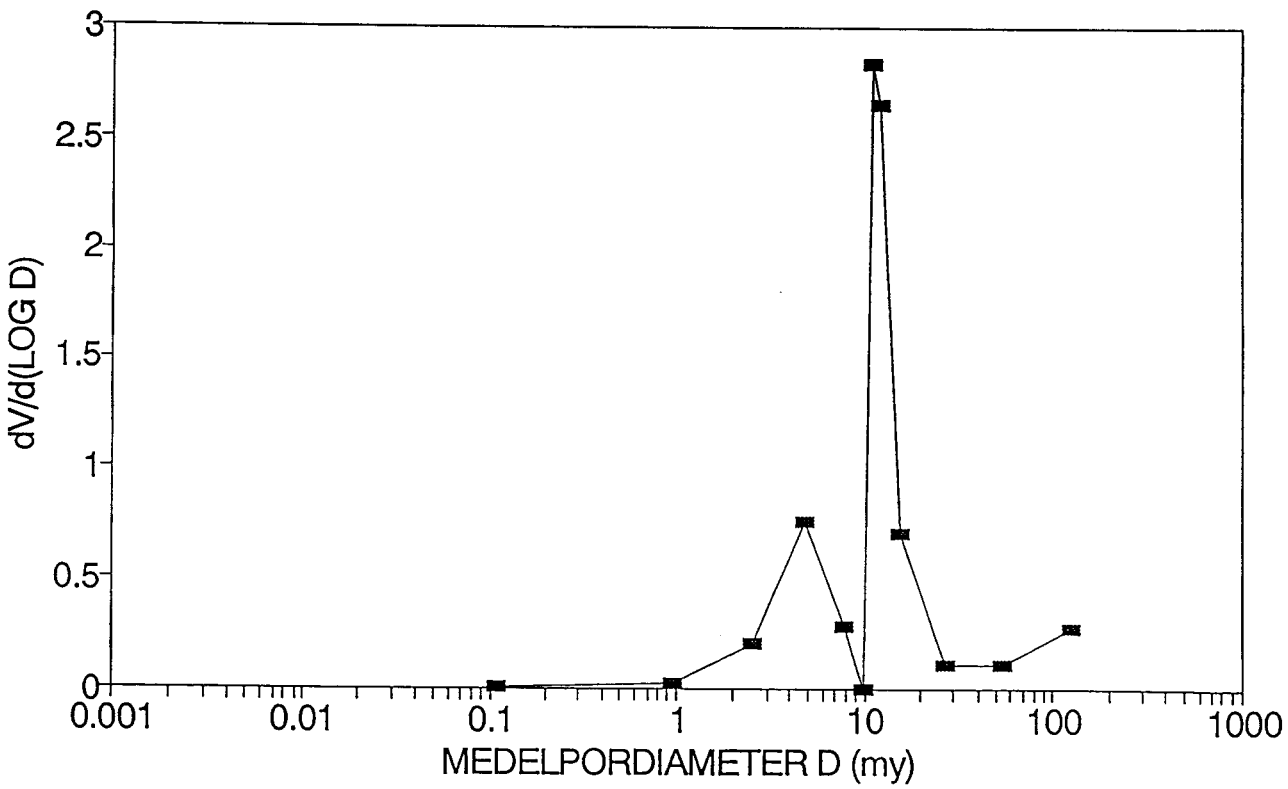
KUMULATIV PORVOLYM

O49



PORFREKVENS

O49



Apêndice 4 -

Microscopia electrónica de varrimento, princípios, limitações e artefactos.

O princípio

A microscopia electrónica surgiu na década de 30 como solução para as limitações encontradas com a microscopia óptica. Essas limitações não dependiam do estado de desenvolvimento da tecnologia óptica na altura mas sim da natureza ondulatória da própria luz. Em suma, embora fosse possível construir microscópios com poderes de ampliação superiores a 1000X - 1200X, não se podia auferir daí qualquer vantagem visto que não se melhorava a resolução da imagem. Isto é, o aporte de informação seria o mesmo. O comprimento de onda da luz no espectro visível vai de cerca de 400 a cerca de 700 nm, e se ampliarmos estas distâncias mil vezes obtemos 0,4 a 0,7 mm, que é uma magnitude perceptível na imagem. Para melhorar a resolução seria necessário que a luz fosse capaz de resolver detalhes substancialmente inferiores em tamanho ao seu próprio comprimento de onda. O conceito de resolução em função do comprimento de onda da radiação em uso foi formalizado no chamado critério de Rayleigh (em Briggs, 1992):

$$W=\frac{0,61\lambda_0}{A.N.}$$

Onde W é a resolução, λ_0 é o comprimento de onda no meio entre a lente e o objecto, e A.N. é a abertura numérica da lente. Este valor equivale aproximadamente ao raio da abertura óptica da lente dividido pelo comprimento focal. A definição original de Abbé é: A.N. = $n_0 sen\,\theta_{max}$, onde n_0 é o índice de refração para o meio intercalar, (no caso acima seria a unidade) e θ_{max} o ângulo entre um raio marginal e o eixo da lente, (Hecht, 1987).

No microscópio electrónico o feixe de luz é substituído por um feixe de electrões acelerados através de uma voltagem elevada e devidamente focado por um conjunto de bobines electromagnéticas que se chamam "lentes" por analogia com sistemas ópticos, embora não o sejam. O feixe é produzido por um canhão de electrões, fundamentalmente um filamento resistivo de tungsténio aquecido por uma corrente contínua. Os electrões interagem com a matéria tendendo a serem absorvidos ou deflectidos, e para que surja no fim um sinal na microscopia de transmissão a amostra é sempre muito fina, 1 μm ou menos, cortada num ultramicrótomo. Secções de dezenas de nanómetros não são raras. Para evitar difração por moléculas gasosas todo o conjunto funciona no vácuo (cerca de 7×10^{-4} Pa). O feixe após passar pela amostra é focado pelas bobines que constituem a objectiva sobre um anteparo fluorescente, e a imagem resultante é fotografada. Esta imagem é sempre monocromática. Os electrões adquirem características ondulatórias dependendo da voltagem de aceleração, mas o seu

comprimento de onda é da ordem de alguns picómetros, ou seja cerca de 10.000X menor que a luz visível.

Aspectos técnicos

A microscopia electrónica de varrimento é uma variante relativamente recente e a grande diferença da versão clássica é que o sinal é reflectido da superfície da amostra, isto é a informação que se obtém é de natureza topográfica e não densiométrica. O sistema de geração de feixe é essencialmente igual mas o feixe é reduzido a um fio finíssimo que varre a amostra em sincronia com o feixe de um tubo de raios catódicos (TRC), que assim produz um rasto correspondente. O sinal é constituído pelos electrões reflectidos e secundários que emanam da amostra e são detectados por um detector montado perto da amostra perpendicular ao feixe incidente. Este detector consiste geralmente em um cintilador, um tubo óptico, um fotomultiplicador e um colector de sinais. Daqui o sinal é amplificado e alimentado ao cátodo do TRC, *ergo* muitos electrões secundários emanantes de determinado ponto à superfície da amostra resultam num ponto mais brilhante no ecrã do TRC, numa posição equivalente.

Convém lembrar que há outros sinais possíveis para além de electrões reflectidos e secundários. Pode-se montar um detector por baixo da amostra e detectar os sinais transmitidos, desde que a amostra seja razoávelmente fina; pode-se também medir a corrente absorvida pela amostra intercalando um instrumento apropriado entre esta e terra; e pode-se, ainda, determinar a diferença de potencial entre a face exposta da amostra e a oposta. Para além destes sinais eléctricos pode-se detectar a luminiscência catódica por meio de um detector de luz, e ainda mais interessante, há a possibilidade de detectar emissões de raios-X o que permite obter informações sobre a natureza química da amostra numa escala diminuta. Infelizmente este último dispositivo não estava disponível no aparelho utilizado neste trabalho.

A ampliação é dada pela relação entre a espessura do rasto no TRC e a espessura do feixe incidente de electrões, ou seja a espessura do rasto traçado na superfície da amostra. Se atendermos que o rasto no TRC não é visível a olho nú, e o instrumento é capaz de ampliar até 170.000X podemos imaginar que o feixe incidente é de facto muito fino. A área varrida pelo feixe é inversamente proporcional à ampliação, daí que a ampliações maiores toda a energia do feixe é concentrada numa pequena parte da amostra o que traz alguns problemas como abordaremos mais tarde.

A resolução possível no aparelho utilizado neste trabalho, de acordo com o fabricante, é de 7 nm com 25 kV de potencial de aceleração e a 8 mm de distância de trabalho. As poucas imagens que obtivemos a ampliações consideráveis (figuras 31h e 31i, a 5000X) não fazem justiça a este potencial de resolução. A razão é que o aparelho estava ajustado para trabalhar a 20 mm de distância de trabalho, o habitual para ampliações baixas e médias, e seria necessário efectuar uma série de ajustes, afinações de vários parâmetros para optimizar as condições para ampliações grandes. Entretanto é

muito natural que a amostra sofresse danos durante o tempo necessário para efectuar os ajustes com a consequente geração de artefactos. Em termos gerais a resolução de um microscópio electrónico de transmissão é bastante melhor. Na literatura já citada (Gordon, 1976), existe uma fotografia de uma deslocação num cristal de ftalocianina de platina, ampliação 2.000.000X, onde cada fileira de moléculas é perfeitamente visível, distantes entre sí cerca de 12 Å. Esta fotografia tinha sido obtida na década de 50.

Uma característica da microscopia electrónica de varrimento que a torna numa técnica imprescindível para a apreciação de estruturas delicadas é a sua enorme profundidade de foco. Esta propriedade fica-se a dever ao facto que o acto de focagem afecta o feixe incidente e não o sinal reflectido. Numa explicação um tanto simplista, se considerarmos que o cone que constitui o feixe de electrões é relativamente agudo e a amostra relativamente plana torna-se evidente que uma pequena variação no plano de incidência traz uma variação diminuta no diâmetro do ponto de incidência ("spot"). Como tal a resolução da imagem não será muito afectada. O tamanho do ponto de incidência é por sí ajustável, e é mais um parâmetro que necessita de atenção quando se mudam as condições de observação.

Amostras pequenas, como as que foram observadas neste trabalho, são montadas com fita adesiva de duas faces, com verniz metalizado ou mesmo com resina epóxi em cilindros de latão de 10 mm de diâmetro por 5 ou 10 de altura. Após "sputting" (discutido adiante) um cilindro é colocado numa plataforma no manipulador e grampeado com o auxílio de dois parafusos. É importante assegurar que a face lateral do cilindro esteja suficientemente limpa para que se estabeleça um bom contacto com terra. Um parafuso na base da plataforma permite ajustar a altura da superfície da amostra. Como o sistema funciona dentro de uma câmara sob vácuo, a manipulação da amostra para obter os diferentes ângulos de visão é feita através de veios estanques. Dois veios, acoplados a parafusos micrométricos tratam de movimentar a amostra nos dois eixos de um plano normal ao corpo do porta-amostras. Um terceiro veio permite girar a plataforma do porta-amostras sobre si própria. Finalmente pode-se inclinar todo o corpo do porta-amostras até 90° no sentido do detector e 40° no outro.

Uma representação esquemática do aparelho está incluída no fim deste apêndice junto com as especificações mais importantes do aparelho.

O feixe de electrões ao incidir na amostra confere-lhe uma carga electrostática considerável e dissipa uma parte da sua energia sob a forma de calor. Para que se possam observar satisfatóriamente amostras de materiais não-condutores é necessário conferir-lhes uma certa condutividade. Esta condutividade é conseguida depositando na superfície da amostra uma película finíssima de uma substância condutora, que ao efectuar contacto também com o cilindro porta-amostras permite que as cargas, e parte do calor, sejam dissipados. Há duas maneiras de conseguir este revestimento, por evaporação metálica no vácuo, e por "ion sputting"*. A técnica de "sputting" traz várias vantagens, para além da aparelhagem ser mais simples visto que não necessita de alto-vácuo. Principalmente

permite o revestimento com metais de difícil volatilização, como a platina, e obtém-se um revestimento práticamente isento de sombras. O princípio baseia-se na ionização de um gás, geralmente ar para revestimentos de ouro, a pressões baixas (0,1-0,2 Torr), cujos iões positivos irão colidir com o cátodo de ouro. Estas colisões libertam agregados de átomos que se depositam nas superfícies circundantes onde se inclui a amostra. O anodo e o porta-amostras estão ligados à terra. A espessura da deposição é uma função do tempo, e a taxa de deposição é uma função da voltagem, corrente e pressão, que são interdependentes.

As limitações e os artefactos

Nem todos os objectos produzem imagens à primeira tentativa tão boas como a figura 3 ou a figura 33b. A deficiência pode estar na amostra, no revestimento, nos parametros do aparelho, ou, o que mais frequente, na inépcia do operador. O ditado popular inglês que diz "O mau artífice queixa-se da ferramenta" é tão pertinente aqui como em qualquer outra actividade. O equilíbrio entre voltagem de aceleração, intensidade de corrente no filamento, tamanho do "spot", contraste e luminosidade é delicado. Enquanto que para certas amostras de superfície relativamente lisa, com um revestimento uniforme, que não sofreram aquecimento os ajustes primários produzem bons resultados, para outras os resultados serão inferiores. Amostras com graves irregularidades de superfície (figuras 4a, 6d, 6h, 8a, 16a, 16d, 31f, 31n) frequentemente apresentam zonas quase brancas enquanto que o resto da imagem está dentro de uma gama aceitável de cinzentos. A causa é a acumulação de carga electrostática que se manifesta nos pontos mais salientes da amostra, e provávelmente por repulsão induz um sinal anormalmente intenso. Nos casos referidos acima são as pontas de celulose duma superfície cortada ou rasgada que expõem uma superfície grande à captação de carga mas cuja via de descarga é insuficiente ou interrompida. Curiosamente a repetição do "sputting" nem sempre traz melhorias substanciais. Uma maneira de reduzir os efeitos é de diminuir a voltagem de aceleração, embora daí advenham problemas relacionados com o ajuste de outros parâmetros. O efeito da acumulação de carga é instantâneo embora possa vir a agravar-se com tempo de observação devido a danos provocados por aquecimento local. Em casos graves o contraste local excede a capacidade do TRC e surgem rastos na direcção do varrimento, amostras pequenas a ampliações baixas são particularmente susceptíveis, como por exemplo nas figuras 4c e 6e.

* Não encontrámos na nossa literatura científica a tradução de *ion sputting* . As expressões que julgamos serem mais adequadas é "salpicos iónicos" ou "projecções iónicas". Para transmitir a idéia de uma núvem de partículas que rodeiam e se depositam à superfície de um corpo a expressão "nebulização iónica" talvez seja a mais ilustrativa.

É frequente colocarem-se várias amostras num só porta-amostras, principalmente para poupar tempo pois evitam-se esperas enquanto o aparelho re-estabelece o vácuo entre colocações de porta-amostras. Esta prática pode levar a que uma parte crítica da amostra esteja na sombra de outra e o "sputting" será deficiente. Não obstante o facto do "sputting" produzir deposições uniformes, é boa prática interromper o processo várias vezes rodando cuidadosamente os cilindros porta-objectos de cada vez, tarefa difícil dada a fragilidade das amostras. Evitam-se assim irregularidades de deposição como por exemplo o "esplendor" visível por de trás duma PCM na figura 4d (ver também 5h, 7c, 8f, 10d). Nestes casos o artefacto é meramente inestético, mas nos casos anteriores o artefacto coloca-se na própria amostra e pode induzir em êrro.

É conveniente que a amostra não possua partículas soltas, senão estas libertar-se-ão com as diferenças de potencial electrostático e contaminarão o interior do microscópio, para além de ser desconcertante ver parte da amostra levantar voo a meio de uma observação. Estas partículas, mais o pó que se vai acumulando no interior (que deve ser limpo regularmente), transformam-se em projécteis quando da inversão da carga. O resultado de um destes impactes é bem visível na figura 31l, em ambos os PCMs visíveis, a zona escura à volta do ponto de impacte poderá ser uma deposição de material do próprio projéctil, contaminando a superfície naquele ponto levando a uma redução na emissão de electrões secundários. Se se tratasse de uma exudação ou protuberância do próprio PCM, esta teria o mesmo aspecto que o resto da superfície do PCM.

Já foi referido que a energia do feixe se dissipa principalmente como calor na superfície da amostra. Muitos materiais biológicos ou de natureza polimérica são susceptíveis a danos causados pelo feixe de electrões. O aparecimento de zonas deformadas ou com pequenas brechas que tendem a aumentar com o prologamento da observação são os indicadores deste efeito. Por exemplo as brechas visíveis na figura 31i, podem ter sido fruto da contracção sofrida pelo polímero do revestimento do PCM causada pela energia do feixe electrónico. Outro tipo de danos térmicos são os pseudo-poros visíveis no PCM da esquerda na figura 33c, os pequenos pontos escuros podem ser impactes de poeiras ou danos térmicos na membrana. A prova que se trata de um artefacto é que o seu número aumentou durante a observação. Este PCM tinha sido sujeito a uma observação a ampliações maiores, o que talvez explique por que é que os PCMs vizinhos não apresentam pontos escuros. Pode tratar-se de uma contaminação por substâncias orgânicas ocasionada por arrastamento pelo feixe de electrões, as quais se vão libertando da amostra em consequência das pressões muito baixas a que são sujeitas durante a observação. substâncias. Geralmente é um efeito de área e não de pequenos pontos discretos, o que leva a crer que os pontos escuros em questão sejam queimaduras em pontos onde ou a membrana é mais susceptível, ou onde o revestimento a ouro ficou mais ténue.

O efeito de extremidade é visível quando se observam corpos com arestas muito bem definidas. Este fenómeno serve para aumentar substancialmente o contraste de imagens produzidas por electrões secundários, e deve-se ao facto da emissão destes electrões ser mais intensa a partir de superfícies

inclinadas em relação ao feixe de electrões incidente. Na eventualidade de se tornar excessivo, este efeito pode ser atenuado reduzindo a voltagem de aceleração. Quando se pretende observar uma superfície relativamente lisa (o que não é o caso neste trabalho) deve-se procurar obter uma imagem de electrões reflectidos. Igualmente, no caso de amostras não revestidas, é possível tirar partido do facto que a imagem de electrões reflectidos depende não só da topografia da amostra mas também da sua composição elementar. Desta forma é possível obter-se uma observação preliminar da uniformidade de distribuição de dado elemento.

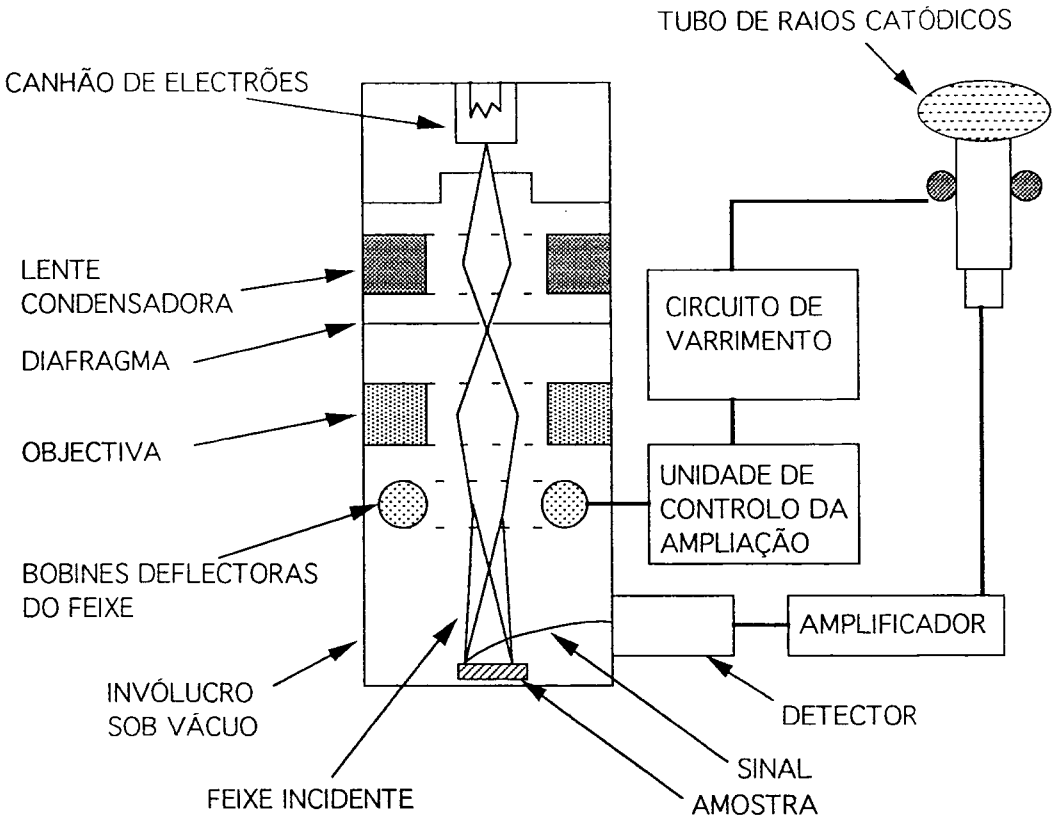
Existem outras deficiências capazes de alterar uma imagem ou introduzir artefactos, mas como não se observaram no conjunto de fotografias deste trabalho dispensam de um tratamento mais pormenorizado.

Referências:

"A Guide to Scanning Microscope Observation", Jeol Limited, 1414 Nakagami Akishima, Tóquio, Japão.

"Instructions for the JSM-T200 scanning microscope", Jeol Limited, 1414 Nakagami Akishima, Tóquio, Japão.

Briggs, A., Acoustic microscopy, Clarendon Press, Oxford, R. U. (1992).



Representação esquemática de um microscópio electrónico de varrimento, as unidades de focagem e controlo do feixe não estão representadas. Habitualmente existem dois TRCs um dos quais só para fotografia.

Especificações do aparelho Jeol JSM T-200

Resolução máxima:--7 nm a 25 kV e 8 mm de distância de trabalho (DT).
Ampliação:---------15X (só a 48 mm DT) a 170.000X (só a 8 mm DT)
a 20 mm DT - 35X a 100.000X
Barra de escala pré-calibrada automática.
Voltagem de aceleração:---- 2, 5, 10, 15, 25 kV.
Sistema electroóptico:-De 3 etapas, 2 lentes condensadoras + objectiva.
Estigmador:----------8 polos, electromagnético.
Porta-objectos:-----10mm Ø x 10mm, rotação 360°, inclinação -40° a +90°, eixo X 10mm, eixo Y 20mm.
Vel. varrimento:-----0,2; 0,33; ou 10 seg./imagem para visualização, 90 seg./imagem para fotografia.
Sistema de vácuo:----Automático, Pmin. = 0,7 mPa, vacuómetro Pirani.

Apêndice 5 -

Determinação de tamanho médio de poro por Ressonância Magnética Nuclear

Os fundamentos da Ressonância Magnética Nuclear (RMN) são bem conhecidos e dispensam uma abordagem pormenorizada. No entanto a variante aplicada neste trabalho é menos comum e como tal merece uma breve descrição. Em inglês intitula-se "Pulsed field gradient spin echo NMR", e consiste em aplicar uma sequência de estímulos electromagnéticos, cuidadosamente temporizados, e detectar e processar os sinais fugazes que a matéria emite quando estes estímulos são interrompidos. Existem outros métodos para avaliar a porosidade de sistemas heterogéneos por ressonância magnética nuclear, nomeadamente o aproveitamento do facto que moléculas próximas das paredes do poro exibem relaxação spin-rede muito mais rápido do que aquelas no seio do líquido. Na aplicação presente o objectivo é avaliar as características dos poros a partir de dados de difusão espontânea de líquidos.

A amostra consiste no material poroso embebido em água, ciclohexano ou outro líquido apropriado, mas sem qualquer líquido intersticial. Esta amostra é acondicionada num pequeno tubo selado de vidro e suspensa num campo magnético entre fontes emissoras de rádio-frequência.

Convenciona-se que o campo magnético será aplicado ao longo de um eixo *z*, o campo de rádiofrequência será aplicado de forma a que a sua componente magnética será alinhada segundo um eixo *x* e o sinal de ressonância magnética nuclear è detectado segundo o eixo *y*.
O ensaio começa com um pulso de rádio-frequência aplicado a 90° que orienta os núcleos no plano *x-y*, um gradiente de campo electromagnético orienta os núcleos de forma variável consoante a sua localização criando orientações helicoidais ao longo do eixo *z* . Após um intervalo de tempo (o tempo de difusão, t) um segundo pulso de rádio-frequência a 180° inverte os núcleos magnetizados e um segundo gradiente magnético é aplicado. Ao fim de um segundo periodo de tempo t detecta-se o eco, que é convertido por uma transformada de Fourier num sinal. Na ausência de difusão ou relaxamento magnético recupera-se a magnetização original, mas se as moléculas tiveram oportunidade de mudar de posição a magnitude do eco será inferior. Como tal, quanto maior for o tempo de difusão t menor será o sinal obtido. Para obter uma boa relação sinal-ruído a tempos de difusão $t \geq 0{,}03$ s aplicou-se nestes ensaios um programa de eco estimulado, dividindo-se os pulsos a 180° em dois a 90° conforme descrito por Tanner (1970). Os vários eventos aqui descritos são apresentados gráficamente no fim deste apêndice.

O coeficiente de difusão é obtido a partir de uma série de ensaios nos quais se fez variar ou a duração do gradiente magnético δ (s), ou a intensidade do gradiente g ($T.m^{-1}$), mantendo o outro parâmetro

constante. A partir das resultantes amplitudes de eco A(δ) podem calcular-se os coeficientes de difusão aparente D(t) aplicando a equação de Stejskal e Tanner (1965):

$$\frac{A(\delta)}{A(0)} = \exp\left\{-\frac{2t}{T_2} - (\gamma g \delta)^2 D(t)\left(t - \frac{\delta}{3}\right)\right\} \qquad (1)$$

A primeira expressão, $\exp(-\frac{2t}{T_2})$ exprime a atenuação do eco por relaxamento magnético e a segunda parte, $\exp(\gamma g \delta)^2 D(t) - \left(t - \frac{\delta}{3}\right)$ exprime a atenuação do eco devido à difusão. A constante γ é a relação magnetogírica para o protão (2,68 x 10^8 rad.s^{-1}.T^{-1}), e T_2 é o tempo de relaxação magnético transversal (s). O coefficiente de difusão livre D(0) corresponde à difusão num sistema no qual as moléculas não se encontram sob qualquer restrição. A aproximação prática desta situação é um tubo de amostra cheio do líquido que se irá utilizar posteriormente nas amostras mas sem amostra. No caso de água destilada é conveniente adicionar sulfato de cobre numa concentração final de 2 mM de forma a aumentar a velocidade de relaxamento magnético reduzindo o intervalo entre ensaios. Típicamente são necessários 10 segundos para cada leitura com água pura e 2 segundos para 2 mM $CuSO_4$. No caso do líquido que embebe as amostras, utilizou-se 2 mM $CuSO_4$ para os tempos de difusão curtos e água destilada para os tempos de difusão maiores. Os limites práticos para os tempos de difusão são de alguns milisegundos a vários segundos, correspondendo a distâncias de difusão possíveis da ordem de 1 a 100 μm. O coeficiente de difusão eficaz D(∞) corresponde à situação na qual todas as moléculas acabam por encontrar uma obstrução à sua movimentação livre. Para efeitos de calibração dos gradientes de campo considerou-se que o coeficiente de difusão livre da água e de 2 mM $CuSO_4$ é de 2,3 x 10^{-9} m^2s^{-1} (Callaghan *et al.*, 1983), e para ciclohexano 1,5 x 10^{-9} m^2s^{-1} (Mills, 1965) ambos a 25°C, a temperatura controlada do ensaio. No caso específico dos ensaios aqui apresentados fez-se variar a duração do gradiente mas não a sua intensidade.

A equação (1) pode também ser escrita da seguinte forma:

$$\ln A(\delta) = -(\gamma g \delta)^2 \left(t - \frac{\delta}{3}\right) D_{(t)} \qquad (2)$$

Se traçarmos um gráfico de lnA(δ) contra δ^2 obteremos uma recta a partir da parte inicial das amplitudes de eco, a inclinação desta recta é:

$$\frac{dx}{dy} = (\gamma g)^2 t D_{(t)} \qquad (3)$$

É a partir dessa recta que se calcula o coeficiente de difusão aparente D(t), teóricamente toda a linha deveria ser uma recta mas a prática existem desvios da linearidade para sistemas heterogéneos na parte do traçado que corresponde a valores maiores de duração do gradiente. Realizaram-se os ensaios em duplicado para cada tempo de difusão, aplicando intensidades de gradiente magnético diferentes para cada série. Traçou-se a recta correspondente de lnA(δ) contra δ^2 para cada série e,

calcularam-se os valores de D(t) a partir dos valores de A(δ) que correspondem à relação linear. A concordância dos valores obtidos em ambas as séries (desvio padrão relativo dos valores de D(t) inferior a 5 %) serve de confirmação da linearidade da recta e, da precisão do valor de D(t). As incertezas inevitáveis destes ensaios originam na relação sinal-ruído, que por sua vez depende da quantidade de líquido nas matrizes, do tempo de difusão, e intensidade e duração do gradiente, mas para que as relações sejam válidas o coeficiente de difusão aparente D(t) deve ser independente da intensidade do gradiente. Note-se que cada valor de D(t) corresponde a várias determinações de A(δ), a diferentes durações de gradiente magnético (δ), a duas intensidades de gradiente magnético (g), mas com o mesmo valor de tempo de difusão (t).

A partir dos diferentes valores de coefficiente de difusão para diferentes valores de tempo de difusão é possível calcularem-se as distâncias médias de difusão das moléculas durante os vários valores de tempo de difusão (Atkins, 1994):

$$x_{RMS} = \sqrt{2D_{(t)}t} \qquad (4)$$

Se traçarmos os coeficientes relativos de difusão aparente, D(t)/D(0), contra os valores de distância média de difusão, xrms, obteremos da parte inclinada da curva as dimensões dos espaços de difusão, e a partir da ponto de nivelamento pode calcular-se um factor de tortuosidade (Ek *et al.*, 1995). Este ponto de nivelamento corresponde à situação na qual quase todas as moléculas do líquido tiveram oportunidade de contactar com uma barreira, portanto aumentando t não vai trazer uma atenuação maior do sinal. Pode também ser considerado, essencialmente, como o ponto que corresponde à porosidade de dimensões máximas.

A estes tempos de difusão relativamente longos o coeficiente de difusão aparente D(t) aproxima-se do coeficiente de difusão eficaz, D(∞), e é uma função da porosidade do sistema e da tortuosidade, permitindo obter uma estimativa da tortuosidade de um leito poroso, que geralmente é considerada um parâmetro difícil de determinar (Ek *et al.*, 1995b).

A tempos de difusão mais curtos do que aqueles que foi possível obter nestes ensaios é provável que se pudesse detectar uma segunda inflexão na curva correspondente aos poros nas fibras de celulose propriamente ditas (≈ 10 nm).

Em ensaios utilizando um leito de esferas de vidro como amostra e efectuando séries de leituras com água ou etanol foi demonstrado que a relação entre D(t)/D(0) e xrms é independente do líquido intersticial, facto previsível dado que a especificidade da difusão do líquido é anulada pela relação D(t)/D(0), mas mesmo assim confirmada (Ek, 1995). Note-se que aqui considerou-se como porosidade o espaço interparticular.

Os valores citados na tabela 12 do texto em "caracterização do produto" representam os valores estimados de distância de difusão para D(t)/D(0) = 0,5; é uma tentativa de atribuir um valor numérico que possa ser comparado entre as diferentes situações, não se trata de uma determinação rigorosa. Os dados a partir dos quais se traçaram os gráficos na figura 25 e, o gráfico neste apêndice, foram extraídos do trabalho já publicado (Ek *et al.*, 1995a). Aqui os gráficos apresentam as escalas de distância de difusão lineares e não logarítmicas. O traçado das curvas foi realizado automaticamente, e as estimativas de distância média de difusão não coincidem em todos os casos com as estimativas citadas no dito trabalho. Como se trata de uma aproximação para fins comparativos, esta discrepância não é importante.

A parte experimental destas determinações foi efectuada pelo Engº Ragnar Ek no Departamento de Química Física do Real Instituto de Tecnologia, em Estocolmo, como parte de um projecto mais amplo. O equipamento utilizado incluiu um espectrofotómetro de ressonância magnética nuclear Bruker MSL, equipado um um electroíman supercondutor de 4,7 T operando a 200 MHz para ressonância protónica. A sonda Bruker estava equipada com um "insert" de rádio-frequência de 10 mm e a bobine de gradiente era alimentada por um amplificador estéreo modelo 2200, fabricado por NAD Electronics Inc., Boston, MA, E.U.A.

Referências:

Ek, R., *et al.*, Powder Technology, 81, 279-286 (1994a)

Ek, R., Tese de Doutoramento, Uppsala, Nº 126. (1995)

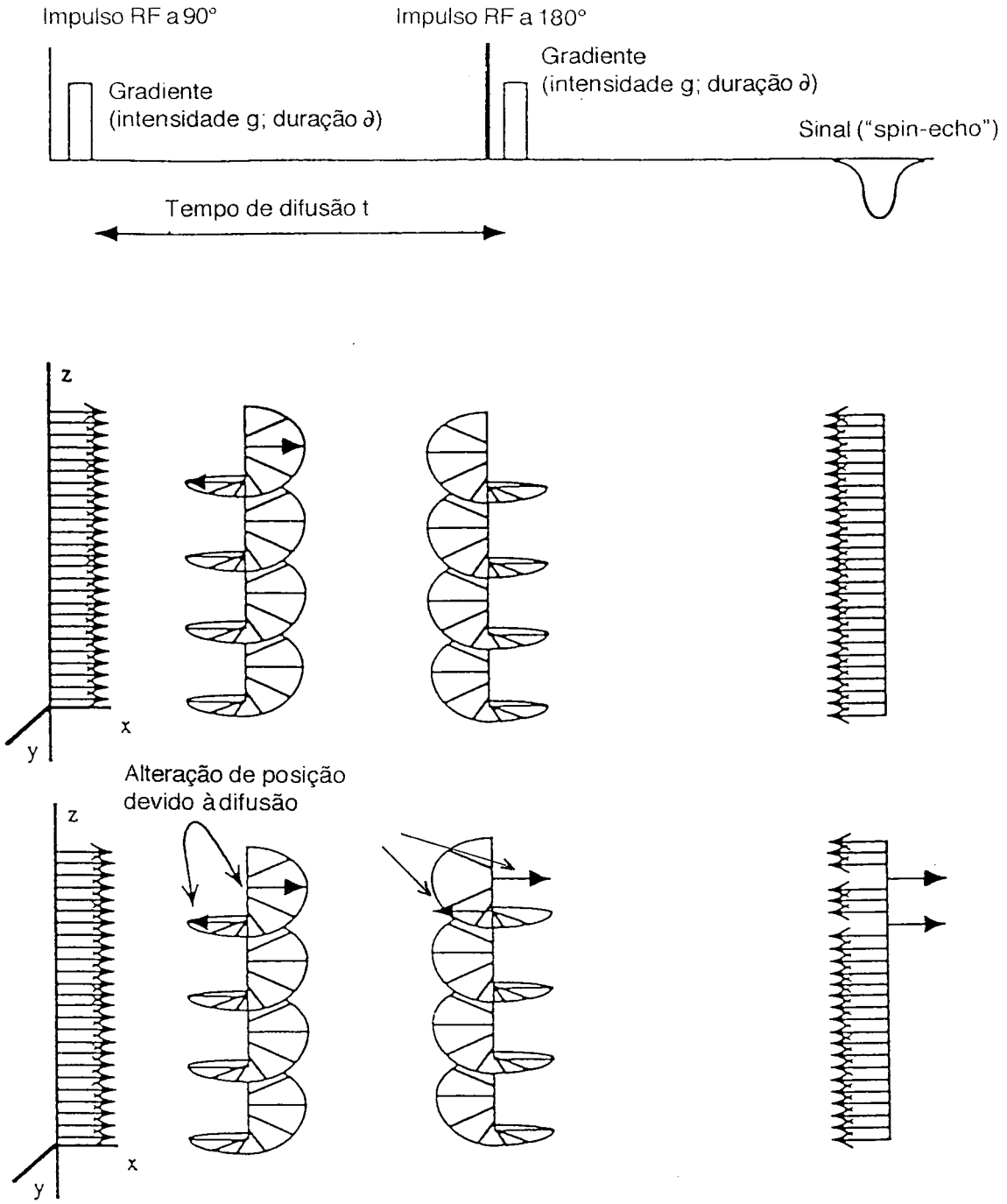
Ek, R., *et al.*, International Journal of Pharmaceutics,122, 49-56 (1995a)

Ek, R., *et al.*, International Journal of Pharmaceutics, 124, 9-18 (1995b)

Tanner, J. E., *et al.*, The Journal of Chemical Physics, 49 (4), 1768-1777 (1968)

Tanner, J. E., *et al.*, The Journal of Chemical Physics, 69 (4), 1748-1754 (1978)

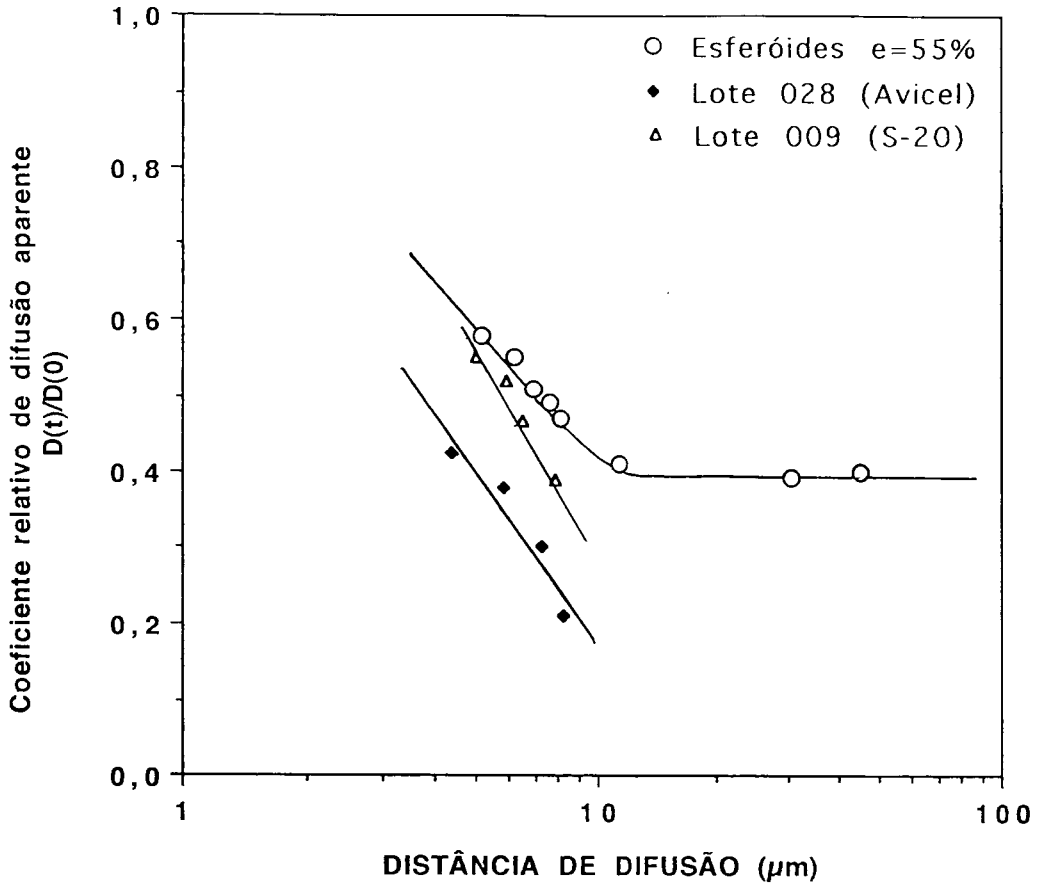
Peschier, L. J. C., *et al.*, Proceedings of the International Symposium on Controlled Release of Bioactive Materials, 18, 136-137 (1991)



Ensaios de SENMR, representações esquemáticas. (Segundo Ek, 1995.)

Esquema superior:- Desenvolvimento temporal de um ensaio de SENMR. Aplica-se um impulso de rádio-frequência (RF) a 90° que orienta o spin magnético dos núcleos ao longo do plano *x-y* . Um gradiente magnético (g,∂) diferencia estes núcleos, de acordo com a sua posição relativa, conferindo-lhes um movimento helicoidal ao longo do tubo da amostra (eixo *z*); este gradiente pode ser aplicado em diversas direcções. Os núcleos adquirem orientações diferentes no plano *x-y* ao longo do eixo *z* . Após o tempo t (tempo de difusão) um segundo impulso de RF a 180° inverte todos os momentos magnéticos, e um segundo gradiente magnético estabelece o movimento helicoidal mas em direcção oposta. O sinal, detectado após o tempo 2t, origina da diferença entre os dois estados.
Esquema central:- Na ausência de difusão ou relaxamento magnético, o segundo gradiente recupera a magnetização original e o sinal de "spin-echo" atinge o valor máximo. Isto só ocorre na ausência de deslocamentos de núcleos, assim todos os núcleos recebem o segundo impulso e gradiente em condições idênticas às dos primeiros estímulos.
Esquema inferior:- No caso de deslocamento de alguns núcleos entre o primeiro e o segundo impulso e gradiente, a magnetização não é recuperada por inteiro e o sinal de "spin-echo" sofre uma atenuação. A partir desta atenuação pode calcular-se o coefficiente de difusão aparente.

VARIAÇÃO DE D(t)/D(0) COM A DISTÂNCIA DE DIFUSÃO



Relação entre o coeficiente relativo de difusão aparente [D(t)/D(0)] e a distância de difusão para esferóides de celulose microcristalina preparados por "spray-drying" de uma suspensão a 8% de Avicel PH 101 em água. Cerca de 80% (por número) destas partículas apresentam diâmetros entre 10 e 30 μm. A porosidade do leito (ε) foi avaliada em 0,55. Os esferóides foram saturados em água durante 24 horas, o excesso sendo então removido por aspiração.

Estes resultados encontram-se em Ek *et al.*, 1995a e, embora não digam respeito directamente ao presente trabalho, são um exemplo útil da relação entre o coeficiente relativo de difusão aparente e a distância de difusão. Trata-se de um leito mais homogéneo do que um típico leito de PCMs, contribuindo para isso o pequeno diâmetro das partículas que limita o tamanho dos espaços livres.

Note-se que a relação se reduz a duas rectas, e que em cada segmento existe uma relação linear entre [D(t)/D(0)] e o logarítmo da distância de difusão. O ponto de quebra da linha representa, essencialmente, a dimensão máxima dos poros.
Os pontos e rectas relativos aos lotes 028 e 009 foram acrescentados pelo presente autor a título de comparação.

Apêndice 6 -

Microscopia acústica de varrimento

Como o título sugere, esta técnica é baseada em sinais acústicos detectados ao longo de linhas de varrimento sobre a amostra. Trata-se de uma aplicação relativamente nova, existindo a descrição de um aparelho deste tipo, de construção artesanal, datada de 1974 (Lemons *et al.*, 1974) para varrimento em transmissão, e na década de 80 havendo já no mercado aparelhos para varrimento com detecção dos sinais reflectidos (Elsam, Leica GmbH, Alemanha). É possível que se encontrem referências anteriores. Neste breve apontamento tentaremos abordar os princípios do método evitando uma abordagem demasiado científica. A física acústica e ondulatória a este nível não é um tema muito acessível, é um assunto que convém deixar aos peritos, particularmente quando se considera que instrumentos deste tipo são assaz raros, e que segundo informações recentes, não existe nenhum na península Ibérica.

O método tem duas particularidades interessantes. Em primeiro lugar o sinal é produzido pela interacção de ondas sonoras a frequências muito elevadas com a matéria da amostra, como tal a intensidade do sinal depende das propriedades mecânicas da matéria, da sua densidade, módulo de elasticidade, relação de Poisson, orientação e da forma como esta matéria se encontra inserida na matéria circundante.
A segunda propriedade interessante é a que permite obter um sinal oriundo de um plano inferior à superfície da amostra. Foi precisamente esta característica que nos levou a considerar a possibilidade de detectar a distribuição de um fármaco numa matriz celulósica, partindo do pressuposto que a matriz e o fármaco possuiriam características mecânicas suficientemente distintas.

Para que haja transmissão sonora tem que haver matéria, portanto para que se possa aplicar o sinal à amostra e detectar o sinal reflectido é necessário que haja um contacto que seja bom transmissor de energia acústica e que permita o movimento do detector sobre a amostra. O ar é um péssimo condutor de energia acústica, portanto empregam-se líquidos de acoplamento, sendo o mais comum a água destilada que possui um dos coefficientes de atenuação mais baixos. A 25° C é de 0,191 e a 60° C é de 0,086 dB $\mu m^{-1} GHz^{-2}$. Para efeitos de comparação o coeficiente de atenuação para o ar seco a 20° C é de $1,6 \times 10^{6}$.
O mercúrio também é um excelente líquido de acoplamento embora coloque problemas devido à sua toxicidade e elevada tensão superficial. O seu coeficiente de atenuação a 24° C é de 0,05 dB μm^{-1} GHz^{-2}. O hélio líquido a 0,1° K tem um coeficiente de atenuação muito baixo a 1 GHz, 4×10^{-5} dB μm^{-1} GHz^{-2}, embora se possam imaginar os inconvenientes de ter que trabalhar a esta temperatura. Outros bons candidatos para fluidos de acoplamento incluem vários gases liquefeitos, o argon a pressões elevadas a 20° C, o gálio a 30° C, o peróxido de hidrogénio, o disulfureto de carbono, a acetona, e os

álcoois metílico e etílico. Os demais líquidos orgânicos não possuem características aceitáveis para esta aplicação.

Para além da atenuação há o coeficiente de resolução, que para água a 60° C e peróxido de hidrogénio a 25° C é de 0,566 $\mu m\, dB^{1/2}\, ns^{-1/2}$, de entre os líquidos de aplicação menos complexa só o mercúrio e o disulfureto de carbono exibem valores mais favoráveis. Quanto mais pequeno o coeficiente de resolução mais elevada é a frequência utilizável levando a uma resolução melhor.

Estamos portanto face a uma situação na qual o fluido ideal, a água, quase certamente irá interferir destrutivamente com a nossa forma farmacêutica. Num sistema relativamente simples do ponto de vista farmacêutico como é uma PCM carregada com paracetamol, é possível substituir a água com uma solução saturada de paracetamol, aceitando-se como inevitável alguma perturbação da eficiência de transmissão.

A construção da sonda em sí é interessante, assemelha-se a uma vulgar objectiva de microscópio, mas o seu interior é composto por um cristal único de safira, lapidado de forma a apresentar numa ponta uma cavidade hemisférica perfeita com um raio pequeno e dependente da frequência de aplicação, que será fixa para cada objectiva, típicamente 40 μm para 2 GHz. Existem no entanto algumas objectivas especiais para bandas estreitas de frequência. O eixo geométrico da peça é exactamente paralelo ao eixo *c* cristalográfico do cristal de safira. Na sua outra extremidade tem uma face perfeitamente plana e perpendicular ao eixo onde se encontra uma camada de óxido de zinco, de crescimento epitaxial, entre dois eléctrodos de ouro. Este conjunto é o transdutor que transformará os impulsos eléctricos em movimento, as ondas acústicas, que serão transmitidas ao longo do cristal de safira de forma plana e focadas pela cavidade hemisférica. Estas ondas transmitidas de forma convergente pelo fluido de acoplamento irão incidir sobre a amostra.

O reflexo, ou eco, destes impulsos constitui o sinal e percorre um caminho oposto, gerando no transdutor um sinal eléctrico que será processado convenientemente. A grande diferença de índice de refracção acústica que se encontra quando uma onda passa de um meio sólido para um meio líquido permite obter uma focagem precisa e isenta de aberrações graves mesmo com uma abertura numérica elevada. A situação paralela em óptica é limitada pelos índices de refracção relativamente baixos o que impõe aberturas numéricas inferiores, e exige uma construção complexa para compensar as aberrações. Técnicamente é quase impossível fazer uma boa objectiva acústica que "veja" mais do que um ponto na amostra de cada vez, mas é relativamente simples fazer uma objectiva com excelentes propriedades focais no eixo desse ponto. Os métodos electrónicos de controlo e processamento de dados que nas ultimas décadas se tornaram comuns, permitem superar estas dificuldades técnicas.

Neste caso, uma unidade sofisticada de comando electrónico permite reconstruir, com grande precisão e num reduzido espaço de tempo, uma imagem composta de milhares de leituras pontuais. A aplicação destas tecnologias tornou possível a microscopia acústica de varrimento tal como é conhecida hoje.

A resolução de um microscópio deste tipo é assunto para encher volumes, visto que depende de um elevado número de factores, nomeadamente a abertura numérica da lente, a frequência de aplicação, o fluido de acoplamento, a natureza da amostra (incluindo a sua preparação), e as outras interferências que irão aparecer. Por exemplo a frequência de aplicação é limitada pelo ruído electrónico, pelas interferências e perdas que acabam por reduzir um sinal a níveis demasiado baixos para ser útil. Pode afirmar-se que resoluções da ordem de décimas de μm são possíveis a 2 GHz em condições propícias, (máximo 0,04 μm a 2 GHz, Leica Elsam).

O acabamento superficial da amostra é crítico, tem que ser o mais plano possível, portanto cuidadosamente polido sem, no entanto, introduzir polimento diferencial devido às diferentes durezas de materiais presentes na superfície da amostra. Assim se poderá reduzir as perdas por dispersão na superfície a níveis aceitáveis. Evidentemente que se o caso em questão pretende estudar a natureza da superfície da amostra, esta não pode ser polida e os resultados necessitarão de uma interpretação diferente.
É possível excitar ondas de superfície, as chamadas ondas de Raleigh, por desfocagem selectiva. Estas são características para cada material. A propagação destas ondas permite obter informações sobre a constituição do material, e temos portanto uma aplicação quantitativa à qual se chama microanálise de elasticidade.

Para as amostras observadas neste trabalho foi necessário prepararem-se secções em resina epoxídica, pois a curvatura da PCM intacta associada à densidade da celulose foram suficientes para causar graves problemas de dispersão de sinal, só se podiam obter leituras da periferia da PCM intacta. Algumas destas secções foram a também utilizadas para microscopia óptica.

A figura 28j exibe a presença de uma pequena bolha de ar a alguma profundidade, visível como um ponto com uma série de anéis concêntricos. A presença deste defeito torna infrutífera qualquer tentativa de leitura a maior profundidade. A diferença de índice de refracção acústica entre um sólido e um gás faz de qualquer bolha um reflector quase perfeito, e o sinal resultante e franjas de interferência anulam qualquer outro sinal.
A título de curiosidade mencionamos que o mesmo efeito é responsável pela geração de ecos intensos pelas vesículas nadatórias dos peixes, para grande benefício dos pescadores que empregam sondas ecóicas para detectar cardumes. Resta saber se os peixes cartilaginosos, que não possuem vesículas nadatórias, geram algum eco detectável ou se exigem uma abordagem mais desportiva.

O acentuado astigmatismo presente nas figuras 28g e 28i é um artefacto, provávelmente devido à ligeira curvatura da superfície cortada, e é menos evidente nas outras duas figuras que foram feitas a

ampliações maiores. Esta curvatura é o produto do movimento oscilatório do braço do micrótomo durante o corte.

Como já foi discutido na apresentação das figuras, houve perda do paracetamol periférico por dissolução no 2-metiloxirano quando da preparação das amostras, mesmo assim pode-se distinguir uma zona de sinal menos intenso na parte central dos PCMs que deverá corresponder à parte onde se encontra paracetamol à superfície do corte. A heterogeniedade do material (resina époxi, celulose, e paracetamol em distribuição desordenada) tornou impossível uma leitura em maior profundidade, pelo menos no estado de desenvolvimento desta aplicação da técnica. Os comentários sobre a interpretação dos resultados encontram-se junto com a apresentação das fotografias.

Quando o substrato é relativamente uniforme, como por exemplo um metal, ou a cápsula cerâmica de um componente electrónico, é possível colocar o plano de foco da lente abaixo da superfície e "ver" o que se passa dentro do material. A distância focal é fixa pela geometria da lente, mas devido aos diferentes índices de refracção acústica dos materiais, a distância real pode variar. Esta propriedade é muito usada pela indústria de componentes electrónicos, que é uma das grandes utilizadoras da técnica, e permite observar o interior de um componente protótipo ou de um que tenha falhado, sem o destruír. Típicamente procuram-se microfendas, alterações na "dopagem" de camadas, metalização, eficiência das ligações Al-Si, e inúmeras situações semelhantes.

No campo da física de materiais, podem-se observar alterações estruturais que de outra forma não seriam visíveis, tais como alterações de arranjo cristalino, fracturas de fadiga incipientes, inclusões em polímeros, arranjos de fibras em materiais compósitos, falhas internas por encolhimento, etc.

A técnica encontrou aplicação em medicina e biologia, permitindo diferenciar estados de arranjo molecular que de outra forma seriam indetectáveis, devido às diferenças subtis de transmissão acústica, por exemplo a determinação da idade de eritrócitos pela sua elasticidade. Uma grande vantagem é a possibilidade de efectuar medidas em celulas vivas, particularmente em monocamadas de cultura. A teoria de formação de imagem para tecidos biológicas é relativamente simples, pois uma combinação de um módulo de corte muito baixo, com uma intensa atenuação viscosa de corte, leva a que para efeitos práticos só as ondas propagadas longitudinalmente sejam responsáveis pela formação da imagem. O mesmo não ocorre com os materiais mais rígidos o que torna a interpretação da imagem bastante mais complexa.

Os sinais podem ser processados electrónicamente por sistmas sofisticados de forma a produzir imagens coloridas onde cada cor corresponde a uma diferente intensidade de eco, permitindo salientar uma banda estreita de cinzentos que correspondem a determinado tipo ou estado do material (desde que se selecione a gama de intensidades por uma calibração adequada). Também se

podem subrepor imagens obtidas a diferentes profundidades, codificando-as com cores diferentes, permitindo assim conseguir uma espécie de mapa tridimensional da amostra. Este tipo de apresentação é particularmente útil na observação de circuitos integrados que sendo fabricados por deposições de camadas, possuem uma estrutura interna estratificada.

O aparelho usado pela Ericsson AB é um Olympus UH3, com uma gama de frequências de 30 MHz a 1 GHz. A platina é controlada electrónicamente e capaz de executar movimentos (x-y) em intervalos de 1 μm. Em altura (z) a platina desloca-se em intervalos de 0,01 μm. O processamento electrónico da imagem permite várias sobreposições e codificações de cor.

Referências:

Briggs, A., Acoustic microscopy, Clarendon Press, Oxford, R. U. (1992).
Leitz acoustic microscopy, Elsam applications brochure. Leica edition 923080, Leica Mikroskopie und Systeme GmbH, Wetzlar, Alemanha, (1991).

Apêndice 7 -

Revestimento de partículas em leito fluido

O revestimento de partículas em leito fluido consiste em aplicar uma dispersão de um material adequado uniformemente sobre a superfície das partículas.

Existem inúmeras referências sobre este assunto, e torna-se moroso estar a incluí-las a cada passo da discussão. Optamos, portanto, por reunir a maior parte no fim do apêndice, permanecendo no texto algumas que são particularmente pertinentes ao ponto em discussão.

Quando se propõe efectuar um revestimento por atomização, há um conjunto de fenómenos a considerar, uns relacionados com a aplicação do material de revestimento, e outros com o movimento das partículas a serem revestidas.

Os fluidos de revestimento

Os revestimentos são efectuados a partir de soluções ou dispersões de polímeros, com os necessários adjuvantes, num veículo apropriado. Podem também ser efectuados a partir de misturas de material polimérico atomizado no estado líquido por fusão. Este método não foi considerado nesta fase do desenvolvimento farmacêutico das PCMs e como tal não será abordado em pormenor. O desenvolvimento seguinte refere-se únicamente à aplicação de revestimentos sob a forma de uma solução ou de uma dispersão.

As soluções tradicionais involviam o uso de solventes tóxicos, inflamáveis ou agressivos para o ambiente, típicamente misturas de diclorometano ou cloreto de etileno e isopropanol. Estas misturas caíram em desuso e foram substituídas por misturas de água, etanol e acetona. A inflamabilidade continua presente mas os solventes são menos agressivos ao ambiente e práticamente não-tóxicos. Uma formulação moderna típica foi apresentada na parte principal do texto.

As dispersões de polímeros podem ser dos seguintes tipos, diferenciados pelo método de preparação:

1) - Látexes verdadeiros, preparados por polimerização de uma emulsão, com partículas menores que 1μm. Exemplos deste tipo são o Eudragit® L30D (copolímero de acrilato de etilo e ácido metacrílico) e o Eudragit® NE30D (copolímero de acrilato de etilo e metacrilato de metilo).

2) - Pseudo-látexes preparados por processos de emulsificação tais como emulsão e evaporação de solventes, por exemplo Aquacoat® (etilcelulose), o Surelease® (etilcelulose) preparado por inversão de fases, e o Eudragit® RS e RL30D (copolímeros de acrilato de etilo, metacrilato de metilo e cloreto de trimetilamónio etilmetacrilato) preparados por troca de solventes. Os tamanhos de gotícula nestes casos são inferiores a 1 μm.

3) - Suspensões, ou seja dispersões de polímeros micronizados, por exemplo Aqoat® (succinato de hidroxipropilmetilceluloseacetato, partículas de 3 μm), Coateric® (poliacetoftalato de vinilo) e EC N-10F (etilcelulose, partículas de 2,6 μm).

Os polímeros à base derivados de celulose não podem ser sintetizados de forma a produzir látexes e como tal são apresentados únicamente como pseudo-látexes ou suspensões.
Alguns pseudo-látexes podem ser preparados extemporaneamente, como os Eudragit® RS e RL30D por emulsificação em água quente, ou o Aquateric® que é fornecido como um pó (seco por atomização-evaporação). A vantagem reside na redução de custos de transporte, e eventualmente custos suportados pelo utente.
O Surelease® é fornecido como uma dispersão com um teor de 25% de sólidos, pronta a aplicar ou podendo ser diluída com água, o que é muito mais conveniente particularmente para uma série de pequenos ensaios.

Em termos de aplicação prática não há grandes diferenças entre estes tipos, desde que se estabeleçam as condições necessárias para a formação da película. A escolha depende fundamentalmente da natureza do produto a revestir, do equipamento disponível e da experiência do pessoal envolvido.

A atomização

A solução é reduzida a gotículas cujo diâmetro (e como tal a relação superfície/volume) permita que ao colidirem com o "alvo" retenham suficiente plasticidade para depositarem sobre o mesmo de forma a que cada gotícula dê origem a um disco de material de revestimento. Este depósito discóide deverá por sua vez permanecer plástico o tempo necessário para fundir com os discóides vizinhos e sucessivos de forma a, eventualmente, formar-se uma película contínua. Este espaço de tempo durante o qual a gotícula depositada permanece plástica deve ser o mais breve possível desde que esteja assegurada a continuidade da película.
Se o material atinge o alvo com plasticidade insuficiente então uma parte não ficará retida na superfície do alvo e o restante fica retido mas não espalha. O resultado é um revestimento arenoso, com inúmeras descontinuidades e ineficaz como membrana controladora da difusão. É possível, no

entanto, haver formação de película a seco, o que acontece a temperaturas relativamente elevadas e com risco de agregações.
Caso o material seja projectado num estado excessivamente plástico então haverá fortes probabilidades de agregação das partículas com a formação de pontes de material de revestimento. Este efeito será mais provável com partículas mais pequenas (Jones, 1994). As inevitáveis colisões entre partículas dar-se-iam durante a fase plástica e mesmo que não chegue a haver agregação haverá danos na película.

A velocidade média das gotículas na zona de impacto deverá ser suficientemente elevada para assegurar que se dará de facto uma colisão com um alvo. Caso contrário as gotículas seriam arrastadas pela corrente de ar para o escape.

O estado de plasticidade no qual as gotículas se encontram no momento de impacto e a velocidade de colisão dependem de:

1)- A composição da solução ou dispersão.
2)- Das características do sistema de atomização.
3)- O tempo médio de vôo das gotículas.
4)- A capacidade de secagem do meio por onde passam as gotículas.

1)- Sob a composição consideremos só o teor de sólidos e a volatilidade do solvente. Quanto maior forem ambos estes parametros menor será a plasticidade das gotículas no momento de impacto, todos os outros parâmetros permanecendo constantes, e vice-versa.
A viscosidade do fluido irá interferir com o sistema de atomização. Um teor elevado de sólidos pode ser desejável mas pode não permitir uma nebulização perfeita. As dispersões são menos viscosas do que as soluções para o mesmo teor de sólidos.

2)- As características do sistema de atomização, ou sejam o calibre e tipo das cabeças de atomização, a pressão do ar de atomização, o débito do fluido de revestimento, tipo de atomização (superior, inferior ou tangencial) vão condicionar a velocidade ou o tamanho das gotículas. Este por sua vez vai condicionar a relação superfície/volume das mesmas. Igualmente a velocidade de impacto será influenciada pelo diâmetro das partículas, e, assim, um aerossol demasiado fino perde rápidamente a sua velocidade.
Um factor importante é a homogeneidade do aerossol produzido. É por esta razão que geralmente não se empregam os atomizadores que não necessitam de ar de atomização (do tipo dos atomizadores usados em aerossóis para uso doméstico), referidos por vezes como atomizadores hidráulicos (Jones, 1994).

3)- O tempo médio de vôo será influenciado pelo que foi discutido acima e também pela geometria do aparelho de revestimento, isto é a distância média entre a cabeça do atomizador e a zona de impacto. Quanto maior for o tempo de vôo menor será a plasticidade das gotículas no momento de impacto, por evaporação dos solventes, e menor será a velocidade de impacto, por resistência viscosa do ar e efeito contra-corrente (caso seja aplicável).

4)- A capacidade de secagem do ar é um parâmetro que é relativamente fácil de alterar substancialmente, e como tal é um parâmetro importante do ponto de vista de controlo de processo. Resume-se a dois aspectos, o débito de ar e a sua temperatura.

Fazendo referência à fórmula apresentada acima para a solução de revestimento, podemos calcular, de uma forma aproximada a quantidade de energia necessária para evaporar os solventes e efectuar a respectiva comparação com a emulsão Surelease®. Os valores são apresentados na tabela 15.

Tabela A7a- Dados sobre a energia total de secagem para uma solução de revestimento. C.E. = Calor Específico, C.L.E. = Calor Latente de Evaporação. Energia total representa a soma da energia necessária para elevar a massa de solvente de 25°C a 70° (57° p/ acetona = p° ebulição) e a energia necessária para o evaporar.

	C.L.E.	C.E.	Massa	Energia total
Solvente	($kJ.kg^{-1}$)	($kJ.kg^{-1}.°K^{-1}$)	(kg)	(kJ)
Etanol	850	2,50	0,53	510,13
Acetona	520	2,21	0,49	289,45
Àgua	2260	4,19	0,28	685,6

A energia total necessária para depositar 44 g de sólidos será 1485,2 kJ.
No caso da dispersão, temos uma massa de água de 132 g para os mesmos 44 g de sólidos, portanto teríamos de dispender 323,2 kJ, ou 22 % do valor anterior.

O cálculo acima inclui algumas aproximações simplistas, e parte do pressuposto que todos os solventes evaporam, enquanto que na realidade o material a revestir quase sempre retém uma pequena porção de solventes que só serão evaporados posteriormente.
Em termos absolutos é um tanto difícil estar a calcular a energia necessária visto que existem inúmeras perdas e a própria transferência de calor do ar para o material é deficiente, com tendência a piorar com o aumento de débito.

A conclusão a que se pode chegar de imediato é que será necessário empregar maior débito de ar, ar mais quente e prolongar o revestimento mais tempo no caso da solução polimérica do que no caso da dispersão.

Reunindo os diferentes parâmetros, temos que considerar que a atomização é variável dentro de uma gama relativamente estreita, de forma a garantir uma dispersão perfeita do material. Podemos é jogar com as condições de secagem para acelerar ou retardar a secagem do aerossol, embora para cada revestimento exista uma temperatura mínima de formação de película, e uma temperatura máxima a partir da qual começam a surgir defeitos no revestimento.
Em certos casos podemos também alterar a posição da cabeça do atomizador em relação ao leito de material a revestir, posição esta que depende do fluxo e temperatura do ar de secagem.

A atomização de dispersões obedece aos mesmos princípios que a atomização de soluções. As diferenças residem no mecanismo de formação de película que será discutido adiante. Como a formação de película está relacionada com as dimensões e natureza das gotículas de polímero contidas na gotícula maior de aerossole a evaporação do veículo deixa de ser tão crítica. No entanto é importante que não haja uma secagem excessiva, isto é que não se inicie o processo de polimerização antes do contacto com o "pellet" a revestir.

Uma recomendação importante relaciona-se com o ar ambiente que é bombeado e aquecido antes de ser introduzido no recipiente de revestimento. A capacidade de secagem do ar tem que ser reprodutível, e como tal é conveniente que seja condicionado antes de ser aquecido. A temperatura e humidade relativa do ar varia consideràvelmente ao longo do tempo e de um lugar para outro, como tal a capacidade de secagem do ar será comprometida em maior ou menor grau, mesmo depois do aquecimento.
No caso do aparelho "Nica" o condicionamento era feito para todo o ambiente da sala onde se encontrava montado, e as variações eram mínimizadas. O escape era conduzido directamente para um sistema de exaustão impedindo que viesse a alterar as condições na sala. No caso do "Kugelcoater" utilizado para os ensaios definitivos o ar era alimentado a partir de um equipamento de condicionamento do ar no piso inferior. O inconveniente desta instalação é que se torna impossível deslocar o equipamento.

Mecanismos de formação de película

No caso de películas formadas a partir de soluções de polímero pode considerar-se que a película é formada pouco depois do impacto das gotículas com a superfície do esferóide a revestir, como exposto acima.

Para películas formadas a partir de dispersões a situação é mais complexa. Temos um sistema composto por três fases distintas, a fase gasosa do ambiente onde se processa o revestimento, o veículo líquido da dispersão, e as partículas sólidas ou semi-sólidas de polímero. Com a evaporação do veículo ficam só as fases gasosa e sólida.

Os vários mecanismos possíveis foram já assunto para numerosos estudos, e podem resumir-se em três mecanismos cuja relevância depende da presença de veículo na camada depositada (Fukumori, 1994).

1) - A teoria de coalescência a húmido parte do pressuposto que ainda existe uma quantidade apreciável de veículo na camada depositada. Existe uma diferença de pressão entre o interior das gotículas de polímero e o seio do veículo (P'), que depende do raio das gotículas (r) e da tensão interfacial (∂), cujo valor é dado pela equação de Laplace:

$$P' = 2\partial / r$$

Com valores de r muito pequenos a diferença de pressão atinge valores consideráveis, para uma tensão interfacial de 0,01 Nm^{-1} e partículas de 100 nm a diferença de pressão é de $2 \times 10^5 Nm^{-2}$.
No caso de duas gotículas em contacto, a diferença de pressão vai induzir um gradiente de pressão (π) que tende a transportar polímero do interior das gotículas para a zona de contacto, assim promovendo a fusão das gotículas. Este gradiente de pressão é dado por:

$$\pi = \partial (1 / r_1 - 1 / r_2 + 1 / r)$$

Onde r_1 é o raio de curvatura do ponto de contacto e r_2 é o raio do círculo de contacto entre as duas gotículas. No início da deformação no ponto de contacto r_1 é diminuto e r_2 muito menor que r o que leva a que o gradiente de pressão seja muito elevado.
À medida que o coalescimento progride os valores de r_1 e r_2 aumentam e a magnitude do gradiente de pressão diminui.
Se o polímero permanecer suficientemente plástico as duas gotículas deverão fundir formando uma esfera. Quando existem muitas gotículas em contacto à superfície de um corpo muito maior então a tendência será de formarem uma camada.

Este mecanismo de coalescência é responsável pela perda de estabilidade das dispersões enquanto no estado líquido, portanto, é necessário evitar o contacto entre as partículas de polímero, ou pela adição de surfactantes ou por outros meios. É por esta razão que as dispersões não devem ser submetidas a tensões de corte elevadas enquanto líquidas, e certos tipos de bombas não são as mais indicadas para a alimentação dos atomizadores com estes produtos.

2) - A teoria da pressão capilar baseia-se na condensação do material depositado à superfície de um esferóide. A remoção de uma parte do veículo transforma a camada depositada de um estado flúido para um estado semi-rígido composto por gotículas de polímero empacotadas ordenadamente, retendo algum veículo nos espaços interparticulares.
Quando a camada exterior de gotículas fica exposta ao ar, a tensão superficial ar/água gera uma pressão sobre uma camada de gotículas saturada com água tendendo a comprimi-la e assim diminuindo a pressão por aumentar o raio das gotículas. Este processo continua até só existir água nos pontos de contacto entre as gotículas. Nesta fase a pressão capilar actua sobre os pontos de contacto levando à fusão das gotículas.
É difícil quantificar o processo, mas a pressão capilar é maior quanto menor for o raio das gotículas, e eleva-se com o aumento de tensão superficial ar/água.

Os limites do mecanismo são impostos pela taxa de evaporação de água, e a tensão superficial e propriedades mecânicas do polímero. Se o revestimento é efectuado em condições de elevada humidade sobre um substrato de reduzida porosidade então há mais tempo disponível para a formação da película, embora aumente também a probabilidade de aglomerações. Caso a secagem seja demasiado rápida ou os "pellets" sejam demasiado absorventes então a formação de película será deficiente.

3) - O terceiro mecanismo proposto é a teoria de coalescência a seco, que entra em acção quando o veículo evaporou por completo.

Os eventos são essencialmente os já descritos para a coalescência a húmido, mas substituindo a tensão interfacial água/polímero pela tensão interfacial ar/polímero. Caso a fusão das gotículas ainda não se tenha dado por completo quando da evaporação completa do veículo, então este mecanismo completará a formação da película se o polímero permanecer suficientemente plástico.

A taxa de formação de película por este mecanismo não deve ser significativa durante o revestimento, senão torna-se inevitável que haja aglomeração de partículas. Em geral isto não acontece, e a coalescência a seco é mais importante como mecanismo de maturação e estabilização das películas. Esta maturação deve ser acelerada até ao seu termo, de forma a garantir as propriedades limitantes do revestimento, caso contrário o seu progresso lento durante o armazenamento da forma farmacêutica prejudicará a estabilidade do mesmo. Para evitar agregações durante a maturação é prática corrente polvilhar um anti-aderente sobre os "pellets" revestidos.
Alguns autores (Bianchini *et al.*, 1993) fazem referência à necessidade deste período de maturação para revestimentos à base de resinas acrílicas.

Outros, (Sheen *et al.*, 1992), aplicam só um passo de secagem, em corrente de ar quente, no próprio aparelho de revestimento. Estes revestimentos, a partir de Surelease® apresentam um grau de estabilidade adequado.
A necessidade de um coalescimento a quente separado depende do tipo de revestimento, e deve ser confirmado para cada caso. Desta forma pode evitar-se submeter os princípios activos a um aquecimento suplementar desnecessário.

Em termos gerais pode dizer-se que é mais fácil gerar uma película a partir de dispersões finas, daí que os látexes e pseudo-látexes são preferíveis às dispersões de pós micronizados.
As necessidades em termos de capacidade de evaporação são menores para as dispersões do que para as soluções, o que pode ser vantajoso. Em contrapartida as películas obtidas a partir de dispersões são menos estáveis do que as obtidas a partir de soluções. Colocando a questão de outra forma, as características das películas obtidas a partir de soluções estabilizam pouco tempo depois de efectuado o revestimento, ao contrário das películas obtidas a partir de dispersões.

Temperatura mínima de formação de película e influência de plastificantes

Para que possa haver uma formação de película os polímeros necessitam de ser plásticos nas condições em que se pretende formar aquela. Esta plasticidade é uma consequência de um aumento marcado na mobilidade das cadeias poliméricas e ocorre acima de uma determinada temperatura, a temperatura de amolecimento (T_a). Outro valor de temperatura relacionado com este efeito é a temperatura de transição vítrea do polímero (T_v), esta é determinada por calorimetria diferencial de varrimento, enquanto que a temperatura de amolecimento é determinada por métodos mecânicos como por exemplo um ensaio de penetração. Estas determinações são efectuadas sobre películas fundidas do polímero de forma a isolá-lo de influências do substrato e obter amostras com o tamanho necessário para os ensaios.
A temperatura do leito de partículas durante um revestimento deve ser alguns graus superior à T_v para que haja uma formação perfeita de película. Estas condições levam também à formação de agregados, especialmente se o tamanho das partículas a revestir é pequeno. Alguns dos estudos sobre este tema foram efectuados sobre leitos de partículas de elevada qualidade e relativamente grandes, da mesma ordem que as PCMs empregues no presente estudo. O revestimento de partículas menores que cerca de 250 μm torna-se difícil.
No caso de películas geradas a partir de dispersões aquosas a formação de película geralmente ocorre a temperaturas inferiores à T_a das películas fundidas, devido à acção da tensão interfacial que força as gotículas de polímero a deformarem-se e coalescerem, e devido à hidratação das mesmas que provoca uma diminuição da força de cedência do polímero. A hidratação assume uma importância maior no caso de polímeros derivados da celulose do que no caso de polímeros acrílicos, que são menos hidrófilos.

A temperatura mínima de formação de película (TMFP) pode ser determinada, a taxas reduzidas de evaporação de água, "fundindo" películas a partir de dispersões. A formação de uma película a partir de uma dispersão é um processo dinâmico, e dependente da taxa de evaporação de água, portanto na prática a temperatura do leito deve ser ajustada ao tamanho das partículas e às condições de revestimento. A temperatura ideal situar-se-á entre a TMFP e a T_a do revestimento.

A presença de plastificantes tende a diminuir os valores de T_a e T_v, de acordo com a quantidade e propriedades do plastificante. Este deverá ser compatível com o polímero de forma a promover a mobilidade e flexibilidade das cadeias poliméricas. A temperatura de dissolução do polímero no plastificante e o ponto de nebulização da solução são parâmetros importantes na avaliação de compatibilidade entre o polímero e o plastificante, sendo os valores mais baixos associados a uma melhor compatibilidade. O trietilcitrato empregue na fórmula de uma solução de revestimento apresentada no texto principal é um dos plastificantes mais compatíveis com a etilcelulose.
A adição de plastificantes requer uma certa circunspecção, para evitar que o material permaneça aderente durante o revestimento e mesmo depois de revestido.

O uso de aditivos para além de plastificantes pode ser necessário para melhorar a estabilidade das dispersões poliméricas, nestes casos utilizam-se por exemplo a sílica amorfa (Aerosil ou similares) que é um antiaderente, ou o Myvacet 9-40 (um monoglicerídeo acetilado) que é um anticoagulante. Outros antiaderentes que se podem utilizar em certos casos são o talco e o estearato de magnésio, que também funcionam como diluentes, aumentando a espessura da película.
Os aditivos inertes, como o dióxido de titânio (branco de rutilo) ou os pigmentos à base de óxido de ferro, também podem interferir com o mecanismo de formação da película.
Existem problemas de compatibilidade entre os aditivos e os componentes poliméricos, portanto o uso de um aditivo deve ser precedido de um estudo cuidadoso. Como no presente trabalho não foram utilizados quaisquer aditivos suplementares na dispersão de revestimento, não entraremos no assunto em mais pormenor. Fica em aberto a possibilidade de, por exemplo, superar-se o problema da porosidade superficial das PCMs, à custa de uma aplicação inicial de uma película rica em diluentes mas com uma capacidade limitante da difusão relativamente baixa.

Movimento do material a ser revestido

A questão seguinte prende-se com a agitação do material a revestir. Esta deverá ser suficiente para assegurar uma exposição correcta do material ao aerossole do fluido de revestimento como foi enunciado acima, mas ao mesmo tempo não deve produzir atrito em excesso.
As partículas a revestir devem ser expostas ao material de revestimento atomizado por um tempo aproximadamente igual para todas. Esta afirmação é aparentemente primária, mas a exposição heterogénea da carga é um defeito comum, particularmente em sistemas de tambor, e leva a variações

graves de comportamento da forma final. O movimento ideal da carga leva a que cada partícula receba um número grande de periodos de exposição curtos. A duração destes periodos não deverá ser tão grande que possa gerar deposições assimétricas, nem películas demasiado espessas por cada passagem, caso contrário haverá agregações. A situação oposta, de exposições demasiado fugazes levaria a depósitos ténues e incompletos que poderiam não coalescer eficazmente com o depósito seguinte.

A agitação do material num leito fluido depende da velocidade do ar que atravessa o leito, que por sua vez depende do débito. Este tem que ser ajustado de forma a satisfazer quer a agitação quer a capacidade de secagem necessária.
A temperatura tem limitações também, como é óbvio, e o que geralmente ocorre é que o débito que satisfaz a secagem provoca excesso de atrito nos esferóides.

Propriedades desejáveis do material a revestir

No caso de revestimentos de libertação controlada as propriedades dos materiais de partida são da maior importância. Um revestimento gastro-resistente tem só que se manter patente a um pH baixo, e tornar-se permeável a um pH neutro, mas um revestimento de libertação controlada tem que exibir uma permeabilidade conhecida e reprodutível. Portanto, as condições adequadas para a produção de um granulado gastro-resistente por revestimento não são necessáriamente adequadas para a produção de unidades múltiplas para libertação controlada de um fármaco.

Já foi abordada a questão da uniformidade de diâmetro. A necessidade de um maior ou menor grau de uniformidade depende do tipo de aparelhagem em uso.

O tamanho das partículas deverá ser escolhido em função da aplicação a que se destinam, tendo em conta que a superfície específica será determinada pelo diâmetro dos "pellets" e afectará a taxa de dissolução.
O tratamento mais pormenorizado da mecânica de dissolução será abordado na parte seguinte deste trabalho, portanto dispensamo-nos de entrar em mais pormenores aqui.
Em termos de revestimento, temos que considerar que a limitação da difusão é uma função da espessura da película, e como tal um material apresentado sob a forma de esferóides pequenos necessitará de uma maior quantidade de fluido de revestimento, que por sua vez requer um tempo de processamento maior. Por exemplo para se obter uma película da mesma espessura sobre "pellets" de 0,5 mm de diâmetro é necessário aplicar duas vezes a quantidade de sólidos de revestimento que para uma massa igual de "pellets" de 1,0 mm de diâmetro (Jones, 1994). Partindo do princípio que as condições de secagem são idênticas, o tempo de processamento terá que ser o dobro, portanto sujeitando o material a muito mais atrito.

Se o objectivo é obter a mesma taxa de dissolução, então será necessário aplicar cerca de quatro vezes mais fluido de revestimento quando se reduz o diâmetro dos "pellets" para metade (Ragnarsson *et al.*, 1988).

O grau de esfericidade das partículas deve ser o mais elevado possível dentro do que é razoável para os processos de formação em uso. Isto é, um pequeno desvio de esfericidade não será muito importante mas o aparecimento de rugosidades consideráveis numa partícula nominalmente esférica poderá ter consequências graves. Uma partícula irregular ou com uma forma alongada pode ser revestida, no entanto o revestimento será de espessura irregular e haverá uma maior tendência a que as partículas sofram agregação.

Os problemas relacionados com a friabilidade do produto já foram mencionados, e os "pellets" ideais devem ter uma superfície externa relativamente dura para que não haja cedências de fármaco que serão incluídas depois na película de revestimento. Uma simples perda de fármaco não é tão grave, traduz-se numa redução de teor que pode ser compensada, mas a inclusão de fármaco na película de revestimento vai alterar a libertação imediata, dado que a fração inclusa do fármaco não goza da mesma protecção que o restante, e a dissolução destes cristais vai produzir "buracos" na película de revestimento.
Um dos lotes revestidos na "Nica" incluiu PCMs carregadas com cianocobalamina e PCMs azuis carregadas com paracetamol. Encontraram-se cristais vermelhos nos revestimentos das PCMs azuis e nas PCMs de lastro, e partículas brancas nos revestimentos das PCMs com cianocobalamina. Não se encontraram partículas azuis nos revestimentos das PCMs com cianocobalamina ou nas PCMs de lastro que foram observadas. Destas observações pode concluir-se que enquanto que não há libertação de celulose das PCMs (ou se há esta não é fixa nos revestimentos) há libertação do fármaco em quantidades apreciáveis.

Um outro parâmetro do material a revestir que é da maior importância é a porosidade dos "pellets". No caso das PCMs este aspecto reveste-se de certa importância pois a porosidade é muito elevada. Nas PCMs carregadas com fármacos a porosidade superficial é muito menor, como se pode verificar nas fotografias apresentadas no capítulo anterior. No entanto, o material que ocupa essa porosidade (o fármaco) pode não ser muito solidário com o resto da PCM, e a porosidade poderá aumentar por perda de fármaco agravada pela incorporação deste na película.
A interação do fármaco com a película pode diminuir substancialmente a tensão interfacial que governa a pressão capilar, uma das forças responsáveis pela formação da película. Para que ocorra esta interferência basta que o fármaco seja solúvel em água e, que esteja presente na superfície dos "pellets" em quantidades apreciáveis. São precisamente essas as condições em que se efectuaram os revestimentos das PCMs, à excepção do lote D.

A porosidade excessiva, mesmo em escala diminuta, pode reduzir a capacidade de se formar uma película devido à absorpção de uma parte da água presente na película recem-depositada. Aumentos apreciáveis da TMFP quando o revestimento é aplicado em "pellets" mais porosos foram observados, atribuindo-se o efeito a uma redução do tempo disponível para a acção da pressão capilar (Fukumori, 1994). Nestas circunstâncias não só haverá deficiências na formação da película, como também um acumular de água dentro dos "pellets" que só lentamente será eliminado.

Os problemas com a porosidade excessiva prendem-se também com a quantidade de material de revestimento necessária para formar uma película homogénea. Esta quantidade pode ser muito maior do que a necessária para obter a libertação controlada do fármaco e, em qualquer caso a película será irregular. Uma forma de circundar o problema seria de aplicar uma película altamente permeável, em quantidade suficiente para obturar a porosidade excessiva, seguindo-se a aplicação da película limitante própriamente dita. Não é uma solução muito prática mas poderá ser a única. Este problema foi discutido no texto principal com referência ao lote D.

Características dos sistemas de revestimento em leito fluido

Em termos muito gerais podemos dividir os sistemas de revestimento em leito fluido em quatro tipos distintos, descritos em seguida.

1) - Atomização superior sobre leito com agitação irregular.

Este tipo de agitação é referida na literatura anglo-saxónica como "spouted bed" e corresponde ao quinto estado da agitação possível por insuflação de ar na parte inferior do leito, a que chamaremos "leito projectado". Descrevemos brevemente em seguida os cinco estados, em ordem crescente de débito pneumático.

O primeiro estado é o de fluidização incipiente, no qual o material começa a ser arrastado pela corrente de ar.

O segundo estado é o de fluidização particulada ou fluidização suave. O material está em franca suspensão mas não sofre agitação, isto é não há um quantitativo importante de trocas de posição das partículas. Ainda ocorrem numerosos contactos entre partículas, e a carga contém duas fases, as partículas e o ar intersticial.

O terceiro estado, de fluidização borbulhante, ou agregada, caracteriza-se pela presença adicional de espaços mais ou menos discretos contendo o ar em excesso, daí a expressão borbulhante.

O quarto estado, ("slugging" em inglês) corresponde à extensão das bolhas a toda a largura do recipiente, especialmente na sua parte superior. Destacam-se bolos efémeros de material fluidizado separados por bolhas de ar.

Finalmente no quinto estado o leito torna-se totalmente irregular com projecções de material a partir de uma zona central de menor densidade. As projecções são substanciais, atingindo cerca de metade da altura do leito fluidizado, e temos o leito projectado.

Note-se que numa coluna cilíndrica de um material transparente estes estados podem ser observados com certa nitidez, mas num recipiente cónico como é o caso da maior parte dos aparelhos de revestimento, podem co-existir vários estados. A razão é que a secção do recipiente aumenta na direcção do fluxo do ar e como tal a velocidade do ar é diferente a vários níveis embora o débito em cada plano seja semelhante.
Nos primeiros estados de fluidização os contactos entre partículas são demasiado frequentes e as trocas de posição demasiado infrequentes para se poder produzir um revestimento útil.
A partir da agitação burbulhante pode-se considerar que o revestimento é possível, dependendo da natureza do material a revestir. Para partículas pequenas ainda existe demasiado risco de aglomeração e geralmente só se inicia um revestimento na fase de leito projectado.

O movimento de material é idêntico nos aparelhos com atomização inferior desde que não tenham a coluna de Wurster. De facto, é geralmente possível efectuar ambos os tipos de revestimento no mesmo aparelho visto que a câmara e demais sistemas são idênticos, só a posição do atomizador é que é diferente. Como não existem diferenças suficientes entre estas duas situações não consideraremos a atomização inferior simples como uma situação distinta.

A atomização superior dá-se em contra-corrente, portanto as gotículas de fluido de revestimento sofrem uma deceleração muito maior do que no caso de atomização concorrente.
A previsão da distância de vôo torna-se difícil devido à agitação irregular do leito e pelo facto da atomização ser em contra-corrente. A altura da cabeça de atomização na coluna reveste-se da maior importância pelas razões expostas anteriormente. Este método não é recomendado para aplicar revestimetos a partir de solventes orgânicos, particularmente devido à imprevisibilidade da distância de vôo, mas é o método de escolha para aplicar revestimentos por fusão e atomização.
No caso referido na parte principal do trabalho, a cabeça de atomização estava fora do leito e distante deste cerca de 15 cm, embora por vezes se coloquem as cabeças de atomização dentro do leito fluidizado quando as cargas são maiores. Nestes casos as gotículas de revestimento acompanham a coluna de material fluidizado até à câmara de expansão.

A mistura aleatória é altamente eficiente, a capacidade de secagem é elevada, e a velocidade de recirculação das partículas também é elevada. O resultado são revestimentos de boa qualidade, embora o sistema seja um tanto violento demais para certas aplicações. Alguns autores, (Ragnarsson *et al.*, 1988, 1992), indicam que este sistema é capaz de produzir revestimentos de espessura mais uniforme numa gama alargada de diâmetros de partícula durante o mesmo revestimento. Esta

vantagem é útil quando se torna necessário investigar a influência do diâmetro de partícula independentemente da espessura de revestimento.
Encontram-se no mercado aparelhos desde algumas centenas de gramas de capacidade até mais de 1500 kg. O escalar do processo não é particularmente fácil.

2) - Atomização inferior com coluna de Wurster

Neste tipo de aparelho, o movimento das partículas é condicionado por um canudo com cerca de metade do diâmetro da câmara (a coluna de Wurster), colocado concentricamente com a cabeça de atomização, e separado da placa de distribuição do ar por um intervalo que depende do tamanho das partículas a revestir. A altura da coluna é variável mas em geral é cerca do dobro do seu diâmetro. As partículas são projectadas para cima pela corrente de ar de fluidização mais o ar de atomização no interior da coluna de Wurster, atingindo a câmara de expansão onde deceleram e descem pela parte exterior da coluna. A placa de distribuição de ar frequentemente tem aberturas diferentes para a parte interna da coluna e para a parte externa, visto que na parte exterior é necessário manter um estado de fluidização para impedir a aglomeração das partículas mas as partículas devem descer.
A taxa de introdução de material fresco na coluna interior é condicionado pela folga existente entre a base da coluna e a placa de distribuição de ar. A atomização é concorrente e o revestimento processa-se durante a fase ascendente do material. Para evitar aglomerações de partículas pequenas quando da sua passagem perto da cabeça do atomizador, onde o "leque" ainda não se desenvolveu, coloca-se um pequeno tubo à volta da cabeça do atomizador. Este tubo parte da placa de distribuição de ar e termina acima do nível do atomizador, assim evitanto que o material possa entrar cedo demais na corrente de aerossole.
O movimento do material é equivalente ao movimento observado com agitação intensa tipo leito projectado, mas requer um débito de ar menor. A variação de diâmetro de partícula pode afectar a espessura do revestimento, provávelmente por segregação das partículas na coluna de Wurster.
O tamanho dos lotes é mais restrito do que é o caso para atomização superior.

O sistema foi introduzido inicialmente para revestir comprimidos, que sofriam atrito e abrasão em excesso pelos processos anteriores, mas hoje é usado para todas as classes de partículas.
As capacidades dos aparelhos disponíveis vão de centenas de gramas a cerca de 600 kg. Para aparelhos de grandes dimensões, aumenta-se o número de colunas Wurster e respectivas cabeças de atomização, e não o tamanho destas. O resultado é que o escalar do processo torna-se relativamente simples, a partir do momento que se faz o desenvolvimento final num aparelho com uma coluna Wurster singela das mesmas dimensões que as colunas Wurster no aparelho de grande escala.

3) - Atomização tangencial com placa rotativa

Este é um processo relativamente recente, inicialmente concebido para produzir granulados densos, mas hoje serve para vários fins incluindo revestimento por atomização.

O recipiente consiste num corpo cilíndrico cuja base é um disco contínuo, rotativo, de velocidade variável. Existe uma folga entre o disco e o corpo do recipiente através da qual se faz a admissão de ar de secagem. A velocidade do ar depende da folga e do débito de ar.
Durante a fluidização há uma combinação de três forças que promovem um movimento do material helicoidal em espiral fechada. Estas forças são a força centrífuga oriunda da rotação do disco, uma força elevatória devido à insuflação do ar de secagem e, a força da gravidade em conjunto com movimentos turbulentos do ar que promovem a descida do material perto do centro do disco.
Imediatamente por baixo do nível do leito em movimento rápido encontra-se uma cabeça de atomização que introduz o aerossol na corrente de partículas, daí a atomização ser tangencial.

A velocidade de recirculação deste processo é particularmente alta o que resulta numa deposição de película de elevada qualidade, comparável ao sistema Wurster.
Os equipamentos disponíveis cobrem uma gama de menos de 1 kg a 400 kg.

4) - Revestimento em recipiente esférico "Kugelcoater"

Este sistema, de introdução recente e patenteado pela firma Hüttlin (Alemanha), é talvez o que promove o movimento de material mais suave e isento de atrito dos quatro apresentados aqui. Tem a particularidade de ter sido desenvolvido propositadamente para revestimentos e não como uma adaptação de um granulador.
Existem diversas variantes, de acordo com o tipo e colocação das cabeças atomizadoras, mas só abordaremos aqui o sistema "quattro" que foi o que utilizámos na parte final do trabalho.

O recipiente do material é esférico, geralmente de vidro para os modelos mais pequenos, dividido numa parte superior fixa, e uma parte inferior que se pode remover para montar as partes internas. O material descreve um movimento toroidal subindo na face interior do recipiente e descendo ao longo de uma peça cónica central por onde passa o ar de secagem. Este é admitido pela folga entre a peça central cónica e o fundo do recipiente. Dispostas à volta desta peça cónica e apontadas para cima estão quatro cabeças de atomização que atomizam o fluido de revestimento para a corrente de partículas. O ar de atomização e o ar "de microclima" asseguram que as partículas se mantêm fora da zona de atomização mais intensa, minimizando assim aglomerações.
O movimento do material é muito suave, sem qualquer mudança brusca de velocidade ou direcção o que reduz a um mínimo as perdas por abrasão.

A admissão do material pode ser feita por sucção com o aparelho fechado, e a descarga faz-se pela mesma via após cortar o ar de fluidização.

Uma grande vantagem deste equipamento é que as cabeças de atomização podem ser retiradas para verificação e desentupimento sem interromper o processo. Esta vantagem é particularmente útil quando se lida com emulsões, pois estas não toleram bem as forças de corte a que são sujeitas e tendem a polimerizar nos jactos, bombas e outros pontos críticos.

Os tamanhos disponíveis vão de 0,3 litro (2 cabeças), ou 1 litro (4 cabeças) a 600 litros (32 a 40 cabeças). O aparelho que empregamos foi um HKC-1 de 1 litro, com recipiente de cerca de 20 cms de diâmetro.

Bibliografia

Apresentamos em seguida a bibliografia duma forma resumida, por ordem dos temas abordados neste apêndice. O capítulo VII "Revestimento" faz uso dos mesmos apoios bibliográficos. As referências completas encontram-se na lista de referências no fim do trabalho.

-Os fluidos de revestimento

Fukumori, 1994; Onions, 1986; Narisawa *et al.*, 1994; Guo, 1994b; Chetty *et al.*, 1994; Heller, 1987.

-A atomização

Jones, 1994; Yang *et al.*, 1992.

-Mecanismos de formação de película

Onions, 1986; Shah *et al.*, 1992; Fukumori, 1994; Sheen *et al.*, 1992; Bianchini *et al.*, 1993; Bodmeier *et al.*, 1994; Narisawa *et al.*, 1994; Thombre *et al.*, 1994; Yuen *et al.*, 1993; Chetty*et al.*, 1994; Sinko *et al.*, 1991.

-Temperatura mínima de formação de película e influência de plastificantes

Fukumori, 1994; Laicher *et al.*, 1993; Schmidt *et al.*, 1993; Muhamad*et al.*, 1992; Guo, 1993; Heinämäki *et al.*, 1994; Yuen *et al.*, 1993; Rowe *et al.*, 1994.

-Movimento do material a ser revestido

Jones, 1994; Laicher *et al.*, 1993; Wesdyk *et al.*, 1990; Wesdyk *et al.*, 1993; Yang *et al.*, 1992; Bertelsen *et al.*, 1994.

-Propriedades desejáveis do material a revestir

Ragnarsson *et al.*, 1988; Housson *et al.*, 1992; Wesdyk *et al.*, 1990; Dansereau *et al.*, 1993; Fukumori, 1994.

-Características dos sistemas de revestimento em leito fluido

Jones, 1994; Laicher *et al.*, 1993.

REFERÊNCIAS

Akbuga, J., Use of chitosonium maleate as a matrix in sustained-release tablets. International Journal of Pharmaceutics, 89, 19-24 (1993).

Allen, G. G., Carroll, J. P., Ko, Y. C., Lee, A. W. W., Negri, A. R., and Rizenthaler, P., New technologies based on the microporosity of cellulosic pulp fibres. Kamipagikyoshi magazine, 45 (9), 986-992 (1991).

Asbury, C. H., Evolution and current status of the orphan drug act. International Journal of Technology Assessment in Health Care, 8:4, 573-582 (1992).

Atkins, P. W., Physical Chemistry. Oxford University Press, Oxford,U.K. pp. 855 (1994).

Bataille, B., Ligarski, K., Jacob, M., Thomas, C., and Duru, C., Study of the influence of spheronization and drying conditions on the physico-mechanical properties of neutral spheroids containing Avicel PH 101 and lactose. Drug Development and Industrial Pharmacy, 19 (6), 653-671 (1993).

Battista, O. A., Hydrolysis and crystallization of cellulose. Industrial and Engineering Chemistry, 42 (3), 502-507 (1950).

Battista, O. A., Food compositions incorporating cellulose crystallite aggregates. U. S. Patent 3.023.104 (1962).

Battista, O. A., Manufacture of pharmaceutical preparations containing cellulose crystallite aggregates. U. S. Patent 3.146.168 (1964).

Bechgaard, H. and Nielsen, H., Controlled-release multiple-units and single-unit doses, a literature review. Drug Development and Industrial Pharmacy, 4 (1), 53-67 (1978).

Bertelsen, P., Christensen, F. N., Holm, P., and Jørgensen, K., Comparison of organic solvent-based ethylcellulose coatings on KCl crystals applied by top and bottom spraying in fluidized-bed equipment. International Journal of Pharmaceutics, 111, 117-125 (1994).

Bianchini, R., Bruni, G., Gazzaniga, A., and Vecchio, C., d-Indobufen extended-release pellets prepared by coating with aqueous polymer dispersions. Drug Development and Industrial Pharmacy, 19 (16), 2021-2041 (1993).

Björk, S., and Nyqvist, H., Control of in-vitro release of drugs from agglomerated cellulose. Proceedings of the congress of the Swedish Pharmaceutical Association, Stockholm, (1991b).

Björk, S., Nyqvist, H., Gren, T., and Kjellberg, U., Tabletting of film-coated microcapsules with agglomerated cellulose as a filler. Proceedings of the congress of the Swedish Pharmaceutical Association, Stockholm, (1991a).

Björk, S., Ek, R., and Ragnarsson, G., Manufacturing matrices. Swedish Patent S-9301220-2 (1993).

Bodmeier, R., and Paeratakul, O., The effect of curing on drug release and morphological properties of ethylcellulose pseudolatex-coated beads. Drug Development and Industrial Pharmacy, 20 (9). 1517-1533 (1994).

Bogentoft, C., Carlsson, I., Ekenved, G., and Magnusson, A., Influence of food on the absorption of acetylsalicylic acid from enteric-coated dosage forms. European Journal of Clinical Pharmacology. 14, 351-355 (1978).

Bongiovanni, G., Caramella, C., Carli, F., Gazzaniga, A., Iamartino, P., Maffione, G., and Ravelli, V., Proposed guidelines on modified-release dosage forms - the results of an Italian working party. Pharmaceutical Technology International, 4 (1), 24-25 (1992).

Briggs, A., Acoustic microscopy, Clarendon Press, Oxford, R. U. (1992).

British Pharmacopœia 1968, Her Majesty's Stationery Office, London, U.K. (1968).

British Pharmacopœia 88, Her Majesty's Stationery Office, London, U.K. (1988).

Bruck, S. D., Controlled Drug Delivery, volume 1. CRC Press, Boca Raton, Florida, U.S.A. (1983).

Bueb, W.,Warnke, G., and Bauer, K. H., Tablet coating methods for very small batches and their suitability for scaling-up. Drug Development and Industrial Pharmacy, 20 (9), 1555-1569 (1994).

Callaghan, P. T., Le Gros, M. A., and Pinder, D. N., The measurements of diffusion using deuterium pulsed field gradient nuclear magnetic ressonance. Journal of Chemical Physics, 79, 6372-6381 (1983). *(in Ek, R. 1995)*

Chetty, D. J., and Dangor, C. M., The development of an oral controlled release formulation of diethylpropion hydrochloride. Drug Development and Industrial Pharmacy, 20 (6), 993-1005 (1994).

Chowhan, Z. T., Harmonization of excipient standards and test methods, part I. Pharmaceutical Technology International, 18 (10), 150-165 (1994a).

Chowhan, Z. T., Harmonization of excipient standards and test methods, part II. Pharmaceutical Technology International, 18 (12), 22-35 (1994b).

Clarke, G.M., Newton, J.M., and Short, M.D., Gastrointestinal transit of pellets of differing size and density. International Journal of Pharmaceutics, 100, 81-92 (1993).

Compendia in Paper Technology, Kungliga Tekniska Högskolan, Stockholm, Suécia (1986-87). (*in Ek et al., 1991*).

Dansereau, R., Brock, M., and Redman-Furey, N., The solubilization of drug and excipient into a hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) - based film coating as a function for the coating parameters in a 24" Accela-Cota®. Drug Development and Industrial Pharmacy, 19 (7), 793-808 (1993).

Daumesnil, R., Marketing considerations for oral controlled-release dosage forms. International Conference on Oral Controlled-Release Dosage Forms, Zürich, Switzerland, June (1993).

Davidson, R., Nyqvist, H., and Ragnarsson, G., Porous cellulose matrices - a novel excipient for the formulation of solid dosage forms. International Journal of Pharmaceutics, 100, 49-54 (1993).

Davidson, R., Nyqvist, H., and Ragnarsson, G., Porous cellulose matrices - a novel excipient in pharmaceutical formulation. In: Cellulose and Cellulose Derivatives: Physicochemical Aspects and Industrial Applications. J. F. Kennedy, G. O. Phillips and P. A. Williams (Editors), Woodhead publishing, Cambridge, 447-454 (1995).

Davidson, R., Ek, R., and Ragnarsson, G., Determination of the expansion characteristics of porous cellulose matrices by image analysis. International Journal of Pharmaceutics, 112, 153-163 (1994).

Documenta Geigy, Scientific Tables, 7ª edição, Ciba-Geigy, Basiléia, Suiça.

Doelker, E., and Gurny, R., Degree of crystallinity and polymerization of modified cellulose powders for direct tabletting. Powder Technology, 52, 207-213 (1987).

Ek, R., Eriksson, K., Nyqvist, H., and Ragnarsson, G., Process for the manufacture of porous cellulose matrices. Patent WO91/18590, (1991).

Ek, R., Henriksson, U., Nyström, C., and Ödberg, L., Pore characterization in cellulose beads from diffusion studies using the spin echo NMR technique. Powder Technology, 81, 279-286 (1994a).

Ek, R., Alderborn, G., and Nyström, C., Particle analysis of microcrystalline cellulose: Differentiation between individual particles and their agglomerates. International Journal of Pharmaceutics,111, 43-50 (1994b).

Ek, R., Characterisation of powder cellulose, microcrystalline cellulose and porous cellulose beads. Dissertation for the degree of Doctor of Pharmaceutical Science, University of Uppsala, Sweden (1995).

Ek, R., Lennholm, H., Davidson, R., Nyström, C., and Ragnarsson, G., Pore swelling in beads made of cellulose fibres and fibre fragments. International Journal of Pharmaceutics,122, 49-56 (1995a).

Ek, R., Gren, T., Henriksson, U., Nyqvist, H., Nyström, C., and Ödberg, L., Prediction of drug release by characterization of the tortuosity in porous cellulose beads using spin-echo NMR technique. International Journal of Pharmaceutics, 124, 9-18 (1995b).

El-Mahrouk, G. M., Al-Meshal, M. A., Al-Angary, A. A., and Mahrous, G. M., Preparation and evaluation of sustained release indomethacin nonpareil seeds. Drug Development and Industrial Pharmacy, 19 (15), 1903-1916 (1993).

Farmacopeia Portuguesa IV, Suplemento E, Edição Oficial, Lisboa, Imprensa Nacional-Casa da Moeda (1962).

Farmacopeia Portuguesa V. Edição Oficial, Lisboa, Imprensa Nacional-Casa da Moeda (1986).

Florey, K., (ed.), Analytical profiles of drug substances. Academic Press, New York, U.S.A. (1981).

Follonier, N., and Doelker, E., Biopharmaceutical comparison of oral multiple-unit and single-unit sustained-release dosage forms. S. T. P. Pharma Sciences 2 (2) 141-158 (1992).

Fukumori, Y. Coating of multiparticulates using polymeric dispersions. In Multiparticulate Oral Drug Delivery, Drugs and the Pharmaceutical Sciences, Isaac Ghebre-Sellasie (ed.), Vol. 65, Marcel Dekker, New York, USA (1994).

Gazzaniga, A., Sangalli, M. E., Conte, U., Caramella, C., Colombo, P., and La Manna, A., On the release mechanism from coated swellable minimatrices. International Journal of Pharmaceutics. 91, 167-171 (1993).

Ghebre-Sellasie, I. in Multiparticulate Oral Drug Delivery, Drugs and the Pharmaceutical Sciences, Vol. 65, Marcel Dekker, New York, USA (1994).

Ghebre-Sellasie, I. in Pharmaceutical Pelletization Technology. Drugs and the Pharmaceutical Sciences, Vol. 37, Marcel Dekker, New York, USA (1989).

Gordon, J. E., The new science of strong materials. Penguin Books Limited, England, 1976.

Gren, T., Bjerre, C., Camber, O., and Ragnarsson, G., *In vitro* drug release from porous cellulose matrices. Proceedings of the congress of the Swedish Pharmaceutical Association, Stockholm, (1994).

Gren, T., Determination of solubility of certain drugs in pH 6.8 phosphate buffer. Private communication. (1994).

Gundert-Remy, U., and Möller, H., Oral Controlled Release Products. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart (1990).

Guo, J-H., Effects of plasticizers on water permeation and mechanical properties of cellulose acetate: antiplasticization in slightly plasticizad polymer film. Drug Development and Industrial Pharmacy, 19 (13), 1541-1555 (1993).

Guo, J-H. Investigating the effect of water on the porosity of polymer film for controlled drug delivery. Drug Development and Industrial Pharmacy, 20 (16), 2467-2477 (1994a).

Hasznos, L., Langer, I., and Gyarmathy, M., Some factors influencing pellet characteristics made by an extrusion/spheronization process. Part I, Effects on size characteristics and moisture content decrease of pellets. Drug Development and Industrial Pharmacy, 18 (4), 409-437 (1992).

Hecht, E., Óptica. Tradução de J. M. Rebordão, Fundação Calouste Gulbenkian, Lisboa, 1991, original da Addison-Wesley Publishing Company Inc. (1987).

Heinämäki, J. T., Lehtola, V.-M., Nikupaavo, P. and Yliruusi, J. K., The mechanical and moisture permeability properties of aqueous-based hydroxypropyl methylcellulose coating systems plasticized with polyethylene glycol. International Journal of Pharmaceutics, 112, 191-196 (1994).

Heller, J., Fundamentals of polymer science, in: Controlled Drug Delivery, 2nd. Ed. Vol. 1, J. R. Robinson and V. H. L. Lee (editors), Marcel Dekker Inc., New York, U.S.A. (1987).

Hermans, P. H., Physics and chemistry of cellulose fibres with particular reference to rayon. Elsevier Publishing Company Inc. (1949).

Ho, H.-O, Hsiao, C.-C., Chen, C.-Y., Sokoloski, T. D., and Sheu, M.-T., Fibrin-based drug delivery systems. II The preparation and characterization of microbeads. Drug Development and Industrial Pharmacy, 20 (4), 535-546 (1994).

Holm, P., Schaefer, T., and Kristensen, H. G., Pelletization by controlled wet granulation in a high-shear mixer. S. T. P. Pharma Sciences, 3 (4), 286-293 (1993).

Horii, F., Hirai, A., Kitamaru, R. and Sakurada, I., Cross-polarization/magic angle spinning ^{13}C NMR studies of cotton and cupra rayon with different water contents. Cellulose Chemistry and Technology 19, 513-523 (1985). *(in Ek, 1995).*

Hosny, E. A., and Al-Gohary, O. M. N., Release kinetics and availability of mebeverine hydrochloride from polycarbophil loaded by swelling. Drug Development and Industrial Pharmacy, 20 (16), 2593-2605 (1994).

Hsieh, D. S. T., Controlled Release Systems: Fabrication Technology. CRC Press, Boca Raton, Florida, U.S.A. (1988).

Htun, M., and deRuvo, A., The implication of the fines fraction for the properties of bleached kraft sheet. Svensk Papperstidning, 16-1978, 81, 507-510 (1978).

Husson, I., Leclerc, B., Spenlehauer, G., Veillard, M., Puisieux, F., and Couarraze, G., Influence of size polydispersity on drug release from coated pellets. International Journal of Pharmaceutics, 86, 113-121 (1992).

Häglund, B. O., Upadrashta, S. M., Neau, S. H., and Cutrera, M. A., Dissolution controlled drug release from agarose beads. Drug Development and Industrial Pharmacy, 20 (6), 947-959 (1994).

Jani, P. U., McCarthy, D. E., and Florence, A. T., Titanium dioxide (rutile) particle uptake from the rat GI tract and translocation to systemic organs after oral administration. International Journal of Pharmaceutics, 105, 157-168 (1994).

Johanson, J. R., Predicting segregation of bimodal particle mixtures using the flow properties of bulk solids. Pharmaceutical Technology Europe, 8 (1), 38-44 (1996).

Johnson, D. C., Westland, J. A., Stephens, R. S., Uhlin, K. I., and Young, R. H., Cellulon® fibre - functionality and uses of a novel cellulose produced by fermentation. (A13) Proceedings of the 8th International Cellucon Conference, Lund, Sweden, (1993).

Jones, D., Air suspension coating for multiparticulates. Drug Development and Industrial Pharmacy, 20 (20), 3175-3206 (1994).

Kanerva, H., Kiesvaara, J., Muttonen, E. and Yliruusi, J., Use of laser light diffraction in determining the size distributions of different shaped particles. Die Pharmazeutische Industrie, 55, 849-853 (1993).

Karlsson, H., and Fransson, P.-I., STFI FiberMaster ger pappersmakarna nya muskler. Svensk Papperstidning / Nordisk Cellulosa nr. 10, 26-28 (1994).

Kenyon, C. J., Cole, E. T., Wilding, I. R., The effect of food on the in vivo behaviour of enteric coated starch capsules. International Journal of Pharmaceutics, 112, 207-213 (1994).

Kleinebudde, P., Shrinking and swelling properties of pellets containing microcrystalline cellulose and low substituted hydroxypropylcellulose: II. Swelling properties. International Journal of Pharmaceutics, 109, 221-227 (1994).

Ku, C. C., Joshi, Y. M., Bergum, J. S., and Jain, N. B., Bead manufacture by extrusion/spheronization - a statistical design for process optimization. Drug Development and Industrial Pharmacy, 19 (3), 1505-1519 (1993).

Kumar, V., and Banker, G. S., Chemically-modified cellulosic polymers. Drug Development and Industrial Pharmacy, 19 (1&2), 1-31 (1993).

Laicher, A., Lorck, C. A., Grunenberg, P. C., Klemm, H., and Stanislaus, F., Aqueous coating of pellets to sustained-release dosage forms in a fluid-bed coater. Die Pharmazeutische Industrie, 55 (12), 1113-1116 (1993).

Landín, M., González, M. P., Souto, C., Concheiro, A., Goméz-Amoca, J. L., and Martinez-Pacheco, R., Comparison of two varieties of microcrystalline cellulose as filler-binders II, hydrochlorothiazide tablets. Drug Development and Industrial Pharmacy, 19 (10), 1211-1220 (1993a).

Landín, M., Martinez-Pacheco, R., Goméz-Amoca, J. L., Souto, C., Concheiro, A., and Rowe, R. C., Effect of batch variation and source of pulp on the properties of microcrystalline cellulose. International Journal of Pharmaceutics, 91, 133-141 (1993b).

Landín, M., Martinez-Pacheco, R., Goméz-Amoca, J. L., Souto, C., Concheiro, A., and Rowe, R. C., Effect of country of origin on the properties of microcrystalline cellulose. International Journal of Pharmaceutics, 91, 123-131 (1993c).

Landín, M., Martinez-Pacheco, R., Goméz-Amoca, J. L., Souto, C., Concheiro, A., and Rowe, R. C., Influence of microcrystalline cellulose source and batch variation on the tabletting behaviour and stability of prednisone formulations. International Journal of Pharmaceutics, 91, 143-149 (1993d).

Langenbucher, F., Benz, D., Kürth, W., Möller, H., and Otz, M., Standardized flow-cell method as an alternative to existing pharmacopoeial dissolution testing. Die Pharmazeutische Industrie, 51 (11), 1276-1281 (1989).

Le Ray, A. M., Vert, M., Gautier, J. C., and Benoît, J. P., Fate of [^{14}C]poly(DL-lactide-co-glycolide) nanoparticles after intravenous and oral administration to mice. International Journal of Pharmaceutics, 106, 201-211 (1994).

Lee, P. I., and Good, W. R., Controlled-Release Technology, Pharmaceutical Applications. American Chemical Society, ACS Symposium Series 348, (1987).

Leitz acoustic microscopy, Elsam applications brochure. Leica edition 923080, Leica Mikroskopie und Systeme GmbH, Wetzlar, Alemanha, (1991).

Lemons, R. A. and Quate, C. F., Acoustic microscope -scanning version. Applied Physics Letters, 24, 163-165 (1974). *(in Briggs, 1992)*

Lennholm, H., Investigations of cellulose polymorphs by ^{13}C CP/MAS NMR spectroscopy and chemometrics. *Dissertation* (1994). Department of Pulp and Paper chemistry and Technology, Royal Institute of Technology, Stockholm, Sweden. *(in Ek, 1995)*

Lindner, H., and Keinebudde, P., Use of powdered cellulose for the production of pellets by extrusion/spheronization. Journal of Pharmacy and Pharmacology, 46, 2-7 (1992).

Mandal, T. K., Chiao, C. S., and Ace, L. N., Design and evaluation of a rotating basket-paddle dissolution apparatus. Drug Development and Industrial Pharmacy, 20 (10), 1753-1760 (1994).

Mills, R., The intradiffusion and derived frictional coefficients for benzene and cyclohexane in their mixtures at 20° C. Journal of Physical Chemistry, 69, 3116-3119 (1965). *(in Ek, R. 1995)*

Monkhouse, D.C., and Valinski, W.A., Pharmaceutical development: present and future directions. Drug Development and Industrial Pharmacy, 19 (1&2), 277-294 (1993).

Muhammad, N. A., Boisvert, W., Harris, M. R., and Weiss, J., Evaluation of hydroxypropyl methylcellulose phthalate 50 as film forming polymer from aqueous dispersion systems. Drug Development and Industrial Pharmacy, 18 (6), 1787-1797 (1992).

Munday, D.L., A comparison of the dissolution characteristics of theophylline from film coated granules and mini-tablets. Drug Development and Industrial Pharmacy, 20(15), 2369-2379 (1994).

Narisawa, S., Yoshino, H., Hirakawa, Y., and Noda, K., Porosity-controlled ethylcellulose film coating. II. Spontaneous porous film formation in the spraying process and its solute permeability. International Journal of Pharmaceutics, 104, 95-106 (1994).

Newton, J. M., Chow, A. K., and Jeewa, K. B., The effect of excipient source on spherical granules made by extrusion/spheronization. Pharmaceutical Technology International, 4 (8), 52-58 (1992).

Nyqvist, H., Lundgren, P., and Nyström, C., Studies on the physical properties of tablets and tablet excipients. Acta Pharmaceutica Suecica, 15, 150-159 (1978).

Olmstead, J. A. and Gray, D. G., Fluorescence emission from mechanical pulp sheets. Journal of Photochemistry and Photobiology, A:Chem., 73, 59-65 (1993).

Onions, A., Films from water-based colloidal dispersions. Manufacturing Chemist, 55-59, March (1986).

Orr Jr., C., Application of mercury penetration to materials analysis. Powder Technology, 3, 117-123 (1969/1970).

Orr Jr., C. and Dallavalle, J. M., Fine particle measurement. The Macmillan Company, New York, U.S.A. (1959).

Page, D., and Tydeman, P., Physical processes ocurring during the drying phase. Transactions of the symposium held at Cambridge, U.K., in September 1965. *Ed.* Technical section, British Paper and Board Makers Association, London, U.K. 371-396 (1965).

Peschier, L. J. C., Bouwstra, J. A., Junginger, H. E., and Leyte, J. C., A study of water mobility in poly[2-hydroxyethylmethacrylate] hydrogels by means of the pulsed-field-gradient NMR technique.

Proceedings of the International Symposium on Controlled Release of Bioactive Materials, 18, 136-137 (1991).

Podczeck, F., and Révész, P., Evaluation of the properties of microcrystalline cellulose and microfine cellulose powders. International Journal of Pharmaceutics, 91, 183-193 (1993).

Porter, B. R. and Orr, R. S., Survey of cotton fibre swelling in various liquids by use of the yarn untwisting test. Textile Research Journal, February 1965, 159-167 (1965).

Prista, L. V. N., Alves, A. C., e Morgado R. M. R., Técnica Farmacêutica e Farmácia Galénica, Vol. 1, 3ª Ed. Fundação Calouste Gulbenkian, Lisboa, (1981).

Prista, L. V. N., Presentation at the "2° Congresso de Farmacêuticos de Expressão Portuguesa" Brasília, Brasil, June (1994).

Qureshi, S. A., Caillé, G., Brien, R., Piccirilli, G., Yu, V., and McGilveray, I. J., Application of flow-through dissolution method for the evaluation of oral formulations of nifedipine. Drug Development and Industrial Pharmacy, 20 (11), 1869-1882 (1994).

Ragnarsson, G., Johansson M. O., Coated drug cores in multiple unit preparations, influence of particle size. Drug Development and Industrial Pharmacy, 14 (15-17), 2285-2297 (1988).

Rivera, S. and Ghodbane, S., In vitro adsorption-desorption of famotidine on microcrystalline cellulose. International Journal of Pharmaceutics, 108, 31-38 (1994).

Robin, P., Lucisano, L. J., and Pearlswig, D. M., Rationale for selection of a single-pot manufacturing process using microwave/vacuum drying. Pharmaceutical Technology International, 28-36, May (1994).

Rowe, R. C., McKillop, A. G., and Bray, D., The effect of batch and source variation on the crystallinity of microcrystalline cellulose. International Journal of Pharmaceutics, 101, 169-172, (1994).

Rowe, R. C., Rowe, M. D., and Roberts R. J., Formulating film coatings with the aid of computer simulations. Pharmaceutical Technology International, 18 (10) 132-139, October (1994).

Salmén, L., and Fellers, C., The nature of volume hygroexpansivity of paper. Journal of Pulp and Paper Science, 15(2), J63-J65 (1989).

Salmén, L., Responses of paper properties to changes in moisture content and temperature. Contribution of the STFI to the 10th Fundamental Research Symposium, Oxford, U.K., September 1993; STFI-Meddelande D-386, STFI, Box 5604, S-11486 Stockholm (1993).

Schmidt, P. C., and Niemann, F., The Mini-WiD-coater. III. Effect of application temperature on the dissolution profile of sustained-release theophylline pellets coated with Eudragit RS 30 D. Drug Development and Industrial Pharmacy, 19 (13), 1603-1612 (1993).

Shah, N. H., Zhang, L., Railkar, A., Trivedi, I., Patel, C. I., Infeld, M. H., Malick, A. W., and Wong, L. K., Factors affecting the kinetics and mechanism of release of cilazapril from beadlets coated with aqueous and nonaqueous ethyl cellulose-based coatings. Pharmaceutical Technology, 18 (10), 140-149 (1994).

Shah, P. S. and Zatz, J. L., Plasticization of cellulose esters used in the coating of sustained release solid dosage forms. Drug Development and Industrial Pharmacy, 18 (16), 1759-1772 (1992).

Sheen, P., Sabol, P. J., Alcorn, G. J., and Feld, K. M., Aqueous film coating studies of sustained release nicotinic acid pellets: an in-vitro evaluation. Drug Development and Industrial Pharmacy, 18 (8), 851-860 (1992).

Shirokaze, J., Multicellular cellulose particle and process for preparation thereof. European Patent Application EP 0 303 259 A2, (1988).

Sinko, C. M., Yee, A. F., Amidon, G. L., Prediction of physical aging in controlled-release coatings: The application of the relaxation coupling model to glassy cellulose acetate. Pharmaceutical Research, 8 (6), 698-705 (1991).

Sjöström, E., Wood chemistry, fundamentals and applications. Academic Press Inc. (London) Ltd. U.K. (1981).

Smith, K. L., Holmes, M. F., and Brooke, J. W., Asymmetric microporous beads for controlled release. European Patent Application EP 0 466 986 A1, (1990).

Steed, K. P., Hooper, G., Ventura, P., Musa, R., and Wilding, I. R., The in vivo behaviour of a colonic delivery system: a pilot study in man. International Journal of Pharmaceutics, 112, 199-206 (1994).

Tanner, J. E., Stejskal, E. O., Restricted self-diffusion of protons in colloidal systems by the pulsed-gradient, spin-echo method. Journal of Chemical Physics, 49 (4), 1768-1777 (1968).

Tanner, J. E., Use of the stimulated echo in NMR diffusion studies. Journal of Chemical Physics, 52, 2523 (1970). *(in Ek, R. 1995)*

Tanner, J. E., Transient diffusion in a system partitioned by permeable barriers, application of NMR measurements with a pulsed field gradient. Journal of Chemical Physics, 69 (4), 1748-1754 (1978).

Teeäär, R., Serimaa, R., and Paakkari, T., Crystallinity of cellulose, as determined by CP/MAS NMR and XRD methods. Polymer Bulletin, 17, 231-237 (1987).

Teixeira Dias, J. J. C., Espectroscopia molecular - fundamentos, métodos e aplicações. Fundação Calouste Gulbenkian, Lisboa (1986).

Thomas, C., and Pourcelot, Y., Preformulation of five commercial celluloses in drug development: Rheological and mechanical behaviour. Drug Development and Industrial Pharmacy, 19 (15), 1947-1964 (1993).

Thombre, A. G., DeNoto, A. R., Falkner, F. C., and Lazar, J. D., In vitro/in vivo correlations of sustained-release coated multiparticulate formulations of doxazosin. International Journal of Pharmaceutics, 111, 181-189 (1994).

Timmermans, J. and Möes, A. J., The cut-off size for gastric emptying of dosage forms. Journal of Pharmaceutical Sciences. 82 (8), 854 (1993).

United States Pharmacopœia XVIII, National Formulary XIII. United States Pharmacopœia Convention, Rockville ( ) .

United States Pharmacopœia XXII, National Formulary XVII. United States Pharmacopœia Convention, Rockville (1990).

Vecchio, C., Bruni, G., and Gazzaniga, A., Preparation of indubufen pellets by using centrifugal rotary fluidized bed equipment without starting seeds. Drug Development and Industrial Pharmacy, 20 (12), 1943-1956 (1994).

Wambolt, E., McKnight, C., Turkoglu, M., and Sakr, A., Comparison of two microcrystalline cellulose brands for the direct compression of hydrochlorothiazide tablets. Die Pharmazeutische Industrie, 55 (11), 1046-1051 (1993).

Wan, L. S. C., and Lai, W. F., Multilayer drug-coated cores: A system for controlling drug release. International Journal of Pharmaceutics, 81, 75-88, (1992).

Wesdyk, R., Joshi, Y. M., Jain, N. B., Morris, K., and Newman, A., The effect of size and mass on the film thickness of beads coated in fluidized bed equipment. International Journal of Pharmaceutics, 65, 69-76 (1990).

Wesdyk, R., Joshi, Y. M., De Vicentis, J., Newman A. W., and Jain, N. B., Factors affecting differences in film thickness of beads coated in fluidized bed units. International Journal of Pharmaceutics, 93, 101-109 (1993).

Wilding, I. R., Davis, S. S., Sparrow, R. A., Ziemniak, J. A., and Heald, D. L., Pharmacocintigraphic evaluation of a modified release (Geomatrix®) diltiazem formulation. Journal of Controlled Release, 33, 89-97 (1995).

Willis, J. M., and Herring, F. G., Effect of water in the ^{13}C CP/MAS NMR spectrum of White Spruce wood. Macromolecules, 20, 1554-1556 (1987). *(in Ek, R. 1995)*

Wolf, B., und Horsch, W., Herstellung, Eigenschaften und Vervendung der Perlcellulose eine übersicht. Pharmazie, 46 (6), 392-401 (1991).

Wolf, B., Eisatz der Percellulose zur kontrollierten Arzneistoff-Freigabe. Pharmazie, 47 (3), 204-207 (1992).

Yang, S. T., Savage, G. V., Weiss, J., and Ghebre-Sellassie, I., The effect of spray mode and chamber geometry of fluid-bed coating equipment and other parameters on an aqueous-based ethylcellulose coating. International Journal of Pharmaceutics, 86, 247-257 (1992).

Yuen, K. H., Deshmukh, A. A., and Newton, J. M., Development and *in-vitro* evaluation of a multiparticulate sustained release theophylline formulation. Drug Development and Industrial Pharmacy, 19 (8), 855-874 (1993).

Errata

Página	*linha*	*onde se lê*	*leia-se*
99	14	ópticamente	opticamente
99	15	entre	[*suprima-se o vocábulo*]
99	16	provávelmente	provavelmente
102	20	fácilmente	facilmente
111	27	únicamente	unicamente
116	28	superior	inferior
117	31	tabela 042	tabela 10
119	21	aos outros	à de outras
120	19	falta relativa	relativa falta
120	20	anisotropia	isotropia
120	21	própriamente	propriamente
121	16	S-20. Embora	S-20, embora
121	17	acentuado, uma	acentuado. Uma
122	23	(tabela 6)	(tabela 4)
125	21	(tabela 19)	(tabela 1)
136	4	água mas	água, embora
137	7 & 8	et al.	*et al.*
145	4	era de cerca de	demorava menos de
145	14	regulares e	regulares durante
145	29	paracetamol	PCMs
149	7	Básicamente	Basicamente
149	22	obtivemos as	obtivemos opticamente as
149	28	provávelmente	provavelmente
149	30	ópticamente	opticamente
150	4	maioritáriamente	maioritariamente
154	21	provávalmente	provavelmente
157	7	sistemáticamente	sistematicamente
162-3	fig[a] 28a&b	bloca	bloco
164	33	sensívelmente	sensivelmente
166	16	Possívelmente	Possivelmente
166	22	assimétricamente	assimetricamente
168	23	prácticamente	praticamente
171	10	necessáriamente	necessariamente
171	13	Óbviamente	Obviamente
171	15	teóricamente	teoricamente
174	20	provávelmente	provavelmente
175	3	inevitávelmente	inevitavelmente
192	1	invariávelmente	invariavelmente
192	10	sistemáticamente	sistematicamente
192	13	provávelmente	provavelmente
192	16	espêssa	espessa
192	19	provávelmente	provavelmente
193	4	fácilmente	facilmente
193	12	contínuidade	continuidade
193	17	obtidos	obtidas
194	31	danificados	danificadas
195	23	Optámos	Optamos
196	9	práticamente	praticamente
201	3	provávelmente	provavelmente
201	16	exceção	excepção
203	14	préviamente	previamente
204	27	provávelmente	provavelmente
205	11	considerávelmente	consideravelmente
208	fig[a] 30b	"Kuggelcoater"	"Kugelcoater"

209	6	esse	este
212	20	específicamente	especificamente
217	5	Optámos	Optamos
218	16	provávelmente	provavelmente
219	5	ou de componentes da película,	[*suprima-se a frase*]
219	27	rápidamente	rapidamente
220	3	rápidamente	rapidamente
221	6	relacionado	[*suprima-se o vocábulo*]
221	13	razoávelmente	razoavelmente
224	13	curava	curva
225	3	as libertações máximas	libertações totais
225	14	película obtemos	película, obtemos
226	24	sensívelmente	sensivelmente
229	26	presumívelmente	presumivelmente
230	6	práticamente	praticamente
230	11	constante inferior	máximo inferior
243	17	possatornar	possa tornar
244	17	pulverisadas	pulverizadas
244	19	esferóides tendem	esferóides de Avicel tendem
249	27	solubilidade	solubilização
260	27	acimado	acimado
273	31	substâncias	[*suprima-se o vocábulo*]
286	6	do material	da amostra
286	30	sistmas	sistemas
287	1	subrepor	sobrepor
290	9	à base derivados	à base de derivados
292	9	acima	na página 188
292	11	tabela 15.	tabela A7a.
296	4	de um coalescimento	de uma coalescência
296	5	confirmado	confirmada

Omissões

Página

197 *Fim da página* ...de formação de película, pelo menos entre certos limites. O débito do ar de fluidização foi anotado directamente do painel da máquina, a omissão da respectiva curva de calibração foi lapso nosso.

313 Ozturk, A.G., Ozturk, S. S., Palsson, B. O., Wheatley, T. A., Dressman, J. B., Mechanism of release from pellets coated with an ethylcellulose-based film. Journal of Controlled Release, 14, 203-213 (1990).

314 Ragnarsson, G., Sandberg, A., Johansson, M. O., Lindstedt, B., and Sjögren, J., In vitro release characteristics of a membrane coated pellet formulation - influence of drug solubility and particle size. International Journal of Pharmaceutics, 79, 223-232 (1992).

318 parágrafo 8, o ano de edição da U.S.P. XVIII, NF XIII, que é 1970.