

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

Desenvolvimento e avaliação tecnológica de granulado revestido contendo produto seco por *spray drying* de *Achyrocline satureioides* (Lam.) D.C. Asteraceae (marcela).

GUSTAVO FREIRE PETROVICK

PORTO ALEGRE, 2006

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

Desenvolvimento e avaliação tecnológica de granulado revestido contendo produto seco por *spray drying* de *Achyrocline satureioides* (Lam.) D.C. Asteraceae (marcela).

Dissertação apresentada por **Gustavo Freire Petrovick** para obtenção do GRAU DE MESTRE em Ciências Farmacêuticas

Orientador: Prof^ª. Dr. Valquiria Linck Bassani

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, em nível de Mestrado da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul e aprovada em 18.12.2006, pela Banca Examinadora constituída por:

Profa. Dr. Angélica Garcia Couto
Universidade do Vale do Itajaí

Prof. Dr. Helder Ferreira Teixeira
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Prof. Dr. Paulo Eduardo Mayorga Borges
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

P497d Petrovick, Gustavo Freire

Desenvolvimento e avaliação tecnológica de granulado revestido contendo produto seco por *spray drying* de *Achyrocline satureioides* (Lam.) D.C. asteraceae (marcela) / Gustavo Freire Petrovick – Porto Alegre : UFRGS, 2006. – xxvi, 200 p.: il., gráf., tab.

Dissertação (mestrado). UFRGS. Faculdade de Farmácia. Curso de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas.

1. *Achyrocline satureioides*. 2. Marcela. 3. Asteraceae. 4. Produto seco por aspersão. 5. Granulação. 6. Tecnologia farmacêutica. I. Bassani, Valquiria Linck. II. Título.

CDU: 615.453.3

Bibliotecária responsável:

Margarida Maria Cordeiro Fonseca Ferreira, CRB 10/480

Este trabalho foi desenvolvido no Laboratório de Desenvolvimento Galênico, empregando também equipamentos da Central Analítica e do Centro de Desenvolvimento Tecnológico Farmacêutico (CDTF), da Faculdade de Farmácia, do Laboratório de Materiais Cerâmicos (LACER) do Curso de Engenharia de Materiais da UFRGS, do Laboratório de Tecnologia Farmacêutica da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Goiás, Goiânia/GO, e do Departamento de Desenvolvimento Farmacotécnico e Biotecnológico da Fundação Ezequiel Dias, Belo Horizonte/MG. Agradecimentos ao CNPq, órgão que financiou a bolsa de estudos para o desenvolvimento deste trabalho.

AGRADECIMENTOS

À Professora Valquiria Linck Bassani pela orientação, estímulo e exemplo profissional.

Aos professores e amigos George Gonzáles Ortega, Paulo Mayorga e Helder Teixeira pelos ensinamentos e contribuições científicas no decorrer da minha formação.

Ao Laboratório de Tecnologia Farmacêutica, da Universidade Federal de Goiás, por disponibilizar o uso dos sistemas e equipamentos, e em especial às Professoras Eliana Martins Lima e Danielle Diniz pelo apoio durante a realização das etapas do projeto em Goiânia.

Aos funcionários e professores da Faculdade de Farmácia e Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas (PPG-CF), por contribuir com o seu trabalho e responsabilidades no desempenho das atividades científicas.

Ao apoio, amizade e companheirismo compartilhados pelos antigos e atuais mestrandos e doutorandos do Laboratório de Desenvolvimento Galênico e PPG-CF, Ana Paula Cappra, Angélica Garcia Couto, Bárbara Spaniol, Cabral Pavei, Cláudia Weber, Cléverson Vigo, Daniel Mendes, Francilene da Silva, Gizele do Canto, Greice Borghetti, Iguatinã Costa, Juliana Carini, Kellen de Souza, Letícia Colomé, Luís Alberto Soares, Maribete Holzschuh, Rafael Cornélio, Renata Longhini, Roberta Moraes, Simone Verza, Tatiane Pereira de Souza, Tiago Sausen, Maria Paula Peixoto, Maria Volpato e Vinícius Bica.

Aos farmacêuticos Fernando Mesquita e Weuller Moraes, pelo apoio e amizade durante a execução deste projeto em Belo Horizonte e Goiânia.

À minha família pela minha formação pessoal e principalmente por respeitar e acreditar nas minhas decisões.

Em especial ao meu pai, professor e amigo Pedro Petrovick pelo exemplo profissional e acadêmico, pelo profundo incentivo e pelo apoio incondicional nos momentos críticos de toda a minha caminhada acadêmica.

SUMÁRIO

	Lista de tabelas	xi
	Lista de figuras	xv
	Lista de anexos	xix
	Resumo	xxiii
	Abstract	xxv
1	INTRODUÇÃO	1
2	OBJETIVOS	5
2.1	Objetivo geral	7
2.2	Objetivos específicos	7
3	REVISÃO DO TEMA	9
3.1	<i>Achyrocline satureioides</i> (Lam.) D.C.	11
3.1.1	Aspectos etnofarmacológicos, fitoquímicos e farmacológicos	11
3.1.2	Aspectos tecnológicos	13
3.2	Granulação	16
3.2.1	Granulação por via seca	18
3.2.2	Granulação por via úmida	20
3.2.3	Granulação em leito fluidizado	21
3.2.4	Granulação de produtos secos por <i>spray drying</i> de origem vegetal	33
3.3	Revestimento pelicular	36
3.3.1	Revestimento pelicular em leito fluidizado	45
4	MATERIAIS E MÉTODOS	49
4.1	Materiais	51
4.1.1	Equipamentos e acessórios	51
4.1.2	Solventes e reagentes	52
4.1.3	Adjuvantes farmacêuticos	52
4.1.4	Substâncias de referência	52
4.2	Métodos	53
4.2.1	Coleta, identificação botânica e tratamento do material vegetal	53
4.2.2	Caracterização da matéria-prima vegetal	53
4.2.2.1	Determinação da perda por dessecação	53

4.2.2.2	Avaliação do teor de quercetina, luteolina e 3-O-metilquercetina por cromatografia líquida de alta eficiência	54
4.2.3	Caracterização dos adjuvantes farmacêuticos	54
4.2.3.1	Dióxido de silício coloidal	54
4.2.3.1.1	Determinação de pH	54
4.2.3.1.2	Avaliação da perda por dessecação	55
4.2.3.2	Estearato de magnésio	55
4.2.3.2.1	Avaliação do pH	55
4.2.3.2.2	Avaliação da perda por dessecação	55
4.2.3.3	Celulose microcristalina	55
4.2.3.3.1	Avaliação do pH	55
4.2.3.3.2	Avaliação da perda por dessecação	55
4.2.4	Preparação da solução extrativa de <i>A. saturoioides</i>	55
4.2.4.1	Caracterização da solução extrativa de <i>A. saturoioides</i>	56
4.2.4.1.1	Avaliação do pH	56
4.2.4.1.2	Avaliação do resíduo seco	56
4.2.4.1.3	Avaliação do teor de quercetina, luteolina e 3-O-metilquercetina por cromatografia líquida de alta eficiência	56
4.2.4.1.4	Avaliação da densidade	57
4.2.5	Concentração da solução extrativa de <i>A. saturoioides</i>	57
4.2.5.1	Caracterização da solução extrativa concentrada de <i>A. saturoioides</i>	58
4.2.5.1.1	Avaliação do resíduo seco	58
4.2.6	Preparação do produto seco de <i>A. saturoioides</i>	58
4.2.6.1	Caracterização do produto seco de <i>A. saturoioides</i>	59
4.2.6.1.1	Avaliação das características macroscópicas	59
4.2.6.1.2	Avaliação da perda por dessecação	59
4.2.6.1.3	Avaliação do teor de quercetina, luteolina e 3-O-metilquercetina por cromatografia líquida de alta eficiência no produto seco	59
4.2.6.1.4	Análise granulométrica	59
4.2.6.1.5	Avaliação da densidade bruta e de compactação, fator de Hausner, índice de compressibilidade e índice de densificação	60
4.2.6.1.6	Determinação do ângulo de repouso	61
4.2.6.1.7	Análise das partículas por microscopia eletrônica de varredura	62
4.2.7	Desenvolvimento de granulado por via seca, por desagregação	62
4.2.7.1	Preparação das formulações para obtenção dos compactos	62

4.2.7.2	Caracterização das formulações F_1 e F_2	63
4.2.7.2.1	Determinação da umidade residual	63
4.2.7.2.2	Avaliação da densidade bruta e de compactação, fator de Hausner, índice de compressibilidade e índice de densificação	63
4.2.7.2.3	Determinação do ângulo de repouso	63
4.2.7.3	Produção dos compactos	63
4.2.7.4	Caracterização dos compactos	63
4.2.7.4.1	Determinação da aparência e das dimensões	63
4.2.7.4.2	Avaliação do peso médio	64
4.2.7.4.3	Avaliação da dureza	64
4.2.7.4.4	Avaliação do tempo de desintegração	64
4.2.7.4.5	Determinação da friabilidade	64
4.2.7.5	Granulação dos compactos	64
4.2.7.6	Caracterização do granulado	64
4.2.7.6.1	Avaliação da perda por dessecação	64
4.2.7.6.2	Análise granulométrica	65
4.2.7.6.3	Avaliação da densidade bruta e de compactação, fator de Hausner, índice de compressibilidade e índice de densificação	65
4.2.7.6.4	Determinação do ângulo de repouso	65
4.2.7.6.5	Determinação da friabilidade	65
4.2.7.6.6	Análise do granulado por microscopia eletrônica de varredura	65
4.2.7.6.7	Comportamento do granulado frente à umidade relativa em atmosfera artificial controlada	66
4.2.7.6.8	Avaliação do teor de quercetina, luteolina e 3-O-metilquercetina por cromatografia líquida de alta eficiência no granulado	66
4.2.8	Revestimento pelicular	66
4.2.8.1	Revestimento do granulado em torre de revestimento tipo leito fluidizado	66
4.2.8.2	Caracterização do granulado revestido obtido em leito fluidizado	69
4.2.8.2.1	Avaliação da perda por dessecação	69
4.2.8.2.2	Análise granulométrica	69
4.2.8.2.3	Avaliação da densidade bruta e de compactação, fator de Hausner, índice de compressibilidade e índice de densificação	70
4.2.8.2.4	Determinação do ângulo de repouso	70
4.2.8.2.5	Análise do granulado por microscopia eletrônica de varredura	70
4.2.8.2.6	Comportamento dos granulados revestidos frente à umidade relativa em atmosfera artificial controlada	70

4.2.8.2.7	Avaliação do teor de flavonóides nos granulados revestidos	70
4.2.8.2.8	Avaliação do teor de flavonóides nos granulados revestidos, após exposição à luz	70
4.2.9	Ensaio preliminar de liberação <i>in vitro</i> dos flavonóides	71
4.2.10	Cálculos estatísticos	71
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO	73
5.1	Matéria-prima vegetal	75
5.2	Avaliação dos adjuvantes tecnológicos	79
5.3	Preparação e caracterização da solução extrativa	80
5.4	Preparação e caracterização da solução extrativa concentrada	83
5.5	Produção e caracterização do produto seco de <i>A. saturoioides</i>	84
5.6	Granulação por leito fluidizado	94
5.7	Obtenção do granulado por via seca	95
5.7.1	Avaliação da formulação farmacêutica para produção dos compactos	95
5.7.2	Produção e caracterização dos compactos	97
5.7.3	Granulação e caracterização do granulado	104
5.8	Revestimento pelicular dos granulados, em leito fluidizado	113
5.8.1	Revestimento dos granulados, em leito fluidizado, com Opadry® II	114
5.8.1.1	Caracterização dos granulados revestidos com Opadry® II	117
5.8.2	Revestimento dos granulados, em leito fluidizado, com Opadry® AMB	131
5.8.2.1	Caracterização dos granulados revestidos com Opadry® AMB	133
5.9	Avaliação preliminar da liberação dos flavonóides a partir dos granulados revestidos	147
5.10	Avaliação da proteção do filme de revestimento frente à ação da luz	151
6	CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS	155
6.1	Conclusões	157
6.2	Perspectivas	158
7	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	159
8	ANEXOS	175

LISTA DE TABELAS

Tabela 3.1.	Parâmetros que influenciam na granulação em leite fluidizado	30
Tabela 3.2.	Tipos de Eudragit®	41
Tabela 3.3.	Tipos de Opadry®	42
Tabela 3.4.	Fatores que influenciam o processo de revestimento em leite fluidizado	46
Tabela 4.1.	Adjuvantes adicionados à solução extrativa de <i>A. satureioides</i> , preparada com etanol 40 % em fase prévia à concentração	57
Tabela 4.2.	Condições de secagem da solução extrativa concentrada de <i>A. satureioides</i> por <i>spray drying</i> , para obtenção de produto seco	58
Tabela 4.3.	Composição ponderal das formulações para obtenção do granulado do produto seco de <i>A. satureioides</i>	62
Tabela 4.4.	Composição das dispersões de revestimento	67
Tabela 4.5.	Condições operacionais na obtenção de granulados revestidos do produto seco de <i>A. satureioides</i> em leite fluidizado, em escala laboratorial, com Opadry® II	68
Tabela 4.6.	Condições operacionais de obtenção de granulados revestidos do produto seco de <i>A. satureioides</i> em leite fluidizado, em escala laboratorial, com Opadry® AMB	69
Tabela 4.7.	Condições experimentais de ensaio de cedência dos granulados do produto seco de <i>A. satureioides</i> sem revestimento e revestidos com Opadry® AMB	71
Tabela 5.1	Perda por dessecação referente ao lote de 2003 da matéria-prima vegetal de <i>A. satureioides</i> em função do tempo de armazenamento	76
Tabela 5.2	Análise comparativa da perda por dessecação da matéria-prima vegetal, após a moagem	77
Tabela 5.3	Flavonóides majoritários na matéria-prima vegetal, <i>A. satureioides</i>	79
Tabela 5.4	Resultados da avaliação dos adjuvantes tecnológicos	80
Tabela 5.5	Análise comparativa da caracterização da solução extrativa etanólica 40 % de <i>A. satureioides</i>	81
Tabela 5.6	Flavonóides majoritários na solução extrativa etanólica 40 % de <i>A. satureioides</i>	83
Tabela 5.7	Rendimento da operação de secagem por <i>spray drying</i> da solução extrativa de <i>A. satureioides</i>	85
Tabela 5.8	Umidade residual do produto seco de <i>A. satureioides</i>	87
Tabela 5.9	Tamanho médio das partículas do produto seco de <i>A. satureioides</i>	89
Tabela 5.10	Características tecnológicas do produto seco de <i>A. satureioides</i>	90

Tabela 5.11	Flavonóides majoritários no produto seco de <i>A. saturoioides</i>	93
Tabela 5.12	Características das formulações para produção dos compactos	96
Tabela 5.13	Concentração de flavonóides majoritários nos compactos do produto seco de <i>A. saturoioides</i> e da formulação F ₂	99
Tabela 5.14	Características dos compactos do produto seco de <i>A. saturoioides</i>	101
Tabela 5.15	Caracterização tecnológica do granulado do produto seco de <i>A. saturoioides</i>	106
Tabela 5.16	Flavonóides majoritários no granulado do produto seco de <i>A. saturoioides</i>	109
Tabela 5.17	Caracterização tecnológica do granulado do produto seco de <i>A. saturoioides</i> , normalizado por passagem em granulador oscilatório	110
Tabela 5.18	Análise comparativa dos parâmetros tecnológicos em cada etapa da obtenção do granulado do produto seco de <i>A. saturoioides</i>	111
Tabela 5.19	Rendimento da operação de revestimento de granulados, em lotes de diferentes dimensões	116
Tabela 5.20	Rendimento do processo de revestimento pelicular dos lotes com Opadry® II	117
Tabela 5.21	Caracterização granulométrica do granulado antes do revestimento e de lotes de granulado revestido com Opadry® II	118
Tabela 5.22	Caracterização tecnológica dos três lotes dos granulados revestidos com Opadry® II	121
Tabela 5.23	Características tecnológicas do granulado antes do revestimento e revestido com Opadry® II	122
Tabela 5.24	Umidade residual do granulado antes e após revestimento com Opadry® II	123
Tabela 5.25	Flavonóides majoritários nos três lotes de granulado revestido com Opadry® II obtidos a partir do produto seco de <i>A. saturoioides</i>	131
Tabela 5.26	Rendimento do processo de revestimento em leito fluidizado dos granulados revestidos com Opadry® AMB	132
Tabela 5.27	Umidade residual dos granulados revestidos com Opadry® AMB	133
Tabela 5.28	Tamanho médio dos grânulos revestidos com Opadry® AMB	136
Tabela 5.29	Taxa de aumento do tamanho médio das partículas dos lotes do granulado revestido com Opadry® AMB em relação ao granulado não revestido	137
Tabela 5.30	Caracterização tecnológica dos lotes de granulados revestidos com Opadry® AMB	139

Tabela 5.31	Comparação entre o aumento de massa dos granulados antes do revestimento e revestidos com Opadry® AMB após 7 dias de exposição em umidades relativas de 65 e 99 %.	145
Tabela 5.32	Flavonóides majoritários nos granulados revestidos com Opadry® AMB	146
Tabela 5.33	Liberação dos flavonóides dos granulados antes do revestimento e revestidos com Opadry® AMB, após 90 minutos, em água, a 37 °C	148
Tabela 5.34	Liberação dos flavonóides dos granulados antes do revestimento e revestidos com Opadry® AMB, após 90 minutos, em meio ácido com 1 % de laurilsulfato de sódio	150

LISTA DE FIGURAS

Figura 3.1	Esquema de um granulador tipo leito fluidizado clássico	22
Figura 3.2	Mecanismos de granulação	26
Figura 3.3	Estados do conteúdo líquido em um aglomerado durante a granulação por via úmida	27
Figura 3.4	Mecanismo de formação do filme de revestimento	38
Figura 3.5	Fórmula estrutural do Eudragit®	40
Figura 4.1	Leito fluidizado Hüttlin, modelo Mycrolab	67
Figura 5.1	Curva padrão da substância de referência quercetina, obtida por cromatografia líquida de alta eficiência	78
Figura 5.2	Curva padrão da substância de referência luteolina, obtida por cromatografia líquida de alta eficiência	78
Figura 5.3	Cromatograma da fração flavonoídica de <i>A. saturoioides</i> , analisada por CLAE	79
Figura 5.4	Cromatograma da solução extrativa de <i>A. saturoioides</i> obtido por CLAE	83
Figura 5.5	Aspecto macroscópico do produto seco de <i>A. saturoioides</i>	86
Figura 5.6	Distribuição granulométrica do produto seco de <i>A. saturoioides</i>	88
Figura 5.7	Representação gráfica da distribuição granulométrica do produto seco de <i>A. saturoioides</i> , em função da frequência acumulada percentual	89
Figura 5.8	Fotomicrografias do produto seco de <i>A. saturoioides</i>	92
Figura 5.9	Cromatograma do produto seco de <i>A. saturoioides</i> obtido por CLAE	93
Figura 5.10	Aspecto dos compactos produzidos a partir de F ₂ apresentando escurecimento	98
Figura 5.11	Compactos contendo o produto seco de <i>A. saturoioides</i> , celulose microcristalina, dióxido de silício coloidal e estearato de magnésio	103
Figura 5.12	Distribuição granulométrica do granulado do produto seco de <i>A. saturoioides</i>	105
Figura 5.13	Representação gráfica da distribuição granulométrica do granulado do produto seco de <i>A. saturoioides</i> , em função da frequência acumulada percentual	105
Figura 5.14	Aspecto macroscópico do granulado do produto seco de <i>A. saturoioides</i> , obtido por granulação por via seca	106
Figura 5.15	Fotomicrografias do granulado do produto seco de <i>A. saturoioides</i>	108

Figura 5.16	Cromatograma do granulado do produto seco de <i>A. saturoioides</i> , obtido por CLAE	109
Figura 5.17	Isotermas de sorção de umidade do produto seco de <i>A. saturoioides</i> e do correspondente granulado em ambientes de atmosfera controlada com umidade relativa de 99 e 65 %	112
Figura 5.18	Aspecto macroscópico de produto seco de <i>A. saturoioides</i> antes da exposição à umidade, e após 11 dias de exposição à umidade relativa de 65 % ou de 99 %	113
Figura 5.19	Aspecto macroscópico de granulado do produto seco de <i>A. saturoioides</i> antes da exposição à umidade, e após 11 dias de exposição à umidade relativa de 65 % ou de 99 %	113
Figura 5.20	Distribuição do tamanho de partículas dos três lotes de granulados revestidos com Opadry® II	119
Figura 5.21	Representação gráfica da distribuição granulométrica de três lotes de granulados revestidos com Opadry® II, em função da frequência acumulada percentual	119
Figura 5.22	Aspecto macroscópico do granulado do produto seco de <i>A. saturoioides</i> e do granulado revestido com Opadry® II	120
Figura 5.23	Fotomicrografias do granulado do produto seco de <i>A. saturoioides</i> e do granulado revestido com Opadry® II	124
Figura 5.24	Fotomicrografias, após fratura, do granulado revestido com Opadry® II	127
Figura 5.25	Isotermas de sorção de umidade do granulado antes do revestimento e de três lotes de granulados revestidos com Opadry® II	128
Figura 5.26	Aspectos macroscópicos do granulado revestido com Opadry® II, antes e após a exposição por 7 dias à umidade relativa de 65 % e 99 %	130
Figura 5.27	Cromatograma do granulado revestido com Opadry® II, obtido por CLAE	130
Figura 5.28	Aspecto macroscópico do granulado revestido com Opadry® AMB	132
Figura 5.29	Distribuição granulométrica dos granulados revestidos com Opadry® AMB	134
Figura 5.30	Distribuição granulométrica comparativa de granulados revestidos com Opadry® AMB	135
Figura 5.31	Representação gráfica da distribuição granulométrica dos granulados revestidos com Opadry® AMB, em função da frequência acumulada percentual	136
Figura 5.32	Fotomicrografias do granulado revestido, com Opadry® AMB	140
Figura 5.33	Comparação entre as superfícies dos filmes poliméricos dos granulados revestidos com Opadry® AMB	141

Figura 5.34	Fotomicrografias, após fratura, dos granulados revestidos com Opadry® AMB	142
Figura 5.35	Isotermas de sorção de umidade do granulado antes do revestimento e revestido com Opadry® AMB em ambiente de atmosfera controlada com umidade relativa de 65 % e 99 %	144
Figura 5.36	Variação da concentração dos flavonóides quercetina, luteolina e 3-O-metilquercetina, em função da temperatura do processo de revestimento com Opadry® AMB	146
Figura 5.37	Perfis de cedência em água dos flavonóides dos granulados antes e após revestimento com Opadry® AMB	149
Figura 5.38	Perfis de cedência em meio ácido com 1 % de laurilsulfato de sódio dos flavonóides dos granulados antes do revestimento e revestidos com Opadry® AMB	150
Figura 5.39	Estabilidade frente à ação da luz dos flavonóides no granulado antes do revestimento e revestido com Opadry® II e Opadry® AMB	152
Figura 5.40	Variação da concentração de flavonóides nos granulados sem revestimento armazenado sob proteção da luz	153

LISTA DE ANEXOS

Tabela A.1.	Valores das áreas da curva padrão da substância de referência quercetina	177
Tabela A.2.	Valores das áreas da curva padrão da substância de referência luteolina	177
Tabela A.3.	Granulometria do produto seco de <i>A. saturoioides</i>	178
Tabela A.4.	Granulometria do granulado do produto seco de <i>A. saturoioides</i>	178
Tabela A.5.	Granulometria do granulado revestido do produto seco de <i>A. saturoioides</i> (GRPS1 A)	179
Tabela A.6.	Granulometria do granulado revestido do produto seco de <i>A. saturoioides</i> (GRPS1 B)	179
Tabela A.7.	Granulometria do granulado revestido do produto seco de <i>A. saturoioides</i> (GRPS1 C)	180
Tabela A.8.	Granulometria do granulado revestido do produto seco de <i>A. saturoioides</i> (GRPS2 40-3)	180
Tabela A.9.	Granulometria do granulado revestido do produto seco de <i>A. saturoioides</i> (GRPS2 40-6)	181
Tabela A.10.	Granulometria do granulado revestido do produto seco de <i>A. saturoioides</i> (GRPS2 50-3)	181
Tabela A.11.	Granulometria do granulado revestido do produto seco de <i>A. saturoioides</i> (GRPS2 50-6)	182
Tabela A.12.	Granulometria do granulado revestido do produto seco de <i>A. saturoioides</i> (GRPS2 60-3)	182
Tabela A.13.	Granulometria do granulado revestido do produto seco de <i>A. saturoioides</i> (GRPS2 60-6)	183
Tabela A.14.	Resultados da cedência do granulado do produto seco de <i>A. saturoioides</i> , em água	183
Tabela A.15.	Resultados da cedência do granulado revestido do produto seco de <i>A. saturoioides</i> (GRPS2 40-6), em água	184
Tabela A.16.	Resultados da cedência do granulado revestido do produto seco de <i>A. saturoioides</i> (GRPS2 50-6), em água	184
Tabela A.17.	Resultados da cedência do granulado revestido do produto seco de <i>A. saturoioides</i> (GRPS2 60-6), em água	185
Tabela A.18.	Resultados da cedência do granulado do produto seco de <i>A. saturoioides</i> , em meio ácido (1% LSS)	185
Tabela A.19.	Resultados da cedência do granulado revestido do produto seco de <i>A. saturoioides</i> (GRPS2 40-6), em meio ácido (1% LSS)	186

Tabela A.20.	Avaliação da estabilidade dos flavonóides no granulado do produto seco de <i>A. saturoioides</i> , frente à exposição à luz UV	186
Tabela A.21.	Avaliação da estabilidade dos flavonóides no granulado revestido do produto seco de <i>A. saturoioides</i> (GRPS1 B), frente à exposição à luz UV	187
Tabela A.22.	Avaliação da estabilidade dos flavonóides no granulado revestido do produto seco de <i>A. saturoioides</i> (GRPS2 50-6), frente à exposição à luz UV	187
Tabela A.23.	Avaliação da estabilidade dos flavonóides no granulado do produto seco de <i>A. saturoioides</i> , protegido da exposição à luz UV	188
Tabela A.24.	Alteração de massa no produto seco de <i>A. saturoioides</i> exposto aos ambientes com umidades relativas de 65 e 99 %	188
Tabela A.25.	Alteração de massa no granulado do produto seco de <i>A. saturoioides</i> exposto aos ambientes com umidades relativas de 65 e 99 %	189
Tabela A.26.	Alteração de massa no granulado revestido do produto seco de <i>A. saturoioides</i> (GRPS1 A) exposto aos ambientes com umidades relativas de 65 e 99 %	189
Tabela A.27.	Alteração de massa no granulado revestido do produto seco de <i>A. saturoioides</i> (GRPS1 B) exposto aos ambientes com umidades relativas de 65 e 99 %	190
Tabela A.28.	Alteração de massa no granulado revestido do produto seco de <i>A. saturoioides</i> (GRPS1 C) exposto aos ambientes com umidades relativas de 65 e 99 %	190
Tabela A.29.	Alteração de massa no granulado revestido do produto seco de <i>A. saturoioides</i> (GRPS2 40-3) exposto aos ambientes com umidades relativas de 65 e 99 %	191
Tabela A.30.	Alteração de massa no granulado revestido do produto seco de <i>A. saturoioides</i> (GRPS 40-6) exposto aos ambientes com umidades relativas de 65 e 99 %	191
Tabela A.31.	Alteração de massa no granulado revestido do produto seco de <i>A. saturoioides</i> (GRPS2 50-3) exposto aos ambientes com umidades relativas de 65 e 99 %	192
Tabela A.32.	Alteração de massa no granulado revestido do produto seco de <i>A. saturoioides</i> (GRPS2 50-6) exposto aos ambientes com umidades relativas de 65 e 99 %	192
Tabela A.33.	Alteração de massa no granulado revestido do produto seco de <i>A. saturoioides</i> (GRPS2 60-3) exposto aos ambientes com umidades relativas de 65 e 99 %	193
Tabela A.34.	Alteração de massa no granulado revestido do produto seco de <i>A. saturoioides</i> (GRPS2 60-6) exposto aos ambientes com umidades relativas de 65 e 99 %	193

Tabela A.35.	Equações para o cálculo da taxa de crescimento atingida pela granulação ou pelo revestimento	194
Figura A.1	Cromatograma do compacto C ₂ sem escurecimento, por CLAE	194
Figura A.2	Cromatograma do compacto C ₂ com escurecimento, por CLAE	195
Figura A.3	Cromatograma do compacto do produto seco de <i>A. satureioides</i> sem escurecimento, por CLAE	195
Figura A.4	Cromatograma do compacto do produto seco de <i>A. satureioides</i> com escurecimento, por CLAE	196
Figura A.5	Cromatograma de granulado revestido com Opadry [®] AMB do produto seco de <i>A. satureioides</i> (GRPS2 40-3), por CLAE	196
Figura A.6	Cromatograma de granulado revestido com Opadry [®] AMB do produto seco de <i>A. satureioides</i> (GRPS2 40-6), por CLAE	197
Figura A.7	Cromatograma de granulado revestido com Opadry [®] AMB do produto seco de <i>A. satureioides</i> (GRPS2 50-3), por CLAE	197
Figura A.8	Cromatograma de granulado revestido com Opadry [®] AMB do produto seco de <i>A. satureioides</i> (GRPS2 50-6), por CLAE	198
Figura A.9	Cromatograma de granulado revestido com Opadry [®] AMB do produto seco de <i>A. satureioides</i> (GRPS2 60-3), por CLAE	198
Figura A.10	Cromatograma de granulado revestido com Opadry [®] AMB do produto seco de <i>A. satureioides</i> (GRPS2 60-6), por CLAE	199

RESUMO

O presente trabalho refere-se ao desenvolvimento de grânulos a partir de produto seco de *A. saturoioides* obtido por *spray drying*, em escala semi-industrial, visando a superar as principais limitações tecnológicas apresentadas tais como a higroscopia excessiva do produto, baixa densidade, pequeno tamanho de partícula e instabilidade dos constituintes flavonoídicos frente à luz. Dois métodos foram empregados para a granulação: granulação em leito fluidizado e granulação via seca por desagregação. Estes métodos apresentaram, respectivamente, 15 e 60 % de rendimento do processo, levando a escolha da granulação seca para a produção dos grânulos do produto seco. A granulação seca resultou em grânulos assimétricos, de faixa granulométrica situada entre 0,3 mm e 1,9 mm e de superfície irregular e rugosa. O revestimento destes grânulos foi realizado em leito fluidizado, utilizando três tipos de polímeros, Eudragit® L 30D, Opadry® II e Opadry® AMB. O rendimento médio com o Opadry® II foi de 72 %. O revestimento com Opadry® AMB foi realizado utilizando-se um baixo e alto fluxo do líquido de revestimento, obtendo-se rendimentos de 75 e 85 %, respectivamente. A higroscopia dos grânulos foi avaliada em ambientes com umidade relativa controlada de 65 ou 99 %, comparando-se o comportamento dos grânulos revestidos com o dos grânulos sem a presença de revestimento. Ambos os filmes com Opadry® não protegeram os grânulos frente à umidade. As fotomicrografias por MEV, destes grânulos, revelaram que, ambos os tipos de revestimento, apresentaram superfícies rugosas e com presença de poros explicando, parcialmente, a falta de proteção contra a umidade. O estudo da fotoproteção indica, em um primeiro momento, que o filme de revestimento promove a proteção dos flavonóides frente a ação da luz. A avaliação preliminar da liberação dos flavonóides, a partir dos grânulos, foi realizada em células de fluxo Desaga® com os grânulos sem revestimento e revestidos com Opadry® AMB. A água não demonstrou ser o meio mais favorável para este ensaio. Em meio com pH 1,2 contendo 1 % de laurilsulfato de sódio, os flavonóides quercetina, luteolina e 3-O-metilquercetina foram liberados, respectivamente, após 90 minutos, em 70, 83 e 70 % a partir dos grânulos não revestidos, e 52, 54 e 45 % a partir dos grânulos revestidos com Opadry® AMB, denotando a influência do filme de revestimento sobre o perfil de liberação dos flavonóides. Em seu conjunto, os resultados obtidos nesta primeira abordagem deste tema abrem diversas perspectivas para o

aprofundamento do estudo e desenvolvimento de granulados de *A. satureioides*, a partir de produto seco por *spray drying*.

UNITERMOS: *Achyrocline satureioides*, produto seco por *spray drying*, granulação por via seca, revestimento, leito fluidizado.

ABSTRACT

Development and technological evaluation of coating granules containing spray dried extract of *Achyrocline satureioides* (Lam.) DC. Asteraceae (Marcela).

The present work was designed to develop granules from *Achyrocline satureioides* spray dried powders in order to overcome the main technological limitations presented by this herbal raw material: high hygroscopy, low density, small particle diameter and flavonoid sensibility against light. Two methods were employed for granulation, fluidized bed and dry granulation. These methods presented, respectively, 15 and 60 % of process yield, leading to the selection of dry granulation for preparing the granules. By this method, the granules showed 0,3 to 1,9 mm particle mean diameter, rough surface and irregular morphology. For coating the granules, three types of polymers were employed, Eudragit[®] L30D, Opadry[®] II and Opadry[®] AMB, in fluidized bed. The first one resulted in atomizer obstruction becoming non viable its employment. The mean yield coating obtained with Opadry[®] II was 72 %. The Opadry[®] AMB was sprayed in low and high rates yielding, respectively, 75 % and 85 %. The hygroscopicity of the granules was evaluated in controlled conditions of 65 % or 99 % RH, comparing the behavior of the coated granules which that presented by non-coated particles. Both Opadry[®] coatings did not protect the granules against the humidity. The SEM photomicrographis of these granules revealed that both types of coating presented rough and porous surface explaining partially, at least, the lack of protection against the humidity. The preliminary photostability assay indicated, in a first view, that the coating promotes the flavonoid protection. The flavonoid release from the granules was performed in Desaga[®] flow cell from the non-coated granules and from Opadry[®] AMB coated granules. Water demonstrated not to be an appropriate media for both tested granules. In pH 1.2 media containing 1 % of sodium lauryl sulfate, the flavonoids quercetin, luteolin and 3-O-methylquercetin were, respectively, released, after 90 minutes, in 70 %, 83 % and 70 % from non coated granules and in 52 %, 54 % and 45 % from Opadry[®] AMB coated granules, denoting the influence of the coating on the flavonoid release profile. Taken together, the results of this first approach open

may perspectives for more detailed studies on *Achyrocline satureioides* granules from the corresponding spray dried powders.

KEYWORDS: *Achyrocline satureioides* spray dried extract, dry granulation, coating, fluidized bed.

1 INTRODUÇÃO

O desenvolvimento de medicamentos fitoterápicos inicia-se com pesquisas relacionadas à planta, avaliação de sua atividade e toxicidade, determinação de parâmetros de qualidade e, também, desenvolvimento de formas farmacêuticas.

A espécie *Achyrocline satureioides* (Lam.) DC. (marcela) tem seu uso popular difundido, em especial no sul do Brasil e da América Latina. As pesquisas sobre a planta têm evidenciado diversas atividades farmacológicas, algumas com potencial emprego terapêutico, o que explica o interesse em aprofundar os estudos sobre a espécie, bem como os de desenvolvimento de produtos derivados.

No Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, as pesquisas envolvendo *A. satureioides*, foram iniciadas no ano de 1984, com uma avaliação químico-farmacológica da planta, realizada por SIMÕES (1984). Já o desenvolvimento tecnológico de formas farmacêuticas, para a utilização desta droga, iniciou com SONAGLIO (1987), com a padronização de extrato hidroalcoólico, em 1987.

A transformação desta droga vegetal em produtos farmacêuticos apresenta vários obstáculos que devem ser superados, tais como a instabilidade de formas farmacêuticas líquidas (SONAGLIO, 1987). Neste contexto, a estratégia seguida conduziu à obtenção de formas farmacêuticas pulveréas (BASSANI, 1990; LEMOS-SENNA, 1993; TEIXEIRA, 1996; DA SILVA, 2003), resultando em depósito de patente, aceito no Instituto Nacional de Propriedade Intelectual sob nº PI 0103468-5 (BASSANI *et al.*, 2001).

Os problemas que envolvem as formas pulveréas, decorrentes da elevada superfície específica, tais como a higroscopicidade (CRIPPA, 1978; JEKÖ *et al.*, 1999), fluxo e compactabilidade pouco adequados, podem ser melhorados por meio do desenvolvimento de formas derivadas. Com este enfoque, os granulados apresentam vantagens, em relação aos pós, como a melhoria na conservação da homogeneidade de distribuição dos componentes e das fases granulométricas, maior densidade, superior facilidade de escoamento, maior reprodutibilidade em medições volumétricas, maior compressibilidade, menor superfície específica e resistência mecânica superior (LE HIR, 1997).

No caso dos produtos secos de *A. saturoioides*, estes caracterizam-se por sua reduzida granulometria e elevada higroscopicidade. Além disto, a presença de constituintes polifenólicos ativos em sua composição aponta para potencial instabilidade destes frente a condições oxidativas.

Com base nestas características, o presente trabalho propõe o estudo de dois métodos de granulação do produto seco de *A. saturoioides*, seu revestimento, caracterização tecnológica e avaliação da liberação *in vitro* dos flavonóides majoritários. Também propõe um estudo preliminar de estabilidade dos constituintes ativos frente à luz nos referidos granulados.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Avaliar a viabilidade tecnológica da preparação de granulado revestido a partir de produto seco por *spray drying* de *A. saturoioides*.

2.2 Objetivos específicos

- a) Caracterizar a matéria-prima vegetal;
- b) Preparar e caracterizar a solução extrativa etanólica 40 % (v/v) a partir de inflorescências de *A. saturoioides*;
- c) Preparar produto seco (PS), por *spray drying*, a partir de solução extrativa etanólica 40 % (v/v) de *A. saturoioides*;
- d) Avaliar a viabilidade de obtenção de granulado de *A. saturoioides* por meio de granulação em leito fluidizado;
- e) Avaliar a viabilidade de obtenção de granulado de *A. saturoioides* por meio de granulação por via seca, por desagregação;
- f) Avaliar a influência das etapas de preparação do granulado, a partir do PS, sobre o teor dos flavonóides majoritários;
- g) Avaliar a viabilidade de revestimento pelicular dos grânulos em leito fluidizado, utilizando diversos polímeros, bem como avaliar a higroscopia destes em ambientes com temperatura e umidade relativa controladas;
- h) Avaliar, preliminarmente, a liberação *in vitro* dos flavonóides quercetina, luteolina e 3-O-metilquercetina, a partir dos granulados, verificando a influência do filme polimérico sobre a liberação;
- i) Avaliar a proteção dos flavonóides majoritários propiciada pelo revestimento pelicular frente à luz, comparando seu teor, em granulados revestidos e não revestidos submetidos à luz artificial.

3 REVISÃO DO TEMA

3.1 *Achyrocline satureioides* (Lam.) DC.

3.1.1 Aspectos etnofarmacológicos, fitoquímicos e farmacológicos

Achyrocline satureioides (Lam.) DC, conhecida como marcela, marcela-do-campo ou macela, tem intenso emprego popular no sul do Brasil, Uruguai, Argentina e Paraguai, como antiinflamatório, antiespasmódico, digestivo, sedativo, carminativo, entre outros (SIMÕES *et al.*, 1998).

Em decorrência do uso popular, foram realizados diversos estudos a respeito da composição química de *A. satureioides*, tanto das inflorescências, que constituem o farmacógeno, como também das demais partes aéreas (FERRARO *et al.*, 1981; SIMÕES, 1984; SIMÕES *et al.*, 1988; PUHLMANN *et al.*, 1992; DA SILVA, 1993; CARNEY *et al.*, 2002).

Pesquisas têm revelado, também, que quercetina, luteolina e 3-O-metilquercetina são os flavonóides majoritários presentes em *A. satureioides* (FERRARO *et al.*, 1981; SIMÕES, 1984). Assim, a avaliação do teor destes flavonóides tem sido objeto de diversos estudos visando a caracterizar a matéria-prima vegetal e os produtos tecnológicos obtidos a partir desta (SONAGLIO, 1987; BASSANI, 1990; LEMOS-SENNA, 1993; DE PAULA, 1996; SANTOS, 1996; TEIXEIRA, 1996; DE SOUZA, 2002; DA SILVA, 2003).

DE SOUZA e colaboradores (2002) desenvolveram método analítico, utilizando a cromatografia líquida de alta eficiência, para o doseamento dos flavonóides majoritários quercetina, luteolina e 3-O-metilquercetina, de *A. satureioides*, alcançando, pela primeira vez, a separação dos últimos dois constituintes, o que resultou na inserção deste procedimento na Farmacopéia Brasileira IV (F. BRAS. IV, 2001).

Esta estabelece como droga vegetal as sumidades floridas secas de *A. satureioides*, a qual deve conter, no mínimo, 0,4 % de óleo essencial, 1,7 % de flavonóides totais, calculados como quercetina, e 0,14 % de quercetina e 0,07 % de luteolina.

Com relação às atividades biológicas de *A. saturoioides* foram evidenciadas atividades tais como, antiinflamatória (SIMÕES, 1984; SONAGLIO, 1987; SIMÕES *et al.*, 1988; SIMÕES, 1988; SCHAPOVAL *et al.*, 1994; CAMARGO *et al.*, 1994; TEIXEIRA, 1996; DE SOUZA, 2002), analgésica (SIMÕES, 1984; SIMÕES *et al.*, 1988; TEIXEIRA, 1996), sedativa (SIMÕES *et al.*, 1988), citoprotetora (ARREDONDO *et al.*, 2004), antioxidante ou pró-oxidante (DESMARCHELIER *et al.*, 1998; DE SOUZA, 2002; GUGLIUCCI e MENINI, 2002; POLYDORO *et al.*, 2004), hepatoprotetora (KADARIAN *et al.*, 2002), imunomoduladora (PUHLMANN, 1989; PUHLMANN *et al.*, 1992; SANTOS, 1996; SANTOS *et al.*, 1999); antiviral (SIMÕES, 1992a; SIMÕES, 1992b; BETTEGA, 2000), antiespasmódica (LANGELOH e SCHENKEL, 1982a; LANGELOH e SCHENKEL 1982b; LANGELOH e SCHENKEL 1985; SIMÕES, 1984; SIMÕES *et al.*, 1998; SILVA, 1993; SILVA e LANGELOH, 1993), antimicrobiana (MOTA, 1963; GUTKIND *et al.*, 1981; MARTINS *et al.*, 1988; LIMA, 1990), hipoglicemiante (CARNEY *et al.*, 2002), tripanomicida e inseticida (ROJAS DE ARIAS *et al.*, 1994) e relaxante vascular (HNATYSZYN *et al.*, 2004).

Estudos fitoquímicos e farmacológicos realizados com soluções extrativas hidroetanólicas da *A. saturoioides* indicaram a fração flavonoídica como uma das responsáveis pela ação antiinflamatória (SIMÕES, 1984; SONAGLIO, 1987; SIMÕES *et al.*, 1988; DE SOUZA, 2002). Os flavonóides quercetina, luteolina e 3-O-metilquercetina são descritos como os principais responsáveis por este efeito biológico apresentado pelas preparações extrativas hidroetanólicas de inflorescências de *A. saturoioides*, quando administradas por via intraperitoneal (SIMÕES, 1984; SONAGLIO, 1987) ou por via oral (TEIXEIRA, 1996; DE SOUZA, 2002). Outros estudos, que avaliaram a ação farmacológica de flavonóides, em especial da quercetina, respaldam, também, estes resultados (MILLER, 1996; MORIKAWA *et al.*, 2003; ROTELLI *et al.*, 2003; POLYDORO *et al.*, 2004). Por outro lado, PUHLMANN e colaboradores (1992) também detectaram atividade antiinflamatória em polissacarídeo isolado das inflorescências.

TEIXEIRA (1996) examinou a atividade antiedematogênica de solução extrativa hidroetanólica 80 % (v/v) e de produtos secos por *spray drying* obtidos a partir de *A. saturoioides*, administrados por via oral. Porém, conclusões sobre a diferenciação entre as preparações não foram obtidas.

DE SOUZA, SCHAPOVAL e BASSANI (2006)¹ estudaram as atividades antioxidante e antiinflamatória de preparações das inflorescências de *A. satureioides*. Ao comparar extratos secos obtidos a partir de soluções extrativas com etanol 40 % ou 80 % (v/v), ficou evidenciado, pela primeira vez, que os produtos secos originados do solvente mais polar (etanol 40 %, v/v) apresentaram preponderante atividade antiinflamatória (*in vivo*) e que os extratos secos preparados a partir da solução extrativa hidroetanólica 80 % (v/v) mostraram atividade antioxidante (*in vitro*) mais pronunciada. A influência do processo de secagem das soluções extrativas (liofilização ou *spray drying*), e dos adjuvantes tecnológicos também foi reportada.

Os estudos dos efeitos biológicos de *A. satureioides* restringem-se, até o presente momento, a ensaios *in vitro*, *ex vivo* e *in vivo* em animais.

3.1.2 Aspectos tecnológicos

Segundo BASSANI (1990), para o desenvolvimento tecnológico de fitomedicamentos, o potencial químico e terapêutico da droga vegetal deve ser preservado e valorizado. A manutenção e a agregação de valor terapêutico requerem, portanto, que a qualidade do produto obtido seja mantida dentro de parâmetros previamente estabelecidos (PETROVICK *et al.*, 1988; BASSANI *et al.*, 2005).

O desenvolvimento tecnológico de produtos farmacêuticos a partir das sumidades floridas de *A. satureioides* iniciou-se, no Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Farmácia da UFRGS, com a dissertação de SONAGLIO (1987), que focalizou a padronização de extratos hidroetanólicos, visando as atividades antiinflamatória e antiespasmódica. Estes estudos levaram à otimização do processo, estabelecendo parâmetros para a sua execução, definindo a natureza do solvente, a relação droga-solvente, o método de extração e, também, determinando procedimentos para o controle de qualidade da matéria-prima vegetal, produtos intermediários e do produto final. Neste estudo foram constatados problemas de estabilidade das formas líquidas obtidas.

¹ DE SOUZA, K. C. B.; SCHAPOVAL, E. E. S.; BASSANI, V. L. Influence of excipients and technological process on anti-inflammatory activity of quercetin and *Achyrocline satureioides* (Lam.) D.C. extracts by oral route. *Phytomedicine*, 2006. [IN PRESS].

As pesquisas para o desenvolvimento tecnológico de extratos secos tiveram seu início com BASSANI (1990), que verificou uma perda significativa de compostos flavonoídicos na etapa de eliminação do etanol, durante a concentração da solução extrativa hidroetanólica por osmose reversa. Porém, a perda destes mesmos compostos não foi detectada na fase de secagem por *spray drying*.

KNORST (1991) desenvolveu, posteriormente, formas farmacêuticas semi-sólidas contendo soluções extrativas concentradas da droga vegetal, avaliando a estabilidade e biodisponibilidade das preparações.

SANTOS (1996) observou a influência de fatores tecnológicos como temperatura do processo, relação droga-solvente e a sua interação na eficiência da extração de flavonóides e polissacarídeos em soluções extrativas aquosas das inflorescências da espécie.

LEMOS-SENNA e colaboradores (1997) estudaram especialmente a etapa de eliminação do etanol e de concentração de solução extrativa hidroetanólica 80 % (v/v) em evaporador rotatório, com o objetivo de evitar as perdas de flavonóides por precipitação durante a operação. Os pesquisadores, ao final, não conseguiram evitar completamente esta precipitação, porém, obtiveram uma suspensão homogênea, adequada ao processo de secagem por *spray drying*. Contudo, a adição de elevadas quantidades de adjuvantes tecnológicos revelou-se o principal fator limitante do processo.

TEIXEIRA (1996) desenvolveu um produto intermediário de baixo teor alcoólico, a partir de soluções extrativas hidroetanólicas 80 % (v/v). O método de desalcolização desenvolvido demonstrou ser viável, evitando a perda de constituintes, utilizando menores concentrações de adjuvantes tecnológicos. O pesquisador também avaliou a influência dos adjuvantes farmacêuticos dióxido de silício coloidal, celulose microcristalina e β -ciclodextrina sobre características físicas, químicas, tecnológicas e farmacológicas de extratos secos por *spray drying* de *A. saturoioides*. O autor concluiu que o produto seco contendo dióxido de silício coloidal, como adjuvante, apresentava as melhores características de rendimento, de umidade residual, recuperação de flavonóides e estabilidade física frente à umidade.

DE PAULA (1996) avaliou a influência da incorporação do produto seco por *spray drying* de *A. saturoioides* sobre as características físicas, químicas, físico-químicas e microbiológicas, em formas farmacêuticas semi-sólidas.

Em 2001, o processo de obtenção de um produto seco de *A. saturoioides* foi objeto de pedido de patente no Instituto Nacional de Propriedade Intelectual (BASSANI *et al.*, 2001).

DE SOUZA (2002) testou a ação biológica de produtos secos de *A. saturoioides* utilizando diferentes métodos de secagem e adjuvantes, a partir de solução hidroetanólica 40 e 80 % (v/v). Analisando os rendimentos da operação de secagem de diferentes extratos, pôde-se observar que a ausência de β -ciclodextrina aumenta o rendimento da operação e a presença de dióxido de silício coloidal se torna imprescindível.

O aumento da escala de produção de produtos secos de *A. saturoioides*, também foi objeto de estudos, tendo em vista que este aspecto pode influenciar as características do produto obtido. DA SILVA (2003) verificou, neste sentido, a viabilidade da produção em escala semi-industrial de extrato seco de *A. saturoioides* por *spray drying* com aspensor rotatório, com um rendimento da mesma ordem que os trabalhos desenvolvidos em escala laboratorial com aspensor pneumático, mas com partículas de diâmetro expressivamente maior.

Os extratos secos, quando comparados a extratos líquidos e semi-sólidos, apresentam manipulação mais simples, maior estabilidade, melhor homogeneidade e distribuição dos constituintes da preparação, conferindo a forma final maior garantia da dose administrada (LIST e SCHMIDT, 1989; SONAGLIO *et al.*, 2003). Embora os produtos secos por *spray drying* possam ser empregados como forma farmacêutica final, diversas pesquisas têm demonstrado que os mesmos também podem ter aplicação vantajosa como produtos intermediários no desenvolvimento de formas sólidas derivadas, como é o caso de granulados e comprimidos (COUTO, 2000; SOARES, 2002; DE SOUZA, 2004; DE SOUZA *et al.*, 2006).

3.2 Granulação

Granulados podem ser utilizados como forma intermediária na produção de comprimidos, como material de enchimento de cápsulas e na obtenção de aglomerados revestidos, ou, ainda, como forma farmacêutica final (COUTO *et al.*, 2000). Granulados podem ser entendidos como formas sólidas resultantes da aglomeração de partículas primárias, numa dispersão sólido-sólido-gás (SUMMERS, 2005). Tal definição torna implícito que as propriedades destes produtos são determinadas, preponderantemente, pela própria forma farmacêutica e, em menor intensidade, pelos adjuvantes que os compõem. A finalidade de uso destes produtos define o planejamento das suas características.

Os objetivos principais da granulação são voltados à melhoria das propriedades de fluxo e das características de compressibilidade de uma mistura de pós, assim como, também, à prevenção da segregação dos constituintes, ao manejo da densidade e da distribuição granulométrica, da forma e das estruturas internas e superficiais. Também, em geral, a granulação pode ser utilizada com a finalidade de produzir um aglomerado com propriedades específicas de velocidade de desintegração e de dureza, assim como adequar a velocidade de liberação de fármacos, entre outras (AUGSBURGER e VUPPALA, 1997; TARDOS *et al.*, 1997; SUMMERS e AULTON, 2005).

Assim, em comparação a uma simples mistura de pós, o granulado apresenta vantagens como melhor conservação da homogeneidade de distribuição dos componentes e das fases granulométricas; maior densidade; facilidade superior de escoamento; maior reprodutibilidade em medições volumétricas; maior compressibilidade e resistência mecânica superior (AUGSBURGER e VUPPALA, 1997; LE HIR, 1997). Normalmente, os grânulos têm maior estabilidade física e química que os pós correspondentes, especialmente devido à sua área superficial menor do que a de pós, e conseqüentemente menor exposição aos efeitos ambientais (ANSEL *et al.*, 2000). Além destas vantagens, HEMATI e colaboradores (2003) destacam a possibilidade de gerenciamento da distribuição granulométrica, da densidade, além da possibilidade de alteração da aparência, sabor e odor ou proteção frente ao oxigênio, umidade, luz ou a agentes incompatíveis. O

planejamento da forma e textura das partículas permite a aplicação de revestimentos, que podem cumprir diversas finalidades (BAUER *et al.*, 1998).

Por outro lado, a granulação requer inúmeros processos unitários adicionais, os quais representam a agregação de maior custo em termos de tempo, equipamentos, espaços físicos, recursos humanos e procedimentos. Além disto, dela decorre a necessidade de etapas adicionais de validação e otimização de processo (AUGSBURGER e VUPPALA, 1997).

Os processos de granulação podem ser classificados quanto ao agente de formação de grânulos, seja pela presença de um líquido ou pelo exercício de pressão (compactação), respectivamente por via úmida e seca. Podem, também, ser diferenciados quanto ao princípio de aglomeração, como granulados formados através da agregação direta ou por desagregação após obtenção de conglomerados maiores (COUTO *et al.*, 2000).

Os granulados são obtidos por meio do emprego de aglutinantes, adjuvantes primários tecnológicos que tem como objetivo manter a coesão entre as partículas primárias (ANSEL *et al.*, 2000).

Segundo KHANKARI e HONTZ (1997), a escolha do aglutinante para um sistema particular é, muitas vezes, empírico e depende de experiências prévias do formulador. A seleção da quantidade requerida de aglutinante pode ser determinada por estudos de otimização. Porém, o conhecimento dos fatores que influenciam na eficiência dos aglutinantes pode definir a escolha dos adjuvantes para a formulação. Alguns destes fatores são a concentração, a viscosidade, as propriedades mecânicas do aglutinante, a sua distribuição, bem como as possíveis interações entre as partículas do aglutinante e os demais constituintes da formulação (PARKER *et al.*, 1990; PARKER *et al.*, 1992; IVESON *et al.*, 1996; KHANKARI e HONTZ, 1997).

Agrega-se a estes aspectos o fato de que alterações na seqüência das etapas do processo e nos equipamentos utilizados em cada uma destas conduzem a produtos diferenciados. Deste modo, o conhecimento das características ligadas às diversas técnicas de produção constitui fator necessário no momento de planejamento da produção e do produto (COUTO *et al.*, 2000).

MURAKAMI e colaboradores (2001) avaliaram a perda de densidade e da compactabilidade de granulados preparados por diferentes métodos de granulação, granulação por via úmida por massificação, em misturadores-granuladores de alto cisalhamento (*high shear mixers*), por leito fluidizado e em tambor. Verificaram, também, a influência destes diferentes métodos de granulação em relação à produção de comprimidos. Os resultados sugeriram que os diferentes métodos de granulação não influenciaram a compactabilidade dos granulados. Atribuíram a diferença de dureza constatada nos comprimidos produzidos, mais provavelmente, à distribuição do agente aglutinante nos granulados, visto que estes diferem no modo de adição do aglutinante. Estas observações apontam para a importância da escolha do método de acordo com as características físico-químicas do material a ser granulado.

Inúmeros estudos e revisões sobre os mecanismos de granulação são descritos na literatura (PARKER *et al.*, 1990; PARKER *et al.*, 1992; ENNIS *et al.*, 1991; LITSTER e SARWONO, 1996; AUSBURGER e VUPPALA, 1997; COUTO *et al.*, 2000; IVESON *et al.*, 2001; GOLDSZAL e BOUSQUET, 2001; HEMATI *et al.*, 2003), que por não serem o objeto principal do presente estudo não são detalhados.

3.2.1 Granulação por via seca

No método de granulação por via seca, o grânulo é formado por compactação da mistura de pós na forma de grandes compactos e subsequente redução de tamanho ou, diretamente, na forma de comprimidos de dimensões inferiores a 3 mm (ANSEL *et al.*, 2000). No primeiro caso, a compactação inicial pode ser realizada por meio de máquinas de comprimir alternativas, prensas hidráulicas ou de rolos compressores. A compactação por rolos apresenta como vantagens, em relação às compressoras, uma maior possibilidade de controle sobre os parâmetros de operação, menor necessidade do uso de lubrificantes e maior rendimento de produção (COUTO *et al.*, 2000; KLEINEBUDDE, 2004; SOARES *et al.*, 2005a).

A granulação por via seca é especialmente aplicável a materiais que não podem ser preparados por via úmida, devido ao fato de apresentarem instabilidade frente à umidade ou à temperatura durante o processo de secagem do granulado ou que se apresentem muito solúveis em água (LE HIR, 1997, VOIGT, 2000).

Na granulação por via seca utilizam-se, como adjuvantes, além dos aglutinantes, lubrificantes e antiaderentes, dependendo das características do material a ser aglomerado e do processo escolhido.

Os parâmetros que podem ser otimizados durante o processo de granulação, por via seca, podem ser divididos em dois grupos. Aqueles relacionados aos componentes da mistura, como tipo e concentração de adjuvantes, e os relacionados à operação propriamente dita, tais como força e tempo de compactação, modelo do equipamento, seqüência dos passos da operação, entre outros (SOARES, 2002).

As características do produto intermediário resultante neste processo são determinantes. Os compactos produzidos devem possuir elevada resistência mecânica, distribuída homogeneamente, a fim de evitar quantidade excessiva de partículas finas durante a operação de cominuição (COUTO *et al.*, 2000).

A força empregada na compactação conduz a modificações do sistema de empacotamento das partículas e a deformações elásticas ou plásticas, isotrópicas ou anisotrópicas, assim como à ruptura da estrutura das partículas reduzindo o tamanho das mesmas, com conseqüente aumento das áreas de contato (HERZOG, 1991). Este fato faz com que proliferem as zonas de ligação, de tal modo, que as interações entre as partículas, favorecidas também pela redução da distância entre elas, tornem-se ativas através de forças de ligação intermoleculares, dentre as quais se destacam as forças de Van der Waals.

Além disso, pontes líquidas, que podem se estabelecer pela condensação da umidade contida nos espaços vazios interparticulares, durante a aplicação de pressão, contribuem para o fortalecimento da coesividade entre as partículas (COUTO *et al.*, 2000).

Os fatores, do material a comprimir, relacionados com a consolidação sob pressão, são, primariamente, os mecanismos de ligação e a área de superfície na qual as forças de ligação estão ativas, e, secundariamente, o tamanho, a forma, a textura de superfície e o tipo de deformação das partículas que compõe a massa a ser comprimida (NYSTRÖM *et al.*, 1993). As propriedades físicas do material

influenciam, principalmente, no empacotamento e na coesão, fatores primordiais para a consolidação da massa (WRAY, 1992; VOIGT, 2000).

A fase seguinte à produção dos compactos, ou briquetes, consiste no desmonte da unidade compactada e conseqüente formação dos grânulos. Esta desaglomeração é realizada, usualmente, por meio da utilização de granuladores rotativos, oscilantes, moinhos ou tamisadores-granuladores (VOIGT, 2000). As características de dureza e de friabilidade dos compactos, assim como a homogeneidade de distribuição do grau de densificação nestes, além das propriedades materiais desta unidade monolítica, participam, decisivamente, na qualidade da operação.

Entretanto, defeitos observados na distribuição do tamanho de partículas da massa dos granulados, em especial, altas concentrações nas faixas extremas podem causar alterações na ação de transformação subsequente e, também, desvios de qualidade no produto resultante. Com isso, a etapa de normalização, que consiste na seleção de grânulos com dimensões uniformes, dentro de uma faixa granulométrica determinada, apresenta grande importância, pois permite reduzir estas variações (LE HIR, 1997; ANSEL *et al.*, 2000; VOIGT, 2000).

3.2.2 Granulação por via úmida

Nesta técnica, o agente de aglomeração fluido pode ser um solvente, mais usualmente a água, ou outros solventes orgânicos voláteis, isolado ou em misturas, ou dispersões contendo adjuvantes aglutinantes. No primeiro caso, denominada técnica do aglutinante extemporâneo, o solvente é adicionado à mistura pulveréa em misturadores, devendo promover dissolução apenas parcial de um ou mais constituintes da mistura de pós (COUTO *et al.*, 2000). O emprego de dispersões de aglutinantes, na forma de soluções ou mucilagens, acrescentadas à mistura seca dos pós constitui uma segunda alternativa. No processo clássico, a massa umedecida é forçada através de uma tela para que produza os grânulos no tamanho desejado. As partículas assim formadas são secas pela ação do calor e do ar (ANSEL *et al.*, 2000).

As propriedades dos grânulos são influenciadas pelo tipo e composição do aglutinante, grau de molhagem da massa e em especial pelo processo de

manufatura, considerando seja a seqüência dos passos de transformação ou os equipamentos utilizados (BECKER *et al.*, 1997). Sob esta ótica são empregados misturadores de leito fixo, de baixa ou alta velocidade, misturadores/granuladores de alto cisalhamento e granuladores de leito fluidizado.

3.2.3 Granulação em leito fluidizado

O sistema de leito fluidizado é de largo emprego na indústria farmacêutica, não somente na secagem de materiais particulados, como também na produção de grânulos e no revestimento de granulados e comprimidos (NEUMERKEL *et al.*, 1999). A fluidização é uma operação na qual sólidos finos são movimentados por meio do contato com um gás em corrente ascendente, cujo movimento corresponde a um estado dito fluido. Na granulação por leito fluidizado os grânulos são produzidos por meio da aspensão de uma solução aglutinante no leito fluidizado pulveréio (PARIKH *et al.*, 1997). Pode-se utilizar como líquido de aglutinação uma solução aglutinante, uma suspensão ou o aglutinante no estado fundido (HEMATI *et al.*, 2003). Da mesma forma que para a granulação por via úmida clássica, um aglutinante pode ser adicionado de forma extemporânea ou formado *in situ*.

De uma forma geral, o leito fluidizado pode ser utilizado na aglomeração de partículas ou na produção de partículas, granulados, cápsulas e comprimidos revestidos (PARIKH, 1991a).

O equipamento de leito fluidizado, ou processador de leito fluidizado, consiste num sistema que envolve o processo de aquecimento do ar que incide diretamente sobre o material a ser processado (PARIKH *et al.*, 1997). As características dinâmicas deste equipamento fornecem informações imprescindíveis sobre condições de operação e a capacidade do equipamento. O equipamento é formado por uma unidade de processamento de ar, câmara de contenção do produto pulveréio, distribuidor de ar, aspersor, torre de processamento, filtros, exaustor, sistema de controle e sistema de bombeamento do líquido aglutinante. A figura 3.1 apresenta um esquema simplificado do equipamento.

Normalmente, as placas de distribuição, cobertas com telas com aberturas de 0,250 mm, ou mais finas, provêm meios apropriados de suprimento de ar ao leito. Junto com a distribuição de ar, estas placas também regulam o direcionamento do

fluxo do gás na câmara de processamento. Estas placas são geralmente identificadas pela percentagem de área aberta, sendo encontradas com valores que variam de 4 a 30 % (PARIKH, 1991a).

O aspersor determina a distribuição de tamanho das gotículas do líquido aglutinante, a velocidade de aspersão e o padrão da aspersão sobre a superfície do leito fluidizado. Geralmente, um aspersor do tipo dois fluidos é usado visto que propicia tamanho das gotículas independente do fluxo do líquido e redução de entupimento (NIENOW, 1993 *apud* SCHAAFSMA *et al.*, 1999²).

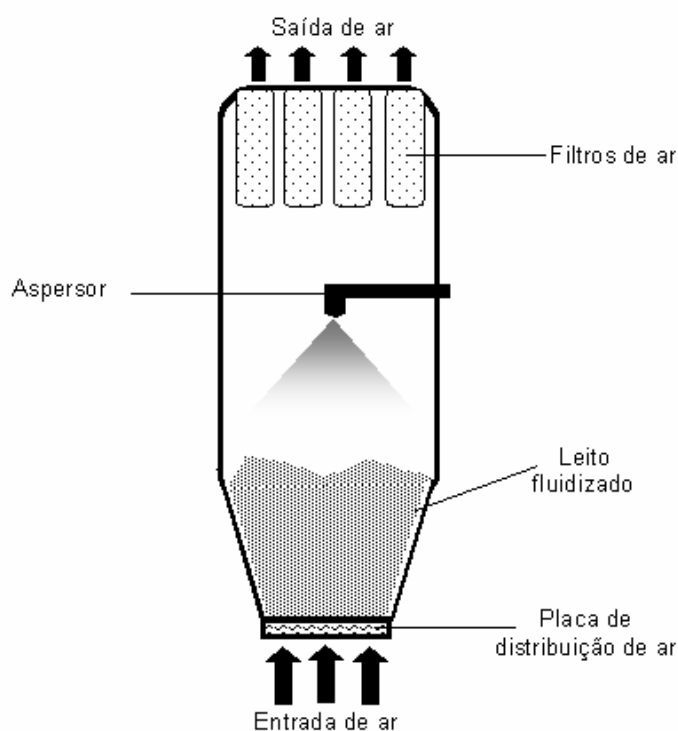


Figura 3.1. Esquema de um granulador tipo leito fluidizado clássico.

Idealmente, as propriedades desejadas das partículas no material inicial incluem baixa densidade, pequena dimensão, estreita variação granulométrica, forma próxima a esférica, falta de coesividade entre os núcleos e a ausência de adesividade durante o processo. A coesividade e a carga estática das partículas geram dificuldades no procedimento de fluidização, pois interferem na aproximação das partículas e modificam o padrão de fluidização. O mesmo problema é

² NIENOW, A. W. Fluidized bed granulation and coating: applications to material, agriculture and biotechnology. **Proceedings of the International Symposium on Agglomeration**, 1993. Nagoya: Agglos, 1993. p. 1. *apud* SCHAAFSMA, S. H.; KOSSEN, N. W. F.; MOS, M. T.; BLAUW, L.; HOFFMANN, A. C. Effects and control of humidity and particle mixing in fluid-bed granulation. **American Institute of Chemical Engineers Journal**, v. 45, n. 6, p. 1202-1210, 1999.

encontrado em formulações contendo material hidrofóbico ou uma mistura de material hidrofóbico e hidrofílico (PARIKH *et al.*, 1997). Além destes aspectos, a distribuição do tamanho de partículas, características de cristalinidade e molhabilidade também interferem nas características dos granulados.

O material pulveréneo é, inicialmente, carregado no leito fluidizado sendo acondicionado na câmara de contensão. O ar (ou outro gás inerte) é forçado para dentro do granulador pela parte inferior do equipamento. Uma tela (ou placa crivada) impede que o pó passe para parte inferior do equipamento, enquanto que filtros no topo da torre permitem que o ar passe retendo o material particulado. Estes filtros são periodicamente agitados para deslocar as partículas que ficam retidas no sistema. Assim que as partículas encontram-se fluidizadas, o líquido aglutinante é aspergido em finas gotas antes de entrar em contato com o leito em movimento (CRYER e SCHERER, 2003).

A corrente do gás de entrada passa através do leito das partículas sólidas, numa velocidade suficiente para colocá-las em movimento, o que ocorre quando seu fluxo se iguala ao peso das partículas. Estas condições são definidas como fluidização inicial e a velocidade do gás correspondente, de velocidade inicial (PARIKH *et al.*, 1997).

As partículas são umidificadas pelo líquido aglutinante, aspergido sobre o leito pulveréneo fluidizado, e unidas por pontes líquidas, para formar um aglomerado. Durante o processo, os aglomerados úmidos secam conforme o líquido evapora e o aglutinante solidifica nos pontos de contato entre as partículas, fornecendo a força de ligação entre as partículas internas dos grânulos (SCHAAFSMA *et al.*, 1999). Este processo, quando comparado aos demais tipos de granulação, requer menor número de etapas e reduz o tempo e o espaço físico necessário para a granulação, além de possibilitar a automação integral (AUGSBURGER e VUPPALA, 1997; SCHAAFSMA *et al.*, 1999).

Se a extensão da névoa, formada pelo aspensor, for adequada, as gotas de aglutinante irão cobrir grande superfície do leito das partículas. Além da deposição sobre a superfície das partículas, causando, pelo choque, a formação de aglomerados, ao mesmo tempo, o líquido penetra, parcialmente, nos poros

superficiais do grânulo, originando um período inicial de latência até que o líquido forme uma película na superfície da partícula. A existência desta superfície umidificada é essencial para a formação das pontes úmidas entre as partículas e aglomerados iniciais. A penetração nos poros superficiais dos grânulos é, também, necessária para proporcionar maleabilidade e propriedades plásticas necessárias para a coalescência dos granulados (TARDOS *et al.*, 1997).

Durante o processo de granulação em leito fluidizado, quando duas partículas umidificadas aproximam-se, o primeiro contato ocorre através da camada líquida externa, a qual, devido às forças provocadas pela movimentação das partículas e aglomerados, é subseqüentemente repartida entre as duas superfícies sólidas, formando uma ponte fluida entre ambas. No caso do filme líquido não ter resistência suficiente, este se rompe e as partículas se separam. Por outro lado, quando o filme for suficientemente resistente (elástico), este ricochete não ocorre acontecendo a crescimento do aglomerado. Assim, a aglomeração depende da deformabilidade do sistema aglutinante (TARDOS *et al.*, 1997).

A nucleação pode ser definida como a união e fixação de partículas primárias devida à presença da camada do líquido aglutinante na superfície de partículas pulveréas sólidas. Coalescência, por outro lado, é o processo pelo qual dois aglomerados combinam-se para formar um grânulo maior. Na coalescência, a superfície porosa dos grânulos é saturada com o aglutinante fazendo com que os grânulos que colidem sejam suficientemente maleáveis para permitir a deformação e a sua união (TARDOS *et al.*, 1997).

Existem inúmeras transformações chave do produto, que ocorrem durante o processo de granulação, e que influenciam diretamente o crescimento particular, incluindo a aspensão do aglutinante, a fluidização, a umidificação e o espalhamento do aglutinante sobre a superfície do pó, a aglomeração (incluindo nucleação, coalescência e formação de camadas), a consolidação, a solidificação do aglutinante, a secagem e o atrito entre as partículas (TARDOS *et al.*, 1997).

O início da fluidização (ou expansão) do leito ocorre quando o fluxo do ar (ou do gás) é aumentado e as partículas começam a mover-se à parte. Uma pequena porção destas partículas apresenta uma vibração visível em regiões restritas. Com

um aumento neste fluxo de ar, todas as partículas são, então, suspensas. Neste ponto, onde a força de fricção entre a partícula e o ar equivale ao peso das partículas; a força compressiva entre as partículas adjacentes, produzida pelo peso destas, desaparece. A variação de pressão através de qualquer seção do leito aproxima-se do peso do ar e das partículas naquela seção. Em fluxo de ar ainda mais alto, a agitação torna-se mais violenta e o movimento dos sólidos mais vigoroso. Adicionalmente a esse efeito, o leito não se expande mais do que seu volume na fluidização máxima. Quando a taxa de fluxo de ar é excessivamente alta, a velocidade limite dos sólidos é excedida e os sólidos são carregados para fora do leito com a corrente de ar (PARIKH, 1991a).

Quando o produto é fluidizado por um gás, a força friccional entre o gás e as partículas compensa o peso das partículas. A resistência gerada pelas partículas determina uma variação de pressão no leito, proporcional ao peso das partículas. Quando a variação da pressão é igual à força gravitacional, que age sobre as partículas, o leito é fluidizado e a velocidade do gás é chamada de velocidade mínima de fluidização (V_{mf}) ou velocidade incipiente de fluidização. A velocidade mínima de fluidização é uma função do quadrado do diâmetro das partículas e da diferença entre a densidade das partículas e a densidade do gás ou ar. Como resultado, a quantidade de ar necessária para atingir a velocidade de fluidização mínima varia conforme o tamanho das partículas do produto ou das variações de sua densidade (PARIKH, 1991a).

A velocidade mínima de fluidização depende também da umidade residual das partículas. Como tanto a umidade residual como a dimensão das partículas e sua densidade mudam durante o processo de granulação, é necessário variar a velocidade do ar para manter a uniformidade da fluidização. Conforme o produto é seco, a densidade e a umidade modificam e um fluxo menor de ar é necessário (PARIKH, 1991a).

De acordo com as condições de operação e dependendo das propriedades físico-químicas da matéria-prima, o crescimento das partículas no leito é governado por dois mecanismos principais: aglomeração (figura 3.2a) e formação de camadas (figura 3.2b) (HEMATI *et al.*, 2003).

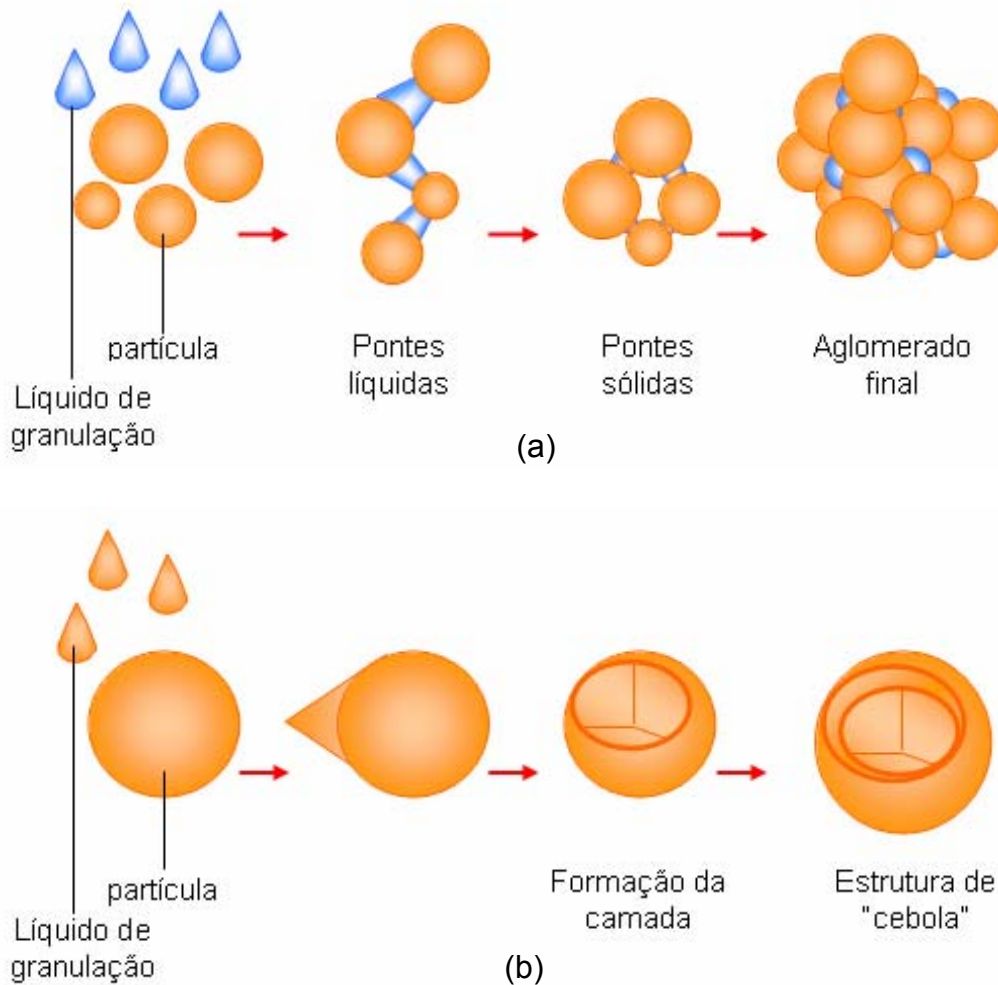


Figura 3.2. Mecanismos de granulação: (a) por aglomeração e (b) por formação de camadas (Adaptado de GLATT, 2006).

Os mecanismos de formação dos granulados, e o seu subsequente crescimento, acontecem, primeiramente, em três estágios: nucleação, transição e crescimento de esfera. No início do estágio de aspersão, as partículas primárias formam um núcleo e são mantidas unidas por pontes líquidas no estado pendular (figura 3.3a). O tamanho destes núcleos depende do tamanho das gotículas do líquido aglutinante disperso e pela força elástica do sistema aglutinante. Conforme o líquido continua a ser adicionado, mais destes núcleos são formados e acontece a transição do estado pendular para o estado capilar (figura 3.3c), passando por um estado intermediário funicular (figura 3.3b). Esta progressão ocorre de acordo com o aumento da quantidade do aglutinante sobre o pó e, também, com a redução do volume de espaço disponível para o preenchimento pelo aglutinante, ocasionada pela consolidação dos grânulos. De modo geral, o estado capilar é necessário para

a consolidação do grânulo, enquanto que a formação de camadas úmidas sobre os núcleos granulares também pode ocorrer, tanto no estado pendular como funicular (TARDOS *et al.*, 1997; HEMATI *et al.*, 2003). Caso a quantidade de líquido exceda o valor ótimo para granulação, ocorre a formação do estado de gota (figura 3.3d), ocorrendo assim uma desfluidização do leito pulveréreo impossibilitando que o processo de granulação continue.

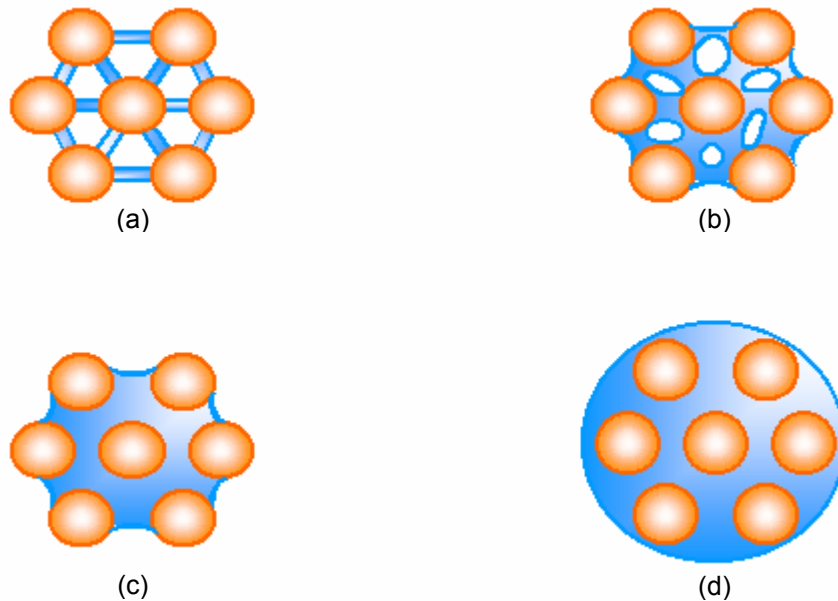


Figura 3.3. Estados do conteúdo líquido em um aglomerado durante a granulação por via úmida: (a) estado pendular, (b) estado funicular, (c) estado capilar, (d) estado de gota (Adaptado de AUGSBURGER e VUPPALA, 1997).

O mecanismo de formação de camadas envolve a deposição de sucessivas camadas de componentes do sistema aglutinante, aplicadas na forma de solução, suspensão ou de pó seco, sobre os núcleos das partículas, as quais podem ser cristais ou grânulos do mesmo material ou núcleos iniciais inertes. Neste mecanismo de formação de camadas por solução ou suspensão, o componente ativo encontra-se dissolvido ou suspensão no líquido aglutinante. Conforme o líquido vai evaporando, as substâncias dissolvidas vão depositando-se na forma sólida. Em estágio de evaporação posterior, estes sólidos que foram inicialmente dispersos na solução aglutinante, arranjam-se sobre o núcleo inicial, sendo mantidos unidos por forças capilares. Devido à mistura íntima que ocorre entre os componentes ativos e o aglutinante na dispersão, e, também, devido à contribuição do produto depositado

sobre a aglutinação geral, a concentração do aglutinante requerida para a coesão é usualmente menor (PARIKH, 1991b).

O crescimento dos grânulos também é influenciado pela absorção de umidade pelas partículas fluidizadas. Esta absorção é governada pela umidade relativa do gás intersticial, devido à intensificação das forças interparticulares e pela redução da intensidade de mistura (SCHAAFSMA *et al.*, 1999). A velocidade de crescimento depende, também, do tamanho relativo das partículas individuais envolvidas. Os mecanismos de coalescência e de nucleação envolvem colisões de partículas de tamanhos similares que serão unidas em uma alta taxa de crescimento enquanto que o mecanismo de formação de camadas irá incorporar as partículas finas em grandes grânulos, já que ambos os mecanismos atuam juntos no processo (TARDOS *et al.*, 1997).

Segundo SCHAAFSMA e colaboradores (1999), quando a aspensão é do tipo *top spray* (aspersor localizado na parte superior da câmara), existem duas zonas ou regiões diferentes no granulador de leito fluidizado, onde diferentes estágios no processo de granulação ocorrem. A primeira região encontra-se na superfície superior do leito, chamada de “zona de umidificação” ou de aspensão, onde a concentração do líquido é mais alta e o pó é molhado pelas gotas do aglutinante líquido. A segunda região é a “zona de mistura massiva”, onde ocorre a mistura dos aglomerados e das partículas primárias no leito, na qual a concentração do líquido é baixa e os grânulos são secos. Na zona de umidificação, o grânulo pode ser originado por uma gota somente ou por inúmeras gotas, dependendo da distribuição do tamanho destas e do tempo de residência do grânulo na superfície do leito. A distribuição do tamanho das gotas, a densidade do leito de aspensão e a velocidade de aspensão determinam, junto com a taxa de renovação da superfície, o crescimento do grânulo. Na situação mais desfavorável, a superfície de aspensão será sobremolhada, resultando na formação de grânulos muito grandes e ocorrendo com isso, a desfluidização do leito.

Considerando a mistura massiva, um grânulo úmido segregar-se-á do leito após estar seco e pode reaparecer na superfície do leito após um determinado período de tempo (tempo de rotação ou renovação). Um grânulo pode ser seco ou permanecer parcialmente umidificado quando aparecer na superfície de aspensão,

dependendo da razão entre o tempo de rotação e o tempo de secagem. Se o grânulo estiver seco quando reaparecer na superfície de aspersão, ele “puxará” o líquido aglutinante para dentro de seus poros quando for reumidificado. Esta recarga de líquido é um processo muito rápido se a superfície da partícula for muito molhável. Caso o grânulo ainda esteja úmido quando reaparecer na superfície do leito, menos líquido será puxado para seu interior, resultando em mais líquido disponível na superfície para próxima granulação (SCHAAFSMA *et al.*, 1999).

A maioria dos produtos granulados, obtidos através de equipamento de leito fluidizado, requer uma umidificação menor das partículas do que, por exemplo, na granulação em misturadores-granuladores de alto cisalhamento e em torres de secagem por *spray drying*, o que expõem o produto a menores situações de risco (HEMATI *et al.*, 2003).

A suspensão e a movimentação das partículas, realizada pela corrente de ar, maximiza a exposição da superfície das partículas ao ar ou gás, produzindo, com isso, uma evaporação mais eficiente do solvente. Além disso, a área superficial das partículas fluidizadas é alta, o que promove maior transferência de calor e reduz o tempo de processo (PARIKH, 1991a).

O controle do processo de granulação em leito fluidizado é difícil. A umidificação, a secagem e a mistura das partículas ocorrem simultaneamente. Desta forma muitos fatores podem afetar o processo. Estes podem envolver as variáveis de processo, variáveis do equipamento e variáveis dos materiais de entrada (tabela 3.1). Além disso, as diferentes variáveis afetam umas as outras e é por essa razão que existe a dificuldade de se controlar, independentemente, cada uma delas sem afetar as outras (PARIKH *et al.*, 1997; SCHAAFSMA *et al.*, 1999; PLANINSEK *et al.*, 2000).

Estes parâmetros são interdependentes e devem ser ajustados para a obtenção do produto desejado. A temperatura do ar na entrada do sistema é determinada pela escolha do veículo do aglutinante – aquoso ou orgânico – e pela termossensibilidade do produto a ser aglomerado. Geralmente, veículos aquosos requerem o uso de temperaturas entre 60 a 100 °C. Por outro lado, veículos orgânicos permitem o uso de temperaturas de 50 °C até temperaturas abaixo de 25

°C. Altas temperaturas produzem rápida evaporação do solvente e por conseqüência, resultam na obtenção de grânulos menores e mais friáveis. Ao contrário, baixas temperaturas resultam em grânulos maiores e mais densos (PARIKH *et al.*, 1997).

Tabela 3.1. Parâmetros que influenciam na granulação em leito fluidizado (PARIKH *et al.*, 1997; SCHAAFSMA *et al.*, 1999).

Ponto de controle	Variáveis
de processo	temperatura do ar de entrada temperatura do ar de saída umidade do ar de entrada volume e velocidade do ar de entrada velocidade de aspersão do líquido volume e pressão do ar de aspersão temperatura do produto frequência de agitação dos filtros
do equipamento	tamanho da câmara de expansão posição do aspensor número de cabeças de aspersão porosidade do filtro capacidade do bojo ou contêiner
dos materiais de entrada	distribuição do tamanho de partículas propriedades físico-químicas concentração da solução aglutinante

SCHAAFSMA e colaboradores (1999) verificaram que em temperaturas mais baixas, como 40 °C, os grânulos crescem até seu tamanho final mais rapidamente do que em 60 °C. No entanto, o tamanho médio final dos grânulos, no ponto onde há o colapso do leito, é aproximadamente o mesmo para as duas temperaturas do ar de entrada. Isto pode ser devido ao fato de que a velocidade de secagem, em altas temperaturas de entrada de ar, é aumentada uma vez que a velocidade de mistura permanece inalterada. Sendo a fração de grânulos úmidos pequena, a chance de reumidificação de uma partícula é reduzida, e pouco provável que afete o crescimento dos grânulos. Outra explicação pode ser que, em altas temperaturas, as gotas do líquido aglutinante sequecem mais rapidamente no seu trajeto do aspensor até a superfície do leito, reduzindo a quantidade de líquido que efetivamente umidifica o leito. Além disso, o crescimento primário pode ser reduzido devido à

secagem excessivamente rápida dos grânulos. Assim uma grande quantidade de líquido aglutinante evapora antes de unir outras partículas.

A influência da umidade relativa sobre a velocidade de fluidização mínima depende de fatores como tamanho da partícula, rugosidade da superfície e das propriedades do material. Um aumento excessivo na velocidade mínima de fluidização pode resultar na diminuição da taxa de mistura das partículas. Em função destes fatores, eventualmente, o material no leito pode tornar-se tão coesivo que a fluidização torna-se impossível, resultando na formação de canais e no colapso do leito fluidizado. A desfluidização depende da velocidade do gás, de modo que o aumento de sua velocidade pode ser utilizado para sobrepujar as forças coesivas interparticulares (SCHAAFSMA *et al.*, 1999).

O processo de secagem, enquanto uma solução é aspergida, é uma operação unitária crítica. A temperatura, a umidade e o volume de ar no sistema determinam a capacidade de secagem. Se esta for muito alta, a solução aglutinante tenderá a secar antes de, efetivamente, formar as pontes entre as partículas primárias. Se, por outro lado, esta for muito baixa, o conseqüente elevado nível de umidificação do leito tornará incontrolável o crescimento da partícula. Além disso, a umidificação excessiva poderá resultar num movimento inaceitável do leito resultando na desfluidização do sistema (PARIKH *et al.*, 1997).

Em processo típico de secagem, as partículas suspensas pela corrente de ar são mantidas relativamente frias pela evaporação do solvente, permitindo o uso de temperatura do ar de entrada maior do que a temperatura de degradação de alguns produtos (PARIKH, 1991a). Esta característica é uma das vantagens de utilização desta técnica a produtos de origem vegetal contendo componentes instáveis frente a altas temperaturas, como por exemplo, flavonóides.

HEMATI e colaboradores (2003) e CRYER e SCHERER (2003) investigaram a influência das variáveis de processo (velocidade do ar de entrada, local do aspersor, fluxo e concentração do líquido e fluxo do ar de aspersão) e de propriedades físico-químicas (viscosidade da solução, molhabilidade das partículas sólidas pelo líquido de granulação, diâmetro médio inicial das partículas e porosidade) na cinética de crescimento de partículas sólidas em leito fluidizado,

concluindo: a) que o aumento da umidade relativa do ar, dependendo da taxa do fluxo de entrada do líquido aglutinante, favorece o mecanismo de aglomeração; b) o aumento no tamanho inicial das partículas leva à melhoria no mecanismo de formação de camadas, especialmente para valores maiores que 300 μm ; c) a aspersão da solução aglutinante sobre partículas porosas é caracterizada por um período de latência (sem crescimento) durante o qual o soluto é depositado dentro do volume dos poros; após este período, o crescimento das partículas ocorre da mesma maneira que para partículas não porosas; d) a quantidade de material a ser granulado influencia o processo de granulação.

PLANINSEK e colaboradores (2000) avaliaram a utilização de hipromelose (HPMC) e povidona (PVP) como aglutinantes na granulação de substâncias modelo (pentoxifilina, aciclovir e lactose), utilizando o leite fluidizado. Os granulados obtidos foram avaliados quanto à distribuição do tamanho das partículas, friabilidade, densidade real, densidade aparente e de compactação. O resultado de friabilidade dos granulados mostrou que, para as substâncias modelo, o PVP oferece certas vantagens frente à HPMC, como agente aglutinante. O aumento na quantidade de aglutinante, de 5 para 10 %, resultou em grânulos mais friáveis. Em trabalho anterior, ZAJIC e BUCKTON (1990) também avaliaram a utilização destes mesmos aglutinantes em granulação por via úmida, porém não utilizaram leite fluidizado como equipamento de granulação. A substância modelo estudada foi a celulose microcristalina (Avicel[®] PH 101). Os granulados obtidos foram avaliados quanto à friabilidade, densidade, densidade bruta e de compactação, ângulo de repouso e distribuição do tamanho de partículas. As variáveis consideradas, assim como no trabalho de PLANINSEK e colaboradores (2000), foram o tipo de aglutinante utilizado, o volume e concentração da solução aglutinante, o tamanho de partículas e a quantidade de material pulveréneo a ser granulado. Os resultados mostraram que, para esta substância modelo, a HPMC foi superior à PVP como agente aglutinante. Estes trabalhos denotam a importância de avaliar o efeito do tipo de aglutinante a ser utilizado, levando em conta a natureza do material a ser granulado.

A ausência de trabalhos envolvendo esta metodologia, aplicada a extratos secos vegetais, denota a importância de pesquisas nesta área, em especial, para o desenvolvimento de novos produtos terapêuticos e cosméticos.

3.2.4 Granulação de produtos secos por *spray drying* de origem vegetal

A granulação de extratos vegetais apresenta-se como uma alternativa interessante para a melhoria das características tecnológicas de produtos secos pulverulentos, tais como fluxo e compactabilidade. Os extratos secos vegetais obtidos por *spray drying*, apesar de serem produtos intermediários com melhor estabilidade e facilidade de manuseio, comparativamente a produtos pastosos e líquidos, caracterizam-se por serem pós muito finos, com baixa densidade e alta higroscopia, o que dificulta sua transformação em forma farmacêutica sólida (LIST e SCHMIDT, 1989; DE SOUZA *et al.*, 2000). No entanto, tais características podem ser melhoradas por meio de sua granulação.

Dependendo das características da matéria-prima vegetal, os granulados podem ser produzidos por via úmida, que exige a presença de um aglutinante líquido e de calor para a sua secagem, ou por via seca (COUTO *et al.*, 2000).

Entretanto, são encontrados poucos relatos de pesquisas sobre a produção de granulados a partir de extratos secos vegetais. Com relação à *A. saturoioides* nenhum relato foi encontrado no que tange ao desenvolvimento de granulados a partir de extratos secos da planta evidenciando a relevância do estudo em desenvolvimento.

DE SOUZA (2004) desenvolveu granulados contendo alto teor de produto seco por *spray drying* de *Phyllanthus niruri*, por meio dos métodos de granulação por via seca e por via úmida. Ambos os granulados apresentaram propriedades tecnológicas tais como distribuição granulométrica, comportamento de fluxo e de empacotamento favoráveis ao desenvolvimento de uma forma farmacêutica sólida. O desempenho compressional demonstrou que os granulados obtidos por via seca, sofrem deformação plástica e fragmentação, enquanto que os granulados provenientes da via úmida apresentaram um comportamento principal plástico. Durante o referido estudo foi investigada, também, a utilização de Eudragit® na formulação do granulado, sendo observado que comprimidos elaborados a partir destes granulados, embora apresentassem maior estabilidade em ambientes com alta umidade, mostraram aumento no tempo de desintegração e lenta cedência dos constituintes do produto seco por *spray drying*.

PERÉZ (1995) estudando o comportamento de compressão de granulados de extratos secos contendo os polimetacrilatos, Eudragit® E e Eudragit® RS, observou que os granulados, mesmo contendo proporções reduzidas dos polímeros, apresentaram significativa melhora em suas propriedades reológicas.

Poucos estudos, porém, têm sido realizados para avaliar a utilização da granulação por via seca na melhoria do tamanho de partículas e, conseqüentemente, na melhoria da movimentação e compressibilidade de materiais vegetais. Mesmo assim, a granulação por via seca parece ser a técnica que reúne as maiores vantagens em relação ao processamento tecnológico, devido à característica higroscópica dos extratos secos vegetais (ROCKSLOH *et al.*, 1999; SOARES, 2002; DE SOUZA, 2004).

ONUNKWO e UDEALA (1995) avaliaram as propriedades de fluxo, a distribuição granulométrica e a densidade de granulados, produzidos a partir da *Rauwolfia vomitória*, utilizando diferentes aglutinantes e lubrificantes. Concluíram que o método de granulação por via seca melhorou as propriedades de fluxo destes, em comparação ao extrato seco pulveréneo. Porém, o comportamento reológico do granulado fora dependente, também, do tipo e concentração do aglutinante utilizado.

COUTO (2000) desenvolveu e avaliou a produção de granulados, a partir do produto seco por *spray drying* de *Phyllanthus niruri*, por granulação via seca para a obtenção de comprimidos contendo alto teor deste extrato. Tal objetivo fora traçado após a verificação da impossibilidade de compressão direta do produto seco. Foi obtido produto intermediário granular, com propriedades tecnológicas favoráveis à compressão observando, porém, que o granulado apresentava problemas frente à umidade ambiental.

SOARES (2002) desenvolveu granulados por via seca, para posterior compressão, a partir de produto seco por *spray drying* de *Maytenus ilicifolia*, empregando duas metodologias para a granulação, a primeira, utilizando celulose microcristalina, estearato de magnésio e dióxido de silício coloidal e a segunda, empregando apenas o dióxido de silício coloidal. Os resultados demonstraram que todos os granulados apresentaram propriedades tecnológicas satisfatórias. O incremento de força aplicada durante a granulação, empregando rolos

compactadores, foi o principal fator de influência sobre as propriedades físicas dos granulados.

SOARES e colaboradores (2005b) avaliaram as características de compactação de produtos secos de *Maytenus ilicifolia* em máquina de comprimir excêntrica e por compactação em rolos. Os objetivos foram os de avaliar as propriedades físicas e mecânicas de partir de extratos secos desta planta na obtenção de granulados por via seca. Os resultados demonstraram a viabilidade da produção de granulados, tanto por compactação em máquina de comprimir alternativa como em rolos. Porém, foi constatado que a produção utilizando rolos apresenta a vantagem de ser um método produtivo mais rápido. Neste trabalho, também, verificou-se que o tamanho médio dos grânulos não é dependente do método de compactação utilizado.

SOARES e colaboradores (2005a) avaliaram a influência dos parâmetros do processo de granulação por via seca nos granulados e comprimidos do produto seco por *spray drying* de *Maytenus ilicifolia* utilizando o método de Heckel. A granulação por via seca provou ser capaz de melhorar as características de fluxo do material vegetal, porém, os estudos do comportamento compressional e de recompressibilidade mostraram que o grau de densificação atingido durante o processo de granulação via seca aumenta a resistência do material a compressões sucessivas. Por outro lado, ao utilizar como material de carga um adjuvante com características plásticas, as propriedades de compressão dos grânulos foram aumentadas.

É reduzido o número de trabalhos sobre granulação de extratos secos vegetais por via úmida. O emprego de altos teores de extratos secos vegetais e, em certos casos, a precária estabilidade de alguns de seus componentes, podem inviabilizar a utilização da granulação por via úmida (PLAIZIER-VERCAMMEN e BRUWIER, 1986; LIST e SCHMIDT, 1989; VENNAT *et al.*, 1993). Além disto, os extratos secos, geralmente, são hidrossolúveis, ficando a granulação por via úmida limitada à utilização de solventes orgânicos como líquido de granulação (DE SOUZA, 2004).

DE SOUZA e colaboradores (2006) avaliaram a possibilidade de granulação por via úmida, a partir do extrato seco por *spray drying* de *Phyllanthus niruri*, utilizando Eudragit® E100 como agente aglutinante e uma mistura de álcool isopropílico e acetona como líquido de granulação. O método por via úmida demonstrou ser capaz de originar granulados, a partir do extrato seco vegetal, com características tecnológicas adequadas e bom rendimento operacional.

PELOZO (2005) desenvolveu e avaliou granulado de *Paullinia cupana*, por via úmida, a partir de uma fração semipurificada do extrato seco por liofilização da planta, utilizando os próprios solventes do processo de purificação como agentes aglutinantes. Observou, preliminarmente, que o granulado obtido possui propriedades tecnológicas favoráveis ao envase, ou seja, com boas características de fluxo, e de compressão apresentando, também, estabilidade frente às condições de armazenamento em relação ao teor de umidade.

COUTO (2005) avaliou a viabilidade de produção de granulados de co-processados de adjuvantes, por via úmida realizando um extenso estudo de pré-formulação, visando a produção de comprimidos contendo granulado de produto seco de *P. niruri*. Avaliou, também, o comportamento de densificação, sorção de umidade e as características compressionais dos grânulos produzidos. O resultado dos estudos preliminares, através da análise dos parâmetros de compressibilidade e acomodamento, revelou que o produto da granulação apresenta características diferentes daquelas apresentadas pelos componentes de origem. A partir da avaliação do comportamento de densificação dos granulados verificou-se que o mecanismo de deformação plástica foi predominante e fortemente influenciado pela presença de celulose microcristalina.

3.3 Revestimento pelicular

Inúmeros trabalhos encontrados indicam a granulação por via seca, seguida do revestimento pelicular, como técnica alternativa na obtenção de produtos intermediários para a tecnologia de comprimidos contendo extratos vegetais (PLAIZIER-VERCAMMEN e BRUWIER, 1986; PERÉZ, 1995; COUTO, 2000; DE SOUZA, 2004).

Revestimentos peliculares são utilizados, dentre suas inúmeras funções, para proteção dos núcleos frente a condições ambientais desfavoráveis como umidade excessiva e incidência de luz solar, para mascarar características organolépticas desagradáveis, modificar ou produzir coloração homogênea ou proteção frente a condições fisiológicas desfavoráveis de pH ou ação de enzimas do trato gastrointestinal (BAUER *et al.*, 1998; HOGAN, 2005). Adicionalmente, evitam efeitos indesejados dos constituintes ativos vegetais sobre o sistema fisiológico, tais como impacto gástrico. Apresenta influência sobre características tecnológicas como aumento da estabilidade mecânica durante a manufatura, acondicionamento e transporte. O revestimento, também, permite a modulação do perfil de liberação e o direcionamento da mesma quanto ao local de absorção e permite, também, otimizar a estabilidade de preparações, tendo em vista que alguns polímeros formam barreiras eficientes contra a permeabilidade de vapores de água ou de outros gases do ambiente (DÍAZ *et al.*, 1996; BAUER *et al.*, 1998; JEKÖ *et al.*, 1999; HOGAN, 2005). No caso de grânulos contendo extratos secos vegetais, o principal objetivo do revestimento é a sua proteção frente à umidade e luz, face a freqüente instabilidade desses produtos frente a estes agentes ambientais.

O revestimento de formas farmacêuticas sólidas, como granulados e comprimidos, é descrito como a aplicação de materiais de revestimento no exterior de núcleos, como por exemplo, partículas, granulados, comprimidos e cápsulas, com a intenção de lhes conferir benefícios e propriedades diferenciadas das formas não revestidas (HOGAN, 2005). O revestimento pelicular pode ser explicado, também, como sendo a adição de uma película de composição homogênea, de baixa espessura, formada por agentes filmógenos poliméricos sintéticos sobre formas farmacêuticas sólidas (BAUER *et al.*, 1998). Além disto, o interesse no desenvolvimento de formas farmacêuticas orais de liberação controlada tem sido direcionado a sistemas multiparticulados revestidos, dentre eles, os granulados assimétricos e grânulos esferoidais (TORRADO e AUGSBURGER, 1994; PEARNCHOB e BODMEIER, 2003). As tecnologias de revestimento de formas farmacêuticas sólidas orais são, geralmente, baseadas no uso de materiais poliméricos, em solução ou dispersos em veículos aquosos ou orgânicos. O uso de solventes orgânicos é associado com desvantagens toxicológicas, ambientais e de

segurança, o que também impacta sobre os custos de produção (CEREA *et al.*, 2004).

O mecanismo de revestimento pelicular (figura 3.4) consiste na evaporação rápida do solvente durante a aspensão do líquido de revestimento com subsequente incremento da concentração do polímero na superfície dos núcleos, e posterior coalescência e formação do filme de revestimento.

É possível utilizar turbinas de revestimento, porém, cada vez torna-se mais comum o emprego de equipamentos especiais, com finalidade de abreviar o tempo de revestimento e conferir automação ao processo (HOGAN, 2005).

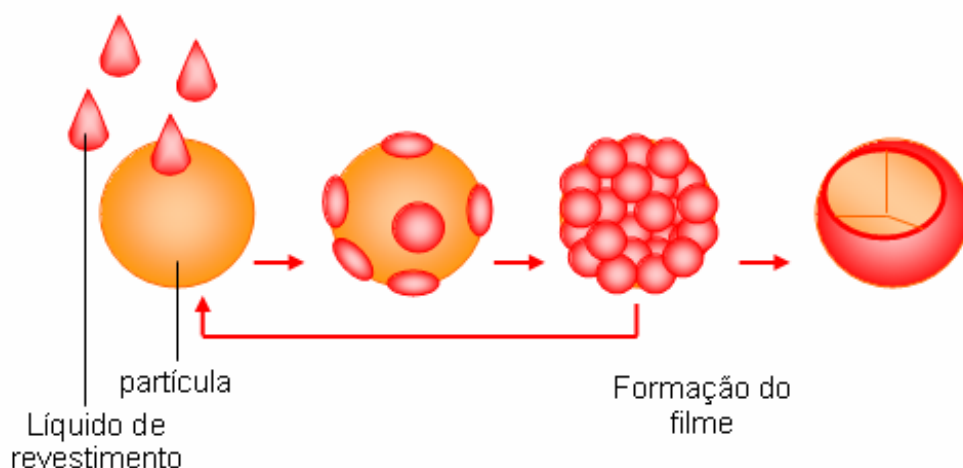


Figura 3.4. Mecanismo de formação do filme de revestimento (Adaptado de GLATT, 2006).

O líquido de revestimento (solução, suspensão ou emulsão) contém um polímero em meio líquido apropriado, junto com outros adjuvantes, como pigmentos e plastificantes. Esse líquido é aspergido sobre o leito do produto a revestir. As condições de operação permitem a remoção do solvente, de modo a deixar um depósito polimérico de espessura fina ao redor dos núcleos (HOGAN, 2005).

Durante a aspensão do líquido de revestimento, as partículas do polímero são depositadas sobre a superfície dos núcleos sólidos. Estas partículas entram em contato direto uma com as outras de forma a produzir uma disposição de empacotamento denso devida à evaporação do solvente e à tensão interfacial entre o líquido e o polímero. Com isso, forças capilares guiam as partículas à coalescência, unindo-as. Frequentemente, a adição de um plastificante é necessária

para reduzir a temperatura mínima de formação do filme (TMF), aumentando a mobilidade das partículas poliméricas e facilitando a sua coalescência (ECKERSLEY e RUDIN, 1990).

A cinética de revestimento está diretamente relacionada com a eficiência do processo e define o tempo para que a espessura desejada da película seja alcançada, a qual determinará as características do produto.

A adequabilidade dos núcleos ao processo de revestimento depende de determinadas características, tais como dureza, forma, superfície, tamanho, sensibilidade ao calor e capacidade de interação com o produto de revestimento. De forma geral, os núcleos devem apresentar resistência à abrasão em função dos choques e impacto dos núcleos no leito fluidizado; superfície lisa, mas com propriedades de molhabilidade adequados e favoráveis à aderência do polímero de revestimento; e estabilidade ao calor, uma vez que o aquecimento, para a evaporação do solvente, pode representar a degradação de componentes termolábeis presentes (BAUER *et al.*, 1998).

A problemática no estudo do revestimento de formas farmacêuticas sólidas, contendo extratos secos vegetais, reside em encontrar um filmógeno cuja única função seja proteção contra alterações ambientais, uma vez que a maioria dos polímeros de revestimentos apresenta funções adicionais, tais como gastroresistência e/ou modulação da liberação dos constituintes ativos (PERÉZ, 1995; SCHMID *et al.*, 2000; DE SOUZA, 2004).

Os polímeros utilizados para o revestimento devem apresentar características adequadas para o processo como boa solubilidade em fluidos aquosos, para facilitar a dissolução das substâncias ativas a partir do produto final; apresentar, na concentração requerida, baixa viscosidade para permitir uma aspersão livre de problemas durante o processo, adequada permeabilidade e propriedades mecânicas ideais. O polímero de escolha para determinada formulação de revestimento deve possuir, também, uma elevada resistência ao impacto e à abrasão durante o manuseio do produto final (HOGAN, 2005).

Dentre os inúmeros agentes filmógenos de uso farmacêutico destacam-se os polimetacrilatos que apresentam como vantagens elevada estabilidade e

características de solubilidade em meio ácido e alcalino de acordo com o tipo de substituinte (PETEREIT e WEISBROD, 1999; VOIGT, 2000). Os Eudragit[®] são resinas acrílicas que podem ser utilizadas como filmes de revestimento de acordo com a finalidade desejada.

Os Eudragit[®], utilizados para o revestimento entérico, tipo L e S, são polímeros aniônicos derivados do ácido metacrílico apresentando o grupamento carboxila como grupo funcional, dissolvem-se em faixas de pH entre 5,5 a 7,0. Os Eudragit[®] utilizados para liberação prolongada, tipo RL, RS e NE, são de dois tipos, copolímeros de acrilato-metacrilato apresentando amônio quaternário como grupamento funcional (RL e RS), e copolímeros etilacrilato-metilmetacrilato com grupos ésteres neutros (NE); podem ser insolúveis e ou permeáveis e o perfil de liberação pode ser determinado pela proporção da mistura dos dois copolímeros, bem como da espessura ou da concentração do filme de revestimento (HOEPFNER *et al.*, 2002).

A figura 3.5 e a tabela 3.2 apresentam um resumo de alguns dos tipos de Eudragit[®] encontrados no mercado.

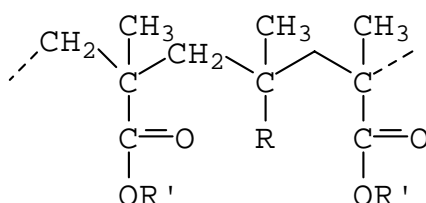


Figura 3.5. Fórmula estrutural do Eudragit[®] (R' = alquila e R = ver tabela 3.2).

O Eudragit[®] L 30 D-55 é um copolímero de ácido metacrílico e etilacrilato na proporção 1:1, disponível comercialmente como dispersão a 30 % em água, sendo indicado para conferir proteção frente ao meio gástrico. Apresenta uma temperatura mínima de formação de filme (TMF) de 27 °C, valor muito abaixo da temperatura de transição vítrea (T_g) de 110 °C. Evidentemente a água que está presente durante a formação do filme atua como um plastificante.

Plastificantes são geralmente adicionados a formulações de revestimento com o objetivo de modificar as propriedades físicas do polímero. A principal propriedade do plastificante é sua capacidade de diminuir a fragilidade do filme (HOGAN, 2005).

Porém, para obter um filme livre de quebras, a adição de 10 a 20 % de um plastificante, em relação ao polímero, é necessária para garantir flexibilidade adequada ao revestimento. Com o objetivo de reduzir a adesão dos núcleos durante o processo de revestimento e, especialmente, quando estes núcleos são partículas pequenas, como granulados, um mínimo de 25 % (relativo ao polímero seco) de antiaderente, como por exemplo, talco, deve ser suspenso na dispersão de revestimento (BAUER *et al.*, 1998).

Tabela 3.2. Tipos de Eudragit® (VOIGT, 2000)

Denominação	R	Característica
E 12,5; E 100	-CO-O-CH ₂ -CH ₂ -N(CH ₃) ₂	solúvel em pH 2-5; intumesce em pH 5-8
E 30 D	-CO-O-CH ₂ -CH ₂	intumesce em pH 2-8 modificável
L 12,5; L 100	-COOH	solúvel em pH 6-8; insolúvel em pH 2-5,5
L 30 D	-COOH	solúvel em pH 5,5-8; insolúvel em pH 2-5
S 12,5; S 90	-COOH	difícilmente solúvel em pH 7-8; insolúvel em pH 2-6,5
RL 12,5; RL 100	-CO-CH ₂ -CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₃ Cl ⁻	intumesce em pH 2-8 e facilmente permeável
RS 12,5; RS 100	-CO-CH ₂ -CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₃ Cl ⁻	intumesce em pH 2-8 e dificilmente permeável

MILLER (1996) menciona a preocupação com a degradação de flavonóides, em especial a quercetina, no estômago e no intestino. Refere, também, que a quercetina é estável em condições gástricas *in vitro*, no entanto, a possibilidade de degradação de flavonóides *in vivo* não é descartada especialmente face à presença de enzimas no meio. Com isto, o revestimento com polímeros que conferem proteção gástrica, poderia apresentar vantagem. Além disso, SCALBERT e WILLIAMSON (2000) referem que a absorção de flavonóides, devida a sua estrutura, ocorre no intestino, o que justificaria a proteção gástrica por revestimento pelicular.

A modulação da permeabilidade à água proporcionada pelos polímeros metacrílicos pode representar um fator de interesse para a proteção dos componentes dos extratos secos vegetais frente à umidade. KASSIS e LIST (1981, 1982) estudaram a permeabilidade ao vapor de água de polímeros Eudragit[®]. Dentre os filmógenos estudados, Eudragit[®] NE30 D, Eudragit[®] L100 e o Eudragit[®] L30 D-55 apresentaram os menores valores de permeabilidade.

A utilização de dióxido de titânio (TiO₂) em conjunto com o filmógeno pode aumentar a proteção frente à ação da luz. KASSIS e LIST (1982) estudaram a influência da utilização de dióxido de titânio na película de revestimento com Eudragit[®] NE 30 D e observaram um aumento na permeabilidade ao vapor de água através da película. Tal fato pode estar ligado à formação de poros no filme devido à inserção das moléculas de TiO₂ entre as cadeias do polímero. Com isso, a utilização de TiO₂ para a proteção frente à luz deve ser avaliada e contrabalançada com a sua proteção frente à umidade, de forma a verificar sua eficiência em relação aos objetivos do filme de revestimento.

Outros agentes filmógenos empregados em revestimentos de formas farmacêuticas sólidas são comercializados sob a marca Opadry[®] (tabela 3.3).

Tabela 3.3. Tipos de Opadry[®].

Tipo	Polímero
Opadry [®]	hipromelose
Opadry [®] II	álcool polivinílico
Opadry [®] OY-A	acetofalato de polivinila
Opadry [®] AMB	álcool polivinílico

O Opadry[®] II, assim como o Opadry[®] AMB, é constituído pelo álcool polivinílico (PVA) como polímero de revestimento. É um polímero sintético solúvel em água representado pela fórmula molecular (C₂H₄O)_n, cujo grau de polimerização para materiais disponíveis no mercado é de 500 a 5000, equivalente à amplitude de massa molecular de 30.000 a 200.000 (KIBBE, 2000).

As características físicas do PVA são dependentes do método de preparação, a partir da hidrólise ou da hidrólise parcial do acetato de polivinila, sendo, então, classificado em dois grupos: parcialmente hidrolisados e totalmente hidrolisados.

Variando-se o comprimento do polímero inicial de acetato de vinila e o grau de hidrólise, sob condições alcalinas ou ácidas, ocorre a formação de produtos com diferentes pesos moleculares, solubilidade, flexibilidade, tenacidade e adesividade. O PVA é aprovado para o uso em inúmeras aplicações e formas farmacêuticas incluindo adesivos transdérmicos, preparação de géis para uso tópico e na formulação de comprimidos de liberação sustentada (DEMERLIS e SCHONEKER, 2003).

Na maioria dos trabalhos que utilizam os polímeros Opadry[®], estes são empregados como um sub-revestimento para avaliação de outros polímeros de revestimento (BRUCE *et al.*, 2003a; BRUCE *et al.*, 2003b; FELTON e WILEY, 2003) ou como aglutinante para granulação (NUTAN *et al.*, 2005).

BASIT e colaboradores (2004) utilizaram Opadry[®] OY para o revestimento de grânulos esferoidais de ranitidina, utilizados como fármaco modelo, com o objetivo de modificar sua liberação. O revestimento foi realizado em leito fluidizado (Aeromatic[®] Strea-1). Os parâmetros utilizados para o processo foram: temperatura do ar de entrada de 50 °C; fluxo do líquido de revestimento de 0,5 g/min e pressão de aspersão de 0,2 bar. O estudo apresentou como conclusões a viabilidade do desenvolvimento de novas formulações para possibilitar o direcionamento do fármaco modelo e demonstrou que a utilização do Opadry[®] OY apresentou-se adequada à finalidade proposta.

Existem poucos trabalhos, descritos na literatura, sobre a utilização de revestimento em formas farmacêuticas obtidas a partir de extratos secos vegetais, com o objetivo exclusivo de proteção contra a umidade atmosférica e luz.

SCHMIDT e SOYKE (1992) avaliaram a viabilidade de revestimento de extratos secos de *Matricaria recutita* L. (camomila), utilizando diferentes polímeros, com o objetivo de proteger a matricina, principal componente ativo, das ações ambientais. Os polímeros estudados foram derivados da celulose, polimetacrilatos e copolímeros. Foram utilizados polímeros de revestimento não-entérico (Eudragit[®]

E100, Kollidon® VA64, Pharmacoat® 603, Resomere®), de revestimento entérico (Eudragit® L100, Aquacoat®) e substâncias que formam uma membrana de difusão (Ethocel® 7). Os pesquisadores realizaram estudos preliminares de possíveis interações entre os agentes filmógenos e a matricina, já que os polímeros contendo grupamentos carboxílicos podem acelerar a degradação desta. Estes estudos demonstraram que a estabilidade da matricina aumenta quando os extratos são revestidos. Os polímeros de revestimento protegem as substâncias presentes no extrato da influência do oxigênio, luz e umidade. Adicionalmente, o revestimento do extrato seco de camomila, com materiais de revestimento neutros ou alcalinos, resultou em aumento na meia-vida da matricina em relação ao extrato não revestido em torno de 50 %. Estes resultados levaram a conclusão de que a proteção de compostos altamente instáveis, como a matricina, é possível com a escolha apropriada do polímero de revestimento.

PERÉZ (1995) estudou a estabilidade de comprimidos de extrato seco de *Plantago lanceolata* revestidos com Eudragit® E100. Após o armazenamento dos comprimidos revestidos em ambiente com umidade relativa controlada. A autora concluiu que, durante 1 ano, não houve alteração significativa nos perfis de liberação dos comprimidos, nem alteração de seu conteúdo, no que diz respeito aos glicosídeos iridóides.

JEKÖ e colaboradores (1999) desenvolveram comprimidos revestidos contendo extrato seco de Sene (*Cassia angustifolia*), e avaliaram a transposição de escala de produção destes. Durante este trabalho os pesquisadores também compararam diferentes filmes de polímeros de revestimento com relação ao aumento da estabilidade dos comprimidos frente a alterações ambientais. Dentre os filmógenos estudados, os que apresentaram os melhores resultados foram a dispersão aquosa de etolose e a dispersão aquosa de ácido polimetacrílico, sendo a eficácia do revestimento atribuída à hidrofobicidade desses polímeros.

DE SOUZA (2004) avaliou a viabilidade da utilização de Eudragit® E100, como agente filmógeno para proteção do produto seco por *spray drying* de *Phyllanthus niruri* frente à umidade. Concluiu que a película, embora permeável à umidade, apresentou uma certa proteção dos comprimidos diminuindo a sensibilidade a variações de umidade atmosférica.

3.3.1 Revestimento pelicular em leito fluidizado

O emprego de torre de leito fluidizado para revestimento tem sido referido, quase exclusivamente, para comprimidos ou materiais inertes como, por exemplo, esferas de vidro. Neste tipo de equipamento os núcleos a serem revestidos são mantidos em movimento, por uma corrente de ar, com o objetivo de atingir um estado fluido. Os núcleos não encontram-se em contato permanente, apenas por alguns breves instantes.

Os núcleos suspensos pela corrente de ar em ascensão recebem um jato de dispersão contendo o polímero de revestimento, resultando na formação pelicular em sua superfície. A principal vantagem consiste no fato de que, o revestimento e a secagem são realizados em modo contínuo, num único equipamento. O ar quente de fluidização, com uma velocidade maior do que a velocidade mínima de fluidização, é utilizado para secagem das partículas. As partículas movem-se de forma aleatória (randômica) entre zonas de umidificação e de secagem no leito, com trocas simultâneas de material e energia (PANDA *et al.*, 2001).

Da mesma forma que para a granulação, os parâmetros do processo apresentam crucial importância no revestimento. O entendimento e o controle, destas variáveis, devem ser estabelecidos para que se obtenha um revestimento com as características objetivadas. De acordo com LARSEN e colaboradores (2003), o controle do processo de revestimento vem sendo baseado em pontos chave das variáveis críticas de processo, combinados com a experiência prática do operador. Tais variáveis incluem a taxa de aspersão, o fluxo de ar do processo, o fluxo de ar de aspersão, a temperatura e umidade do ar de entrada.

A síntese dos principais fatores que influenciam o processo de revestimento e o produto obtido em leito fluidizado é apresentada na tabela 3.4.

Durante o revestimento em leito fluidizado o líquido utilizado para formação do filme é aspergido sobre o leito de núcleos criando uma superfície úmida sobre estes. A taxa de evaporação desta superfície úmida para o ar que circula ao redor deste núcleo é determinada pela diferença entre a pressão de vapor da água na superfície líquida e da pressão de vapor da água no ar circundante (LARSEN *et al.*, 2003).

Os mecanismos que regem a formação do filme de revestimento em leito fluidizado são os mesmos já discutidos, no tópico de revestimento pelicular, seção 3.3.

Tabela 3.4. Fatores que influenciam o processo de revestimento em leito fluidizado (LINK e SCHLÜNDER, 1997).

Fatores	
Líquido	Tensão superficial Características de molhabilidade Viscosidade
Núcleos	Tamanho da partícula Porosidade Solubilidade Características de penetração
Processo	Características do aspersor Temperatura do gás Taxa de alimentação do gás e do líquido
Equipamento	Posição do aspersor Volume do leito Características de fluidização

WESDYK e colaboradores (1993) avaliaram os fatores que afetam a diferença na espessura de diferentes filmes de revestimento formados utilizando leito fluidizado. Os autores examinaram o impacto de algumas variáveis de processo no leito fluidizado, incluindo os equipamentos com aspersores superiores, inferiores e tangenciais. Os efeitos de determinados parâmetros, como volume do ar de entrada para movimentar as partículas e a pressão do ar de aspersão, também foram avaliados. Observaram que, fora os lotes revestidos com o aspersor do tipo *bottom spray* (aspersor inferior), os lotes revestidos nos modos de *top spray* (aspersor superior) e *tangential spray* (aspersor tangencial) não apresentaram nenhuma variação significativa na espessura do filmes produzidos mesmo em partículas de tamanho diferente. Esta diferença pode ser atribuída à variação na segregação das partículas levando à diferenças no tempo de presença na zona de revestimento. Além disso, a posição do aspersor modifica a velocidade das partículas dentro da zona de revestimento.

HEMATI e colaboradores (2003) também avaliaram a influência das variáveis de processo e de propriedades físico-químicas na cinética de crescimento de

grânulos e no processo de revestimento, utilizando equipamento de leito fluidizado. Os resultados mostraram que para um determinado tamanho de partícula, a velocidade do ar de fluidização é o fator de maior importância que afeta a cinética de crescimento e a estabilidade da operação. O decréscimo no tamanho das gotículas, formadas pelo aspersor, resultante do aumento da taxa do fluxo do ar de aspersão permite um revestimento mais homogêneo sobre a superfície das partículas sólidas.

LARSEN e colaboradores (2003) avaliaram os parâmetros que afetam a taxa mínima de aspersão e a umidade relativa máxima do ar de saída durante o revestimento de *pellets* em leito fluidizado. O objetivo dos pesquisadores, durante a avaliação foi o de desenvolver uma nova estratégia de controle para esta metodologia de revestimento. As variáveis verificadas foram: o tipo de polímero de revestimento (Eudragit® NE 30D, Eudragit® RS 30D e Aquacoat® ECD), o princípio de revestimento (*top spray*, *bottom spray*), umidade do ar de entrada e o tipo de *pellets* (esferas de açúcar, *pellets* de celulose microcristalina). A modificação no tipo de aspersor (superior ou inferior) não influenciou na taxa máxima de aspersão. Entretanto, a espessura de filme mais fina foi obtida para o polímero que produziu a taxa mais alta de aspersão, o que foi assumido como sendo o fator de controle para este parâmetro.

Não foram encontrados relatos, na literatura científica, relativos à utilização deste equipamento para o revestimento de formas farmacêuticas sólidas, oriundas de extratos secos vegetais, o que denota a importância de realizar estudos de desenvolvimento e aplicação desta técnica, para a verificação de suas vantagens na área de medicamentos de origem vegetal.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Materiais

4.1.1 Equipamentos e acessórios

Aparelho de cromatografia líquida de alta eficiência Shimadzu, equipado com bomba LC-10AD, injetor automático SIL-10A e detector UV/Vis SPD-10A, controlado pelo programa CLASS LC-10;

bomba peristáltica Watson Marlow Sci-Q 323S;

câmara espelhada com lâmpada UV;

células de fluxo Desaga[®];

coluna cromatográfica de aço inoxidável Shimadzu (CLC-ODS (M)) RP-18, 5 μm (250 mm x 4 mm d.i.);

concentrador modelo Einsfeld, de capacidade nominal de 100 litros/hora (Metalúrgica Sulinox Ltda);

durômetro Schleuninger 2E;

evaporador rotatório *Rotavapor Büchi* modelo R-114;

friabilômetro Nova Ética;

granulador a seco de rolos sulcados Erweka tipo TGIIS acoplado a motor multiuso Erweka AR 400;

granulômetro por difração a laser CILAS (modelo 1180);

máquina de comprimir alternativa Korsch EK0 com punções circulares planos de 15 mm de diâmetro;

microscópio eletrônico de varredura (Jeol - JSM 6060);

microscópio eletrônico de varredura (Leica – LEO-435VP) com microanálise (EDX, Oxford 300);

misturador tipo cúbico acoplado a motor multiuso Erweka AR 400;

pré-coluna com fase estacionária Lichrosorb RP-18 (10 μm);

prensa hidráulica Ralf Winter com capacidade de 20 litros;

tanque agitador de aço inoxidável de capacidade de 75 litros (Metalúrgica Sulinox Ltda.);

tanque percolador de aço inoxidável de capacidade nominal de 1000 litros (Metalúrgica Globo Inox);

termobalança analítica BEL Engineering modelo Top Ray, com sistema de secagem por infravermelho;

torre de secagem por aspersão em escala semi-industrial (*Production minor Spray Dryer Plant, NIRO A/S*);

torre de leite fluidizado em escala laboratorial Hüttlin, modelo Mycrolab, controlado pelo programa MycrOP versão 2.4.6;

volúmetro de compactação J. Engelsmann, segundo a Ph. Eur. (1997).

4.1.2 Solventes e reagentes

Acetato de etila (Nuclear);

água destilada;

água Milli-Q;

etanol comercial 96 °GL;

fosfato dibásico de sódio anidro (Synth);

metanol (Merck);

n-hexano (Merck);

nitrito de sódio (Fabricante: Synth; fornecedor: Sulquímica).

4.1.3 Adjuvantes farmacêuticos

Celulose microcristalina PH101 (Fornecedor: Henrifarma);

dióxido de silício coloidal (Fornecedor: Henrifarma; fabricante: Degussa);

estearato de magnésio (doado pelo FEPPS);

Eudragit[®] L 30 D (Fornecedor: Almapal; fabricante: Degussa);

laurilsulfato de sódio (doado pelo FEPPS);

Opadry[®] AMB (Fornecedor: Colorcon do Brasil; fabricante: Colorcon);

Opadry[®] II HP (Fornecedor: Colorcon do Brasil; fabricante: Colorcon);

polissorbato 80 (Fornecedor: Henrifarma; fabricante: Oxiteno).

4.1.4 Substâncias de referência

Luteolina (Extrasynthèse);

quercetina (Sigma).

4.2 Métodos

4.2.1 Coleta, identificação botânica e tratamento do material vegetal

Inflorescências de *A. saturoioides* (Lam.) DC., foram fornecidas pelo Centro Pluridisciplinar de Pesquisas Químicas, Biológicas e Agrícolas da Universidade Estadual de Campinas (CPQBA/UNICAMP) após coletadas, identificadas e secas. Dois lotes de inflorescências foram utilizados, um com coleta no período de abril de 2003 e outro com coleta em abril de 2004, totalizando, aproximadamente, 26 Kg.

O ambos os lotes do material vegetal foram secos em estufa de ar circulante sob temperatura de 35 ± 2 °C, por um período de 4 dias, antes de sua caracterização. As inflorescências de *A. saturoioides* e pequenos pedúnculos foram manualmente separados das outras partes do vegetal. Após esta etapa, as inflorescências, oriundas dos dois períodos foram cominuídas em moinho de facas e martelos no Laboratório Cibecol Industrial Farmacêutico. Os produtos pulveréos resultantes, originários dos dois períodos, foram misturados, constituindo a matéria-prima vegetal referida no presente trabalho.

4.2.2 Caracterização da matéria-prima vegetal

4.2.2.1 Determinação da perda por dessecação (F. BRAS. IV, 1988)

A perda por dessecação foi determinada, por meio de método gravimétrico, utilizando-se 1,0 g da matéria-prima vegetal seca e moída, pesados em pesa-filtros, previamente tarados. As amostras foram colocadas em estufa a 105 ± 2 °C, durante 2 horas, arrefecidas em dessecador e pesadas. Após a primeira pesagem, os pesa-filtros foram colocados novamente na estufa, durante 30 minutos, arrefecidos em dessecador e pesados novamente. Este processo foi repetido até peso constante. Os resultados foram expressos em percentagem de resíduo seco (%), pela média de 12 determinações.

4.2.2.2 Avaliação do teor de quercetina, luteolina e 3-O-metilquercetina por cromatografia líquida de alta eficiência (F. BRAS. IV, 2001)

Cerca de 18,0 g da matéria-prima vegetal seca e moída foram empacotadas em cartucho de papel filtro, colocadas em aparelho tipo Soxhlet e extraídas com *n*-hexano durante 3 horas, desprezando-se o extrato. O marco foi extraído com acetato de etila por mais 3 horas. O extrato obtido foi levado à secura em evaporador rotatório, e o resíduo retomado, volumetricamente, em 10,0 ml de metanol. Uma alíquota de 1,0 ml foi diluída a 50,0 ml, completando-se o volume com o mesmo solvente. Desta solução, uma alíquota de 4,0 ml foi diluída a 20,0 ml utilizando-se como solvente uma mistura de metanol:água na proporção de 53:47 (v/v). As amostras foram filtradas através de filtro de membrana de fluoreto de polivinilideno e injetadas (20 µl) em aparelho de cromatografia líquida de alta eficiência. O resultado foi expresso pela média de três injeções, em gramas de quercetina, luteolina e 3-O-metilquercetina por 100 gramas de material vegetal. Os valores foram corrigidos descontando-se a umidade da matéria-prima vegetal.

O sistema eluente utilizado foi uma mistura de metanol e solução aquosa de ácido fosfórico 1 % (m/v) na proporção de 53:47 (v/v). Foi utilizado fluxo de 0,6 ml/min e detecção em 362 nm. Para a curva de calibração foram utilizadas como referência quercetina e luteolina nas concentrações de 1, 2, 3, 4, 5 e 10 µg/ml. A medida da área dos picos correspondentes a estas substâncias nas amostras propiciou o cálculo de sua concentração por meio da equação da reta da curva de calibração. O teor de 3-O-metilquercetina foi calculado utilizando a equação da reta da luteolina.

4.2.3 Caracterização dos adjuvantes farmacêuticos

4.2.3.1 Dióxido de silício coloidal

4.2.3.1.1 Determinação de pH (USP 25)

O pH foi determinado utilizando-se potenciômetro calibrado com soluções tampão de fosfato e acetato, pH 7,0 e 4,0, respectivamente, em 25 °C. Como amostra foi utilizada uma dispersão aquosa de dióxido de silício coloidal 4 % (m/v). O resultado foi expresso pela média de cinco determinações.

4.2.3.1.2 Avaliação da perda por dessecação (USP 25)

Uma amostra de cerca de 1,0 g foi colocada em estufa, em 105 °C, durante 2 horas, arrefecida em dessecador por 20 minutos e pesada em balança analítica. Após esta, foi colocada por mais 30 minutos na estufa e arrefecida, novamente, em dessecador. Este processo foi repetido até peso constante. O resultado foi expresso pela média de três determinações.

4.2.3.2 Estearato de magnésio

4.2.3.2.1 Avaliação do pH (F. BRAS. IV, 1996)

Foi preparada uma suspensão de 1 % da amostra em água. Esta suspensão foi fervida durante 1 minuto e resfriada. Após este resfriamento, a determinação do pH foi realizada em potenciômetro calibrado nas mesmas condições da seção 4.2.3.1.1.

4.2.3.2.2 Avaliação da perda por dessecação

Este parâmetro foi determinado conforme descrito na seção 4.2.3.1.2.

4.2.3.3 Celulose microcristalina

4.2.3.3.1 Avaliação do pH (F. BRAS. IV, 1996)

Foi preparada uma suspensão 1 % da amostra em água. A determinação do pH foi realizada em potenciômetro calibrado nas mesmas condições da seção 4.2.3.1.1.

4.2.3.3.2 Avaliação da perda por dessecação

Este parâmetro foi determinado conforme descrito na seção 4.2.3.1.2.

4.2.4 Preparação da solução extrativa de *A. saturoioides* (SE)

A solução extrativa foi preparada por maceração, a partir da matéria-prima vegetal em etanol 40 % (v/v), observando-se a relação droga : solvente de 7,5 % (m/v) (SONAGLIO, 1987), em temperatura ambiente. Foram utilizados cerca de 19,0 kg da matéria-prima vegetal. A extração foi realizada durante 8 dias, ao abrigo da

luz, com agitação diária, em tanque de aço inoxidável de capacidade nominal de 1000 litros. A solução extrativa foi filtrada em filtro de mangas contendo feltro como material filtrante. O marco foi prensado em prensa hidráulica Ralf Winter de capacidade de 20 litros. O filtrado e o líquido obtido por prensagem foram reunidos.

Na preparação da solução extrativa, as operações de maceração, adição dos adjuvantes tecnológicos e concentração foram realizadas no Laboratório Cibecol Industrial Farmacêutico Ltda.

4.2.4.1 Caracterização da solução extrativa de *A. saturoioides*

4.2.4.1.1 Avaliação do pH (F. BRAS. IV, 1988)

A medida do pH foi realizada em condições idênticas às descritas na seção 4.2.3.1.1, utilizando-se 10 ml da solução extrativa.

4.2.4.1.2 Avaliação do resíduo seco (F. BRAS. IV, 1988)

Amostras de 20,0 g da solução extrativa foram colocadas em pesa-filtros, previamente tarados, e evaporadas, em banho de água, sob agitação ocasional. Após a evaporação, os pesa-filtros foram colocados em estufa a 105 ± 2 °C, durante 2 horas, arrefecidos em dessecador e pesados. Os resultados foram expressos em relação a 100,0 g da solução extrativa, pela média de três determinações.

4.2.4.1.3 Avaliação do teor de quercetina, luteolina e 3-O-metilquercetina por cromatografia líquida de alta eficiência (DE SOUZA *et al.*, 2002)

Para o doseamento dos flavonóides majoritários na solução extrativa foi utilizado, como sistema eluente isocrático, uma mistura, de metanol e solução aquosa de ácido fosfórico 1 % (m/v) na proporção de 53:47 (v/v), previamente preparada, filtrada em membrana de fluoreto de polivinilideno e desaerada em banho de ultra-som. Foram utilizadas como condições cromatográficas: fluxo de 0,6 ml/min e detecção em 362 nm. A sensibilidade utilizada foi de 1.0 AUFS.

Uma alíquota de 2,0 ml de SE foi diluída com metanol até 20,0 ml. Esta solução foi filtrada em membrana de fluoreto de polivinilideno 0,45 μ m (HVHP, Millipore, MA, USA). A injeção de 20 μ l do filtrado foi realizada em triplicata.

4.2.4.1.4 Avaliação da densidade (F. BRAS. IV, 1988)

A medida da densidade relativa da solução extrativa foi realizada utilizando-se picnômetro de 25 ml, previamente calibrado por meio da aferição do mesmo vazio e contendo água. Em seguida, foi determinada a massa do picnômetro contendo a solução extrativa. A densidade relativa foi expressa pela média de três determinações e calculada pela equação 1.

$$d_{25}^{25} = \frac{m_{se}}{m_{H_2O}} \quad (1)$$

onde: d_{25}^{25} = densidade relativa da solução extrativa determinada à 25 °C; m_{se} = massa da solução extrativa; m_{H_2O} = massa da água.

4.2.5 Concentração da solução extrativa de *A. saturoioides*

A preparação da solução extrativa concentrada (SEC) seguiu a metodologia descrita na patente depositada em 2001 (INPI PI 0103468-5, BASSANI *et al.*, 2001), utilizando os adjuvantes polissorbato 80 (Tween[®] 80) e dióxido de silício coloidal (Aerosil[®] 200) (tabela 4.1), na proporção ponderal de 50 % no produto seco final (DE SOUZA, 2002). A mistura de adjuvantes, e a solução extrativa, foi colocada em evaporador circulante a vácuo de capacidade de 100 litros/hora, sob pressão reduzida, em temperatura não superior a 60 °C até redução de aproximadamente ¼ do volume inicial.

Tabela 4.1. Adjuvantes adicionados à solução extrativa de *A. saturoioides*, preparada com etanol 40 % (v/v) em fase prévia à concentração.

Constituintes	Quantidade
solução extrativa (L)	280,0*
polissorbato 80 (kg)	0,9679
dióxido de silício coloidal (kg)	1,9357

* O volume equivale a 265,24 kg (d = 0,9473 g/ml).

4.2.5.1 Caracterização da solução extrativa concentrada de *A. saturoioides* (SEC)

4.2.5.1.1 Avaliação do resíduo seco

Medido conforme descrito na seção 4.2.4.1.2.

4.2.6 Preparação do produto seco de *A. saturoioides* (PS)

O volume de 63 litros de SEC foi submetido à secagem em equipamento *Production Minor Spray Dryer Plant*, fabricado pela *Niro A/S*, constituído de um sistema de alimentação, aspersor do tipo rotatório, sistema de aquecimento, câmara de secagem, duto condutor, ciclone, recipiente de coleta e duto de exaustão.

A alimentação da solução extrativa foi realizada de forma automática, isto é, com controle automático do fluxo de alimentação pela bomba peristáltica, em função da temperatura de entrada e de saída do ar. A dispersão foi realizada pelo aspersor rotatório.

As condições de secagem empregadas na produção do produto seco são descritas na tabela 4.2.

Tabela 4.2. Condições de secagem da solução extrativa concentrada de *A. saturoioides* por *spray drying*, para obtenção de produto seco.

Parâmetros	Valor
temperatura de entrada do ar de secagem (°C)	175 ± 2
temperatura de saída do ar de secagem (°C)	100 ± 1
fluxo de alimentação (ml/min)	160
velocidade do aspersor (rpm)	11.000
diferença de pressão (Δp) (mm)	125

A SEC foi mantida sob agitação constante durante toda a operação de secagem.

Os produtos secos obtidos foram acondicionados em frascos de polietileno opacos, e armazenados em local seco, ao abrigo da luz, para posterior caracterização e preparação dos granulados.

4.2.6.1 Caracterização do produto seco de *A. saturoioides* (PS)

4.2.6.1.1 Avaliação das características macroscópicas

As características macroscópicas foram avaliadas pela observação da cor e aspecto geral do produto.

4.2.6.1.2 Avaliação da perda por dessecação

A medida deste parâmetro foi realizada em condições idênticas às descritas na seção 4.2.3.1.2. O resultado foi expresso pela média de três determinações.

4.2.6.1.3 Avaliação do teor de quercetina, luteolina e 3-O-metilquercetina por cromatografia líquida de alta eficiência no produto seco

As condições analíticas de doseamento dos flavonóides majoritários por cromatografia líquida de alta eficiência foram idênticas às descritas na seção 4.2.4.1.3.

A preparação da amostra foi realizada de acordo com o procedimento descrito por TEIXEIRA (1996). Uma amostra de 500,0 mg de produto seco foi extraída com 50 ml de acetato de etila, durante 2 horas, sob agitação mecânica. A solução obtida foi filtrada para balão volumétrico de 50 ml, completando-se o volume com acetato de etila. Esta solução foi levada a resíduo, em evaporador rotatório, retomada com metanol e transferida para balão volumétrico de 25 ml, completando-se o volume com metanol. Para a análise cromatográfica, 2,0 ml dessa solução foram diluídos a 20,0 ml com uma mistura metanol : água (53:47, v/v). Foram realizadas injeções de 20 µl da amostra, em triplicata.

4.2.6.1.4 Análise granulométrica

Realizada pela medida do diâmetro de Feret de, no mínimo, 500 partículas, em microscópio óptico com ocular provida de nônio com 10 vezes de aumento e objetiva de 40 vezes. O nônio contém a escala de 1 mm que apresenta 100 divisões,

onde cada divisão do nônio corresponde a 3,4 μm . A lâmina foi preparada com uma pequena quantidade de pó disperso a seco. O diâmetro médio e o desvio padrão das partículas foram determinados graficamente (WELLS, 1988; LIEBERMAN *et al.*, 1989; LANTZ, 1989). Os resultados foram obtidos a partir das curvas de distribuição granulométrica em função da frequência acumulada percentual. O diâmetro médio foi calculado considerando o diâmetro de 50 % das partículas e o desvio padrão da distribuição, através da razão entre o diâmetro de 50 % e 16 % das partículas ou entre 84 % e 50 % das mesmas.

Os valores do diâmetro médio e do desvio padrão granulométrico foram, também, calculados de forma aritmética através das equações 2 e 3.

$$\bar{x} = \frac{\sum_i^n x_i}{n} \quad (2)$$

$$s = \sqrt{\frac{\sum_i^n (x_i^2) - n\bar{x}^2}{(n-1)}} \quad (3)$$

onde: \bar{x} = média; s = desvio padrão; n = número de partículas; x_i = valor do diâmetro da partícula; $\sum_i^n x_i$ = somatório dos valores do diâmetro das partículas; $\sum_i^n (x_i^2)$ = somatório do quadrado do diâmetro da partículas.

4.2.6.1.5 Avaliação da densidade bruta e de compactação, fator de Hausner, índice de compressibilidade e índice de densificação (CARR, 1965; HAUSNER, 1967; GUYOT *et al.*, 1995)

Os volumes brutos e de compactação foram medidos em volúmetro de compactação onde 10 g do pó (Ma), exatamente pesados, foram vertidos numa proveta de 25 ml determinando-se o seu volume (volume bruto = Vb) e submetidos a 10 (V_{10}), 500 (V_{500}) e 1250 (V_{1250}) quedas seqüenciais. O ensaio foi continuado em seqüências de 1250 quedas até que a diferença entre duas leituras subseqüentes fosse inferior ou igual a 0,1 ml, sendo este considerado como volume de compactação (Vc).

A partir dos dados obtidos neste ensaio foram calculadas, respectivamente, as densidades brutas e de compactação (equações 4 e 5), o fator de Hausner (FH), índice de Carr (IC) e o índice de densificação (ID) (equações 6, 7 e 8).

$$d_b = \frac{Ma}{V_b} \quad (4) \qquad d_c = \frac{Ma}{V_c} \quad (5)$$

$$FH = \frac{d_c}{d_b} \quad (6) \qquad IC = \frac{d_c - d_b}{d_c} \times 100 \quad (7) \qquad ID = V_{10} - V_{500} \quad (8)$$

Os valores para o fator de Hausner, índice de compressibilidade (índice de Carr) e de densificação, foram obtidos a partir das densidades bruta e de compactação, representando a média de três determinações. Os resultados do índice de densificação foram extrapolados para massa de 100 g.

4.2.6.1.6 Determinação do ângulo de repouso (PARTHIRANA e GUPTA, 1976, modificado por GUTERRES, 1990)

O ângulo de repouso foi determinado utilizando-se aparelho descrito por PARTHIRANA e GUPTA (1976), modificado por GUTERRES (1990). O aparelho consiste num cilindro móvel, ajustado a uma base fixa, acoplado a um motor que, quando acionado, separa o cilindro da base pela ascensão do mesmo. Uma superfície vertical dotada de planilha foi utilizada para registro das sombras obtidas após a elevação do cilindro contendo a amostra. As medidas foram feitas diretamente no registro das sombras projetadas na planilha e o ângulo de repouso (α) foi obtido por meio do cálculo de sua tangente, conforme as equações 9 e 10. Utilizou-se 30 ml de amostra pulveréa e os resultados expressam a média de três determinações.

$$\alpha = \text{tg}^{-1} \alpha \quad (9)$$

$$\text{tg } \alpha = \frac{h}{r} \quad (10)$$

onde α = ângulo de repouso ($^\circ$); $\text{tg } \alpha$ = quociente entre os catetos oposto (h) e adjacente (r) do triângulo.

4.2.6.1.7 Análise das partículas por microscopia eletrônica de varredura

As amostras do produto seco foram previamente metalizadas em metalizador Jeol Jee 4B (JVG-IN) utilizando-se um filme de ouro em suporte de metal. A análise foi realizada no Centro de Microscopia Eletrônica da UFRGS, em microscópio eletrônico de varredura (Jeol – JSM 6060). A morfologia, a superfície e homogeneidade de tamanho e forma das partículas foram observadas.

4.2.7 Desenvolvimento de granulado por via seca, por desagregação (GPS)

4.2.7.1 Preparação das formulações para obtenção dos compactos

Para o desenvolvimento do granulado contendo alto teor de PS foram avaliadas as formulações descritas na tabela 4.3. As formulações farmacêuticas foram obtidas por meio da mistura do PS com os adjuvantes em misturador tipo cúbico, a 36 rpm, acoplado a motor multiuso (Erweka AR 400). No caso da formulação baseada no trabalho de COUTO (2000) o PS e o material de carga/enchimento (celulose microcristalina) foram misturados durante 15 minutos com posterior adição de lubrificante (estearato de magnésio) e regulador de fluxo (dióxido de silício coloidal), continuando-se a mistura por mais 5 minutos. A formulação baseada no trabalho de DE SOUZA (2004) foi obtida sob as mesmas condições, sendo o lubrificante misturado ao PS por um período de 5 minutos. Foram preparados lotes de 325 g da formulação.

Tabela 4.3. Composição ponderal das formulações para obtenção do granulado do produto seco de *A. saturoioides*.

Formulação	F ₁	F ₂
produto seco	99,00	69,23
celulose microcristalina PH101	-	27,57
dióxido de silício coloidal	-	2,20
estearato de magnésio	1,00	1,00

F₁ = formulação farmacêutica baseada no trabalho de DE SOUZA (2004); F₂ = formulação farmacêutica baseada no trabalho de COUTO (2000).

4.2.7.2 Caracterização das formulações F₁ e F₂

4.2.7.2.1 Determinação da umidade residual

A avaliação do teor de umidade foi realizada em condições idênticas às descritas na seção 4.2.3.1.2. Os resultados foram expressos pela média de três determinações.

4.2.7.2.2 Avaliação da densidade bruta e de compactação, fator de Hausner, índice de compressibilidade e índice de densificação

Estes parâmetros foram avaliados utilizando-se a metodologia descrita na seção 4.2.6.1.5.

4.2.7.2.3 Determinação do ângulo de repouso

Estes parâmetros foram avaliados utilizando a metodologia descrita na seção 4.2.6.1.6.

4.2.7.3 Produção dos compactos

Os compactos foram obtidos por compressão direta das formulações F₁ ou F₂, em máquina de comprimir excêntrica (Korsch EK0), equipada com alimentador e dotada de punções simples, circulares, facetados de 15 mm de diâmetro. A máquina de comprimir foi regulada com 6 mm de abaixamento do punção inferior e 4 mm de penetração do punção superior e a compressão da formulação foi realizada por acionamento manual da máquina.

4.2.7.4 Caracterização dos compactos

4.2.7.4.1 Determinação da aparência e das dimensões (USP 25)

A aparência dos compactos foi avaliada de forma visual, observando-se a homogeneidade de coloração e os aspectos da superfície. A espessura e o diâmetro de 20 compactos, armazenados em dessecador, foram medidos utilizando-se paquímetro, 24 horas após a compressão.

4.2.7.4.2 Avaliação do peso médio (F. BRAS. IV, 1988)

A pesagem individual foi realizada em balança analítica, utilizando 20 compactos e, após, foram calculados a média, desvio padrão e do coeficiente percentual de variação do peso.

4.2.7.4.3 Avaliação da dureza (F. BRAS. IV, 1988)

A dureza de 20 compactos foi determinada medindo-se a resistência ao esmagamento radial, em durômetro.

4.2.7.4.4 Avaliação do tempo de desintegração (F. BRAS. IV, 1988)

O tempo de desintegração dos compactos foi avaliado em água, em 37 °C. O resultado foi expresso pela média de 6 determinações.

4.2.7.4.5 Determinação da friabilidade (F. BRAS. IV, 1988)

A resistência à abrasão foi determinada em friabilômetro regulado a 20 rpm, durante 5 minutos, utilizando 20 compactos.

4.2.7.5 Granulação dos compactos

A granulação dos compactos foi realizada a seco, em granulador de rolos sulcados (Erweka tipo TGIIIS). A calibração foi realizada com auxílio de tamises de abertura de malha de 0,25 mm e 1,0 mm, visando a obter granulados com distribuição granulométrica dentro desta faixa. O rendimento da operação de granulação foi calculado pelo percentual de granulado calibrado, sobre a massa inicial das formulações. Os finos produzidos não foram recompactados.

4.2.7.6 Caracterização do granulado (GPS)

4.2.7.6.1 Avaliação da perda por dessecação

A perda por dessecação foi medida de acordo com a metodologia descrita na seção 4.2.3.1.2.

4.2.7.6.2 Análise granulométrica

A análise granulométrica do granulado foi realizada por microscopia ótica, como descrito na seção 4.2.6.1.4. A leitura foi realizada em objetiva de 3,2 vezes, onde cada divisão do nônio da ocular corresponde a 44 μm .

4.2.7.6.3 Avaliação da densidade bruta e de compactação, fator de Hausner, índice de compressibilidade e índice de densificação

Estes parâmetros foram avaliados conforme metodologia descrita na seção 4.2.6.1.5.

4.2.7.6.4 Determinação do ângulo de repouso

A determinação do ângulo de repouso do granulado foi determinada de acordo com a metodologia descrita na seção 4.2.6.1.6.

4.2.7.6.5 Determinação da friabilidade (PRISTA, 2003; modificado por COUTO, 2005)

Cerca de 40 ml de granulado, medidos em proveta de 100 ml, foram selecionados em tamis com abertura de malha de 0,250 mm, durante 5 minutos, a 60 vibrações por segundo. Uma amostra da fração retida no tamis, correspondente a 30 ml, foi pesada em balança analítica e transferida, cuidadosamente, para proveta de 100 ml.

Após ser fechada e acoplada ao friabilômetro, o conjunto foi submetido a rotação por 15 minutos, a 20 rpm, e, ao final, a amostra foi novamente submetida ao procedimento inicial para remoção dos finos.

A friabilidade foi calculada a partir do percentual de finos liberados em relação à massa inicial isenta de finos.

4.2.7.6.6 Análise do granulado por microscopia eletrônica de varredura

A análise do granulado por microscopia eletrônica de varredura foi realizada conforme metodologia descrita na seção 4.2.6.1.7.

4.2.7.6.7 Comportamento do GPS frente à umidade relativa em atmosfera artificial controlada

Soluções saturadas, com resíduo sólido, de fosfato dibásico de sódio anidro e nitrito de sódio, foram colocadas em dessecadores, a fim de obter ambientes com umidades relativas (UR) de 99 e 65 %, respectivamente (NYQVIST, 1983). Amostras, exatamente pesadas, de 500 mg, do GPS, foram colocadas em pesa-filtros, previamente tarados e armazenados em dessecadores. Estes ensaios resultaram em isotermas de sorção, obtidas pela medida da evolução gravimétrica das amostras em períodos determinados (24 horas nos primeiros 7 dias e, após, a cada 48 horas) por um período de 11 dias. O resultado foi expresso pela medida de três determinações.

4.2.7.6.8 Avaliação do teor de quercetina, luteolina e 3-O-metilquercetina por cromatografia líquida de alta eficiência no granulado

Para o doseamento dos flavonóides majoritários no granulado foi utilizada metodologia idêntica à descrita na seção 4.2.6.1.3.

4.2.8 Revestimento pelicular

4.2.8.1 Revestimento do granulado em torre de revestimento tipo leito fluidizado

Esta etapa foi realizada no Laboratório de Tecnologia Farmacêutica da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Goiás, em torre de leito fluidizado Hüttlin, modelo Mycrolab (figura 4.1), em escala laboratorial. O equipamento é dotado de uma unidade de tratamento de ar, contêiner do produto, placa de distribuição de ar, aspersor de duplo fluido, filtros de separação, sistema de insuflamento de ar, sistema de controle informatizado (operado pelo programa MycrOP versão 2.4.2) e bomba peristáltica.



Figura 4.1. Leito fluidizado Hüttlin, modelo Mycrolab; em detalhe o aspersor tipo *top spray* e o distribuidor de ar.

A formulação da dispersão utilizada no revestimento é apresentada na tabela 4.4. Os parâmetros utilizados para o processo de revestimento em leito fluidizado, utilizando como material de revestimento o Opadry® II, estão apresentados na tabela 4.5. Os parâmetros para o desenvolvimento do revestimento, utilizando o Opadry® AMB, estão apresentados na tabela 4.6.

As dispersões de polímero de revestimento Eudragit® e Opadry® foram preparadas sob agitação, utilizando-se agitador de hélice, durante 45 minutos, em temperatura ambiente, resultando numa dispersão com teor de sólidos de 20,0 e 12,0 % (m/m), respectivamente.

Tabela 4.4. Composição das dispersões de revestimento.

Componente	Proporção (%)		
	Eudragit® L 30 D	Opadry® II	Opadry® AMB
produto	16,50*	12,00**	12,00***
polietilenoglicol 6000	1,60	-	-
talco farmacêutico	4,00	-	-
água	77,90	88,00	88,00

* Relativo ao peso do material seco. O Eudragit® L 30D apresenta em sua formulação copolímero de ácido metacrílico e etil acrilato.

** O Opadry® II apresenta em sua composição álcool polivinílico, talco farmacêutico e PEG.

*** O Opadry® AMB apresenta em sua composição álcool polivinílico, talco farmacêutico, dióxido de titânio e goma xantana.

Durante o processo de revestimento o volume do ar de entrada foi modificado conforme a fluidização dos granulados. A secagem dos granulados revestidos foi realizada durante 10 minutos, a 40 °C, com um volume de entrada de ar de 16 m³/h.

Tabela 4.5. Condições operacionais na obtenção de granulados revestidos do produto seco de *A. saturoioides* em leito fluidizado, em escala laboratorial, com Opadry® II.

Parâmetros	Valor
temperatura do ar de entrada (°C)	50 ± 2
temperatura do ar de saída (°C)	32 ± 2
temperatura do produto (°C)	39 ± 2
fluxo de alimentação do líquido de revestimento (g/min)	0,70 g/min
pressão do microclima (bar)	0.5
pressão do ar de limpeza dos filtros (bar)	3.0
intervalo de limpeza entre os filtros (s)	0,20
duração do insuflamento de ar nos filtros (s)	0,20
pressão de aspersão (bar)	1.25
volume do ar de entrada (m ³ /h)	12 - 16

Tabela 4.6. Condições operacionais de obtenção de granulados revestidos do produto seco de *A. saturoioides* em leito fluidizado, em escala laboratorial, com Opadry® AMB.

Parâmetros	GRPS2 40-3	GRPS2 40-6	GRPS2 50-3	GRPS2 50-6	GRPS2 60-3	GRPS2 60-6
pressão do aspersor	1,25 bar	1,25 bar	1,25 bar	1,25 bar	1,25 bar	1,25 bar
pressão do microclima	0,5 bar	0,5 bar	0,5 bar	0,5 bar	0,5 bar	0,5 bar
pressão de limpeza dos filtros	3,0 bar	3,0 bar	3,0 bar	3,0 bar	3,0 bar	3,0 bar
intervalo de limpeza dos filtros	0,20 s	0,20 s	0,20 s	0,20 s	0,20 s	0,20 s
duração da limpeza dos filtros	0,20 s	0,20 s	0,20 s	0,20 s	0,20 s	0,20 s
temperatura do ar de entrada	40 °C	40 °C	50 °C	50 °C	60 °C	60 °C
temperatura do ar de saída	28,91 °C	28,51 °C	31,48 °C	30,42 °C	34,17 °C	32,75 °C
temperatura do produto	33,41 °C	31,71 °C	38,50 °C	37,04 °C	44,83 °C	42,74 °C
volume do ar de entrada	12-16 m ³ /h	12-16 m ³ /h	12-16 m ³ /h	12-16 m ³ /h	12-16 m ³ /h	12-16 m ³ /h
fluxo do líquido de revestimento	0,70 g/min	1,34 g/min	0,70 g/min	1,34 g/min	0,70 g/min	1,34 g/min

GRPS2 40-3 = granulado revestido com Opadry® AMB a 40 °C com fluxo de alimentação de 0,70 g/min; GRPS2 40-6 = granulado revestido com Opadry® AMB a 40 °C com fluxo de alimentação de 1,34 g/min; GRPS2 50-3 = granulado revestido com Opadry® AMB a 50 °C com fluxo de alimentação de 0,70 g/min; GRPS2 50-6 = granulado revestido com Opadry® AMB a 50 °C com fluxo de alimentação de 1,34 g/min; GRPS2 60-3 = granulado revestido com Opadry® AMB a 60 °C com fluxo de alimentação de 0,70 g/min; GRPS2 60-6 = granulado revestido com Opadry® AMB a 60 °C com fluxo de alimentação de 1,34 g/min.

4.2.8.2 Caracterização do granulado revestido obtido em leito fluidizado (GRPS)

4.2.8.2.1 Avaliação da perda por dessecação

A perda por dessecação foi realizada de acordo com a metodologia descrita na seção 4.2.3.1.2.

4.2.8.2.2 Análise granulométrica

A análise granulométrica foi realizada por microscopia ótica, de acordo com a metodologia descrita na seção 4.2.6.1.4. A leitura foi realizada em objetiva de 3,2 vezes, onde cada divisão do nônio da ocular corresponde a 44 µm.

4.2.8.2.3 Avaliação da densidade bruta e de compactação, fator de Hausner, índice de compressibilidade e índice de densificação

Realizadas conforme metodologias descritas na seção 4.2.6.1.5.

4.2.8.2.4 Determinação do ângulo de repouso

A determinação do ângulo de repouso foi realizada de acordo com a metodologia descrita na seção 4.2.6.1.6.

4.2.8.2.5 Análise do granulado por microscopia eletrônica de varredura

Realizada conforme metodologia descrita na seção 4.2.6.1.7.

As fotomicrografias das fraturas do granulado foram realizadas no Centro de Microscopia Eletrônica da UFRGS, em microscópio eletrônico de varredura (Jeol – JSM 6060) e na Universidade de Santiago de Compostela, em Santiago de Compostela, Espanha; em microscópio eletrônico de varredura (Leica – LEO-435VP) com microanálise (EDX, Oxford 300). As amostras foram seccionadas utilizando-se bisturi cirúrgico.

4.2.8.2.6 Comportamento dos granulados revestidos frente à umidade relativa em atmosfera artificial controlada

A análise de sorção de água no GRPS foi realizada em condições idênticas as descritas na seção 4.2.7.6.7.

4.2.8.2.7 Avaliação do teor de flavonóides nos granulados revestidos

Para o doseamento dos flavonóides majoritários a metodologia descrita na seção 4.2.6.1.3 foi empregada.

4.2.8.2.8 Avaliação do teor de flavonóides nos granulados revestidos, após exposição à luz

O estudo de fotoestabilidade dos granulados foi realizado em câmara climática provida de luz UV (lâmpada UVC de comprimento de onda de 254 nm), utilizando-se cerca de 500 mg de amostra. As amostras foram retiradas nos tempos

de 12, 24 e 48 horas de exposição à luz. Estas foram preparadas, e avaliadas por cromatografia líquida de alta eficiência, conforme descrito na seção 4.2.6.1.3. Os resultados foram comparados com os granulados não revestidos, obtidos por via seca.

4.2.9 Ensaio preliminar de liberação *in vitro* dos flavonóides

A avaliação da biodisponibilidade dos flavonóides foi realizada, em célula de fluxo contínuo Desaga[®], em sistema aberto para os GPS e o GRPS, este revestido com Opadry[®] AMB. À célula de fluxo contínuo Desaga[®] foram adicionadas cerca de 500 mg de amostra, exatamente pesadas. O líquido de cedência, após prévia desaeração sob vácuo em banho de ultrassom, circulou com o auxílio de uma bomba peristáltica, considerando-se como tempo zero (t_0) o momento em que foi coletada a primeira gota do líquido de dissolução proveniente da célula. O experimento foi realizado utilizando-se duas células de fluxo. As demais condições do ensaio empregadas podem ser visualizadas na tabela 4.7.

Tabela 4.7. Condições experimentais de ensaio de cedência dos granulados do produto seco de *A. saturoioides* sem revestimento e revestidos com Opadry[®] AMB.

Parâmetros	Condições do ensaio
meio de dissolução	Água milli-Q ou meio ácido com 1% LSS
velocidade de fluxo (ml/min)	1,0
tempos de coleta (min)	15, 30, 60, 90
temperatura (°C)	37 ± 1

LSS = laurilsulfato de sódio.

4.2.10 Cálculos estatísticos

Os resultados foram avaliados por meio de análise de variância (ANOVA), teste de Tukey e teste t de Student, realizados com o auxílio do programa SigmaStat[®] for Windows versão 2.0.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Matéria-prima vegetal

O desenvolvimento de um fitoterápico, assim como todo medicamento, requer um rigoroso controle de qualidade desde o momento de seu planejamento contemplando, também, todas as etapas de produção, a fim de garantir eficácia e segurança terapêutica. A constituição química dos produtos de origem vegetal, bem como as características da matéria-prima, depende tanto de fatores agrônômicos, cultivo, época de colheitas e condições climáticas, como de fatores tecnológicos relacionados ao processamento empregado na transformação de uma droga vegetal em uma forma farmacêutica final, o que dificulta a definição de parâmetros de qualidade, podendo estes variar de acordo com a origem do vegetal (LIST e SCHMIDT, 1989; FARIAS, 2003).

A identificação botânica foi realizada pelo centro produtor e distribuidor - Centro de Pesquisas Químicas, Biológicas e Agrícolas da Universidade Estadual de Campinas (CPQBA/UNICAMP), que cultiva a espécie há mais de 10 anos.

No presente trabalho, a caracterização da matéria-prima vegetal foi realizada com vistas ao estabelecimento do perfil de qualidade do material de partida e, também, à comparação desta frente às matérias-primas vegetais utilizadas em outros trabalhos.

O lote, com coleta em abril de 2003, encontrava-se bem armazenado, ao abrigo da umidade e da luz e foi submetido ao processo de secagem em estufa de ar circulante, durante 4 dias, aos 3, 9 e 12 meses de armazenamento. Tendo em vista o baixo percentual de óleo volátil presente na espécie (LAMATY *et al.*, 1991), a perda por dessecação foi considerada como equivalente à umidade residual. Esta foi avaliada durante o período de armazenamento da planta para verificar a qualidade e a estabilidade do material e a necessidade de secagem complementar (tabela 5.1) assim como a sua adequação a limites preconizados por códigos oficiais.

Devido à umidade residual relativamente elevada do material proveniente do CPQBA/UNICAMP (coleta 2004), e do material armazenado (coleta 2003), ambos foram submetidos a secagem, ao abrigo da luz, em estufa de ar circulante sob temperatura de 35 ± 2 °C, por um período de 4 dias. Após a secagem, as

inflorescências de *A. saturoioides*, e pequenos segmentos de pedúnculos, foram manualmente separados das outras partes do vegetal. As inflorescências secas, oriundas dos dois lotes (abril de 2003 e 2004), foram misturadas e cominuídas em moinho de facas e martelos. A mistura seca e moída será referida, ao longo do trabalho, como matéria-prima vegetal, sendo o seu teor de umidade de $9,33 \% \pm 0,669$ (CV% 7,17).

Tabela 5.1. Perda por dessecação (% , m/m) referente ao lote de 2003 da matéria-prima vegetal de *A. saturoioides* em função do tempo de armazenamento.

Tempo de armazenamento	Dados experimentais $\bar{X} \pm s$ (CV %) (n = 3)
0*	7,24 \pm 0,125 (1,73)
3 meses	6,39 \pm 0,030 (0,47)
9 meses	9,75 \pm 0,571 (5,85)
12 meses	10,74 \pm 0,228 (2,13)

\bar{X} = média; s = desvio padrão; CV % = coeficiente de variação percentual.

* No momento do recebimento do material vegetal.

Este valor encontra-se abaixo dos limites máximos preconizados para matérias-primas vegetais (14,0 %) encontrados em literatura e códigos oficiais (ZHI-CEN, 1980; F. BRAS. IV, 1988). Em trabalhos realizados anteriormente, com inflorescências de *A. saturoioides* de outras procedências, os valores observados variaram entre 9,03 e 13,0 % (SONAGLIO, 1987; KNORST, 1991; LEMOS-SENNA, 1993; SILVA, 1993; DE PAULA, 1996; SANTOS, 1996; TEIXEIRA, 1996; DE SOUZA, 2002; DA SILVA, 2003).

Comparando-se os valores da perda por dessecação medidos com os relatados pelos autores referidos na tabela 5.2, verifica-se que o material em estudo apresenta menor perda por dessecação.

No que se refere às substâncias de referência do material vegetal, a investigação químico-farmacológica da planta tem demonstrado que os flavonóides quercetina, luteolina e 3-O-metilquercetina são os constituintes majoritários dos extratos etanólicos de *A. saturoioides*, bem como a existência de uma relação entre estes flavonóides e a atividade antiinflamatória, além da potencial atividade antioxidante desta classe de substâncias (FERRARO *et al.*, 1981; SIMÕES *et al.*,

1988). Daí a sua seleção como substâncias de referência, e sua avaliação nas matérias-primas e etapas envolvidas na produção tecnológica.

Tabela 5.2. Análise comparativa da perda por dessecação (% m/m) da matéria-prima vegetal (mistura 2003 e 2004), após a moagem.

Ensaio	Matéria-prima (mistura 2003- 2004) $\bar{X} \pm s$	Dados da literatura $\bar{X} \pm s$		
		TEIXEIRA (1996)	DE SOUZA (2002)	DA SILVA (2003)
perda por dessecação	9,33 ± 0,669	11,37 ± 0,110	10,01	12,25 ± 0,209

\bar{X} = média; s = desvio padrão; CV % = coeficiente de variação percentual.

Diversos estudos relativos à quantificação da fração flavonoídica de *A. saturoioides* têm sido relatados (SONAGLIO, 1987; DE PAULA, 1996; SANTOS, 1996; TEIXEIRA, 1996; DE SOUZA *et al.*, 2002). Para a análise quantitativa do teor dos flavonóides quercetina, luteolina e 3-O-metilquercetina na matéria-prima vegetal, foi utilizado método desenvolvido por DE SOUZA e colaboradores (2002) que, atualmente, é o método preconizado pela F. BRAS. IV (2001), o qual em caráter inédito, permitiu a separação e a quantificação individualizada da luteolina e da 3-O-metilquercetina.

As curvas padrão obtidas, cujos valores são apresentados nas tabelas A.1 e A.2 (anexos), são referentes às substâncias de referência quercetina e luteolina. Tendo em vista não haver disponibilidade de aquisição de padrão de 3-O-metilquercetina, a concentração deste flavonóide foi calculada e expressa em luteolina. Como pode ser observado na figura 5.1, para a quercetina, e na figura 5.2, para a luteolina, a linearidade mostra-se adequada em ambos os casos permitindo, com isso, o emprego das equações das retas para quantificar os flavonóides majoritários no material vegetal e, posteriormente, nos produtos das etapas subsequentes de desenvolvimento e processamento.

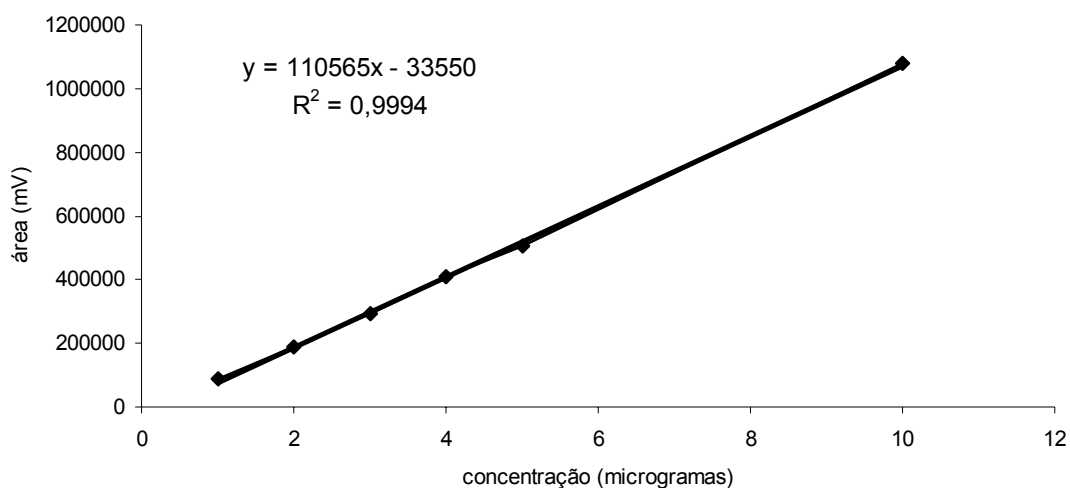


Figura 5.1. Curva padrão da substância de referência quercetina, obtida por cromatografia líquida de alta eficiência.

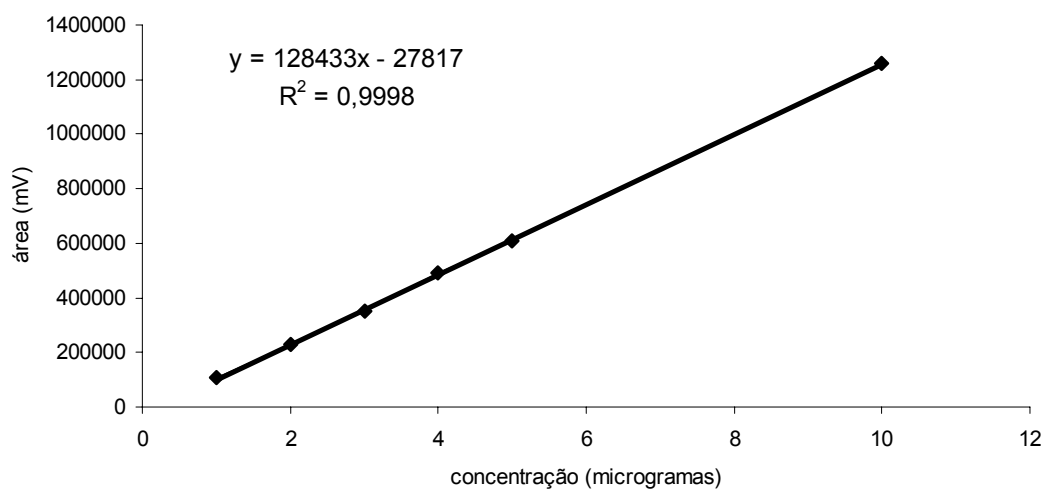


Figura 5.2. Curva padrão da substância de referência luteolina, obtida por cromatografia líquida de alta eficiência.

O perfil cromatográfico da matéria-prima vegetal é apresentado na figura 5.3. O resultado das concentrações dos flavonóides é apresentado na tabela 5.3, utilizando para os cálculos as equações de reta que consta na figura 5.1, para quercetina, e na figura 5.2 para luteolina. A 3-O-metilquercetina foi expressa em luteolina. Os valores foram corrigidos descontando-se a umidade do material vegetal. O valor de quercetina presente na matéria-prima (0,16 %, m/m), apresenta-se dentro do estabelecido pela F. BRAS. IV (2001), porém o teor de luteolina (0,06 %, m/m), embora muito próximo, apresenta-se ligeiramente abaixo do preconizado (tabela 5.3). A Farmacopéia define como conteúdo mínimo 0,14 % (m/m) de

quercetina e 0,07 % (m/m) de luteolina. A 3-O-metilquercetina expressa em luteolina, é o flavonóide que se apresenta em maior teor, 0,38 % (m/m).

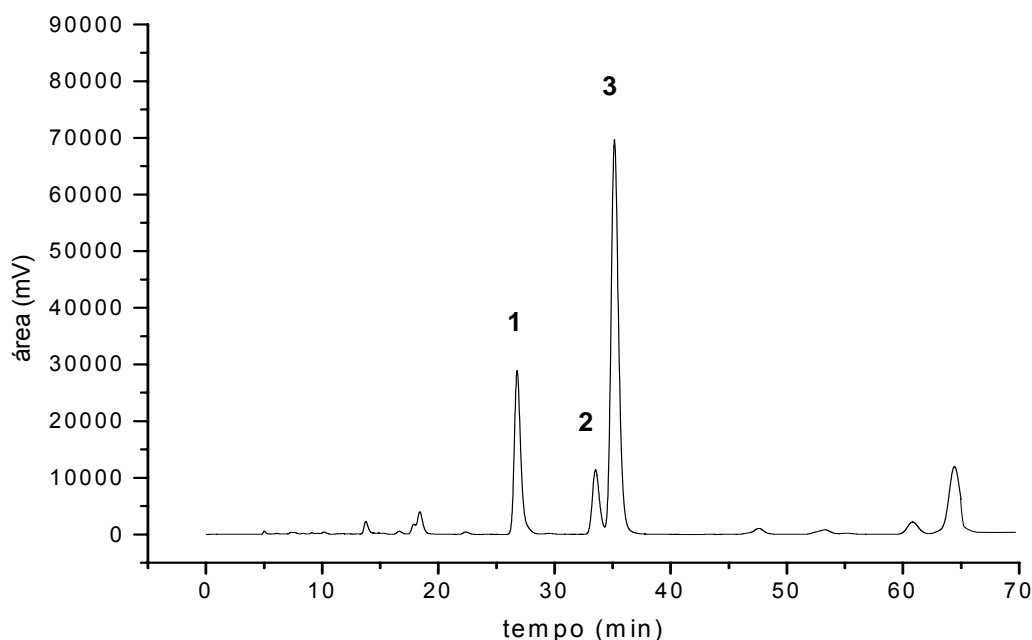


Figura 5.3. Cromatograma da fração flavonoídica de *A. satureioides*, analisada por CLAE. Coluna Shim-pac CLC-ODS (M) RP-18 (5 μm – 250 mm x 4 mm), pré-coluna com fase estacionária Lichrosorb RP-18 (10 μm). Sistema eluente metanol : solução aquosa de ácido fosfórico 0,16 mol/L (53:47, v/v). Fluxo de 0,6 ml/min, detecção em 362 nm, sensibilidade de 1.0 AUFS. Os picos identificados são (1) quercetina, (2) luteolina e (3) 3-O-metilquercetina.

Tabela 5.3. Flavonóides majoritários na matéria-prima vegetal, *A. satureioides*.

Flavonóide	Concentração (% m/m)
	$\bar{X} \pm s$ (CV %) (n=3)
quercetina	0,1623 \pm 0,002 (1,51)
luteolina	0,0618 \pm 0,000 (0,52)
3-O-metilquercetina	0,3832 \pm 0,001 (0,27)

\bar{X} = média; s = desvio padrão; CV % = coeficiente de variação percentual.

5.2 Avaliação dos adjuvantes tecnológicos

A caracterização dos adjuvantes farmacêuticos foi realizada de acordo com os testes descritos na Farmacopéia Brasileira IV (F. BRAS. IV, 1988), literatura especializada e códigos oficiais. A análise de identificação e de caracterização tecnológica destes adjuvantes, já realizada por outros autores (COUTO, 2000; DA

SILVA, 2003; DE SOUZA, 2004), não foi realizada novamente, somente os testes que verificam a sua estabilidade (pH e umidade), tendo em vista que os lotes foram os mesmos utilizados em trabalhos anteriores. Os resultados obtidos estão expressos na tabela 5.4.

Todos os resultados apresentam-se dentro dos limites preconizados para estes adjuvantes, tanto para pH como para umidade residual.

Tabela 5.4. Resultados da avaliação dos adjuvantes tecnológicos.

Adjuvantes	pH $\bar{X} \pm s$ (CV %)	Umidade (% m/m) $\bar{X} \pm s$ (CV %) (n = 3)
celulose microcristalina	6,38 \pm 0,209 (3,27)	5,79 \pm 0,013 (0,22)
dióxido de silício coloidal	4,64 \pm 0,101 (2,17)	1,24 \pm 0,135 (10,87)
estearato de magnésio	7,30 \pm 0,023 (0,32)	3,43 \pm 0,039 (1,13)

\bar{X} = média; s = desvio padrão; CV% = coeficiente de variação percentual.

5.3 Preparação e caracterização da solução extrativa (SE)

A preparação da solução extrativa de *A. satureioides* foi realizada na empresa Cibecol Industrial Farmacêutica, em tanque percolador de aço inoxidável de capacidade nominal de 1.000 L (Metalúrgica Globo Inox). Para a extração, por maceração, a proporção droga-solvente de 7,5 % (m/v) foi inicialmente objetivada com a utilização de 253,3 L de etanol 40 % (v/v) e 19,0 kg de matéria-prima vegetal. Porém, para que a matéria-prima vegetal fosse coberta por completo pela mistura hidroalcoólica, no tanque de 1.000 L, foram necessários, ao total, 363,3 L. Com isso a proporção droga-solvente foi reduzida para 5,20 % (m/v). DA SILVA (2003) observou a mesma dificuldade, utilizando a relação de 5,3 % (m/v). Esta diminuição na relação droga-solvente é decorrente das características de molhabilidade e de intumescimento do material vegetal e, sobretudo, devido ao aumento na escala de produção da solução extrativa de *A. satureioides*.

Após a extração e prensagem do marco foram obtidos 280,0 L de solução extrativa, representando assim uma perda de, aproximadamente, 23 % (83,0 L) do material. Esta perda está vinculada ao transporte da solução extrativa do tanque de maceração até o concentrador, que é realizado por tubulações, podendo ter ocorrido uma retenção de parte da solução nestes dutos. Outro fator que pode ter contribuído

para esta perda é o processo de prensagem, feito de forma manual, em prensa hidráulica de capacidade máxima de 20 litros, sem possibilidade de esgotamento total da solução extrativa.

Os ensaios aplicados na caracterização físico-química da solução extrativa foram limitados àqueles usualmente empregados em pesquisa tecnológica desta natureza, ou seja, determinação de pH, resíduo seco, densidade (tabela 5.5) e teor dos flavonóides majoritários (tabela 5.6). Apesar das diferenças significativas acusadas pelo teste t de Student ($\alpha = 0,05$), quando comparados os resultados dos relatados por DA SILVA (2003) para solução extrativa etanólica 40 % (v/v), do ponto de vista tecnológico os valores podem ser considerados semelhantes.

Pode-se, entretanto, observar, também, que a alteração necessária na relação droga-solvente, em função do aumento de escala de produção, não se reflete, de forma expressiva, nos valores de pH, resíduo seco e densidade da SE, quando comparados aos valores observados por DE SOUZA (2002) (tabela 5.5) para uma SE preparada a partir da relação droga-solvente de 7,5 % (m/v). Desta forma, os resultados apontam para a manutenção da eficiência do processo extrativo com o aumento de escala. (só seria possível a afirmação da forma como propusestes, se a MP fosse a mesma. Por isto é melhor deixar menos incisiva a afirmação)

Tabela 5.5. Análise comparativa da caracterização da solução extrativa etanólica 40 % (v/v) de *A. saturoioides* (SE).

Parâmetros analisados	Dados experimentais $\bar{X} \pm s$ (CV %) (n = 3)	Dados da literatura	
		DE SOUZA (2002)	DA SILVA (2003)
pH	5,41 ^a ± 0,087 (1,60)	4,87 ^b ± 0,026 (0,54)	5,15 ^a ± 0,182 (2,03)
resíduo seco (% m/m)	1,037 ^a ± 0,010 (0,94)	1,09 ^a ± 0,011 (0,97)	0,951 ^b ± 0,037 (3,18)
densidade (g/ml), 25 °C	0,9473 ^a ± 0,008 (0,90)	0,96 ^b ± 0,001 (0,10)	0,9460 ^a ± 0,000 (0,01)

\bar{X} = média; s = desvio padrão; CV % = coeficiente de variação percentual. Médias seguidas pela mesma letra, nas linhas, não diferem pelo teste t de Student ($\alpha = 0,05$).

A determinação do pH serve como um parâmetro auxiliar para o controle de estabilidade, fornecendo indicativos gerais sobre a natureza química do conjunto de compostos presentes em solução. Permite, desta forma, inferir a respeito de possíveis reações de degradação devido a fatores ligados à interação com o meio ambiente (SONAGLIO, 1987). Pode, também, fornecer informações sobre a estabilidade dos compostos flavonoídicos presentes na solução extrativa. Os compostos flavonoídicos presentes apresentam maior estabilidade química em meios ácidos e, desta forma, o resultado obtido confirma a adequabilidade tecnológica do processo extrativo do ponto de vista da estabilidade dos compostos de interesse na SE.

A avaliação do resíduo seco da SE apresentou um teor de sólidos ligeiramente superior ao valor obtido por DA SILVA (2003) para a extração com etanol 40 % (v/v). A análise deste resultado tem especial importância para o cálculo do rendimento de extração e de obtenção de produto seco por *spray drying*.

A avaliação da densidade da SE pode ser utilizada para auxiliar o processo de redução de volume para obtenção do extrato concentrado, já que seu valor pode ser utilizado para determinar o volume final ideal para iniciar o processo de secagem por *spray drying*.

No que se refere à avaliação quantitativa dos flavonóides, o cromatograma obtido para a solução extrativa etanólica 40 % (v/v), é apresentado na figura 5.4, em que se pode verificar a presença dos picos referentes aos flavonóides de referência quercetina, luteolina e 3-O-metilquercetina. Quando comparados os teores medidos com os relatados por DA SILVA (2003) (tabela 5.6), observa-se diferença significativa ($\alpha = 0,05$) entre os teores de quercetina e 3-O-metilquercetina, porém, próximos. O teor de luteolina apresenta-se, estatisticamente, semelhante. Estes resultados indicam que o processo de extração foi satisfatório e manteve-se dentro dos padrões esperados, visto que a metodologia empregada foi semelhante.

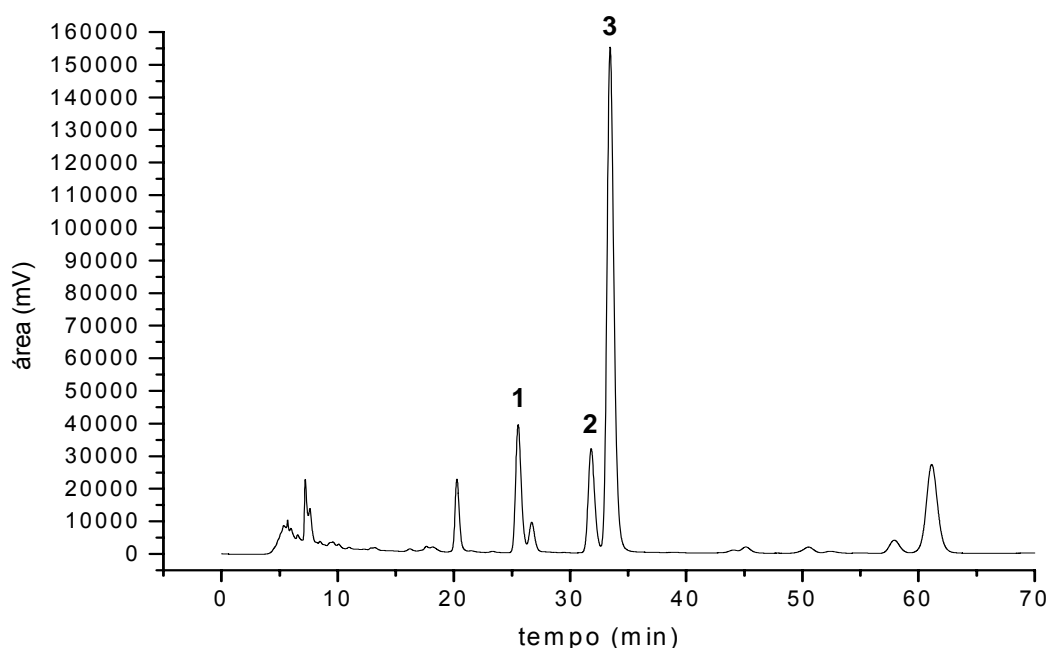


Figura 5.4. Cromatograma da solução extrativa de *A. saturoioides* (SE) obtido por CLAE. Coluna Shim-pac CLC-ODS (M) RP-18 (5 μm – 250 mm x 4 mm), pré-coluna com fase estacionária Lichrosorb RP-18 (10 μm). Sistema eluente metanol: solução aquosa de ácido fosfórico 0,16 mol/L (53:47, v/v). Fluxo de 0,6 ml/min, detecção de 362 nm, sensibilidade de 1.0 AUFS. Os picos identificados são (1) quercetina, (2) luteolina e (3) 3-O-metilquercetina.

Tabela 5.6. Flavonóides majoritários na solução extrativa etanólica 40 % (v/v) de *A. saturoioides* (SE).

Flavonóide	Concentração (% m/v) $\bar{X} \pm s$ (CV %) (n=3)	DA SILVA (2003) $\bar{X} \pm s$ (CV%)
quercetina	0,0125 ^a \pm 0,000 (0,32)	0,0140 ^b \pm 0,000 (0,76)
luteolina	0,0100 ^a \pm 0,000 (0,08)	0,0102 ^a \pm 0,000 (3,07)
3-O-metilquercetina	0,0514 ^a \pm 0,000 (0,51)	0,0550 ^b \pm 0,002 (2,89)

\bar{X} = média; s = desvio padrão; CV % = coeficiente de variação percentual. Médias seguidas pela mesma letra, nas linhas, não diferem pelo teste t de Student ($\alpha = 0,05$).

5.4 Preparação e caracterização da solução extrativa concentrada (SEC)

Previamente à concentração, foi adicionado à SE, dióxido de silício coloidal, como adjuvante de secagem, e polissorbato 80, como agente tensoativo. Foi calculada a adição ponderal de forma a obtê-los em concentração de 50 % (m/m) no produto seco (TEIXEIRA, 1996; DE SOUZA, 2002).

A etapa de concentração da SE tem como objetivo principal a remoção do etanol e, também, o aumento do teor de sólidos para que, com isso, a etapa posterior, de secagem por *spray drying*, seja facilitada e produza um pó de tamanho de partícula superior. A SEC apresentou um volume final de 63,0 L, correspondente a cerca de 22,5 % (v/v) do volume inicial da solução extrativa (280,0 L). O elevado resíduo seco da SEC (7,946 % \pm 0,003, CV% 0,04), é explicado pela concentração da SE (resíduo seco de 1,037 %, m/v) e pela adição dos adjuvantes (SiO₂ e polissorbato) numa massa de 2,90 kg nos 280 L de SE, resultando em um aumento de cerca de 4,4 vezes. Os extratos hidroetanólicos 40 % de *A. saturoioides* podem ser concentrados a volumes menores, em comparação a extratos hidroetanólicos 80 %, tendo em vista que apresentam menor concentração de compostos apolares (TEIXEIRA, 1996; DE SOUZA, 2002).

O resíduo seco traduz-se no teor de sólidos dispersos na solução concentrada sendo útil na previsão do rendimento teórico do produto seco produzido. Teores de sólidos em dispersão inferiores a 10 % (m/v) podem comprometer o bom rendimento da operação de secagem por *spray drying*, de forma a resultar em partículas de tamanho muito reduzido e assim, atravessando os poros dos filtros do sistema de exaustão (LIST e SCHMIDT, 1989; TEIXEIRA, 1996; LEMOS-SENNA *et al.*, 1997). Entretanto, no presente experimento, uma redução maior no volume não foi possível devido às limitações do equipamento de concentração.

Após concentração, a SEC foi submetida, imediatamente, à secagem por *spray drying*, uma vez que, em se tratando de solução aquosa, o armazenamento poderia favorecer o crescimento de microorganismos.

5.5 Produção e caracterização do produto seco de *A. saturoioides* (PS)

Os parâmetros para a utilização da torre de secagem por *spray drying* em escala semi-industrial (*Production minor Spray Dryer Plant, NIRO A/S*), foram definidos com base em trabalhos anteriores neste mesmo modelo de equipamento (SOARES, 2002; DA SILVA, 2003; DE SOUZA, 2004). Todos os parâmetros definidos foram mantidos fixos, porém, o fluxo de alimentação da solução extrativa foi modulado pelo próprio equipamento, de forma automática, conforme as variações

da temperatura do ar de saída e de entrada. A velocidade de alimentação apresentou um valor médio final de 160 ml/min. A solução extrativa concentrada foi mantida sob agitação durante todo o processo de secagem a fim de manter a homogeneidade da dispersão.

O volume total, de SEC seca por *spray drying* foi de 63,0 L, apresentando um teor de sólidos de 7,95 % (m/m). O processo de secagem resultou em, aproximadamente, 5,0 kg de produto seco (PS), caracterizando um rendimento de processo de 88,20 %. Quando comparado este rendimento com aquele obtido por DA SILVA (2003) (tabela 5.7), verifica-se um expressivo incremento em nossos resultados, que pode ser devido ao maior teor de sólidos da SEC comparativamente ao teor empregado por DA SILVA (2003), cujo valor foi de 5,56 % (m/m).

O rendimento, inferior ao valor teórico esperado de 100 %, pode ser devido às perdas do produto no processo de secagem por aderência às paredes do equipamento e, também, devido às características do pó, o qual se apresenta extremamente leve e fino, podendo ter sido parcialmente carregado pelo ar de exaustão para o filtro de saída do equipamento.

Tabela 5.7. Rendimento (%) da operação de secagem por *spray drying* da solução extrativa de *A. saturoioides*.

Parâmetro analisado	Dado experimental	Dado da literatura DA SILVA (2003)
rendimento do processo de secagem	88,20	73,41

O PS apresenta-se como um pó fino, amarelo dourado, com odor característico da espécie vegetal, higroscópico e com tendência a formar aglomerados (figura 5.5).



Figura 5.5. Aspecto macroscópico do produto seco de *A. saturoioides* (PS).

Para a realização dos ensaios de caracterização do PS, foram verificadas algumas propriedades consideradas relevantes para a manutenção e garantia da qualidade, bem como para avaliação da reprodutibilidade da técnica de obtenção do produto seco, em escala semi-industrial, desenvolvida, inicialmente, por DA SILVA (2003). Desta forma, foram determinadas a umidade residual e o teor dos flavonóides majoritários, comparando-se, também, estes resultados com aqueles anteriormente obtidos por DA SILVA (2003).

A caracterização tecnológica segue o mesmo critério, avaliando-se as propriedades consideradas de maior importância para o entendimento dos processos tecnológicos subsequentes. Foram realizados ensaios de análise granulométrica, ângulo de repouso e cálculo dos índices de densificação e compactabilidade a partir das densidades bruta e de compactação.

Considerando o baixo teor de óleo volátil presente no PS, os resultados da avaliação da perda por dessecação foram interpretados como um valor aproximado da umidade residual do PS.

Assim, a perda por dessecação do PS manteve-se próximo ao valor relatado por DA SILVA (2003) (tabela 5.8), mas de diferença estatística significativa para $\alpha = 0,05$. Este valor encontra-se abaixo dos limites máximos preconizados para produtos com acondicionamento não hermético (6 a 7 %) (LIST e SCHMIDT, 1989), porém, acima do limite máximo de 4 % estabelecido para extratos secos pela F. BRAS. IV

(1988). Este valor de umidade residual, superior ao relatado por DA SILVA (2003) pode estar relacionado ao maior fluxo de alimentação da SEC que apresentou-se 23,08 % maior que DA SILVA (2003), que utilizou um fluxo fixo de 130 ml/min. Segundo COUTO (2000), este fato pode, também, ser justificado, tendo em vista que, uma das grandes fontes de variação no conteúdo de umidade residual nos produtos obtidos por esta técnica reside nas condições ambientais de temperatura e umidade, nas quais os produtos são retirados do equipamento, e das condições de seu armazenamento.

Tabela 5.8. Umidade residual (% m/m) do produto seco de *A. saturoioides*.

Parâmetro analisado	Dado experimental $\bar{X} \pm s$ (CV %) (n = 3)	DA SILVA (2003) $\bar{X} \pm s$ (CV %)
umidade residual	5,27 ^a ± 0,007 (0,13)	4,82 ^b ± 0,260 (5,39)

\bar{X} = média; s = desvio padrão; CV % = coeficiente de variação percentual. Médias seguidas pela mesma letra, na linha, não diferem pelo teste t de Student ($\alpha = 0,05$).

DA SILVA (2003), ao comparar o processo de secagem por *spray drying* da solução extrativa e de uma dispersão dos adjuvantes, verificou que o produto seco obtido a partir da solução extrativa vegetal apresentou um valor de umidade residual maior do que para o produto obtido pela secagem dos adjuvantes. Tal resultado evidencia que a presença dos constituintes do extrato vegetal, quando incorporados na estrutura das partículas são responsáveis pela alta higroscopia destas. A umidade residual de PS de origem vegetal pode estar ligada à presença de constituintes multihidroxilados e outros grupamentos polares.

O histograma da distribuição granulométrica do PS pode ser visualizado na figura 5.6, observando-se distribuição com freqüência superior a 10 % na faixa de 7,0 a 21,0 μm .

A distribuição granulométrica do PS evidencia que 50 % das partículas se distribuem abaixo de 13 μm e 90 % distribuem-se abaixo de 20 μm (tabela A.3 – anexos), caracterizando o PS como pó finíssimo de acordo com a classificação da F. BRAS. IV (1988). Esta característica pode ser devida à utilização de dióxido de silício coloidal como adjuvante de secagem, e do baixo teor de sólidos em suspensão no fluido de alimentação (LIST e SCHMIDT, 1989). Neste caso, o teor de sólidos, contido nas gotículas dispersas, é muito pequeno em relação à quantidade

de água, ocasionando a formação de agregados finíssimos, coletados ao final da operação (MASTERS, 1976).

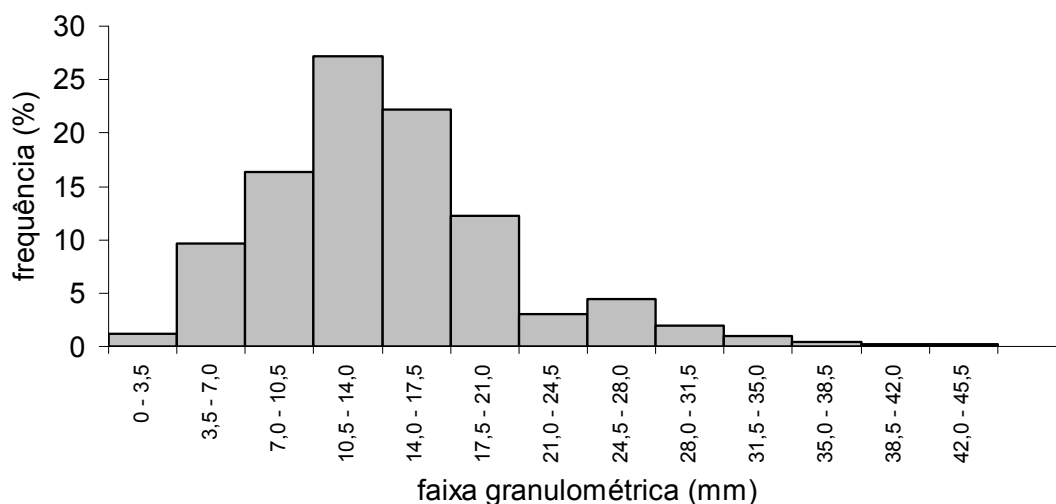


Figura 5.6. Distribuição granulométrica do produto seco de *A. saturoioides* (PS).

Da curva de distribuição granulométrica (figura 5.7), que representa o tamanho de partícula em escala logarítmica em função da frequência acumulada percentual, em escala linear, pode ser extrapolado o diâmetro médio das partículas e o desvio padrão geométrico (WELLS, 1988; LANTZ, 1989). O diâmetro médio, das partículas de PS ($13,09 \mu\text{m}$), obtido por este método (tabela 5.9), mostra-se superior àquele de $9,09 \mu\text{m}$ relatados por DA SILVA (2003). A diferença no valor do teor de sólidos da solução extrativa, seca por *spray drying*, pode explicar o maior diâmetro encontrado, sem no entanto, desprezar a influência dos parâmetros do processo de secagem como, por exemplo, os parâmetros de alimentação ou de outras condições operacionais, como a viscosidade do fluido de alimentação (FOSTER e LEATHERMAN, 1995).

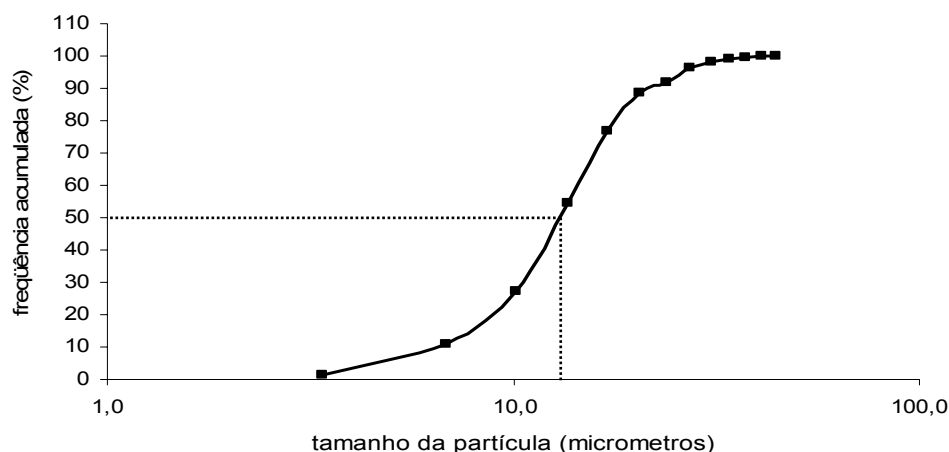


Figura 5.7. Representação gráfica da distribuição granulométrica do produto seco de *A. saturoioides* (PS), em função da frequência acumulada percentual.

Outro procedimento empregado para analisar a distribuição granulométrica das partículas do pó, a partir de sua observação por microscopia óptica, é o método matemático (LIEBERMAN *et al.*, 1989). Através de cálculos foi possível expressar o diâmetro médio e o desvio padrão granulométrico, obtendo-se os valores apresentados na tabela 5.9.

Tabela 5.9. Tamanho médio das partículas (μm) do produto seco de *A. saturoioides*.

Parâmetro analisado	Dados experimentais		Dados da literatura
	$\bar{X} \pm s$		DA SILVA (2003)
	Método gráfico	Método matemático	\bar{X} Método gráfico
tamanho médio de partícula	13,09 \pm 3,230	14,22 \pm 6,432	9,09

\bar{X} = média; s = desvio padrão.

De acordo com WELLS (1988), um desvio padrão maior que 2 representa uma ampla faixa de distribuição granulométrica, o que pode ser aplicado na interpretação dos resultados obtidos com o PS. Tanto o método gráfico, como o matemático, apontaram para desvios padrão acima deste valor.

Do ponto de vista farmacêutico, o tamanho e a forma das partículas que compõe o pó contribuem para as características de fluxo e empacotamento do mesmo, bem como podem fornecer indicações da necessidade de adição de adjuvantes para elaboração de um produto derivado (WRAY, 1992). A tabela 5.10 apresenta os resultados da caracterização tecnológica do PS.

Tabela 5.10. Características tecnológicas do produto seco de *A. saturoioides*.

Parâmetro analisado	Dados experimentais $\bar{X} \pm s$ (CV %) (n = 3)
densidade bruta (g/ml)	0,513 \pm 0,011 (2,09)
densidade de compactação (g/ml)	0,633 \pm 0,003 (0,52)
fator de Hausner	1,234 \pm 0,036 (2,94)
índice de Carr (%)	18,93 \pm 2,36 (12,49)
índice de densificação (ml)	27,17 \pm 2,566 (9,44)
ângulo de repouso (°)	15,48 \pm 4,984 (32,20)

\bar{X} = média; s = desvio padrão; CV % = coeficiente de variação percentual.

O índice de Carr (IC), fator de Hausner (FH) e o índice de densificação (ID) são indicadores indiretos utilizados na avaliação das características de compactabilidade de materiais particulados. Provêm informações sobre a capacidade de empacotamento de pós ou grânulos, considerando-se que valores adequados podem indicar materiais com características de empacotamento mais estáveis, influenciando positivamente na reprodutibilidade de enchimento das câmaras de compressão e no processo de compressão (CARR, 1965; WELLS, 1988; THOMAS e POURCELOT, 1991). Entretanto, os resultados devem ser avaliados em conjunto para que as informações geradas sejam avaliadas corretamente. Estes indicadores foram utilizados, neste trabalho, tendo em vista a indisponibilidade da utilização de métodos diretos para avaliação das características de compactabilidade e fluxo dos materiais particulados.

O fator de Hausner (FH) é obtido pelo quociente entre a densidade de compactação e densidade bruta. Esta relação depende do coeficiente de fricção interparticular, tamanho e forma das partículas, bem como da metodologia empregada na determinação das densidades. Informa que, quanto mais próximo de 1, mais estável é o sistema de empacotamento (THOMAS e POURCELOT, 1991). Da mesma forma, este indicador pode dar, indiretamente, indícios de que quanto maior a estabilidade de empacotamento, menor é a facilidade de movimentação do material; do mesmo modo que quanto menor o índice de Carr, menor é a quantidade de adjuvante requerida para o processo tecnológico (PELOZO, 2005).

A determinação do índice de compressibilidade ou de Carr (IC), por sua vez, é um método indireto de medir o fluxo e empacotamento de pós ou sua capacidade de densificação. Valores baixos de índice de compressibilidade podem, teoricamente, indicar materiais com melhor fluxo resultando em uma maior reprodutibilidade de enchimento de câmaras de compressão e de receptáculos de cápsulas, por apresentar um empacotamento mais definido (THOMAS e POURCELOT, 1991). Segundo MARSHALL (2001), valores de IC de até 15 % originam um escoamento adequado indicando um empacotamento regular.

O índice de densificação (ID) ou índice de compactabilidade provê informações sobre o comportamento do pó, quando este é submetido à movimentação indicando maior ou menor facilidade de rearranjo das partículas e ocupação de espaço e infere a respeito do comportamento compressional do produto (SOARES e PETROVICK, 1999). Valores superiores a 20 ml sugerem possíveis dificuldades de empacotamento durante a compressão, pois significa que qualquer movimentação provocará alteração do volume do pó, pela irregularidade na movimentação das partículas, condição indesejável no enchimento da câmara de compressão. O alto valor obtido para o PS aponta para problemas potenciais durante as etapas do ciclo de processamento dos comprimidos, presumindo irregularidades na movimentação das partículas durante a compressão (GUYOT *et al.*, 1995).

Com relação ao fluxo de pós, uma partícula começa a deslizar quando o ângulo de inclinação for suficientemente acentuado para superar as forças de atrito com as outras partículas. De modo inverso, esta mesma partícula em movimento cessará o deslize quando o ângulo de inclinação estiver abaixo do valor necessário para vencer a coesão/adesão das partículas. Esse equilíbrio de forças faz com que um pó vertido sobre uma superfície plana forme um “montículo” (AULTON, 2005). A medida das proporções deste “montículo” gera as informações necessárias para se avaliar o ângulo de repouso do material em estudo.

Materiais particulados apresentando valores de ângulo de repouso inferiores a 30 ° caracterizam-se como materiais de fluxo livre; ângulos de repouso superiores a este valor indicam materiais com fluxo muito pobre (HERZFELDT e SCHERER, 1987). Entretanto, o resultado da avaliação do ângulo de repouso do PS apresentou

um elevado coeficiente de variação, o que inviabilizou a sua avaliação. De acordo com LIBERMAN e colaboradores (1989) a utilização desta técnica é recomendada apenas para sistemas particulados contendo partículas com diâmetro superior a 150 μm , pois, nestas condições, a ação das forças de coesão interparticulares sobre a fricção entre as partículas é sobrepujada pela massa do material analisado.

O conjunto de resultados, obtidos para o PS, o caracterizam como um material de características de compactabilidade muito pobres e de fluxo não espontâneo, devido ao seu sistema de empacotamento estável.

As fotomicrografias do PS (figura 5.8), que revelam partículas esferoidais de pequena dimensão, de superfície porosa e rugosa, corroboram as dificuldades previstas para o processamento tecnológico baseadas na interpretação dos valores de densidade bruta e de compactação, fator de Hausner, índices de compressibilidade e densificação. Visualiza-se, também, a ampla faixa de distribuição granulométrica já verificada por microscopia óptica.

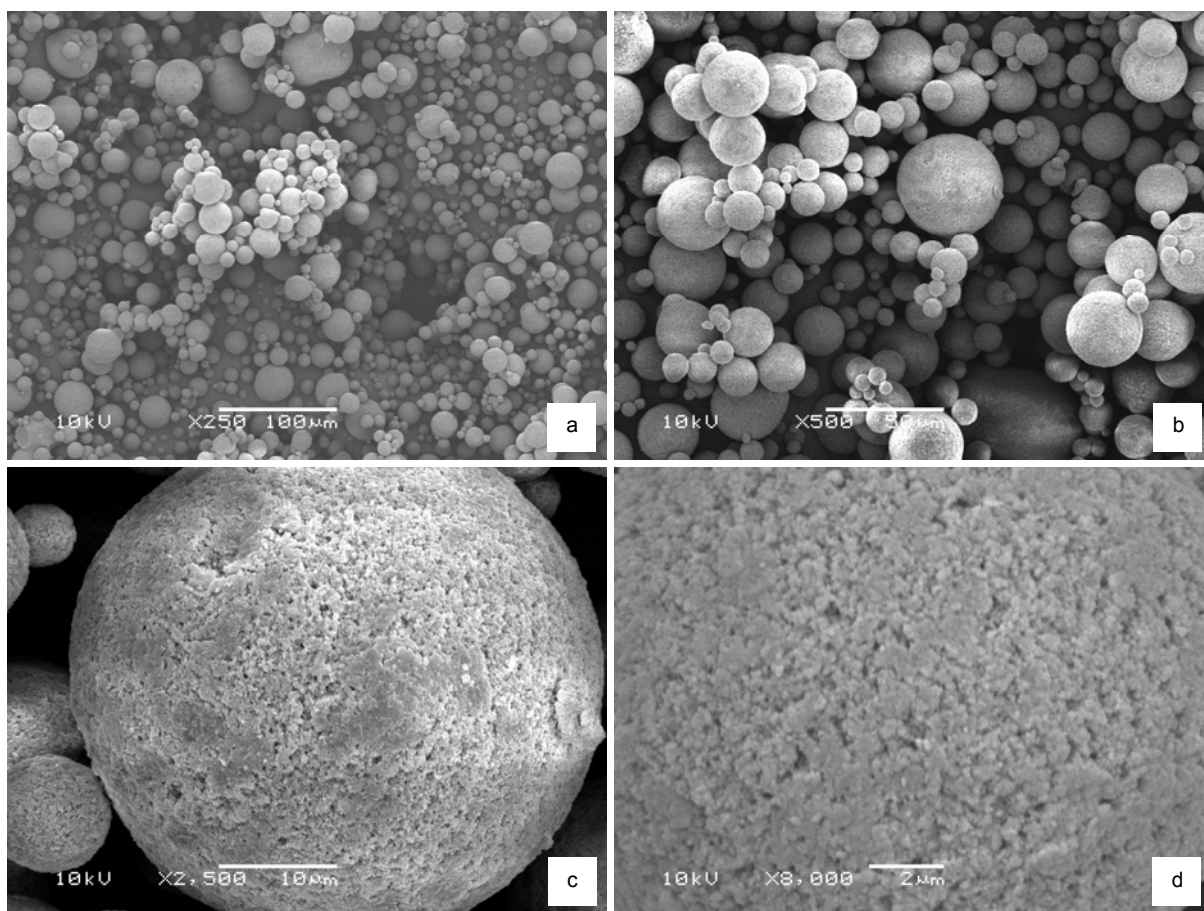


Figura 5.8. Fotomicrografias do produto seco de *A. saturoioides* (PS) em aumentos de (a) 250X, (b) 500X, (c) 2500X e (d) 8000X.

O perfil cromatográfico do PS de *A. saturoioides* é apresentado na figura 5.9, que revela-se semelhante ao encontrado para a SE. Os valores do teor corrigido dos flavonóides majoritários quercetina, luteolina e 3-O-metilquercetina (descontando a umidade residual do PS), constam na tabela 5.11. Como o PS é composto de 50 % de adjuvantes pode-se calcular a concentração dos flavonóides em função do resíduo seco presente no extrato. Os valores do teor de flavonóides em relação ao resíduo seco do PS também estão expostos na tabela 5.11.

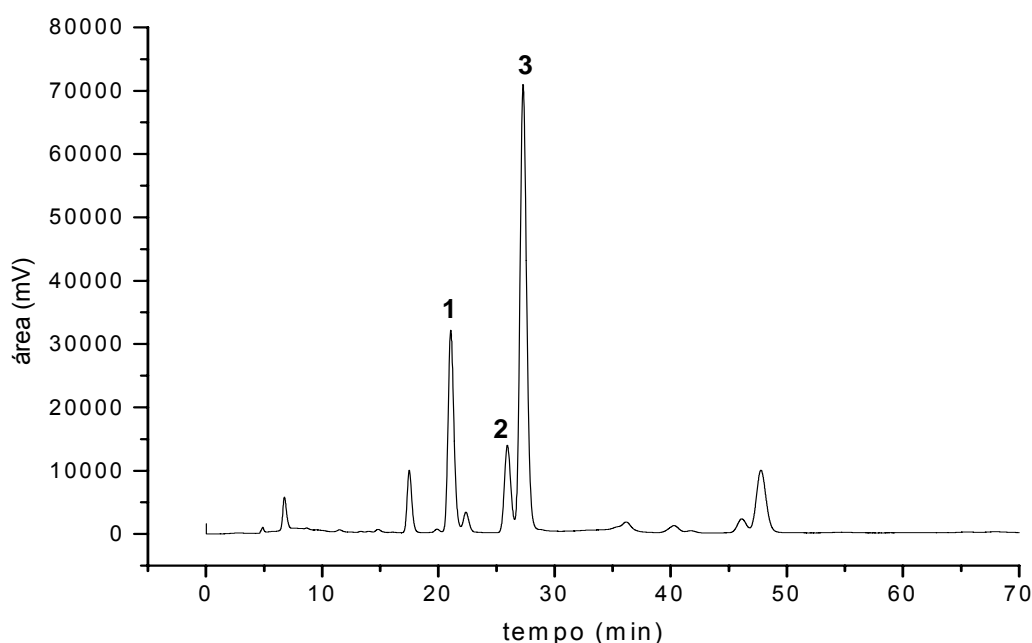


Figura 5.9. Cromatograma do produto seco de *A. saturoioides* (PS) obtido por CLAE. Coluna Shim-pac CLC-ODS (M) RP-18 (5 μm – 250 mm x 4 mm), pré-coluna com fase estacionária Lichrosorb RP-18 (10 μm). Sistema eluente metanol : solução aquosa de ácido fosfórico 0,16 mol/L (53:47, v/v). Fluxo de 0,6 ml/min, detecção de 362 nm, sensibilidade de 1.0 AUFS. Os picos identificados são (1) quercetina, (2) luteolina e (3) 3-O-metilquercetina.

Tabela 5.11. Flavonóides majoritários no produto seco de *A. saturoioides* (PS).

Flavonóide	Concentração (% m/m)	
	$\bar{X} \pm s$ (CV %) (n=3)	
	PS	No resíduo seco*
Quercetina	0,3882 \pm 0,003 (0,66)	0,7671 \pm 0,005 (0,66)
Luteolina	0,1689 \pm 0,001 (0,54)	0,3337 \pm 0,002 (0,54)
3-O-metilquercetina	0,8897 \pm 0,002 (0,26)	1,7580 \pm 0,005 (0,26)

\bar{X} = média; s = desvio padrão; CV % = coeficiente de variação percentual;

* concentração de flavonóides presente no resíduo seco que compõe o PS (49,4 % de resíduo seco + 51,6 % de adjuvantes).

O conjunto de resultados da caracterização do PS demonstrou, da mesma forma que para DA SILVA (2003), que a secagem por *spray drying*, em escala semi-industrial, resultou em produto seco com ótimo rendimento, porém com partículas de reduzido tamanho, porosas e de superfície rugosa.

5.6 Granulação por leito fluidizado (GPS-LF)

Inicialmente foi buscado o desenvolvimento de granulado, a partir do produto seco de *A. saturoioides*, utilizando equipamento de leito fluidizado em escala laboratorial. Porém, as partículas do PS, devido ao tamanho excessivamente reduzido, não foram retidas pelo filtro de mangas, confeccionado em tecido, apresentando porosidade variada. A função deste filtro de exaustão é a de separar as partículas da corrente de ar ascendente. O ar do processo é filtrado pela utilização de mangas ou cartuchos. Os filtros de mangas são, normalmente, de poliamida, poliéster, polipropileno ou politetrafluoretileno (PTFE). Estes filtros são limpos, durante o processo através de agitação manual ou por insuflamento de ar (PARIKH, *et al.*, 1997). As partículas do PS passaram, livremente, através dos filtros de exaustão disponíveis, sendo, assim, retiradas do sistema. Ao final do processo, menos de 15 % do produto seco permaneceu no interior da câmara de granulação. A literatura pesquisada não menciona a relação entre tipos de filtros e tamanho de partículas do material a ser granulado aspecto que carece, portanto, de maior definição.

PARIKH e colaboradores (1997) definem como fatores ideais (ligados ao material a ser processado) para o processo de granulação por leito fluidizado, partículas com baixa densidade, pequeno tamanho de partícula, estreita faixa granulométrica e a forma da partícula a mais esférica possível. O PS de *A. saturoioides* apresentou características físicas próximas às definidas como ideais pelos autores. No entanto, o processo de granulação não foi satisfatório nas condições empregadas, disponíveis.

Contudo, estas observações não podem ser estendidas para quaisquer produtos e sim, deve-se levar em conta que para este modelo de equipamento e em função das características do PS de *A. saturoioides* utilizado (obtido nas condições deste trabalho) a granulação não foi viável. Desta forma, estudos mais aprofundados

com outros materiais pulveréos e modelos de leito fluidizado com características diferentes devem ser realizados, assim como, também, a melhoria nas características tecnológicas do extrato seco vegetal.

5.7 Obtenção de granulado do PS, por via seca (GPS)

5.7.1 Avaliação da formulação farmacêutica para produção dos compactos

Embora o PS em estudo tenha sido obtido em escala semi-industrial e, conseqüentemente, apresentando melhores características tecnológicas que o PS produzido em escala laboratorial (TEIXEIRA, 1996; DE SOUZA, 2002), estas ainda não foram satisfatórias para etapas posteriores de compressão, tendo em vista os resultados observados de compactabilidade e fluxo. A higroscopia do produto ainda permanece, também, como um aspecto crítico. Face à inviabilidade da granulação em leito fluidizado, testou-se a granulação por via seca.

Inicialmente, os estudos foram baseados no trabalho realizado por DE SOUZA (2004), devido ao alto teor de PS de *Phyllanthus niruri* contido nos compactos estudados, utilizando apenas estearato de magnésio como adjuvante, e nos relatos de COUTO (2000), que definiu os adjuvantes celulose microcristalina, estearato de magnésio e dióxido de silício coloidal como os mais favoráveis, tecnologicamente, para a obtenção de granulados de *Phyllanthus niruri*, por via seca, contendo alto teor de PS.

Os resultados da avaliação tecnológica das formulações, baseadas nestes trabalhos, para obtenção dos compactos, são apresentados na tabela 5.12.

Quando comparadas entre si, observam-se, estatisticamente, diferenças significas ($\alpha = 0,05$) entre os valores obtidos na avaliação tecnológica de F_1 e F_2 . A magnitude destas diferenças, especialmente evidenciada para alguns parâmetros, também é de significado tecnológico.

A formulação F_1 apresenta valores que a caracterizam como apresentando melhores características tecnológicas para a compressão do que a F_2 . Tendo em vista que o valor do índice de Carr (IC) da F_1 apresenta-se menor que 15 %, indicando assim que, de acordo com MARSHALL (2001), a formulação apresenta um escoamento mais adequado e, com isso, um fluxo mais apropriado. Esta

conclusão também é corroborada pelo valor do fator de Hausner (FH) que, para a formulação F₂, apresenta-se mais próximo de 1, significando, de acordo com THOMAS e POURCELOT (1991), maior estabilidade de empacotamento das partículas e, indiretamente, dando indícios de maior facilidade de movimentação do material.

Tabela 5.12. Características das formulações (F) para produção dos compactos.

Parâmetro analisado	Dados experimentais	
	$\bar{X} \pm s$ (CV %) (n = 3)	
	F ₁	F ₂
densidade bruta (g/ml)	0,484 ^a ± 0,003 (0,57)	0,408 ^b ± 0,007 (1,75)
densidade de compactação (g/ml)	0,567 ^a ± 0,004 (0,67)	0,513 ^b ± 0,005 (0,99)
fator de Hausner	1,170 ^a ± 0,015 (1,32)	1,258 ^b ± 0,016 (1,28)
índice de Carr (%)	14,512 ^a ± 1,125 (7,75)	20,528 ^b ± 1,014 (4,94)
índice de densificação (ml)	19,000 ^a ± 1,000 (5,26)	30,167 ^b ± 1,258 (4,17)
ângulo de repouso (°)	21,20 ^a ± 2,144 (10,11)	31,99 ^b ± 3,768 (11,78)
umidade (%)	5,84 ^a ± 0,02 (0,39)	5,32 ^b ± 0,04 (0,74)

\bar{X} = média; s = desvio padrão; CV % = coeficiente de variação percentual; F₁ = formulação 1; F₂ = formulação 2. Médias seguidas pela mesma letra, nas linhas, não diferem pelo teste t de Student ($\alpha = 0,05$).

Com relação ao índice de densificação (ID), a formulação F₂ apresenta um valor muito acima do definido por GUYOT e colaboradores (1995), apresentando, com isso, possíveis dificuldades de empacotamento durante o processo de compressão do material.

Através da avaliação da umidade residual de ambas as formulações, observa-se que seus valores apresentam-se próximos à do PS (5,27 %). Da mesma forma, estes valores apresentam-se acima do limite preconizado para extratos secos (F. BRAS. IV, 1988), porém, mantêm-se dentro do limite definido para produtos com acondicionamento não hermético (LIST e SCHMIDT, 1989).

Os valores de ângulo de repouso das duas formulações, que provê, indiretamente, informações sobre o fluxo de materiais, expõem a presença de uma diferença significativa no comportamento das formulações farmacêuticas avaliadas. A F₂ apresenta uma inclinação superior a 30 °, caracterizando-a, de acordo com

HERZFELDT e SCHERER (1987), como material de fluxo pobre, ao contrário do valor observado para F_1 , que se mostra próximo de 20 °.

De acordo com estes resultados, a avaliação destas características nos direciona para a conclusão de que a formulação F_1 parece reunir, inicialmente, melhores vantagens para a produção dos compactos, por compressão, em máquina de comprimir excêntrica. Apesar desta observação, a produção dos compactos foi realizada com ambas as formulações, F_1 e F_2 .

5.7.2 Produção e caracterização dos compactos

Segundo PRISTA (2003), os compactos produzidos para a granulação em rolos sulcados, devem apresentar espessura na faixa de 3 a 4 mm de modo a facilitar o processo de desagregação. Dessa forma o peso médio foi ajustado para que o compacto apresentasse a espessura dentro desta faixa e uma dureza acima de 50 N. Este valor mínimo de dureza é superior ao preconizado para comprimidos pela F. BRAS. IV (1988), de 30 N; pois os compactos produzidos devem apresentar uma dureza que suporte a sua quebra durante o processo de granulação no granulador de rolos sulcados. Da mesma forma os granulados provenientes destes compactos devem apresentar uma dureza alta para suportar o choque e as quedas durante o processo de revestimento no leito fluidizado.

Ambas as formulações, F_1 e F_2 , foram compactadas em compressora excêntrica dotada de alimentador automático. Durante a compressão, dependendo da penetração do punção superior na matriz (força de compressão), observou-se o aparecimento de partes escuras nos compactos. Durante a avaliação da faixa de dureza dos compactos, em um aumento excessivo, da força de compressão, gerado pelo aumento da penetração do punção superior para dentro da matriz, o compacto apresentou-se completamente escuro para ambas as formulações. A figura 5.10 exhibe compactos, produzidos a partir da formulação F_2 , apresentando escurecimento. A formulação F_1 apresentou características semelhantes.

Segundo SCHREIER e MILLER (1985), algumas modificações nos flavonóides, oriundas da degradação pela oxidação destes, pode se originar da alteração de regiões específicas de suas estruturas, resultando numa composição complexa de produtos de reação.



Figura 5.10. Aspecto dos compactos produzidos a partir de F₂ apresentando escurecimento.

Desta forma, para verificar a hipótese de degradação química dos flavonóides ou de interação com adjuvantes, avaliaram-se os compactos por cromatografia líquida de alta eficiência. Neste sentido, visando a verificar a relação entre a presença dos adjuvantes utilizados na compactação sobre este fenômeno produziram-se, também, compactos sem adição destes, somente com o PS. Os cromatogramas (figuras A.1, A.2, A.3 e A.4 - anexos) não apresentaram nenhuma diferença nos perfis dos flavonóides. Os resultados da concentração destes (tabela 5.13) demonstram que não há diferença significativa ($\alpha = 0,05$) entre os valores de concentração nos compactos sem adição de adjuvantes sem e com escurecimento.

Para os compactos produzidos a partir da formulação farmacêutica (F₂), embora o perfil cromatográfico não apresente diferenças, os teores dos flavonóides apresentam diferenças significativas entre os compactos sem e com escurecimento, o que coloca a hipótese de que a presença dos adjuvantes pode estar, de certa forma, influenciando no teor destes compostos.

Tabela 5.13. Concentração (% m/m) de flavonóides majoritários nos compactos do produto seco de *A. saturoioides* e da formulação F₂.

Doseamento (n=3)	Formulações			
	PS		F ₂	
	Compacto CPS	Compacto CPS escuro	Compacto C ₂	Compacto C ₂ escuro
Quercetina	1,0333 ^a ± 0,003 (0,31)	1,0361 ^a ± 0,004 (0,40)	0,9913 ^b ± 0,002 (0,25)	0,9114 ^c ± 0,000 (0,03)
Luteolina	0,3985 ^a ± 0,001 (0,34)	0,3979 ^a ± 0,001 (0,18)	0,3794 ^b ± 0,000 (0,13)	0,4039 ^c ± 0,002 (0,62)
3-O-metilquercetina	2,0971 ^a ± 0,006 (0,27)	2,0828 ^a ± 0,005 (0,23)	2,0120 ^b ± 0,003 (0,15)	2,1908 ^c ± 0,008 (0,37)

\bar{X} = média; s = desvio padrão; CV % = coeficiente de variação percentual; CPS = compacto produzido com o PS sem os adjuvantes; compacto CPS escuro = compacto produzido com o PS sem os adjuvantes com escurecimento; compacto C₂ = compacto da formulação F₂; compacto C₂ escuro = compacto da formulação F₂ com escurecimento. Médias seguidas pela mesma letra, nas linhas, não diferem pelo teste de Tukey ($\alpha = 0,05$).

Contudo, por CLAE, nenhum pico de degradação dos flavonóides é observado. Além disto, observa-se que somente a quercetina apresenta uma diminuição, enquanto que para a luteolina e a 3-O-metilquercetina observa-se um pequeno aumento.

Mesmo não sendo este o foco principal do presente trabalho, não se pode deixar de mencionar as observações de SMITH e colaboradores (2000) que ao estudar a fotoestabilidade de alguns flavonóides, dentre eles a luteolina e a quercetina, verificaram que após a exposição destes à radiação luminosa, fora possível perceber mudanças em suas colorações, devido a modificações em suas reflectâncias. A coloração amarela da quercetina se perde rapidamente, enquanto que a coloração da luteolina escurece. Os autores atribuem tais modificações à provável formação de agregados moleculares modificando, com isso, a região de absorção, para comprimentos de onda maiores daqueles dos flavonóides não agregados. Porém, as razões para estas mudanças no espectro de absorção ainda não são claramente entendidas, mas podem estar relacionadas à formação de agregados pela interação molecular em altas concentrações. Esta formação de aglomerados é entendida como uma aproximação física entre as moléculas dos flavonóides de forma a resultar em uma interação em determinada região da estrutura flavonoídica, ocasionando alterações em sua reflectância e modificando a sua coloração no campo visível. Estas constatações poderiam explicar o

escurecimento dos compactos em função da formação destes agregados moleculares devido à força dos punções da máquina de comprimir que forçam a aproximação física das moléculas.

Por outro lado, do ponto de vista tecnológico, durante a compressão pode ocorrer a formação de pontes sólidas materiais, formadas por fusão a frio. Como origem destas ligações se aceita a hipótese da existência de focos pontuais de alta temperatura, formados pela deformação plástica e atrito interparticular das saliências da superfície das partículas, que causam a transformação desta energia em calor (DITGEN *et al.*, 1980). A situação momentânea no ponto de pressão máxima estabelece um sistema fechado, com um mínimo de troca de calor. Este calor pode, por sua vez agir sobre os constituintes da formulação presentes de modo a responder a este fenômeno, causando modificações físicas (COUTO *et al.*, 2000). Tais modificações também poderiam explicar as alterações de cor dos compactos observadas na compressão.

Estas constatações, no entanto, não explicam as diferenças entre os teores em C₂ e CPS, merecendo este tema um aprofundamento investigativo maior. Não sendo o foco do presente trabalho, e, também, em função de não dispor de meios de medir e ajustar as forças de compressão, ajustou-se a penetração do punção superior de forma a atingir a maior dureza possível dos compactos, sem aparecimento de partes escuras.

Os compactos foram avaliados e os resultados da avaliação do peso médio, dureza, dimensões (altura e diâmetro), friabilidade e tempo de desintegração dos compactos constam da tabela 5.14. Mesmo que significativa do ponto de vista estatístico ($\alpha = 0,05$), as diferenças no peso médio entre C₁ e C₂ apresentaram-se aceitáveis do ponto de vista tecnológico. De qualquer forma, estas podem ser atribuídas às diferenças de fluxo e preenchimento da câmara de compressão entre F₁ e F₂.

A produção dos compactos foi realizada, em máquina de comprimir alternativa, após ajuste do volume de enchimento da câmara de compressão, com acionamento manual através do volante, na presença de alimentador, objetivando a obtenção de compactos com dureza superior a 50 N. Após a calibração, o nível dos

punções foi fixado em 4,0 mm de penetração para o punção superior e 6,0 mm de abaixamento para o punção inferior.

Através da relação entre peso médio e as dimensões dos compactos foi obtida a densidade de 1,152 g/ml para os compactos C₁. Em relação às densidades bruta (0,484 g/ml) e de compactação (0,567 g/ml) da formulação F₁, a operação de compressão provocou um aumento, respectivamente, de 57,99 % e 50,78 %, na sua densificação. Com relação aos compactos C₂, sua densidade foi de 1,016 g/ml. Em relação às densidades bruta (0,408 g/ml) e de compactação (0,513 g/ml) do complexo farmacêutico F₂, a operação de compressão provocou, respectivamente, um aumento de 59,84 e 49,51 % na sua densificação. Estes valores caracterizam ambos os produtos como altamente compressíveis.

Tabela 5.14. Características dos compactos do produto seco de *A. satureioides*.

Parâmetro analisado	Dados experimentais	
	$\bar{X} \pm s$ (CV %) (n = 20)	
	C ₁	C ₂
peso médio (mg)	668 ^a ± 3,888 (0,58)	660 ^b ± 3,500 (0,53)
dureza (N)	93,06 ^a ± 4,610 (4,95)	99,30 ^b ± 7,642 (7,70)
altura (mm)	3,298 ^a ± 0,010 (0,30)	3,546 ^b ± 0,008 (0,23)
diâmetro (mm)	14,964 ^a ± 0,035 (0,23)	15,087 ^b ± 0,026 (0,17)
friabilidade (%)	- 0,06	0,18
tempo de desintegração* (min)	39,62 ^a ± 1,287 (3,25)	5,79 ^b ± 1,71 (29,56)

\bar{X} = média; s = desvio padrão; CV % = coeficiente de variação percentual; C₁ = compactos obtidos a partir da formulação F₁; C₂ = compactos obtidos a partir da formulação F₂. Médias seguidas pela mesma letra, nas linhas, não diferem pelo teste t de Student ($\alpha = 0,05$).

* n = 6.

O conjunto de características de C₁ e C₂ difere de forma significativa ($\alpha = 0,05$), confirmando que as formulações farmacêuticas avaliadas, para a produção destes compactos, geram, também, compactos com características e comportamentos diferentes. Apesar de não haver especificações de qualidade para compactos ou briquetes produzidos para a granulação via seca, a avaliação tecnológica permite uma análise comparativa das características dos compactos provenientes das diferentes formulações. Por esta razão, utilizaram-se os valores

limite para comprimidos de forma a definir quais parâmetros apresentam maior importância para a escolha entre as formulações.

A formulação F_1 resultou em compactos com características de deformação que dificultaram a avaliação de sua dureza e friabilidade. Durante a avaliação da dureza dos compactos C_1 , as características de deformação do material levaram a valores de dureza extremamente altos. O valor médio obtido pelo durômetro foi de 145,53 N. Isto se deve ao fato dos compactos não quebrarem durante a avaliação no durômetro, ocorrendo um esmagamento dos mesmos, que deformam ocasionando rupturas somente no seu centro. O equipamento não considerou tais rupturas como quebras e manteve a força de esmagamento até os limites máximos do durômetro. Assim, o valor apresentado na tabela 5.14 expressa a força aplicada no momento do surgimento da primeira fratura no compacto.

Os resultados obtidos na avaliação da friabilidade dos compactos C_1 , também foram atípicos. Após o tempo decorrido da análise, os compactos apresentaram aumento de suas massas, o que denota que de alguma maneira, estava adquirindo peso. O ensaio foi realizado três vezes ocorrendo o mesmo fenômeno em todas. A única explicação plausível para tal fenômeno é a higroscopia do produto seco presente, já que este se encontra numa proporção de 99 % (m/m) no compacto.

A avaliação da friabilidade dos compactos C_2 demonstrou que sua resistência à abrasão está abaixo do limite máximo admitido para comprimidos, especificado pela F. BRAS. IV (1988), cujo valor aceito é a perda máxima de 1,5 % (m/m) do seu peso. Embora, em se tratando de compactos, não há necessidade de atender as mesmas exigências aplicadas a comprimidos. Estes resultados, segundo COUTO (2000), servem como um informativo que prevê o comportamento dos compactos no momento da trituração, supondo que, quanto maior a friabilidade, maior a percentagem de pó fino gerada na operação de granulação.

Todos os compactos C_1 apresentaram tempo de desintegração acima do limite máximo (30 minutos) estabelecido pela F. BRAS. IV (1988), ao contrário dos compactos C_2 que se apresentaram dentro do preconizado. Esta diferença pode estar relacionada à presença da celulose microcristalina em C_2 , que pode, de certa

forma, agir como desintegrante dos compactos da formulação (KIBBE, 2000; HOEPFNER *et al.*, 2002; USP 25).

Em suma, a adição de celulose microcristalina ao PS resultou em compactos com características mais favoráveis ao desenvolvimento do granulado de *A. saturoioides*, por via seca. Tal fato fora, também, observado por SOARES e colaboradores (2005a) durante a avaliação do comportamento compressional de extratos secos de *M. ilicifolia*, quando foi verificada que a adição, à formulação, de um material de carga com características plásticas promoveu modificações nas propriedades compressoriais do extrato, produzindo compactos com características mais adequadas à produção subsequente de granulados. A adição de celulose microcristalina à formulação parece realçar o potencial de deformação plástica do material a ser comprimido. COUTO (2005) também observou a influência da celulose microcristalina no comportamento compressional de granulados de *P. niruri*, verificando que o mecanismo de deformação plástica mostrou-se predominante e fortemente influenciado pela presença deste adjuvante.

Assim, o conjunto de características de C₂ (figura 5.11) determinou a sua seleção para realizar a granulação a seco.



Figura 5.11. Compactos contendo o produto seco de *A. saturoioides*, celulose microcristalina, dióxido de silício coloidal e estearato de magnésio (C₂).

5.7.3 Granulação e caracterização do granulado (GPS)

A granulação, a partir dos compactos produzidos com a formulação F₂, foi realizada em granulador a seco de rolos sulcados Erweka tipo TGIIIS acoplado a motor multiuso Erweka AR 400.

Face à impossibilidade de produção dos granulados em leito fluidizado, os granulados desenvolvidos por via seca por desagregação serão referidos, no decorrer do trabalho, como GPS (granulado do produto seco).

O rendimento da operação de granulação foi de 60,0 %. Tecnicamente, quanto maior o rendimento da granulação, menos ciclos operacionais são necessários e, com isto, o produto sofre menor estresse mecânico. Apesar da baixa friabilidade de C₂, o processo de granulação apresentou uma elevada produção de finos. DE SOUZA (2004) também observou que os compactos que apresentaram menor friabilidade foram os que originaram a maior produção de finos (acima de 50 %), que denota que outros fatores estão envolvidos.

Da mesma forma que para o PS, o tamanho médio de partícula do GPS foi calculado graficamente a partir do gráfico da distribuição granulométrica em função da frequência acumulada percentual (figura 5.13) e de forma aritmética.

Os resultados da análise granulométrica do GPS estão apresentados na tabela A.4 (anexos). Os tamanhos médios das partículas, obtidos pelos métodos gráfico e aritmético, respectivamente, foram de 1,193 mm ± 0,307 e 1,204 mm ± 0,298. O histograma da distribuição granulométrica do GPS está apresentado na figura 5.12.

A análise granulométrica nos permite determinar, também, a taxa de crescimento atingida pelo processo de granulação do PS (HEMATI *et al.*, 2003). A taxa de crescimento foi de 8349,52 %, calculada conforme equações apresentadas na tabela A.35 (anexos). Normalmente, a taxa de crescimento se aplica mais à granulação por via úmida, porém, neste caso pode ser aplicada, também, ao crescimento do PS.

O valor de desvio padrão observado para o GPS caracteriza o material como apresentando uma faixa de distribuição granulométrica estreita (WELLS, 1988). Pela

análise do histograma de distribuição granulométrica do GPS (figura 5.12), observa-se uma distribuição com frequência superior a 10 % na faixa de 0,7 a 1,7 mm, o que corrobora a definição de WELLS (1988). Mais de 90 % das partículas apresentam diâmetros situados neste intervalo e cerca de 58 % diâmetros situados entre 0,7 e 1,3 mm.

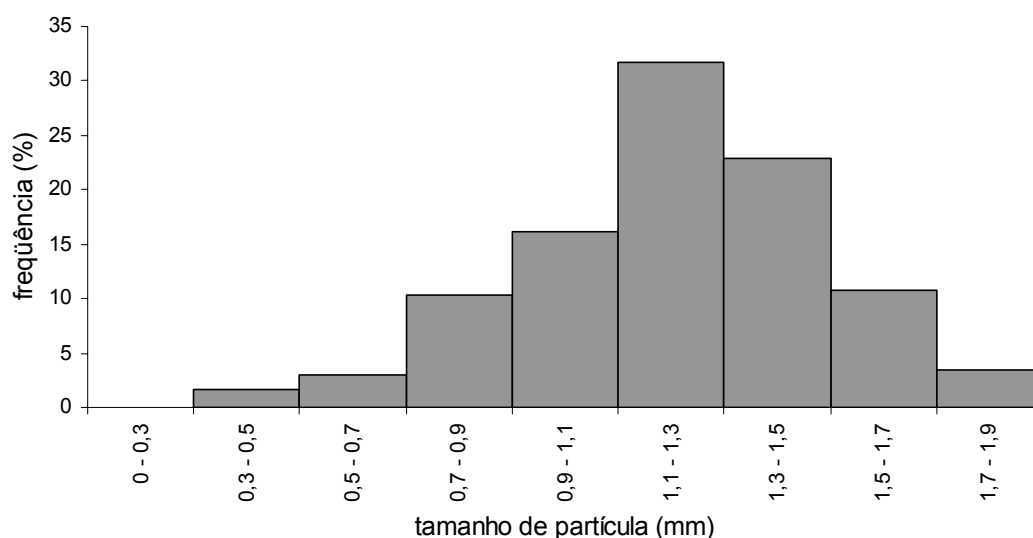


Figura 5.12. Distribuição granulométrica do granulado do produto seco de *A. saturoioides* (GPS).

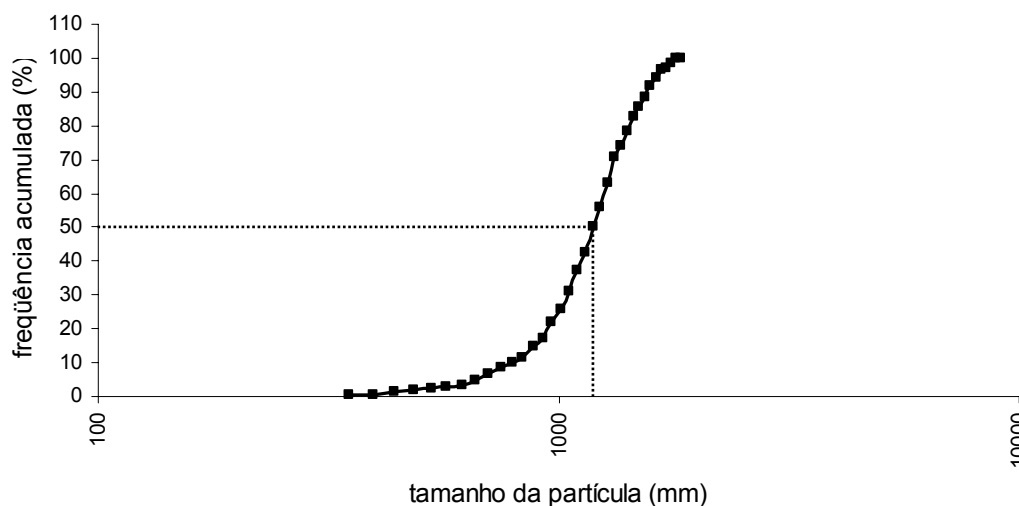


Figura 5.13. Representação gráfica da distribuição granulométrica do granulado do produto seco de *A. saturoioides* (GPS), em função da frequência acumulada percentual.

No que se refere às características macroscópicas (figura 5.14), os grânulos apresentam forma irregular, decorrente da etapa de contusão utilizada na granulação, e coloração marrom claro. Segundo COUTO (2000), que também

observou este escurecimento na coloração entre o PS e o GPS, este fato pode estar ligado à compactação, que pode ter levado à intensificação da coloração, assim como a maior exposição à umidade do ar, haja vista o número de etapas de seu processamento.

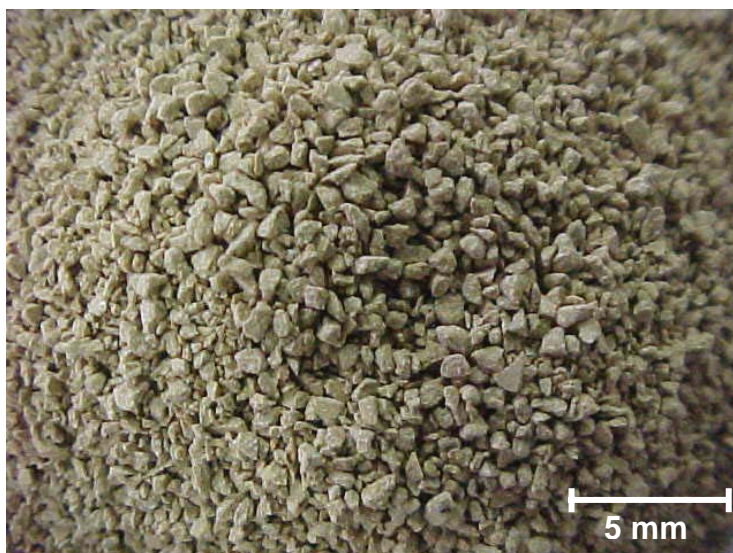


Figura 5.14. Aspecto macroscópico do granulado do produto seco de *A. saturoioides* (GPS), obtido por granulação por via seca.

Com relação aos parâmetros tecnológicos (tabela 5.15), de modo geral, verifica-se que o granulado apresenta características de compactação e fluxo melhores que o PS. Menores valores de densidade bruta e de compactação foram observados em função do aumento do tamanho de partícula.

Tabela 5.15. Caracterização tecnológica do granulado do produto seco de *A. saturoioides*.

Parâmetro analisado	Dados experimentais $\bar{X} \pm s$ (CV %) (n = 3)
densidade bruta (g/ml)	0,462 ± 0,007 (1,48)
densidade de compactação (g/ml)	0,503 ± 0,009 (1,77)
fator de Hausner	1,089 ± 0,014 (1,25)
índice de Carr (%)	8,16 ± 1,15 (14,04)
índice de densificação (ml)	12,333 ± 2,517 (20,40)
ângulo de repouso (°)	23,90 ± 1,365 (5,71)

\bar{X} = média; s = desvio padrão; CV % = coeficiente de variação percentual.

O fator de Hausner observado aproxima-se mais de 1 indicando maior estabilidade de empacotamento dos granulados em comparação com o PS, quando submetidos à movimentação, provavelmente em função do processo de aumento de tamanho e densificação das partículas.

O valor do índice de compressibilidade (Carr) expõe a melhoria nas propriedades de fluxo do GPS em relação ao PS. De acordo com MARSHALL (2001), valores de IC acima de 15 % caracterizam estes materiais como apresentando dificuldades de escoamento e problemas no empacotamento das partículas, o que pode influenciar negativamente durante o processo de compressão. Comparando-se, desta forma, o valor obtido para o PS percebe-se que ocorre uma melhoria indiscutível, reduzindo o valor de IC em, aproximadamente, 56,89 %. Este resultado é coerente com as características esperadas da produção de granulados (AUGSBURGER e VUPPALA, 1997; COUTO *et al.*, 2000; SUMMERS e AULTON, 2005).

Com relação ao índice de densificação, que para o PS apresenta-se acima do valor de 20 ml, definido por GUYOT e colaboradores (1995) como sendo relativo à materiais que apresentam dificuldades no empacotamento durante o processo de compressão, observou-se uma melhoria significativa nesta característica em função da granulação do material particulado vegetal.

O ângulo de repouso do GPS observado, embora indique uma modificação na mobilidade das partículas, apresenta seu valor abaixo de 30 °, como um material de fluxo livre. O aumento no valor observado para o GPS pode estar ligado às irregularidades de forma da partícula dos grânulos em comparação à forma do PS, já que para este as partículas apresentam-se esféricas.

Estas características observadas para o GPS são semelhantes às encontradas em granulados de outros extratos secos vegetais (ONUNKWO e UDEALA, 1995; SOARES, 2002; COUTO, 2000; DE SOUZA, 2004; SOARES *et al.*, 2005a; COUTO, 2005).

A friabilidade dos granulados foi de 7,35 % (m/m). Quando comparada com a friabilidade dos compactos que os originaram (0,17 %) pode-se observar um aumento, provavelmente relacionado ao processo de desagregação.

A perda por dessecação do GPS foi de 5,72 % (m/m). Admitindo que esta corresponda à umidade residual, este parâmetro encontra-se dentro do limite definido para produtos acondicionados em frascos não herméticos (LIST e SCHMIDT, 1989).

As fotomicrografias dos granulados (figura 5.15), obtidas por microscopia eletrônica de varredura, revelam a estrutura irregular e a superfície rugosa dos grânulos. Em maior magnificação (figura 5.15c e d), podem-se observar as estruturas arredondadas referentes às partículas do PS, cuja forma manteve-se inalterada, mesmo após as etapas de compactação e cominuição, e a presença de fibras de celulose microcristalina.

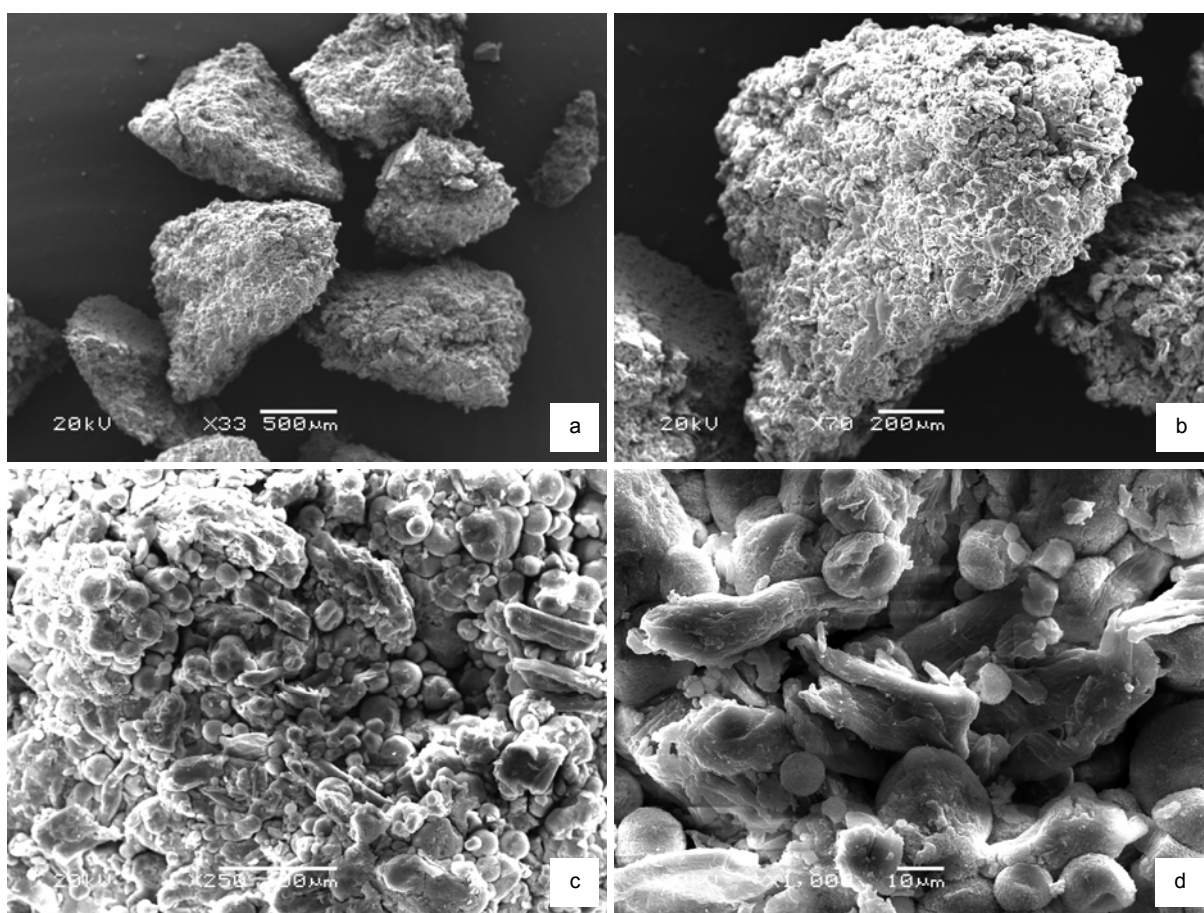


Figura 5.15. Fotomicrografias do granulado do produto seco de *A. saturoioides* (GPS) em aumentos de (a) 33X, (b) 70X, (c) 250X e (d) 1000X.

Na avaliação cromatográfica, a figura 5.16 revela que os picos referentes aos flavonóides majoritários estão em menor intensidade quando comparado ao cromatograma do PS. Esta diferença pode estar ligada, inicialmente, à menor proporção de resíduo seco presente nos produtos. A tabela 5.16 apresenta os

valores de concentração destes compostos em função do total de massa do granulado e, também, os valores referentes à quantidade em função do resíduo seco presente. Estes valores apresentam-se diferentes devido à adição de 30,77 % de adjuvantes tecnológicos (formulação F₂) ao PS, que por sua vez já apresenta 50 % de adjuvantes em sua composição.

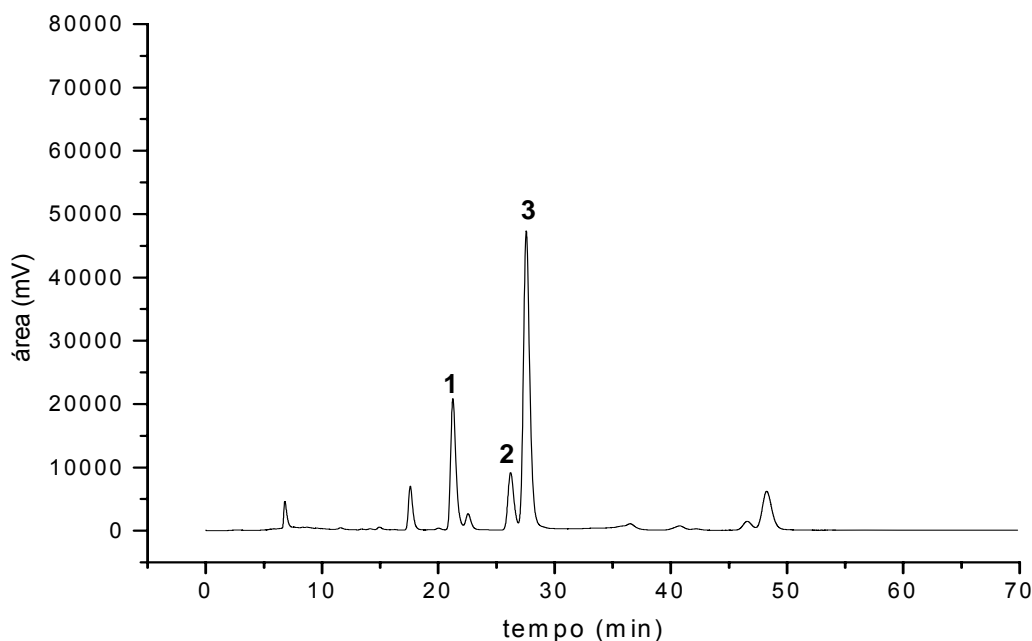


Figura 5.16. Cromatograma do granulado do produto seco de *A. saturoioides* (GPS), obtido por CLAE. Coluna Shim-pac CLC-ODS (M) RP-18 (5 μm – 250 mm x 4 mm), pré-coluna com fase estacionária Lichrosorb RP-18 (10 μm). Sistema eluente metanol : solução aquosa de ácido fosfórico 0,16 mol/L (53:47, v/v). Fluxo de 0,6 ml/min, detecção de 362 nm, sensibilidade de 1.0 AUFS. Os picos identificados são: (1) quercetina, (2) luteolina e (3) 3-O-metilquercetina.

Tabela 5.16. Flavonóides majoritários no granulado do produto seco de *A. saturoioides* (GPS).

Flavonóide	Concentração (% m/m)		
	$\bar{X} \pm s$ (CV %) (n=3)		
	GPS***	PS*	Resíduo seco**
quercetina	0,3367 \pm 0,003 (0,87)	0,4863 \pm 0,004 (0,87)	0,9609 \pm 0,008 (0,87)
luteolina	0,1463 \pm 0,002 (1,14)	0,2113 \pm 0,002 (1,14)	0,4175 \pm 0,005 (1,14)
3-O-metilquercetina	0,7577 \pm 0,003 (0,42)	1,0944 \pm 0,005 (0,42)	2,1625 \pm 0,009 (0,42)

\bar{X} = média; s = desvio padrão; CV % = coeficiente de variação percentual; GPS = granulado do produto seco de *A. saturoioides*; PS = produto seco de *A. saturoioides*.

* PS está presente na proporção de 69,23% no GPS.

** Resíduo seco da solução extrativa presente na concentração de 49,4 % no PS.

*** GPS contém 34,20 % de resíduo seco.

Com o objetivo de suplantar as limitações apresentadas pelo GPS, nesta etapa optou-se pela introdução de uma modificação na normalização do granulado a ser revestido pelo Opadry® AMB, que, após o processamento pelos rolos sulcados, foram submetidos a uma etapa adicional em granulador oscilatório. Esta operação modificou o tamanho dos grânulos. O rendimento da granulação observado com a utilização do granulador oscilatório (75,97 %) mostrou-se superior ao obtido para a granulação somente com rolos sulcados, representando uma diminuição de 39,93 % na produção de finos no processo.

Observou-se uma redução de 14,95 % no tamanho médio das partículas em relação ao GPS não normalizado, entretanto, nenhuma alteração na forma das mesmas foi verificada. Os tamanhos médios das partículas do GPS normalizado, obtidos pelos métodos gráfico e aritmético, respectivamente, foram de 0,984 mm \pm 0,298 e 1,024 mm \pm 0,301. Os resultados da caracterização tecnológica são apresentados na tabela 5.17. Somente o índice de Carr (IC) apresentou uma diferença expressiva, enquanto que os demais parâmetros mostraram-se próximos.

Tabela 5.17. Caracterização tecnológica do granulado do produto seco de *A. saturoioides*, normalizado por passagem em granulador oscilatório.

Parâmetro analisado	Dados experimentais
	$\bar{X} \pm s$ (CV %) (n = 3)
densidade bruta (g/ml)	0,458 \pm 0,004 (0,92)
densidade de compactação (g/ml)	0,533 \pm 0,005 (1,03)
fator de Hausner	1,165 \pm 0,016 (1,41)
índice de Carr (%)	14,18 \pm 1,21 (8,50)
índice de densificação (ml)	13,333 \pm 2,887 (21,65)
ângulo de repouso (°)	28,25 \pm 0,827 (2,93)

\bar{X} = média; s = desvio padrão; CV % = coeficiente de variação percentual.

Como o objetivo da granulação era de otimizar, de forma positiva, as características de movimentação e de densificação do PS, realizou-se a análise comparativa dos dados correspondentes em cada passo tecnológico de transformação.

Os resultados comparativos, sumarizados na tabela 5.18, comprovam que a granulação do produto seco melhorou as propriedades de fluxo, conforme a relação com a compressibilidade estabelecida por CARR (1965), caracterizando o GPS como material de fluxo ótimo. A interpretação dos valores encontrados de fator de Hausner, compactabilidade e do ângulo de repouso corroboram esta melhoria.

Tabela 5.18. Análise comparativa dos parâmetros tecnológicos em cada etapa da obtenção do granulado do produto seco de *A. saturoioides*.

Parâmetro analisado	Dados experimentais		
	$\bar{X} \pm s$ (CV %) (n = 3)		
	PS	F ₂	GPS
densidade bruta (g/ml)	0,513 ^a ± 0,011 (2,09)	0,408 ^b ± 0,007 (1,75)	0,462 ^c ± 0,007 (1,48)
densidade de compactação (g/ml)	0,633 ^a ± 0,003 (0,52)	0,513 ^b ± 0,005 (0,99)	0,503 ^b ± 0,009 (1,77)
fator de Hausner	1,234 ^a ± 0,036 (2,94)	1,258 ^a ± 0,016 (1,28)	1,089 ^b ± 0,014 (1,25)
índice de Carr (%)	18,93 ^a ± 2,36 (12,49)	20,53 ^a ± 1,01 (4,94)	8,16 ^b ± 1,15 (14,04)
índice de densificação (ml)	27,17 ^a ± 2,566 (9,44)	30,17 ^a ± 1,258 (4,17)	12,33 ^b ± 2,517 (20,40)
ângulo de repouso (°)	-	31,99 ^a ± 3,768 (11,78)	23,90 ^b ± 1,365 (5,71)

\bar{X} = média; s = desvio padrão; CV % = coeficiente de variação percentual; PS = produto seco; GPS = granulado do produto seco de *A. saturoioides*; F₂ = formulação 2. Médias seguidas pela mesma letra, nas linhas, não diferem pelo teste de Tukey ($\alpha = 0,05$).

A exposição do PS e do GPS a ambiente com umidade relativa de 65 % e 99 % demonstrou que os produtos apresentaram-se sensíveis à umidade (figura 5.17). Os dados das isotermas estão apresentados nas tabelas A.24 e A.25 (anexos). No entanto, comparando-se o PS com o granulado seco (GPS), verificou-se que este mostra uma significativa menor sorção de umidade, o que provavelmente está relacionada à menor área superficial dos granulados, à proteção de seus núcleos internos que não se apresentam disponíveis para o contato com atmosfera externa devido ao processo de compactação prévio, assim como, também, devido à presença de adjuvantes na formulação (MILLER, 1997; ANSEL *et al.*, 2000; DE SOUZA, 2004).

Entretanto, em ambas as unidades foram percebidas alterações na compactação do PS (figura 5.18). Esta modificação observada na compactação geral de materiais pulveréos frente à umidade, segundo AULTON (2005), pode ser devido ao armazenamento na forma de pó, onde substâncias higroscópicas podem aglomerar-se, formando uma massa compacta. A granulação pode reduzir esse risco, uma vez que os grânulos, mesmo absorvendo certa quantidade de umidade, ainda mantêm o fluxo, em função do seu tamanho.

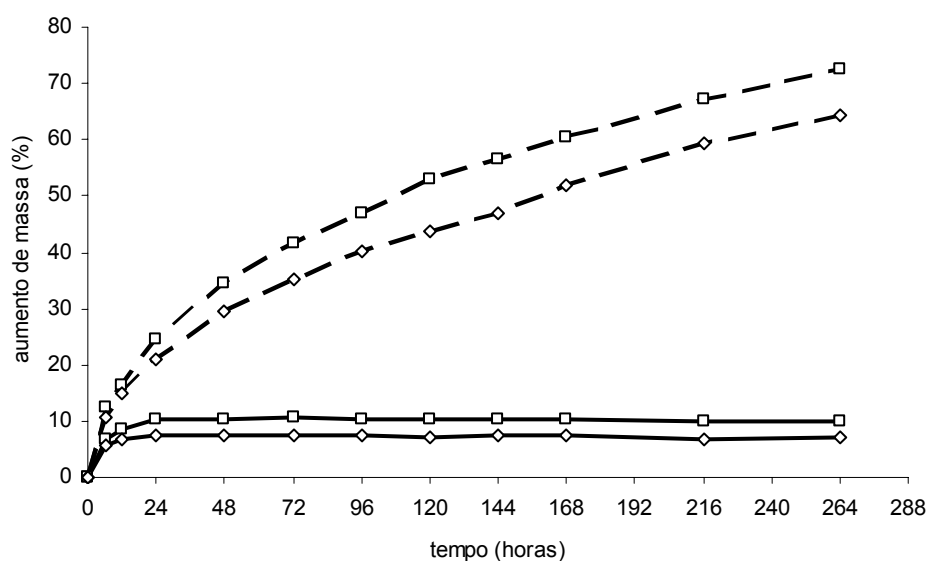


Figura 5.17. Isotermas de sorção de umidade do produto seco de *A. saturoioides* (□) e do correspondente granulado (◇) em ambientes de atmosfera controlada com umidade relativa de 99 (---) e 65 % (—).

Como pode ser verificado, o PS exposto à UR de 65 % apresentou um rápido aumento de massa nas primeiras 24 horas, estabilizando-se a partir do segundo dia, após absorver cerca de 10,20 % (m/m) de seu peso em água. Da mesma forma, quando submetido à UR de 99 % houve um rápido aumento inicial no primeiro dia, 24,36 % (m/m) de seu peso em água, e não apresentando a mesma estabilização apresentada em UR de 65 %. No final de 11 dias, o PS sorveu 72,40 % (m/m) de umidade.

Com relação ao GPS, este apresentou menor sorção de umidade, em ambos os ambientes, absorvendo cerca de 7,64 % (m/m) e 20,84 % (m/m) de seu peso em água nas primeiras 24 horas, em ambientes de UR de 65 e 99 %, respectivamente. Após este período, observa-se uma estabilização da sorção de umidade em

ambiente com UR de 65 %, o que não ocorre com 99 % de umidade relativa. No final de 11 dias o GPS sorveu 64,39 % (m/m) de umidade.

No que se refere às características sensoriais, tanto o PS como o GPS não apresentaram alterações em sua coloração no ambiente de UR de 65 %. Já no ambiente com 99 % de UR, observa-se escurecimento de ambos os produtos (figuras 5.18 e 5.19). Esta modificação na coloração dos produtos em função da umidade ambiental pode estar relacionada à formação de agregados moleculares pelo aumento na proporção de água presente (SMITH *et al.*, 2000), sem descartar a possibilidade de degradação.



Figura 5.18. Aspecto macroscópico de produto seco de *A. saturoioides* antes da exposição à umidade (A), e após 11 dias de exposição à UR de 65 % (B) ou UR de 99 % (C).



Figura 5.19. Aspecto macroscópico de granulado do produto seco de *A. saturoioides* antes da exposição à umidade (A), e após 11 dias de exposição à UR de 65 % (B) ou UR de 99 % (C).

Estes resultados motivaram o estudo de revestimento destes núcleos visando a sua proteção frente à umidade ambiental.

5.8 Revestimento pelicular dos granulados, em leito fluidizado

O revestimento foi, inicialmente, realizado com base nas informações de BAUER e colaboradores (1998). Os testes preliminares utilizando resinas acrílicas Eudragit[®], em leito fluidizado mostraram-se inviáveis, tendo em vista que o bocal do aspensor do modelo Mycrolab apresenta abertura única de 0,6 mm de diâmetro, e a

formulação contendo Eudragit® L 30D (tabela 4.4, página 61), determinaram o entupimento do aspersor. Mesmo com a diminuição do teor de sólidos na dispersão de revestimento para 10 % (m/v) o problema persistiu.

A alternativa buscada foi a utilização de polímeros que apresentam, quando dispersos em água, características físicas que permitissem a sua utilização em aspersores de abertura inferiores a 1,0 mm. Os revestimentos que seguem foram então testados.

5.8.1 Revestimento dos granulados, em leito fluidizado, com Opadry® II (GRPS1)

O Opadry® II consiste num produto comercializado com a finalidade de proteção de núcleos frente à umidade ambiental. A empresa que fornece este produto disponibiliza poucas informações sobre sua composição. Apresenta como polímero álcool polivinílico, como agente antiaderente talco farmacêutico e como agente plastificante polietilenoglicol (PEG). Os granulados desenvolvidos com o Opadry® II, durante este trabalho, serão referenciados como GRPS1 (granulados revestidos do produto seco 1).

A quantidade de polímero de revestimento foi calculada para atingir cerca de 5 mg de polímero por cm² de superfície dos núcleos (BAUER *et al.*, 1998).

É interessante ressaltar que no processo, apenas a temperatura do ar de entrada é regulável. A temperatura do ar de saída e do produto é menor, conseqüência da perda de calor pela evaporação do solvente, especialmente.

De acordo com BAUER e colaboradores (1998), a escolha do fluxo do líquido de revestimento deve ser ajustada conforme os parâmetros do processo tais como a quantidade de material a ser revestida, dentre outros fatores. Se a aspersão ocorrer muito rapidamente, ou seja em alto fluxo, a temperatura do produto diminuirá, com isso, o filme em formação secará de forma muito lenta e poderá resultar na junção de núcleos em função de estarem mais úmidos. Por outro lado, se o fluxo de aspersão for muito baixo, os núcleos suspensos no leito podem ser aquecidos excessivamente e com isso a junção de partículas pode ocorrer devido ao fato de que o próprio filme não se apresenta completamente solidificado. Como fluxo inicial

de aspersão para núcleos de amplo diâmetro, recomenda-se a faixa entre 150 a 300 ml/h/kg. Porém, é necessário ajustes para cada formulação a ser revestida considerando aspectos como tamanho dos núcleos, superfície dos núcleos, formulação de revestimento, dentre outros. Desta forma, optou-se por avaliar o fluxo do líquido de revestimento em uma baixa taxa, optando-se por um fluxo de 0,70 g/min.

O tipo de material do filtro do equipamento é, também, um fator de importância durante o processo de revestimento, embora não se tenha encontrado menção deste aspecto na literatura corrente. Dependendo do tipo de núcleo (pós, grânulos, *pellets* ou comprimidos) e da composição destes (como, por exemplo, extratos secos vegetais, fármacos isolados ou misturas de adjuvantes) o filtro deve ser adequado para evitar a perda destes materiais e ocasionar um aumento no rendimento do processo (LINK e SCHLÜNDER, 1997). Quando se trabalha com núcleos altamente friáveis, a ação da fluidização ocasiona um aumento no número de choques que pode levar ao comprometimento dos núcleos ou à geração excessiva de finos durante o processo. Este efeito não é visível somente no revestimento, mas também, durante a granulação em leito fluidizado. Desta forma, a seleção da formulação do granulado, para utilização no leito, assim como a dureza e friabilidade dos grânulos devem ser bem estabelecidas. Com isso, o fluxo do ar de entrada, no presente trabalho, foi modulado de forma a manter a fluidização das partículas de forma adequada evitando, com isso, um excesso na geração de finos em função das possíveis quebras dos grânulos devido aos choques gerados.

O rendimento da operação de revestimento (ou eficiência do revestimento), por leito fluidizado, encontra-se ausente nos trabalhos científicos pesquisados. Sua determinação é baseada na quantidade de filme depositado (determinada pelo ganho de massa, corrigido pela perda ou ganho de umidade) em relação à quantidade teórica aplicada (WESDYK *et al.*, 1993).

O tamanho ou volume do lote de grânulos utilizado durante o processo de revestimento pode influenciar no rendimento final do processo. Para a determinação do tamanho de lote a ser utilizado neste estudo verificou-se o rendimento do processo de revestimento com 50, 100 e 150 g de GPS (tabela 5.19). A queda no rendimento pelo aumento do volume do lote de granulado a ser revestido pode estar

relacionada ao fato de que a presença de um maior número de partículas, ao ocasionar um maior número de choques, num ambiente de turbulência do estado fluidizado incorra em maiores perdas. Este aumento no número de impactos leva a uma maior produção de finos que podem atravessar os filtros da câmara de expansão e serem retirados do sistema (HEMATI *et al.*, 2003; CRYER e SCHERER, 2003; AULTON, 2005). Também, devido à maior massa presente no equipamento, que modifica, com isso, a velocidade mínima de fluidização, há a necessidade do aumento do volume de ar de entrada, de forma a manter a fluidização das partículas. Este aumento também leva à ampliação na energia cinética das partículas e com isso, em maior intensidade dos choques entre as mesmas.

Tabela 5.19. Rendimento (%) da operação de revestimento de granulados, em lotes de diferentes dimensões.

Dimensão do lote de granulado (g)	Rendimento
50	67,30
100	70,85
150	54,37

Com base nestes valores de rendimento da operação de revestimento, optou-se por realizar os estudos posteriores com 100 g de material, sendo produzidos três lotes.

O rendimento médio encontrado durante o processo de revestimento com Opadry® II, para os três lotes, foi de 71,54 % (tabela 5.20). Porém, neste caso, o cálculo do rendimento da operação foi realizado levando-se em conta o peso inicial do granulado e do total de polímero na dispersão (valor teórico) em relação ao peso final total do granulado revestido. Entretanto, o valor gerado não consegue expor quanto do granulado foi realmente revestido devido às perdas de material durante o processo, tanto de finos gerados pela quebra dos núcleos, quanto pela perda do próprio polímero. Assim, o valor estimado de rendimento é referente ao processo como um todo e não ao rendimento do revestimento.

Tabela 5.20. Rendimento (%) do processo de revestimento pelicular dos lotes revestidos com Opadry® II.

	GRPS1 A	GRPS1 B	GRPS1 C
rendimento	70,84	68,92	74,86

GRPS1 A = granulado revestido com Opadry® II lote A; GRPS1 B = granulado revestido com Opadry® II lote B; GRPS1 C = granulado revestido com Opadry® II lote C.

A avaliação da estabilidade física dos GPS frente ao processo de fluidização foi realizada mantendo-se sob fluidização o granulado, durante o mesmo tempo do processo de revestimento, porém, sem a adição de líquido de revestimento. Ao final, observou-se apenas 11,72 % de rendimento do processo. Este resultado demonstra que o granulado seco apresenta elevada friabilidade, nas condições do leito fluidizado, muito maior do que a demonstrada pelo ensaio descrito por PRISTA (2003) e modificado por COUTO (2005). Enquanto que o método desenvolvido por PRISTA (2003) evidencia a friabilidade gerada pelo atrito entre os grânulos dentro de uma proveta em movimento circular, o equipamento de leito fluidizado gera a produção de finos pelo choques interparticulares. Assim, o valor de friabilidade, segundo PRISTA (2003) não serve como um bom indicador para núcleos a serem revestidos em leito fluidizado.

A partir destas observações, pode-se presumir, também, que o filme polimérico em formação protege os núcleos durante o processo de revestimento, o que explica a diferença no rendimento de 11,72 % para 71,54 %.

Foram produzidos 3 lotes de granulados revestidos com Opadry® II, nas mesmas condições experimentais, a fim de verificar a existência de variações, lote a lote, no processo de revestimento em leito fluidizado.

5.8.1.1 Caracterização dos granulados revestidos com Opadry® II (GRPS1)

A distribuição granulométrica dos lotes dos granulados revestidos, com Opadry® II, é apresentada na figura 5.20. O tamanho médio das partículas dos três lotes do GRPS1 (tabela 5.21) mostrou-se significativamente diferente, através de teste de Student ($\alpha = 0,05$), do tamanho médio apresentado pelos granulados iniciais (GPS), porém com valores próximos. Esta proximidade pode ser visualizada através do gráfico de distribuição granulométrica em função da freqüência acumulada (figura 5.21).

Os resultados da avaliação granulométrica, dos lotes do granulado revestido com Opadry® II, estão expostos nas tabelas A.5, A.6 e A.7 (anexos). Esperava-se que houvesse um aumento no tamanho médio dos grânulos devido à deposição das camadas do material de revestimento, porém a distribuição granulométrica mostrou diâmetro médio menor, em comparação ao do produto de origem (GPS).

Tabela 5.21. Caracterização granulométrica do granulado antes do revestimento (GPS) e de lotes de granulado revestido com Opadry® II (GRPS1).

Parâmetro	Dados experimentais			
	$\bar{X} \pm s$			
	GPS	GRPS1 A	GRPS1 B	GRPS1 C
tamanho médio das partículas (mm) (método matemático)	1,204 ^a ± 0,298	0,907 ^b ± 0,319	0,961 ^c ± 0,301	1,087 ^d ± 0,259
tamanho médio das partículas (mm) (método gráfico)	1,193 ^a ± 0,307	0,865 ^b ± 0,330	0,929 ^c ± 0,329	1,054 ^d ± 0,260

\bar{X} = média; s = desvio padrão; GPS = granulado do produto seco de *A. saturoioides*; GRPS1 A = granulado revestido com Opadry® II lote A; GRPS1 B = granulado revestido com Opadry® II lote B; GRPS1 C = granulado revestido com Opadry® II lote C. Médias seguidas pela mesma letra, nas linhas, não diferem pelo teste de Tukey ($\alpha = 0,05$).

A partir destas informações, calculou-se a taxa de crescimento obtida através da deposição das camadas do filmógeno, conforme as equações apresentadas na tabela A.35 (anexos). Porém, nenhum lote apresentou um valor positivo de crescimento apresentando uma taxa de crescimento negativa de 24,67 %, 20,18 % e 9,72 %, respectivamente, para os lotes GRPS1 A, B e C, comprovando, com isso, que durante o processo de revestimento houve perda de material.

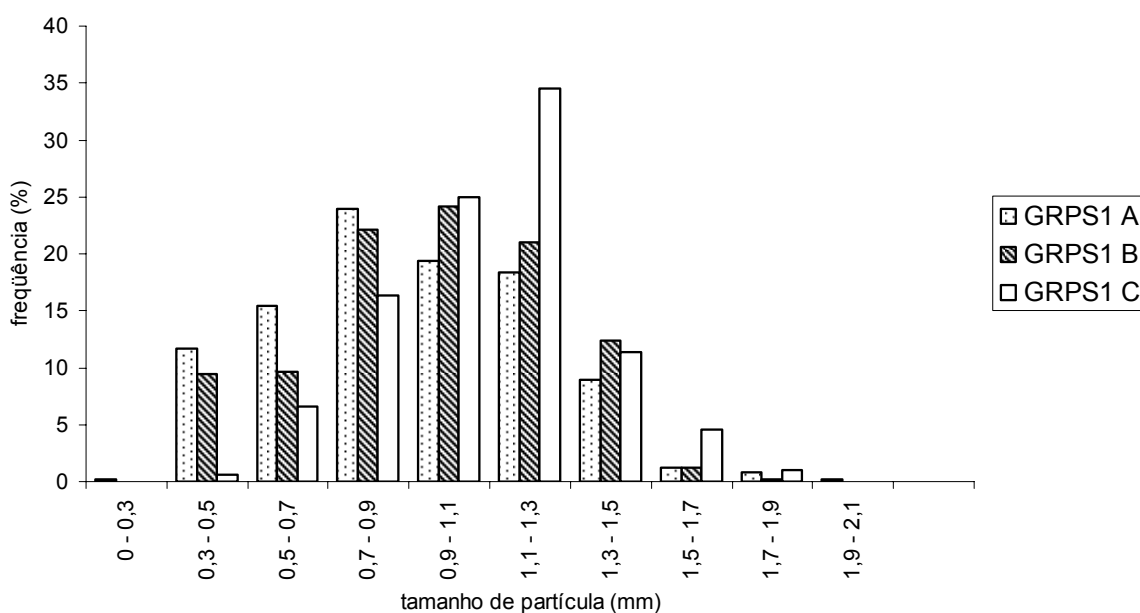


Figura 5.20. Distribuição do tamanho de partículas dos três lotes de granulados revestidos com Opadry® II (GRPS1).

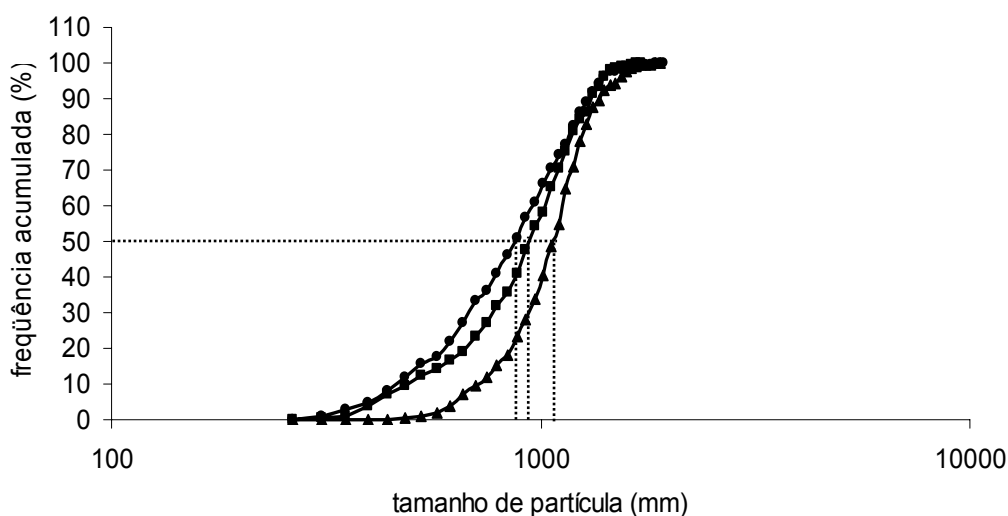


Figura 5.21. Representação gráfica da distribuição granulométrica de três lotes de granulados revestidos com Opadry® II, em função da frequência acumulada percentual (lotes: ● = GRPS1 A; ■ = GRPS1 B; ▲ = GRPS1 C).

Na avaliação visual dos granulados revestidos (figura 5.22) observam-se grânulos mais “esferonizados”, ao contrário da forma altamente irregular apresentada pelo GPS. Esta modificação na forma estrutural dos grânulos pode ter sido ocasionada, inicialmente, pelo atrito entre as partículas ocasionando, com isso, uma espécie de arredondamento dos grânulos em função da remoção, através de

quebra, de irregularidades puntiformes. Outra hipótese, leva em conta a deposição das camadas do material de revestimento, que recobre os núcleos, arredondando as irregularidades da superfície das partículas. Entretanto, como se pode perceber na figura 5.22, a forma do granulado ainda mantém-se irregular.

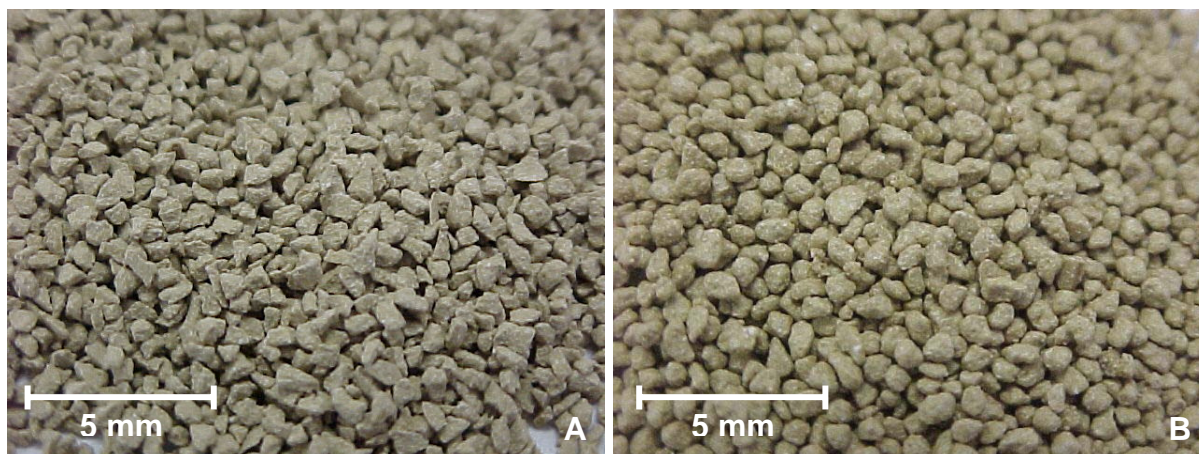


Figura 5.22. Aspecto macroscópico do granulado do produto seco de *A. saturoioides* (A) e do granulado revestido com Opadry® II (B).

Os resultados da avaliação tecnológica dos três lotes dos granulados revestidos (GRPS1) estão apresentados na tabela 5.22. A ANOVA demonstrou que, estatisticamente, não há diferença significativa ($\alpha = 0,05$) entre os três lotes dos granulados revestidos com Opadry® II, exceto no ângulo de repouso entre o lote GRPS1 B em comparação ao GRPS1 C.

Tabela 5.22. Caracterização tecnológica dos três lotes dos granulados revestidos com Opadry® II (GRPS1).

Parâmetro analisado	Dados experimentais		
	$\bar{X} \pm s$ (CV %) (n = 3)		
	GRPS1 A	GRPS1 B	GRPS1 C
densidade bruta (g/ml)	0,627 ^a ± 0,021 (3,39)	0,620 ^a ± 0,014 (2,29)	0,618 ^a ± 0,008 (1,29)
densidade de compactação (g/ml)	0,711 ^a ± 0,025 (3,53)	0,706 ^a ± 0,018 (2,54)	0,693 ^a ± 0,005 (0,69)
fator de Hausner	1,135 ^a ± 0,004 (0,40)	1,140 ^a ± 0,003 (0,25)	1,121 ^a ± 0,015 (1,30)
índice de Carr (%)	16,94 ^a ± 2,67 (15,74)	17,13 ^a ± 2,01 (11,74)	19,87 ^a ± 1,36 (6,84)
índice de densificação (ml)	8,000 ^a ± 1,732 (21,65)	9,000 ^a ± 1,732 (19,25)	8,333 ^a ± 2,887 (34,64)
ângulo de repouso (°)	23,38 ^{ab} ± 0,703 (3,01)	25,77 ^a ± 1,378 (5,35)	20,96 ^b ± 1,278 (6,10)

\bar{X} = média; s = desvio padrão; CV % = coeficiente de variação percentual; GRPS1 A = granulado revestido com Opadry® II lote A; GRPS1 B = granulado revestido com Opadry® II lote B; GRPS1 C = granulado revestido com Opadry® II lote C. Médias seguidas pela mesma letra, nas linhas, não diferem pelo teste de Tukey ($\alpha = 0,05$).

Como os lotes do GRPS1 podem ser considerados estatisticamente homogêneos entre si e, de forma a facilitar a análise da influência do filme de revestimento sobre as características de movimentação e densificação do GPS, realizou-se a análise comparativa dos dados correspondentes aos valores médios dos lotes do GRPS1 com os valores encontrados para o GPS. Esta análise comparativa está apresentada na tabela 5.23.

Em comparação aos valores encontrados para o GPS, observa-se que os produtos apresentam características tecnológicas distintas. Estas observações não podem ser explicadas, inicialmente, pela diferença entre o tamanho médio das partículas do GPS e do GRPS1, já que seus valores apresentam-se próximos.

Tabela 5.23. Características tecnológicas do granulado antes do revestimento (GPS) e revestido com Opadry® II (GRPS1).

Parâmetro analisado	Dados experimentais	
	$\bar{X} \pm s$ (CV %) (n = 3)	
	GPS	GRPS1*
densidade bruta (g/ml)	0,462 ^a ± 0,007 (1,48)	0,622 ^b ± 0,014 (2,24)
densidade de compactação (g/ml)	0,503 ^a ± 0,009 (1,77)	0,704 ^b ± 0,018 (2,50)
fator de Hausner	1,089 ^a ± 0,014 (1,25)	1,132 ^b ± 0,011 (1,00)
índice de Carr (%)	8,16 ^a ± 1,15 (14,04)	17,98 ^b ± 2,29 (12,76)
índice de densificação (ml)	12,333 ^a ± 2,517 (20,40)	8,444 ^b ± 1,944 (23,02)
ângulo de repouso (°)	23,90 ^a ± 1,365 (5,71)	23,37 ^a ± 2,311 (9,89)

\bar{X} = média; s = desvio padrão; CV % = coeficiente de variação percentual; Médias seguidas pela mesma letra, nas linhas, não diferem pelo teste t de Student ($\alpha = 0,05$).

* Valores médios entre os três lotes do GRPS1.

O processo de revestimento aumentou a densidade dos núcleos em valores superiores a 30 % para a densidade bruta e 39 % para a densidade de compactação. Este aumento está possivelmente relacionado com as modificações na forma dos grânulos que se apresentam mais elipsóides e com uma superfície mais lisa, modificando, assim, o acomodamento das partículas durante o ensaio de avaliação das densidades do material. Esta hipótese é confirmada pelo valor do índice de densificação (ID) cujo qual, para o GRPS1, apresenta um valor médio 31,54 % menor, dando indícios, então, de que a aplicação da película de revestimento provê, aos granulados revestidos com Opadry® II, uma maior facilidade de rearranjo e de ocupação de espaços em comparação ao GPS.

Estatisticamente, há diferença significativa ($\alpha = 0,05$) entre os valores do fator de Hausner (FH) do GPS e dos lotes de GRPS1. A definição deste parâmetro delibera que quanto mais próximo de 1 maior a estabilidade do sistema de empacotamento, desta forma os GRPS1 apresentam valores que indicam, em comparação ao GPS, uma menor estabilidade de empacotamento, desta forma, podendo-se inferir, também, dificuldades de compactabilidade do material.

Os valores de índice de Carr (IC) apresentados pelos GRPS1, o caracterizam como um material de fluxo ruim e com problemas nas características de

empacotamento, ao contrário do apresentado pelo GPS. Devido a isso, pode-se verificar que a aplicação do filme de revestimento pode estar modificando as propriedades de compactabilidade e fluxo do produto final.

No entanto, os valores encontrados para o índice de densificação não seguem esta tendência. O GRPS1 apresentou um valor reduzido em relação ao apresentado pelo GPS, sugerindo maior estabilidade de empacotamento, provavelmente, devido a menor irregularidade na movimentação das partículas.

O resultado da avaliação da umidade residual dos granulados revestidos (tabela 5.24) apresenta-se abaixo dos índices preconizados para produtos com acondicionamento não hermético (LIST e SCHMIDT, 1989) e do limite máximo de 4 % estabelecido para extratos secos (F. BRAS. IV, 1988). Através do teste de Tukey ($\alpha = 0,05$) não se observou nenhuma diferença significativa entre a umidade residual dos três lotes, indicando homogeneidade entre os produtos. Em relação ao GPS de origem, observa-se uma diminuição de aproximadamente 61 % de neste valor, provavelmente em função da etapa de secagem após o revestimento.

Tabela 5.24. Umidade residual (% m/m) do granulado antes (GPS) e após revestimento com Opadry® II (GRPS1).

Parâmetro analisado	Dado experimental			
	$\bar{X} \pm s$ (CV %) (n = 3)			
	GPS	GRPS1 A	GRPS1 B	GRPS1 C
umidade residual	5,72 ^a ± 0,043 (0,75)	2,18 ^b ± 0,022 (1,03)	2,23 ^b ± 0,035 (1,57)	2,17 ^b ± 0,040 (1,82)

\bar{X} = média; s = desvio padrão; CV % = coeficiente de variação percentual; GPS = granulado do produto seco de *A. saturoioides*; GRPS1 A = granulado revestido com Opadry® II lote A; GRPS1 B = granulado revestido com Opadry® II lote B; GRPS1 C = granulado revestido com Opadry® II lote C. Médias seguidas pela mesma letra, nas linhas, não diferem pelo teste de Tukey ($\alpha = 0,05$).

As fotomicrografias do granulado revestido com Opadry® II são apresentadas na figura 5.23. Sua análise denota a presença das camadas do filme polimérico que recobre completamente os grânulos. Entretanto, observa-se a presença de inúmeros poros no filme, assim como é possível verificar a superfície multilamelar formada pela deposição de camadas do polímero sobre o núcleo. As fotomicrografias, também, revelam que a superfície das partículas, devido ao filme de revestimento, apresenta-se mais lisa quando comparadas à superfície altamente irregular do GPS (figura 5.23a e b).

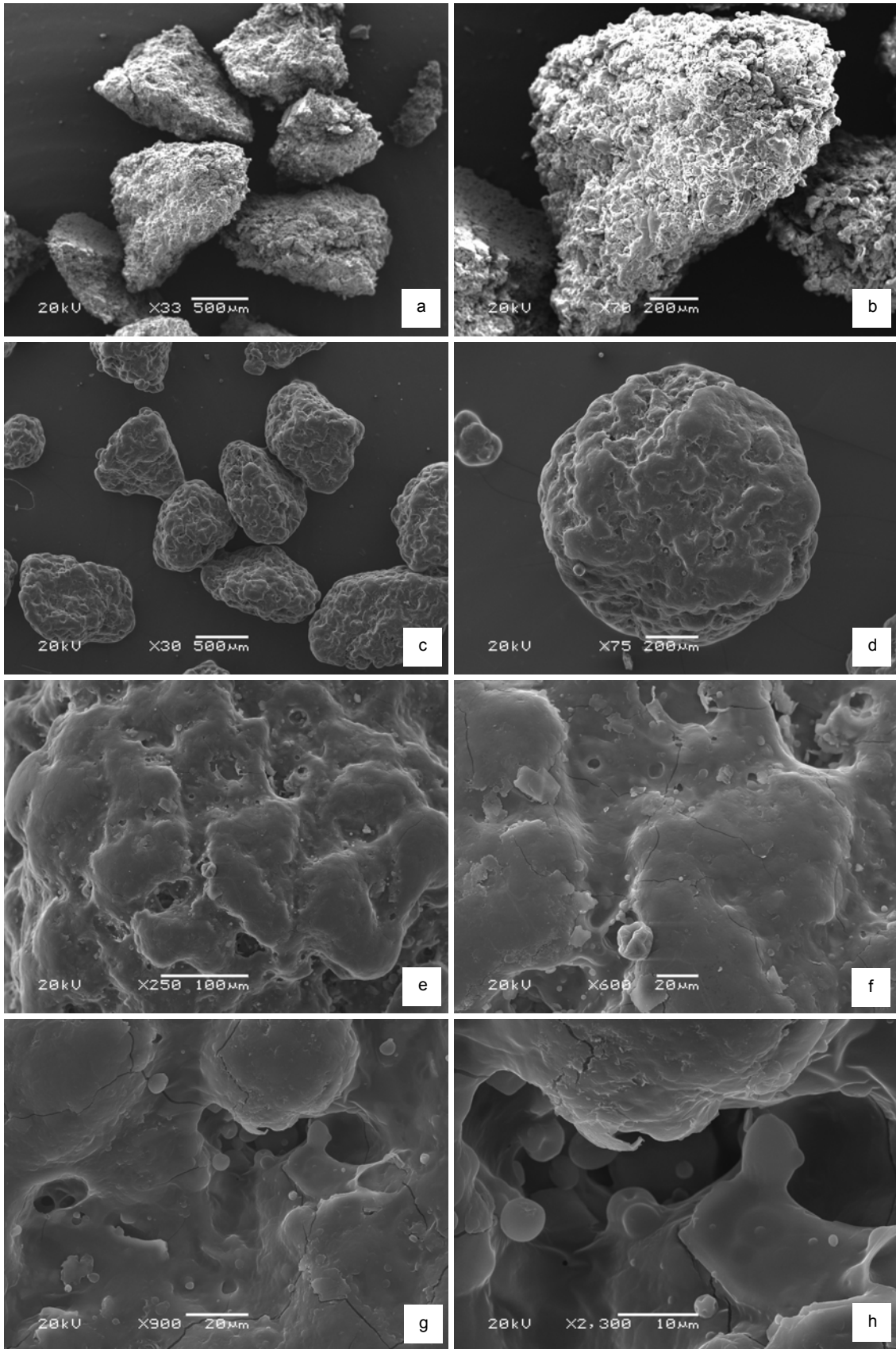


Figura 5.23. Fotomicrografias do granulado do produto seco de *A. saturoioides* em aumentos de (a) 33X e (b) 70X e do granulado revestido com Opadry® II, em aumentos de (c) 30X, (d) 75X, (e) 250X, (f) 600X, (g) 900X e (h) 2300X.

A presença destes poros no filme de revestimento pode estar relacionada com fatores, tais como a perda de plastificante durante o processo, devido à evaporação muito rápida do solvente. Para determinados produtos, estruturas altamente porosas são formadas de acordo com as condições de secagem no leito fluidizado. A porosidade das camadas aplicadas pode aumentar em temperaturas de secagem mais altas. Em altas temperaturas, a tensão superficial provoca o aumento da taxa de crescimento das partículas e, também, em certos casos, da porosidade do filme, porém, em temperaturas mais baixas não se percebe qualquer aumento ou incremento na porosidade (PANDA *et al.*, 2001). Entretanto, a etapa de secagem após o revestimento foi realizada em temperatura de 40 °C, durante 10 minutos.

Outra hipótese envolve a formação de poros em função da presença de PEG na formulação do Opadry® II. A permeabilidade do filme polimérico à água pode aumentar de acordo com a concentração de PEG na formulação do filme de revestimento ou em função da quantidade adicionada de PEG durante a sua formação. Por esta propriedade, o PEG tem sido utilizado no desenvolvimento de filmes poliméricos com a função de modificar o perfil de liberação de fármacos, assim como em matrizes de difusão. De acordo com a quantidade de PEG presente, uma separação de fases pode ocorrer entre o agente plastificante e o polímero, neste caso, o contato da fase contendo PEG com a água leva a sua remoção e, conseqüentemente, à formação de poros no filme (BAUER *et al.*, 1998). Esta hipótese poderia explicar a formação de poros no filme polimérico durante o processo de revestimento no leito fluidizado.

Os poros presentes no filme de revestimento podem, também, ser oriundos de problemas relacionados com a adesão do polímero à superfície do granulado. Uma adesão eficiente entre o polímero e a superfície dos núcleos sólidos é o principal pré-requisito para o revestimento pelicular de formas farmacêuticas. A perda de adesão pode levar, também, ao acúmulo de umidade na interface filme-núcleo, afetando, de forma significativa a estabilidade de fármacos susceptíveis a degradação por mecanismos hidrolíticos (OKHAMAFE e YORK, 1985; FELTON e MCGINITY, 1999). De acordo com FELTON e MCGINITY (1999), existem duas forças que atuam sobre a adesão entre polímero e o núcleo: a força das pontes interfaciais e o estresse interno do filme de revestimento.

Do mesmo modo, o pequeno tamanho dos núcleos e a sua superfície não uniforme e irregular, com alta rugosidade, representam dificuldades para o acesso dos polímeros e na sua adesão a superfície destes núcleos. As propriedades físicas e químicas do substrato podem, também, influenciar na adesão do polímero a sua superfície (FELTON e MCGINITY, 1999). Além disso, no caso de sólidos porosos ou de produtos de difícil secagem, o conteúdo de umidade das partículas no momento do impacto com as gotículas pode ser significativo, influenciando na adesão das gotas e, posteriormente, na taxa de crescimento do filme polimérico (LINK e SCHLÜNDER, 1997).

Através da observação das fotomicrografias pode-se perceber, também, a presença de pequenos aglomerados na superfície do filme polimérico. De acordo com LINK e SCHLÜNDER (1997), em alguns casos, como resultado da evaporação das gotículas do líquido de revestimento, estas aderem a superfície quase que sem mudar a sua forma original, originando um filme com aglomerados na superfície. Neste caso, a diminuição da concentração do material de revestimento para valores próximos a 3 % pode resultar em filmes mais homogêneos, mas com o ônus de aumentar o tempo total do processo de revestimento.

Superfícies mais irregulares são mais prontamente molhadas pela solução ou dispersão contendo o polímero o que provê um alto contato interfacial entre o filme e a superfície do núcleo. Alguns excipientes usados para compressão, ou até mesmo na granulação, podem, também, influenciar na molhabilidade da superfície dos núcleos e na amplitude das pontes interfaciais entre o filme polimérico e o substrato sólido. Aditivos na formulação do revestimento, incluindo o sistema solvente, plastificantes e pigmentos, podem influenciar na adesão do polímero. Parâmetros de processo utilizados durante o revestimento podem afetar a adesão do polímero por influenciar o stress interno que há no filme de revestimento. Da mesma forma, as condições de armazenamento podem, também, alterar a adesão do polímero por modificar o estresse interno que há no filme polimérico (FELTON e MCGINITY, 1999).

A espessura do filme de revestimento foi estimada utilizando-se método por microscopia eletrônica de varredura após fratura do granulado com bisturi cirúrgico (figura 5.24). O filme polimérico apresentou uma espessura média de 10 μm .

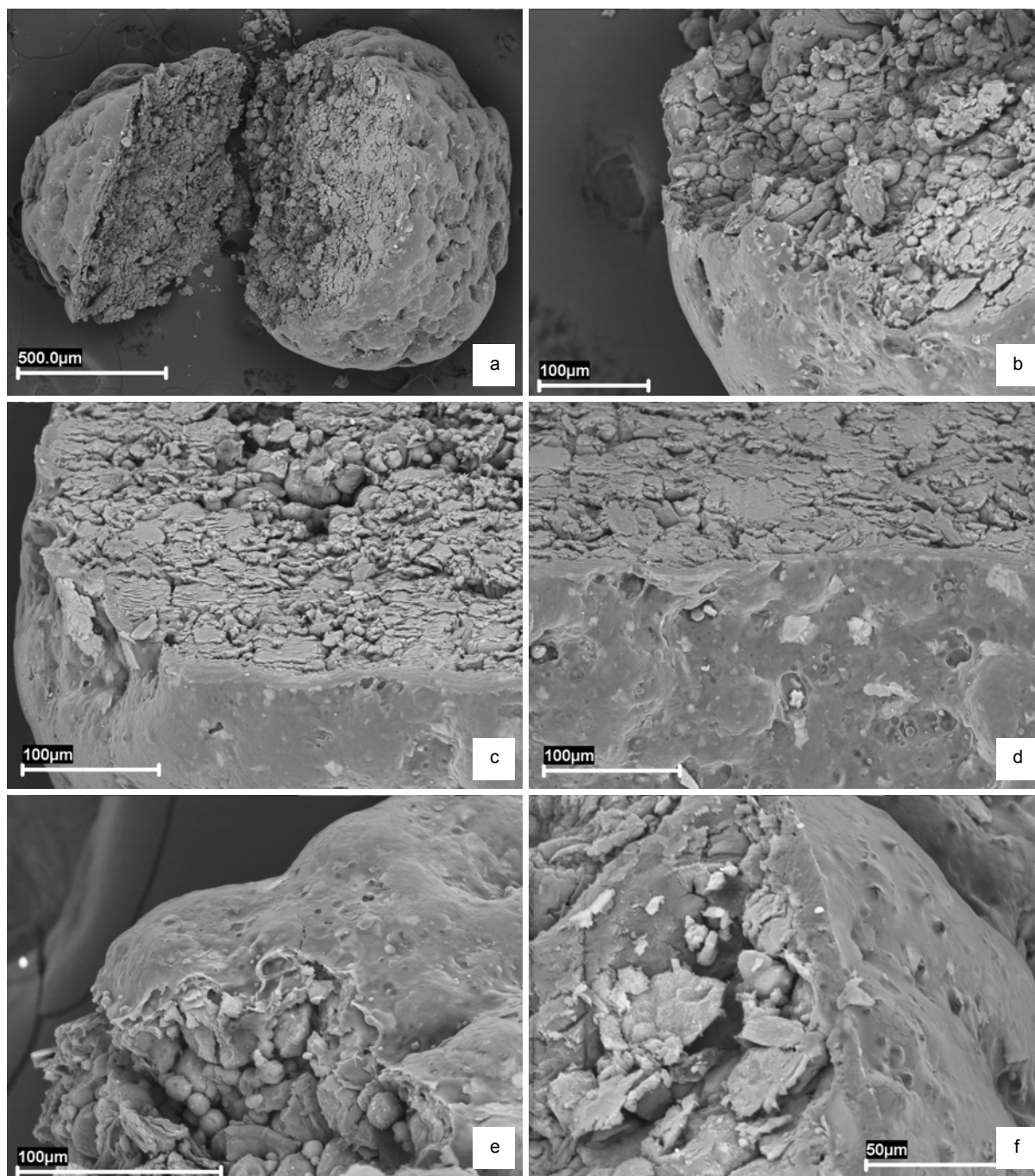


Figura 5.24. Fotomicrografias, após fratura, do granulado revestido com Opadry® II em aumentos de (a) 218X, (b) 800X, (c) 1000X, (d) 1000X, (e) 1500X e (f) 2500X.

O comportamento do GRPS1 frente à exposição a ambientes de atmosfera com umidade relativa (UR) controlada de 65 % e 99 % está representado na figura 5.25.

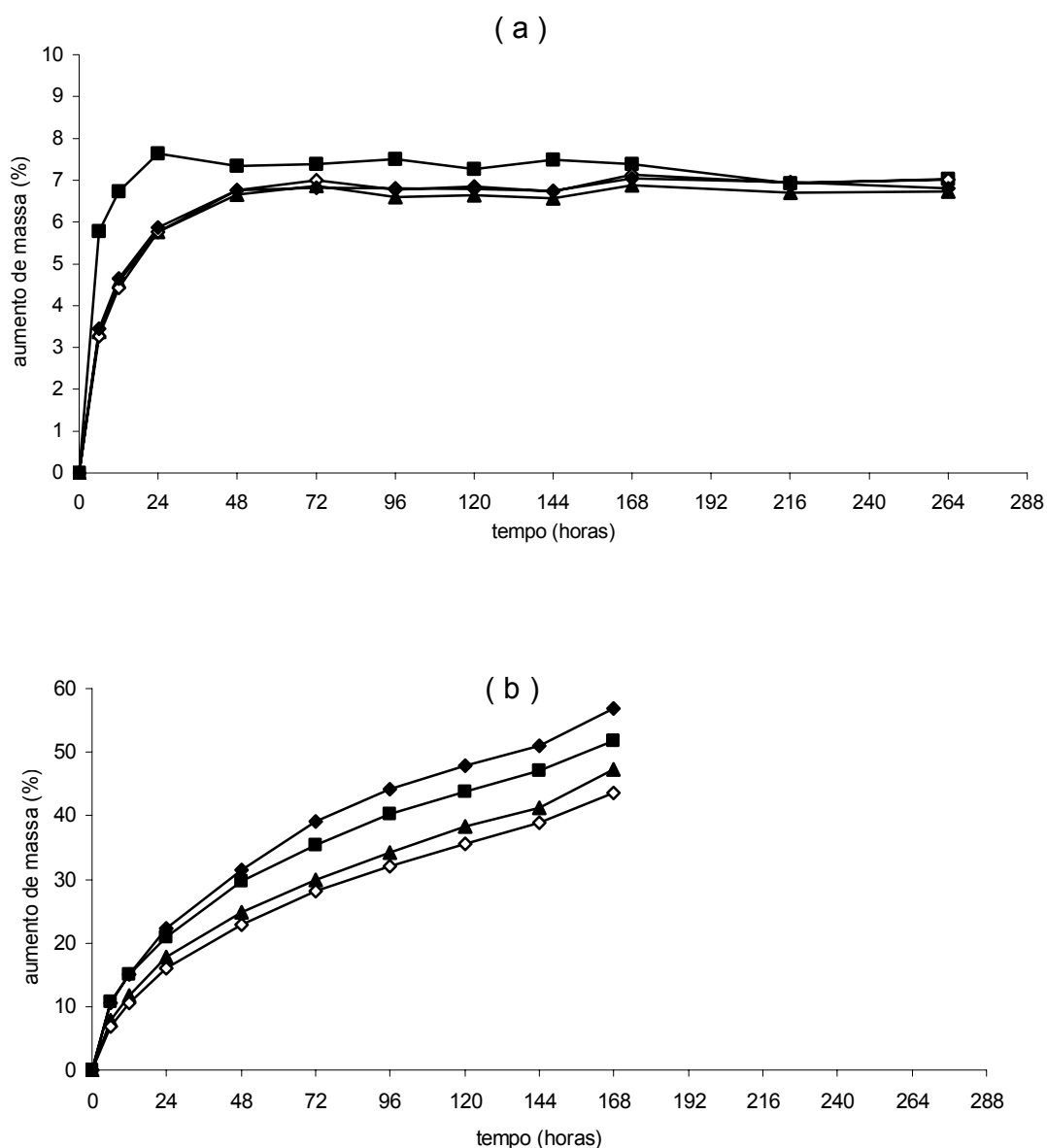


Figura 5.25. Isotermas de sorção de umidade do granulado antes do revestimento (■) e de três lotes de granulados revestidos com Opadry® II (▲ = GRPS1 A; ◇ =GRPS1 B e ◆ =GRPS1 C) em ambiente de atmosfera controlada com umidade relativa de (a) 65 % e (b) 99 %.

O GRPS1, assim como o GPS, apresentou aumento de massa inicial rápido, em torno de 5,76 % (m/m) para os lotes GRPS1 A e GRPS1 B e 5,87 % (m/m) para o lote GRPS1 C, após o primeiro dia de exposição em UR de 65 %. Estes também apresentam um comportamento semelhante estabilizando a sorção de água, após 48 horas de exposição. Porém, pode-se observar que o granulado revestido apresenta uma proteção inicial frente à umidade em relação ao GPS, entretanto, após cerca de 9 dias (216 horas) a quantidade de água sorvida é muito próxima

entre o GPS e os lotes de GRPS1. Esta proteção está relacionada com a proteção inicial dos núcleos internos dos granulados, ocasionada pelo revestimento, que não se apresentam disponíveis para o contato com atmosfera externa. Esta tendência foi observada por DE SOUZA (2004) após processo de revestimento de comprimidos contendo extrato seco de *P. niruri*, porém, utilizando Eudragit® E100 como agente filmógeno.

No entanto, ao serem expostos à umidade relativa de 99 %, os lotes do GRPS1, nas primeiras 24 horas, aumentaram, em média, 18,69 % de sua massa inicial, apresentando alteração de sua cor para castanho escuro e dificuldades de movimentação (figura 5.26). O escurecimento se manteve até o nono dia, quando foi observada a presença de pontos esverdeados e cotonosos, sugerindo o crescimento de fungos, determinando a suspensão do experimento. Este fato também foi observado em outros trabalhos (HEBERLÉ, 2000; COUTO, 2000; DE SOUZA, 2004).

Sumarizando, o granulado revestido com Opadry® II não apresentou o perfil desejado tendo em vista que a isoterma de sorção de umidade apresentou-se muito semelhante à do granulado sem película de revestimento. A análise deste por MEV revela que o GRPS1 (figura 5.23) apresenta-se altamente poroso permitindo, assim, a passagem da umidade.

Comparando os diferentes lotes, a variação da sorção de umidade nos lotes do GRPS1, em UR de 65 %, não apresentou diferenças significativas ($\alpha = 0,05$) entre eles (tabelas A.26, A.27 e A.28 - anexos), inferindo, com isso, que o revestimento é uniforme entre lotes.

As isotermas de sorção em umidade relativa de 99 %, mostram que o lote GRPS1 C apresenta uma sorção maior de água, inclusive quando comparado ao GPS. As únicas diferenças encontradas entre este lote e os demais estão relacionadas ao tamanho médio de partícula e ao ângulo de repouso dos grânulos, o que não explicaria esta diferença na absorção de água.

As características macroscópicas do GRPS1 após a exposição às umidades relativas de 65 e 99 % são apresentadas na figura 5.26.



Figura 5.26. Aspectos macroscópicos do granulado revestido com Opadry® II, antes (A) e após a exposição por 7 dias à umidade relativa de 65 % (B) e 99 % (C).

A avaliação dos lotes de GRPS1, por CLAE, apresentou o mesmo perfil observado para o PS e para o GPS (figura 5.27). Os teores dos flavonóides majoritários entre os três lotes do GRPS1, apresentados na tabela 5.25, apresentaram diferença significativa pelo teste de Tukey ($\alpha = 0,05$) somente entre o lote GRPS1 A com os demais.

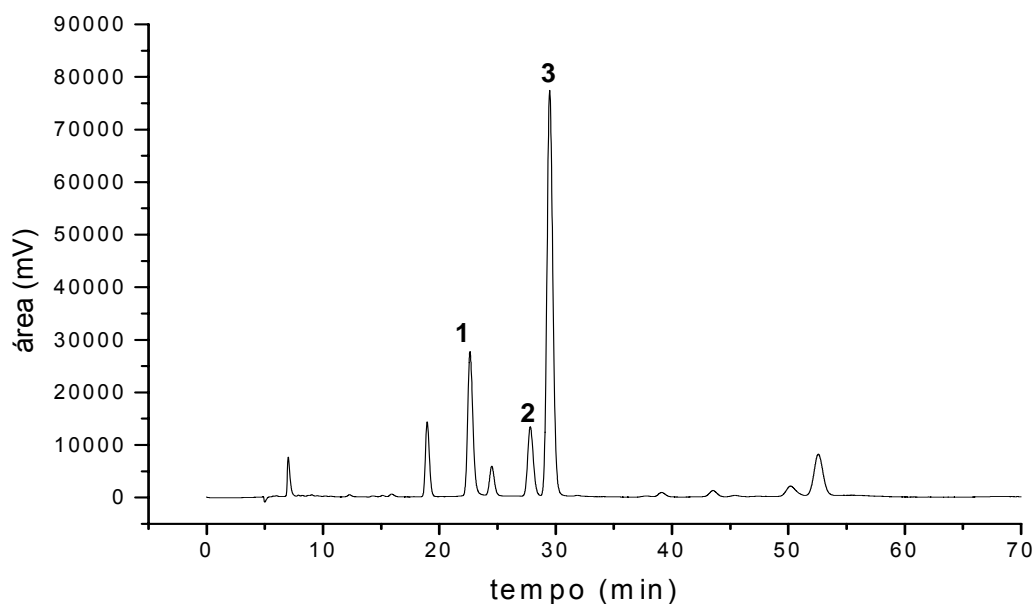


Figura 5.27. Cromatograma do granulado revestido com Opadry® II (GRPS1), obtido por CLAE. Coluna Shim-pac CLC-ODS (M) RP-18 ($5 \mu\text{m}$ – 250 mm x 4 mm), pré-coluna com fase estacionária Lichrosorb RP-18 ($10 \mu\text{m}$). Sistema eluente metanol : solução aquosa de ácido fosfórico 0,16 mol/L (53:47, v/v). Fluxo de 0,6 ml/min, detecção de 362 nm, sensibilidade de 1.0 AUFS. Os picos identificados são: (1) quercetina, (2) luteolina e (3) 3-O-metilquercetina.

Tabela 5.25. Flavonóides majoritários nos três lotes de granulado revestido com Opadry® II obtidos a partir do produto seco de *A. saturoioides*.

Flavonóide	Concentração (% m/m)		
	$\bar{X} \pm s$ (CV %) (n=3)		
	GRPS1 A	GRPS1 B	GRPS1 C
quercetina	0,4983 ^a ± 0,001 (0,11)	0,4677 ^b ± 0,000 (0,06)	0,4701 ^b ± 0,003 (0,56)
luteolina	0,2271 ^a ± 0,002 (0,95)	0,2118 ^b ± 0,000 (0,10)	0,2099 ^b ± 0,001 (0,65)
3-O-metilquercetina	1,2461 ^a ± 0,003 (0,25)	1,1852 ^b ± 0,002 (0,13)	1,1722 ^b ± 0,009 (0,77)

\bar{X} = média; s = desvio padrão; CV % = coeficiente de variação percentual; GRPS1 A = granulado revestido com Opadry® II lote A; GRPS1 B = granulado revestido com Opadry® II lote B; GRPS1 C = granulado revestido com Opadry® II lote C. Médias seguidas pela mesma letra, nas linhas, não diferem pelo teste de Tukey ($\alpha = 0,05$).

Desta forma, levando-se em conta os resultados obtidos com o Opadry® II, buscou-se avaliar, através de um estudo multifatorial, a influência de outros parâmetros no processo de revestimento em leite fluidizado, utilizando-se para isso o mesmo polímero como material de revestimento porém, com a presença de goma xantana como agente plastificante (Opadry® AMB) na sua formulação, com o objetivo de evitar a formação de poros na superfície do filme pelicular.

5.8.2 Revestimento dos granulados, em leite fluidizado, com Opadry® AMB (GRPS2)

O Opadry® AMB, da mesma forma que o Opadry® II, consiste num produto comercializado com o objetivo de proteger núcleos frente à umidade ambiental. Apresenta em sua composição o polímero álcool polivinílico, talco farmacêutico como agente antiaderente, goma xantana como agente plastificante e dióxido de titânio (TiO₂) como opacificante. Os granulados revestidos com Opadry® AMB, durante este trabalho, serão referenciados como GRPS2 (granulado revestido do produto seco 2).

O revestimento do GPS com Opadry® AMB originou grânulos que mantiveram a sua forma irregular, semelhante ao observado nos grânulos revestidos com Opadry® II, porém, com coloração variando entre o branco à levemente acinzentada (figura 5.28), provavelmente devido à presença do dióxido de titânio.

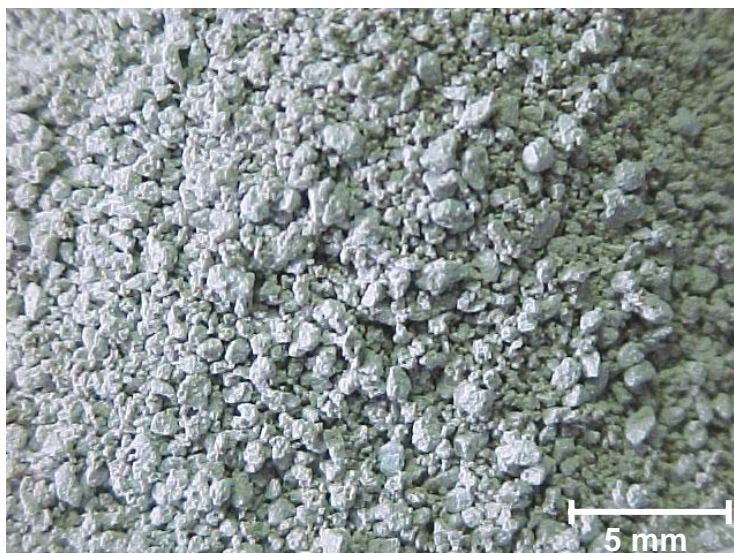


Figura 5.28. Aspecto macroscópico do granulado revestido com Opadry® AMB.

A tabela 5.26 apresenta os rendimentos de processo observados para os seis lotes preparados, utilizando temperatura e/ou fluxo da dispersão de revestimento diferentes (60 °C, 50 °C, 40 °C; 0,70 g/min ou 1,34 g/min). Uma correlação entre o rendimento e o fluxo do líquido de revestimento é evidenciada.

Os mais baixos rendimentos foram encontrados para os processos de mais baixo fluxo da dispersão de revestimento. Estes resultados corroboram a observação já evidenciada para o GRPS1, sobre a proteção física dos núcleos, frente aos choques, propiciada pela formação mais rápida do filme de revestimento, com menor perda de pó.

Tabela 5.26. Rendimento (%) do processo de revestimento em leito fluidizado dos granulados revestidos com Opadry® AMB (GRPS2).

Parâmetro analisado	Dados experimentais					
	GRPS2 40-3	GRPS2 40-6	GRPS2 50-3	GRPS2 50-6	GRPS2 60-3	GRPS2 60-6
rendimento	76,23	87,92	75,56	85,16	74,41	86,28

GRPS2 40-3 = granulado revestido com Opadry® AMB a 40 °C com fluxo de alimentação de 0,70 g/min; GRPS2 40-6 = granulado revestido com Opadry® AMB a 40 °C com fluxo de alimentação de 1,34 g/min; GRPS2 50-3 = granulado revestido com Opadry® AMB a 50 °C com fluxo de alimentação de 0,70 g/min; GRPS2 50-6 = granulado revestido com Opadry® AMB a 50 °C com fluxo de alimentação de 1,34 g/min; GRPS2 60-3 = granulado revestido com Opadry® AMB a 60 °C com fluxo de alimentação de 0,70 g/min; GRPS2 60-6 = granulado revestido com Opadry® AMB a 60 °C com fluxo de alimentação de 1,34 g/min.

Inicialmente, poder-se-ia supor que o rendimento observado estivesse vinculado ao aumento de massa devido a uma maior quantidade de umidade residual nos granulados produzidos sob fluxo maior (1,34 g/min). Porém, a avaliação da umidade residual descartou esta hipótese. Para todos os granulados, a faixa de

umidade residual observada foi muito baixa (tabela 5.27), com isso os valores encontrados para o rendimento do processo podem ser entendidos como inerentes ao fluxo de alimentação da dispersão polimérica e às demais condições operacionais, como por exemplo o tempo de processo.

PANDA e colaboradores (2001) observaram que, durante o processo de revestimento em leito fluidizado, com o aumento da temperatura de fluidização, a produção de partículas finas (poeira) também aumenta. Entretanto, no presente trabalho não se observou relação entre as temperaturas utilizadas e os rendimentos do processo de revestimento, num mesmo fluxo de alimentação.

5.8.2.1 Caracterização dos granulados revestidos com Opadry® AMB (GRPS2)

A umidade residual (tabela 5.27) dos granulados revestidos apresenta-se de acordo com o esperado, isto é, valores menores nas temperaturas superiores. Mesmo na menor temperatura (40 °C), os valores estão abaixo do limite máximo preconizado para produtos com acondicionamento não hermético (LIST e SCHMIDT, 1989), e também abaixo do limite máximo de 4 %, estabelecido para extratos secos (F. BRAS. IV, 1988).

Tabela 5.27. Umidade residual (% m/m) dos granulados revestidos com Opadry® AMB (GRPS2).

Granulado	Umidade residual $\bar{X} \pm s$ (CV %) (n = 3)
GRPS2 40-3	3,26 ^a ± 0,006 (0,20)
GRPS2 40-6	3,52 ^b ± 0,037 (1,04)
GRPS2 50-3	1,94 ^c ± 0,052 (2,67)
GRPS2 50-6	2,11 ^d ± 0,084 (3,99)
GRPS2 60-3	1,48 ^e ± 0,032 (2,15)
GRPS2 60-6	1,58 ^e ± 0,019 (1,21)

\bar{X} = média; s = desvio padrão; CV % = coeficiente de variação percentual; GRPS2 40-3 = granulado revestido com Opadry® AMB a 40 °C com fluxo de alimentação de 0,70 g/min; GRPS2 40-6 = granulado revestido com Opadry® AMB a 40 °C com fluxo de alimentação de 1,34 g/min; GRPS2 50-3 = granulado revestido com Opadry® AMB a 50 °C com fluxo de alimentação de 0,70 g/min; GRPS2 50-6 = granulado revestido com Opadry® AMB a 50 °C com fluxo de alimentação de 1,34 g/min; GRPS2 60-3 = granulado revestido com Opadry® AMB a 60 °C com fluxo de alimentação de 0,70 g/min; GRPS2 60-6 = granulado revestido com Opadry® AMB a 60 °C com fluxo de alimentação de 1,34 g/min. Médias seguidas pela mesma letra, nas colunas, não diferem pelo teste de Tukey ($\alpha = 0,05$).

Os histogramas da distribuição granulométrica dos lotes de GRPS2 são apresentados na figura 5.29, enquanto que os dados destes estão apresentados nas tabelas A.8, A.9, A.10, A.11, A.12 e A.13 (anexos). De forma a facilitar a sua comparação simultânea, os resultados também estão apresentados na forma de gráfico (figura 5.30), onde se observa um comportamento semelhante na distribuição granulométrica dos lotes.

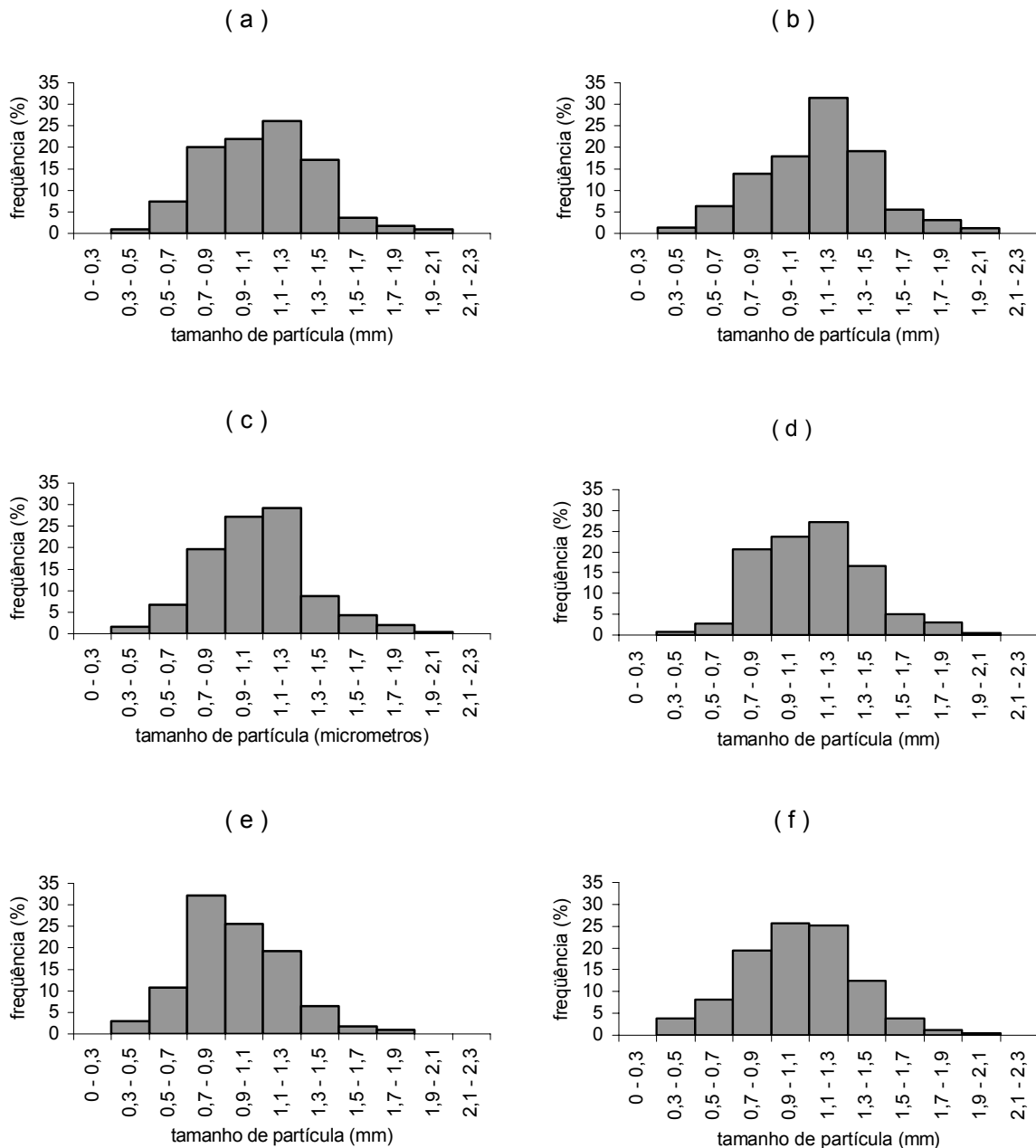


Figura 5.29. Distribuição granulométrica dos granulados revestidos com Opadry® AMB (a = GRPS2 40-3; b = GRPS2 40-6; c = GRPS2 50-3; d = GRPS2 50-6; e = GRPS2 60-3; f = GRPS2 60-6).

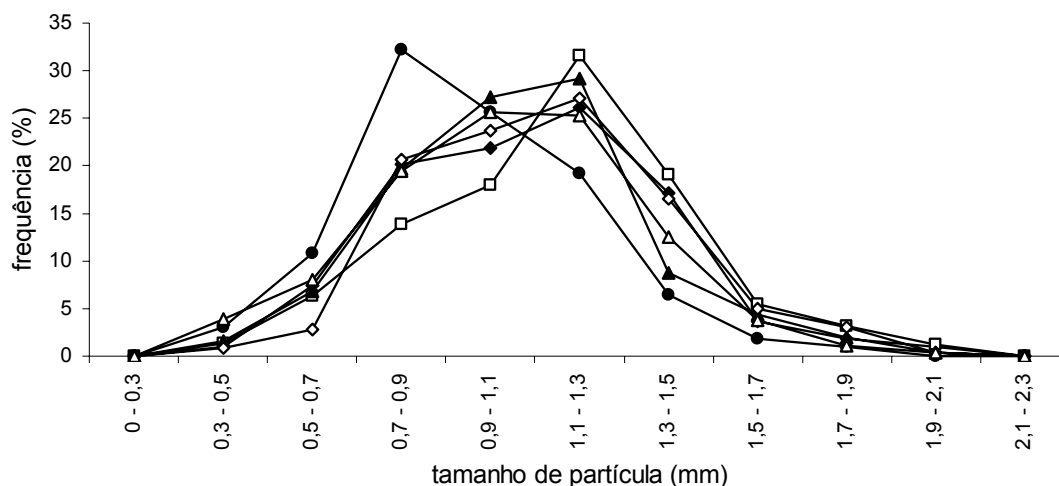


Figura 5.30. Distribuição granulométrica comparativa de granulados revestidos com Opadry® AMB (◆ = GRPS2 40-3; □ = GRPS2 40-6; ▲ = GRPS2 50-3; ◇ = GRPS2 50-6; ● = GRPS2 60-3; △ = GRPS2 60-6).

A figura 5.30 evidencia um comportamento granulométrico muito próximo entre os lotes, indicando que os parâmetros analisados do processo de revestimento em leito fluidizado não apresentam muita influência sobre a distribuição de tamanho das partículas no produto final.

A tabela 5.28 apresenta os resultados do tamanho médio de partícula do GRPS2, obtidos por microscopia óptica. Pode-se observar que, estatisticamente, os diferentes lotes apresentam diferenças significativas ($\alpha = 0,05$) com relação ao tamanho médio dos grânulos revestidos. Entretanto, observando-se a figura 5.31, as curvas de distribuição apresentam-se praticamente sobrepostas, correspondendo o diâmetro de 50 % de frequência a cerca de 1 mm. Com isso, analisando estas curvas do ponto de vista tecnológico, pode-se considerar os valores do tamanho médio das partículas muito próximos, com diferenças de pouco significado.

Tabela 5.28. Tamanho médio (mm) dos grânulos revestidos com Opadry® AMB (GRPS2).

Lote	Dados experimentais	
	$\bar{X} \pm s$	
	Método gráfico	Método matemático
GRPS2 40-3	1,062 ^a ± 0,294	1,091 ^a ± 0,296
GRPS2 40-6	1,108 ^b ± 0,277	1,149 ^b ± 0,306
GRPS2 50-3	1,025 ^c ± 0,238	1,064 ^c ± 0,280
GRPS2 50-6	1,073 ^a ± 0,267	1,121 ^d ± 0,282
GRPS2 60-3	0,902 ^d ± 0,214	0,957 ^e ± 0,265
GRPS2 60-6	1,140 ^e ± 0,420	1,041 ^f ± 0,296

\bar{X} = média; s = desvio padrão; GRPS2 40-3 = granuloso revestido com Opadry® AMB a 40 °C com fluxo de alimentação de 0,70 g/min; GRPS2 40-6 = granuloso revestido com Opadry® AMB a 40 °C com fluxo de alimentação de 1,34 g/min; GRPS2 50-3 = granuloso revestido com Opadry® AMB a 50 °C com fluxo de alimentação de 0,70 g/min; GRPS2 50-6 = granuloso revestido com Opadry® AMB a 50 °C com fluxo de alimentação de 1,34 g/min; GRPS2 60-3 = granuloso revestido com Opadry® AMB a 60 °C com fluxo de alimentação de 0,70 g/min; GRPS2 60-6 = granuloso revestido com Opadry® AMB a 60 °C com fluxo de alimentação de 1,34 g/min. Médias seguidas pela mesma letra, nas colunas, não diferem pelo teste de Tukey ($\alpha = 0,05$).

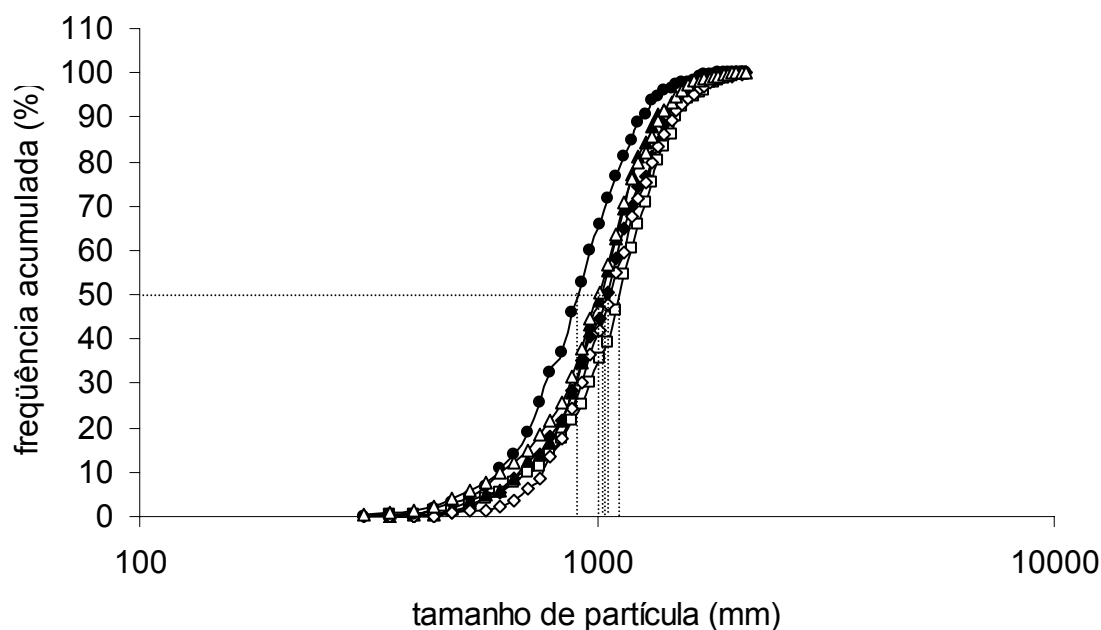


Figura 5.31. Representação gráfica da distribuição granulométrica dos granulados revestidos com Opadry® AMB (GRPS2), em função da frequência acumulada percentual (◆ = GRPS2 40-3; □ = GRPS2 40-6; ▲ = GRPS2 50-3; ◇ = GRPS2 50-6; ● = GRPS2 60-3; △ = GRPS2 60-6).

A taxa de crescimento calculada, para os lotes do GRPS2, está apresentada na tabela 5.29. Pode-se observar que somente o lote GRPS2 60-3 apresentou um valor negativo de taxa de crescimento. Pode-se, porém, notar que existe uma tendência de relação entre as maiores taxas de crescimento e o maior fluxo de alimentação da dispersão de revestimento. Esta observação pode ser explicada,

inicialmente, devido à proteção física dos núcleos, pela mais rápida formação do filme de revestimento, frente aos choques entre os grânulos devido à fluidização do leite, com isso permitindo um crescimento maior. Na medida em que o número de partículas umidificadas aumenta, aumenta a formação das camadas de líquido ao redor dos núcleos, e a taxa de coalescência do polímero também. Desta forma, a formação mais rápida das camadas de líquido, devido ao maior fluxo da dispersão de revestimento, promove uma proteção mais rápida frente às colisões interparticulares (CRYER e SCHERER, 2003).

Tabela 5.29. Taxa de aumento do tamanho médio das partículas (%) dos lotes do granulado revestido com Opadry® AMB (GRPS2) em relação ao granulado não revestido.

Lote	Taxa de aumento
GRPS2 40-3	6,54
GRPS2 40-6	12,21
GRPS2 50-3	3,91
GRPS2 50-6	9,47
GRPS2 60-3	-6,70
GRPS2 60-6	1,66

GRPS2 40-3 = granulado revestido com Opadry® AMB a 40 °C com fluxo de alimentação de 0,70 g/min; GRPS2 40-6 = granulado revestido com Opadry® AMB a 40 °C com fluxo de alimentação de 1,34 g/min; GRPS2 50-3 = granulado revestido com Opadry® AMB a 50 °C com fluxo de alimentação de 0,70 g/min; GRPS2 50-6 = granulado revestido com Opadry® AMB a 50 °C com fluxo de alimentação de 1,34 g/min; GRPS2 60-3 = granulado revestido com Opadry® AMB a 60 °C com fluxo de alimentação de 0,70 g/min; GRPS2 60-6 = granulado revestido com Opadry® AMB a 60 °C com fluxo de alimentação de 1,34 g/min.

Porém, de acordo com HEMATI e colaboradores (2003), o fluxo de líquido pode, também, apresentar influência significativa sobre a taxa de crescimento dos núcleos. Esta influência pode, inicialmente, estar ocorrendo em função do tipo de polímero utilizado e, também, devido ao fato de que o tamanho médio das gotículas e a umidade relativa do ar de fluidização podem variar, significativamente, em função do fluxo de entrada da dispersão de revestimento.

Em seu conjunto, estes resultados corroboram a hipótese de que o fluxo de alimentação da dispersão de revestimento influencia o tamanho médio das partículas e a taxa de crescimento das mesmas, em função da proteção física dos núcleos pelo filme polimérico. Entretanto, sem se descartar a possibilidade de

influência do tamanho das gotículas aspergidas e variação da umidade relativa no interior da torre de fluidização, que não foi medida no presente trabalho.

Outro ponto importante, na avaliação da taxa de crescimento, reside na observação de que, em temperaturas mais altas, ocorre, também, uma menor taxa de crescimento das partículas. De acordo com PARIKH e colaboradores (1997), altas temperaturas produzem uma rápida evaporação do solvente e, com isso, produzem partículas menores e mais friáveis e, por outro lado, temperaturas mais baixas produzem partículas maiores. SCHAAF SMA e colaboradores (1999) também observaram este comportamento distinto entre a taxa de crescimento e a temperatura de processo. Perceberam que, em 40 °C, o crescimento das partículas até seu tamanho final ocorre mais rapidamente do que a 60 °C. Porém, o tamanho médio final em ambas as temperaturas foi aproximadamente próximo. Embora estas observações tenham sido obtidas em trabalhos que avaliaram o crescimento de partículas por granulação em leito fluidizado, a influência da temperatura mostra-se semelhante à observada neste trabalho. Isto porque os parâmetros de influência, tanto no processo de granulação como de revestimento, são praticamente os mesmos tendo em vista a friabilidade dos núcleos. De acordo com SCHAAF SMA e colaboradores (1999), este comportamento pode ser devido a inúmeros fatores. Devido ao processo de mistura que ocorre durante todo o processo, a taxa de secagem, em temperaturas do ar de entrada mais altas, é realçada em função da taxa de mistura, a qual não é alterada. Uma vez que a fração de núcleos úmidos é pequena, a chance de reumidificação de uma partícula já previamente umidificada também é pequena, e, então, a temperatura do processo poderá afetar de forma desigual o crescimento das partículas. Outra explicação pode ser que em temperaturas mais altas as gotas secam mais rapidamente em seu trajeto do aspersor até o leito de partículas, reduzindo a quantidade de líquido que efetivamente umidifica as partículas.

A avaliação tecnológica dos lotes dos granulados revestidos com Opadry[®] AMB, está apresentada na tabela 5.30. Os resultados mostram que, estatisticamente, não há diferenças significativas entre a maioria das propriedades de fluxo e compactabilidade dos grânulos de diferentes lotes. Do ponto de vista tecnológico, as diferenças nos valores observados tem pouco significado, podendo ser considerados homogêneos entre si.

Observa-se, como para o GRPS1, a densificação das partículas em relação ao GPS. Entretanto, as demais características não apresentaram alterações significativas, pelo teste de Tukey ($\alpha = 0,05$), em função da deposição das camadas do polímero, dando indícios de que as condições de revestimento com Opadry® AMB não modificam as propriedades de compressibilidade e fluxo dos granulados. Estes resultados, quando comparados aos obtidos com Opadry® II, mostram que o tipo de material de revestimento, dependendo de sua composição, pode modificar as características de compactabilidade do material de partida.

Tabela 5.30. Caracterização tecnológica dos lotes de granulados revestidos com Opadry® AMB (GRPS2).

Parâmetro analisado	Dados experimentais					
	$\bar{X} \pm s$ (CV %) (n = 3)					
	GRPS2 40-3	GRPS2 40-6	GRPS2 50-3	GRPS2 50-6	GRPS2 60-3	GRPS2 60-6
densidade bruta (g/ml)	0,497 ^a ± 0,006 (1,13)	0,518 ^a ± 0,017 (3,22)	0,622 ^b ± 0,023 (3,67)	0,591 ^b ± 0,041 (6,87)	0,627 ^b ± 0,009 (1,46)	0,580 ^b ± 0,008 (1,35)
densidade de compactação (g/ml)	0,587 ^a ± 0,016 (2,81)	0,607 ^a ± 0,015 (2,41)	0,747 ^b ± 0,024 (3,15)	0,691 ^b ± 0,036 (5,16)	0,712 ^b ± 0,013 (1,85)	0,678 ^b ± 0,013 (1,93)
fator de Hausner	1,181 ^a ± 0,021 (1,81)	1,171 ^a ± 0,010 (0,84)	1,201 ^a ± 0,037 (3,11)	1,170 ^a ± 0,027 (2,29)	1,137 ^a ± 0,006 (0,56)	1,169 ^a ± 0,037 (3,15)
índice de Carr (%)	15,33 ^a ± 1,52 (9,91)	14,58 ^a ± 0,72 (4,95)	16,72 ^a ± 2,63 (15,72)	14,50 ^a ± 1,94 (13,35)	12,04 ^a ± 0,50 (4,12)	14,40 ^a ± 2,69 (18,69)
índice de densificação (ml)	11,667 ^{ab} ± 2,887 (24,74)	16,667 ^a ± 2,887 (17,32)	11,667 ^{ab} ± 2,887 (24,74)	11,667 ^{ab} ± 2,887 (24,74)	7,667 ^b ± 2,517 (32,83)	9,667 ^{ab} ± 0,577 (5,97)
ângulo de repouso (°)	23,85 ^{ab} ± 0,985 (4,13)	23,61 ^{ab} ± 0,234 (0,99)	24,66 ^{ab} ± 1,713 (6,95)	23,32 ^{ab} ± 0,463 (1,98)	22,85 ^a ± 0,334 (1,46)	25,52 ^b ± 0,770 (3,02)

\bar{X} = média; s = desvio padrão; CV % = coeficiente de variação percentual; GRPS2 40-3 = granulado revestido a 40 °C com fluxo de alimentação de 0,70 g/min; GRPS2 40-6 = granulado revestido com Opadry® AMB a 40 °C com fluxo de alimentação de 1,34 g/min; GRPS2 50-3 = granulado revestido com Opadry® AMB a 50 °C com fluxo de alimentação de 0,70 g/min; GRPS2 50-6 = granulado revestido com Opadry® AMB a 50 °C com fluxo de alimentação de 1,34 g/min; GRPS2 60-3 = granulado revestido com Opadry® AMB a 60 °C com fluxo de alimentação de 0,70 g/min; GRPS2 60-6 = granulado revestido com Opadry® AMB a 60 °C com fluxo de alimentação de 1,34 g/min. Médias seguidas pela mesma letra, nas linhas, não diferem pelo teste de Tukey ($\alpha = 0,05$).

Da mesma forma que para o revestimento dos granulados com o polímero Opadry® II (GRPS1), as fotomicrografias (figura 5.32) dos granulados revestidos com Opadry® AMB (GRPS2) revelam a presença de poros em sua estrutura, além de superfície rugosa e irregular para todos os lotes (figura 5.33).

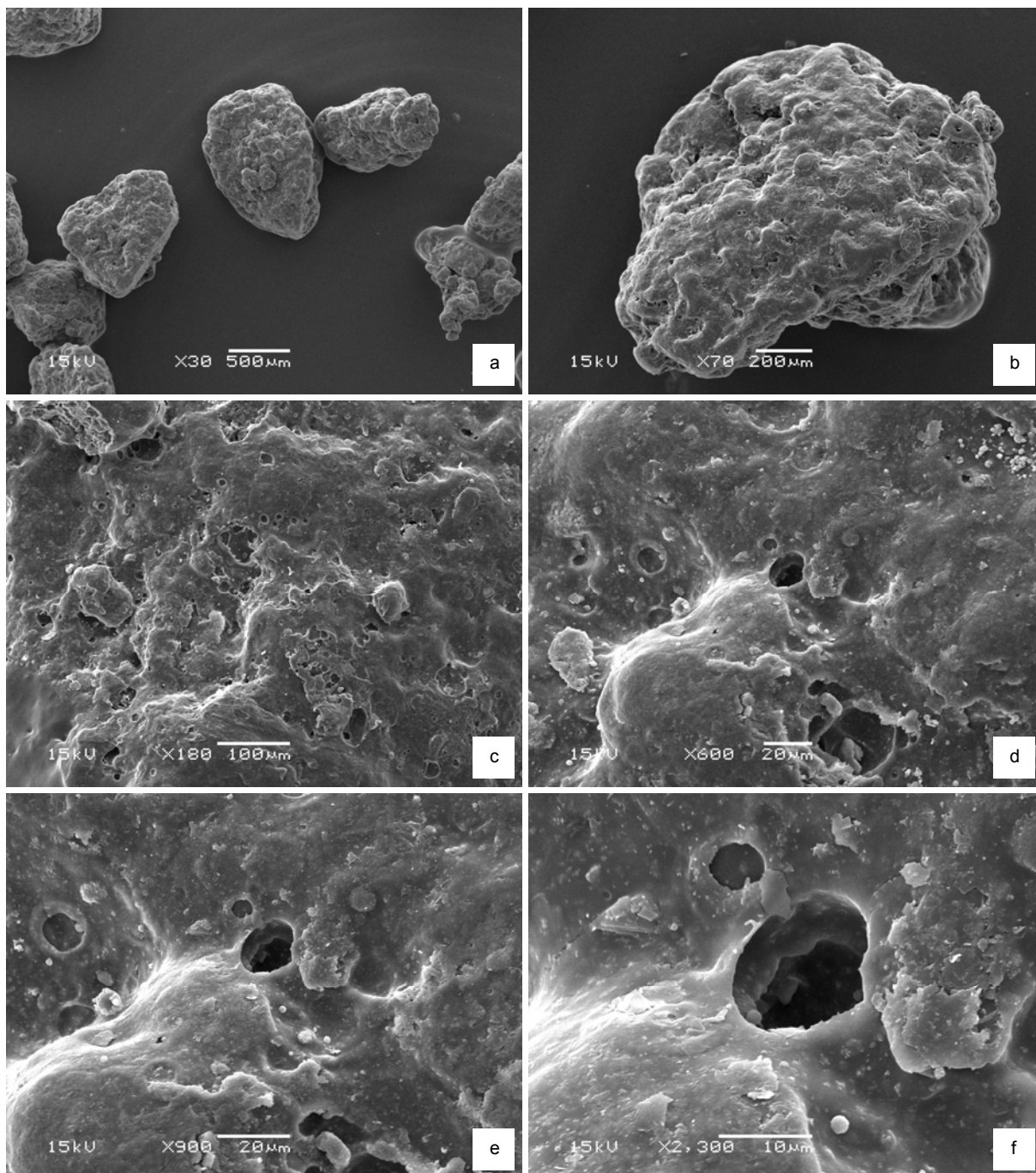


Figura 5.32. Fotomicrografias do granulado revestido, com Opadry® AMB, em aumentos de (a) 30X, (b) 70X, (c) 100X, (d) 600X, (e) 900X e (f) 2300X.

A presença de dióxido de titânio (TiO_2) na formulação do Opadry® AMB pode, de certa forma, estar provocando as irregularidades no filme polimérico.

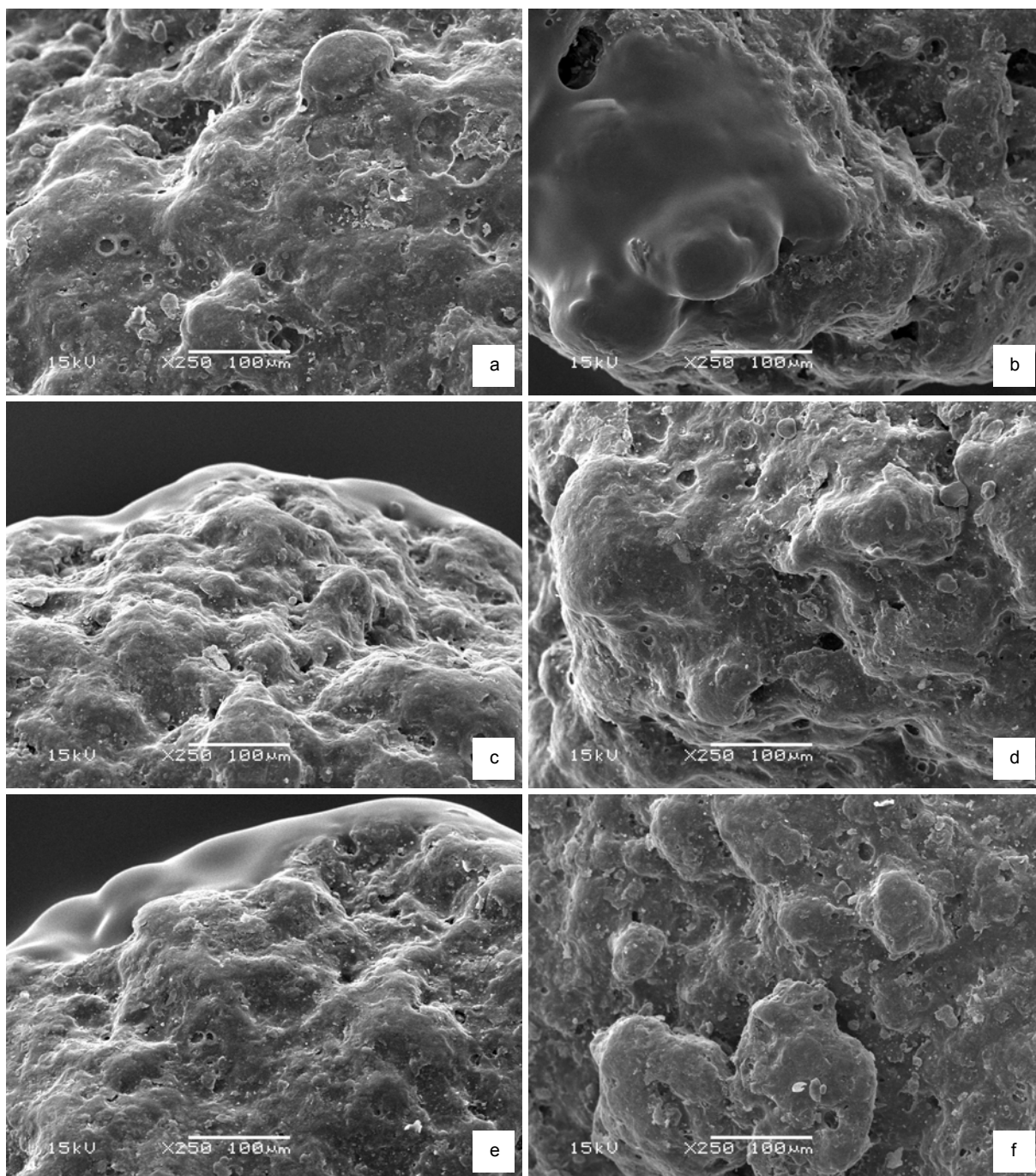


Figura 5.33. Comparação entre as superfícies dos filmes poliméricos dos granulados revestidos com Opadry® AMB em aumento de 250X (a = GRPS2 40-3; b = GRPS2 40-6; c = GRPS2 50-3; d = GRPS2 50-6; e = GRPS2 60-3; f = GRPS2 60-6).

A comparação entre as espessuras dos filmes, observadas na figura 5.34, denota pouca diferença entre os diferentes lotes de produção. O valor médio observado nos lotes foi de 8 µm.

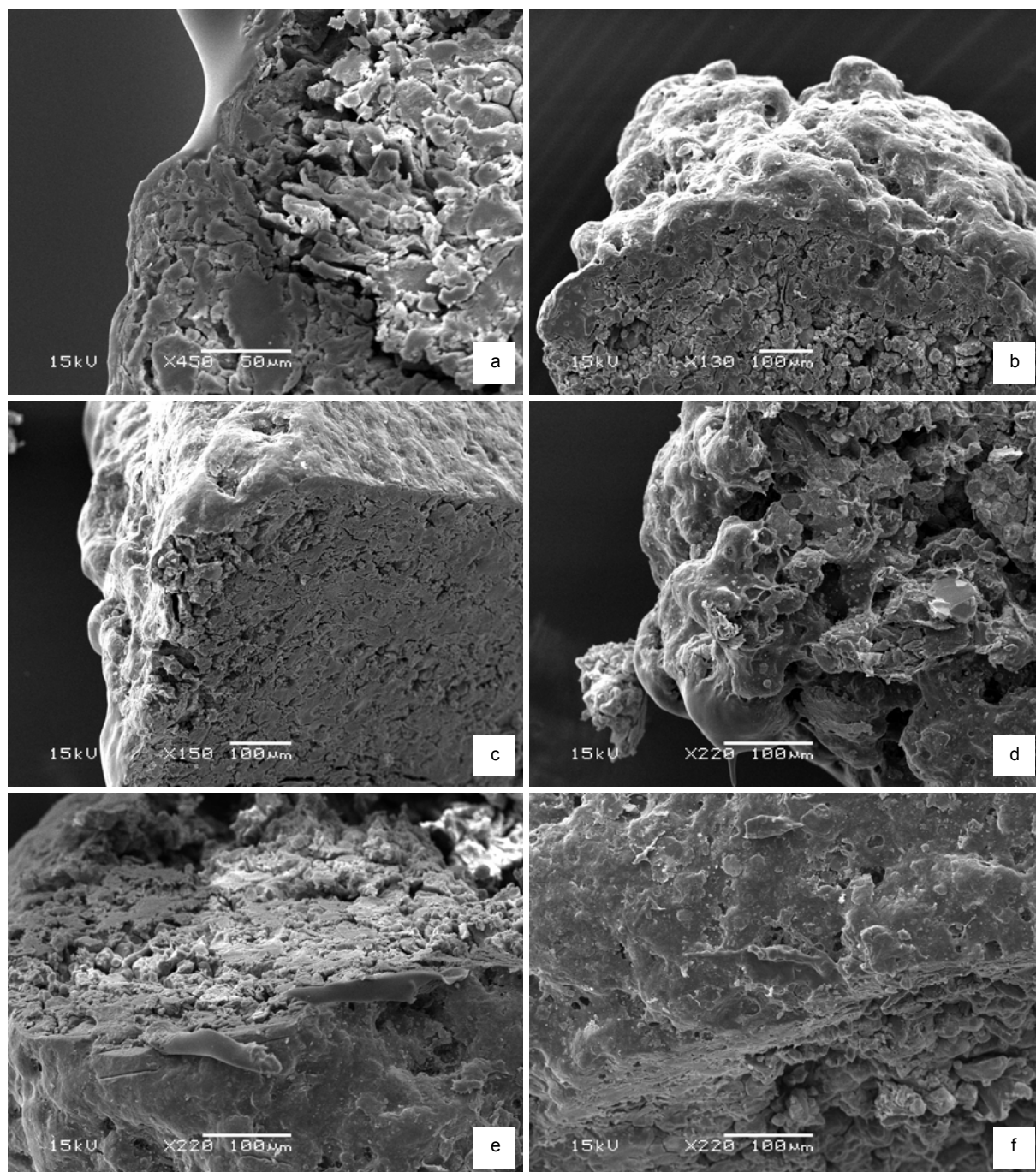


Figura 5.34. Fotomicrografias, após fratura, dos granulados revestidos com Opadry[®] AMB (a = GRPS2 40-3; b = GRPS2 40-6; c = GRPS2 50-3; d = GRPS2 50-6; e = GRPS2 60-3; f = GRPS2 60-6).

As isotermas de sorção de umidade dos granulados revestidos com Opadry[®] AMB estão apresentados na figura 5.35. No decorrer da avaliação da sorção de umidade do GRPS2, em UR de 99 %, observou-se alteração na coloração dos granulados revestidos, que apresentaram, com o passar do tempo, uma coloração amarelada.

Pode-se observar, através da figura 5.35, que houve proteção parcial dos núcleos frente à UR de 65 %, porém, diferentemente do observado para o GRPS1, esta proteção se mantém durante os 11 dias de exposição. As diferenças observadas entre os lotes das curvas de sorção de umidade não apresentaram diferença significativa ($\alpha = 0,05$). Observou-se uma proteção pelo filme de revestimento, para os 6 lotes de, aproximadamente 1,24 %, em comparação ao GPS, valor este considerado muito baixo para que se possa inferir uma proteção eficiente ao filme de polimérico.

Ao serem expostos à umidade relativa de 99 %, durante as primeiras 24 horas, os lotes do GRPS2 aumentaram, em média, 18,39 % de sua massa inicial, apresentando alteração de sua cor para amarelo claro. A modificação de cor se manteve até o nono dia, quando foi observada, novamente, a presença de pontos esverdeados e cotonosos, em função do crescimento de fungos. Com isso, da mesma forma que a avaliação da sorção de umidade do GRPS1, não foi possível determinar uma possível estabilização do processo de sorção de umidade durante os 11 dias de experimento, uma vez que este aumento de massa poderia estar mascarado pelo crescimento dos fungos.

Muito embora a sorção de umidade dos granulados revestidos seja inferior àquela apresentada pelo granulado sem revestimento, a proteção observada ficou aquém da expectativa, mesmo sem considerar que na massa inicial de GRPS2 está incluída a película de revestimento. Neste caso, as isotermas de sorção são calculadas em função do aumento de massa em porcentagem, e não levam em conta a proporção de material de revestimento presente, quando se compara o GPS com os lotes de GRPS2. Teoricamente, caso o processo de revestimento não gerasse perdas de material, obteríamos uma proporção de 23,80 % de polímero presente no GRPS2. Como o material polimérico não apresenta características semelhantes de sorção de umidade como o GPS, esperar-se-ia, que o granulado revestido apresentasse uma menor sorção de umidade na proporção de polímero:material vegetal calculada. Desta forma buscou-se avaliar a diferença de sorção de água entre os granulados revestidos e o GPS. A tabela 5.31 apresenta os valores da sorção de água, após os primeiros 7 dias de exposição nas umidades relativas de 65 % e 99 %, e apresenta também a diferença entre cada lote de

GRPS2 e o GPS. Pode-se observar que na umidade relativa de 65 % os valores observados da diferença entre a sorção de água dos lotes do GRPS2 e do GPS apresentam-se próximos da faixa esperada.

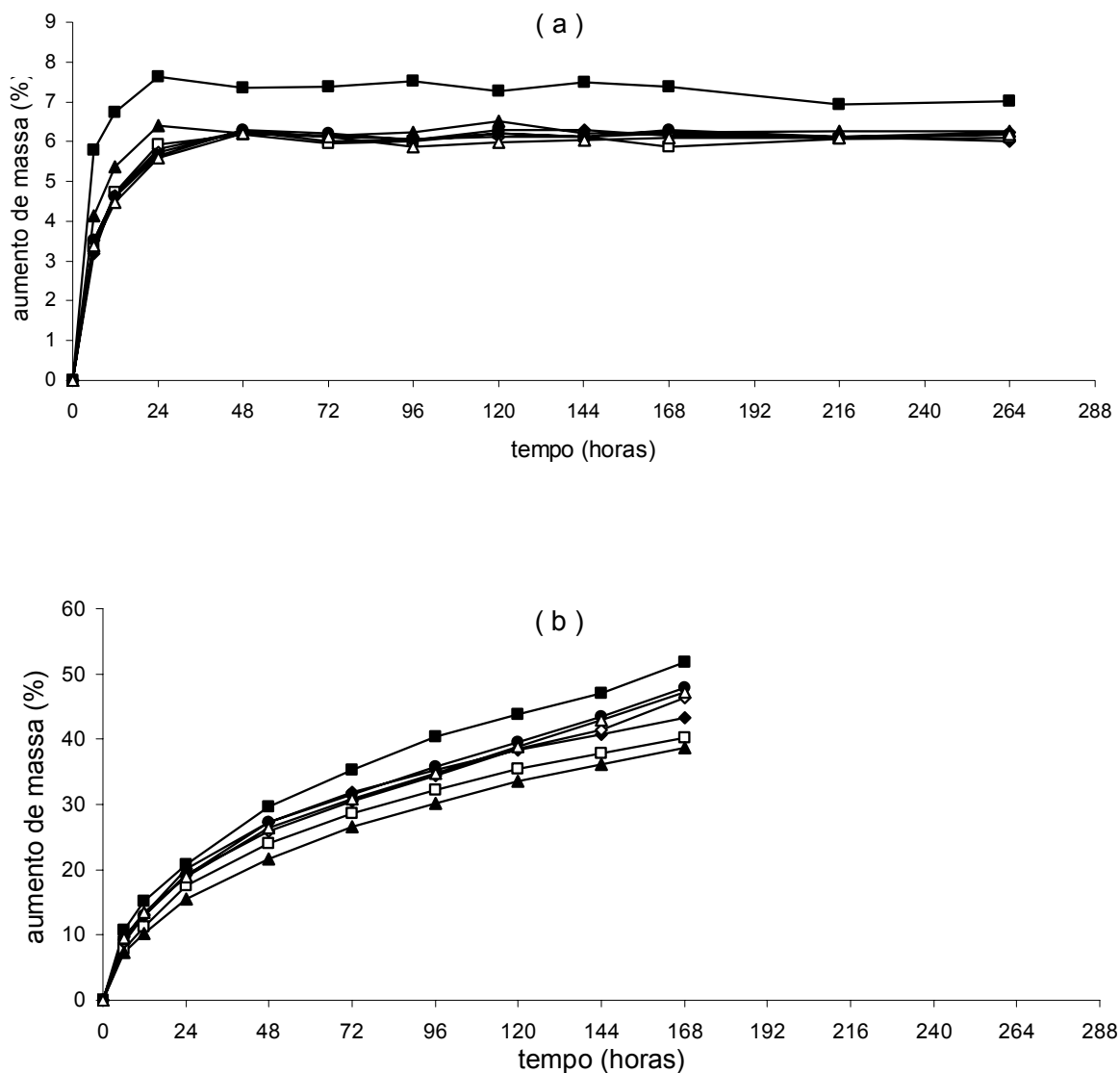


Figura 5.35. Isotermas de sorção de umidade do granulado antes do revestimento (■) e revestido com Opadry® AMB em ambiente de atmosfera controlada com umidade relativa de (a) 65 % e (b) 99 % (◆ = GRPS2 40-3; □ = GRPS2 40-6; ▲ = GRPS2 50-3; ◇ = GRPS2 50-6; ● = GRPS2 60-3; △ = GRPS2 60-6).

Observa-se, então, que na UR de 65 %, os GRPS2 apresentam uma proteção média de 1,24 % maior que a do GPS, enquanto que na UR de 99 % este valor é reduzido para 1,13 %. Contudo, cabe ressaltar que durante o processo de revestimento observou-se perda de material devido à friabilidade dos grânulos e, também, pela possível perda do polímero de revestimento, através dos filtros do

equipamento. Desta forma, torna-se difícil identificar o real fator protetor dos núcleos do granulado revestido, como sendo o filme responsável por esta proteção ou em função da proporção de polímero presente frente a uma comparação com o GPS.

Tabela 5.31. Comparação entre o aumento de massa (%) dos granulados antes do revestimento (GPS) e revestidos com Opadry® AMB (GRPS2) após 7 dias de exposição em umidades relativas de 65 e 99 %.

	Aumento de massa UR 65 %	Diferença em relação ao GPS (%)	Aumento de massa UR 99 %	Diferença em relação ao GPS (%)
GPS	7,38	-	51,75	-
GRPS2 40-3	6,16	16,53	43,25	16,43
GRPS2 40-6	5,86	20,60	40,28	22,16
GRPS2 50-3	6,23	15,58	38,65	25,31
GRPS2 50-6	6,20	15,99	46,30	10,53
GRPS2 60-3	6,29	14,77	47,83	7,57
GRPS2 60-6	6,08	17,62	47,22	8,75

GPS = granulado do produto seco de *A. saturoioides*; GRPS2 40-3 = granulado revestido a 40 °C com fluxo de alimentação de 0,70 g/min; GRPS2 40-6 = granulado revestido com Opadry® AMB a 40 °C com fluxo de alimentação de 1,34 g/min; GRPS2 50-3 = granulado revestido com Opadry® AMB a 50 °C com fluxo de alimentação de 0,70 g/min; GRPS2 50-6 = granulado revestido com Opadry® AMB a 50 °C com fluxo de alimentação de 1,34 g/min; GRPS2 60-3 = granulado revestido com Opadry® AMB a 60 °C com fluxo de alimentação de 0,70 g/min; GRPS2 60-6 = granulado revestido com Opadry® AMB a 60 °C com fluxo de alimentação de 1,34 g/min.

A avaliação do teor dos flavonóides majoritários nos granulados revestidos (GRPS2) (tabela 5.32) apresenta uma tendência à diminuição da concentração destes constituintes em função do aumento da temperatura do processo. Os valores mais baixos observados estão presentes nos granulados revestidos obtidos do processo a 60 °C, enquanto que o oposto pode ser observado para o processo a 40 °C. Os cromatogramas (figuras A.5, A.6, A.7, A.8, A.9, A.10 - anexos) mostram que o padrão cromatográfico é mantido, podendo, desta forma, ser observados os picos referentes aos flavonóides quercetina, luteolina e 3-O-metilquercetina.

A plotagem gráfica dos valores da concentração dos flavonóides (tabela 5.32), em função da temperatura do processo de revestimento, permitem observar uma certa tendência (figura 5.36). Estes resultados denotam que a escolha da temperatura do processo apresenta-se como fator crítico no processo de revestimento de granulados contendo *A. saturoioides*, em leite fluidizado.

Tabela 5.32. Flavonóides majoritários nos granulados revestidos com Opadry® AMB (GRPS2).

Lotes	Concentração (% m/m)		
	$\bar{X} \pm s$ (CV %) (n = 3)		
	Quercetina	Luteolina	3-O-metilquercetina
GRPS2 40-3	0,5521 ^a ± 0,004 (0,71)	0,2427 ^a ± 0,003 (1,22)	1,2268 ^a ± 0,008 (0,68)
GRPS2 40-6	0,5235 ^b ± 0,001 (0,25)	0,2306 ^b ± 0,001 (0,32)	1,1929 ^b ± 0,004 (0,30)
GRPS2 50-3	0,4764 ^c ± 0,004 (0,81)	0,2176 ^c ± 0,001 (0,47)	1,1280 ^c ± 0,003 (0,27)
GRPS2 50-6	0,4294 ^d ± 0,001 (0,33)	0,1994 ^d ± 0,000 (0,17)	1,0737 ^d ± 0,002 (0,14)
GRPS2 60-3	0,3937 ^e ± 0,001 (0,19)	0,1862 ^e ± 0,000 (0,24)	1,0326 ^e ± 0,002 (0,16)
GRPS2 60-6	0,4116 ^f ± 0,005 (1,27)	0,1941 ^f ± 0,002 (1,11)	1,0754 ^d ± 0,010 (0,96)

\bar{X} = média; s = desvio padrão; CV % = coeficiente de variação percentual; GRPS2 40-3 = granulado revestido com Opadry® AMB a 40 °C com fluxo de alimentação de 0,70 g/min; GRPS2 40-6 = granulado revestido com Opadry® AMB a 40 °C com fluxo de alimentação de 1,34 g/min; GRPS2 50-3 = granulado revestido com Opadry® AMB a 50 °C com fluxo de alimentação de 0,70 g/min; GRPS2 50-6 = granulado revestido com Opadry® AMB a 50 °C com fluxo de alimentação de 1,34 g/min; GRPS2 60-3 = granulado revestido com Opadry® AMB a 60 °C com fluxo de alimentação de 0,70 g/min; GRPS2 60-6 = granulado revestido com Opadry® AMB a 60 °C com fluxo de alimentação de 1,34 g/min. Médias seguidas pela mesma letra, nas colunas, não diferem pelo teste de Tukey ($\alpha = 0,05$).

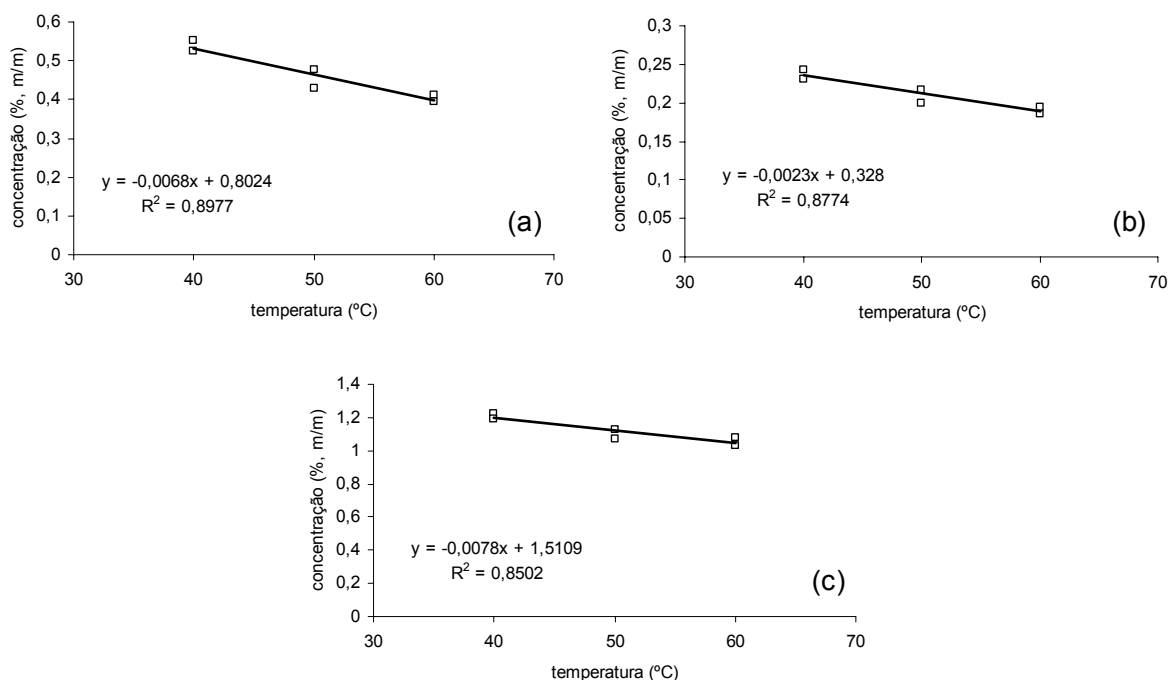


Figura 5.36. Variação da concentração dos flavonóides (a) quercetina, (b) luteolina e (c) 3-O-metilquercetina, em função da temperatura do processo de revestimento com Opadry® AMB.

5.9 Avaliação preliminar da liberação dos flavonóides a partir dos granulados revestidos

Um dos quesitos mais importantes para uma forma farmacêutica é a sua capacidade de liberar os componentes ativos para que alcancem o local ou sítio de ação em quantidade suficiente para propiciar a resposta farmacológica desejada (JAMBHEKAR, 1997). Desta forma, a avaliação da cedência dos flavonóides majoritários, presentes nos granulados de *A. saturoioides*, e a influência do filme polimérico sobre esta propriedade, apresentam-se como um fator de extrema importância no desenvolvimento de um produto revestido.

Inicialmente, a cedência dos flavonóides presentes foi avaliada nos lotes dos granulados que apresentaram o melhor rendimento no processo de revestimento com Opadry® AMB. A utilização de células de fluxo para a avaliação da cedência foi selecionada por apresentar como principal vantagem a possibilidade de a forma farmacêutica encontrar-se, continuamente, exposta à renovação do líquido de dissolução de modo não cumulativo, mantendo-se a condição *sink*.

Inicialmente, a avaliação da cedência foi baseada no trabalho de TEIXEIRA (1996), que utilizou as células de cedência como equipamento para o ensaio, para a avaliação da dissolução do PS de *A. saturoioides*, porém, o autor avaliou o perfil de dissolução dos flavonóides totais através da medição em espectrofotômetro UV/VIS. O método de avaliação do teor de flavonóides utilizado no presente trabalho foi por CLAE, e com isso puderam-se avaliar os flavonóides, presentes nos granulados, separadamente. Além disso, com a maior sensibilidade deste método de detecção, não houve necessidade de se manter o sistema fechado, como realizado por TEIXEIRA (1996).

TEIXEIRA (1996) obteve cerca de 52 % de flavonóides totais liberados após 180 minutos, constatando que a cedência dos flavonóides, em água, a partir do PS é baixa.

Os valores obtidos para os perfis de cedência em água do GPS e do GRPS2 são apresentados nas tabelas A.14, A.15, A.16 e A.17 (anexos). Observou-se, da mesma forma que TEIXEIRA (1996), uma liberação restrita do total dos flavonóides quercetina, luteolina e 3-O-metilquercetina, após 90 minutos de experimento, a partir

dos granulados revestidos e do GPS (figura 5.37 e tabela 5.33). Estes baixos percentuais de liberação dos flavonóides em água, podem estar relacionados a sua baixa hidrossolubilidade sem descartar, no entanto, a possibilidade de degradação em água (SMITH *et al.*, 2000; ZHENG *et al.*, 2005).

Tabela 5.33. Liberação (%) dos flavonóides dos granulados antes do revestimento (GPS) e revestidos com Opadry® AMB (GRPS2), após 90 minutos, em água, a 37 °C.

Granulado	Percentual liberado		
	$\bar{X} \pm s$ (CV %) (n = 2)		
	Q	L	3OMQ
GPS	16,90 ^a ± 0,794 (4,70)	20,25 ^a ± 0,935 (4,62)	22,16 ^a ± 1,114 (5,03)
GRPS2 40-6	10,62 ^b ± 0,306 (2,88)	13,16 ^b ± 0,004 (0,03)	12,97 ^{bd} ± 0,099 (0,76)
GRPS2 50-6	13,27 ^c ± 0,554 (4,18)	15,17 ^c ± 0,109 (0,72)	14,48 ^{bc} ± 0,155 (1,07)
GRPS2 60-6	12,09 ^{bc} ± 0,189 (1,56)	14,30 ^{bc} ± 0,132 (0,92)	13,02 ^{cd} ± 0,127 (0,97)

\bar{X} = média; s = desvio padrão; CV % = coeficiente de variação percentual; Q = quercetina; L = luteolina; 3OMQ = 3-O-metilquercetina; GPS = granulado do produto seco de *A. saturoioides*; GRPS2 40-6 = granulado revestido com Opadry® AMB a 40 °C com fluxo de alimentação de 1,34 g/min; GRPS2 50-6 = granulado revestido com Opadry® AMB a 50 °C com fluxo de alimentação de 1,34 g/min; GRPS2 60-6 = granulado revestido com Opadry® AMB a 60 °C com fluxo de alimentação de 1,34 g/min. Médias seguidas pela mesma letra, nas colunas, não diferem pelo teste de Tukey ($\alpha = 0,05$).

Todavia, os resultados mostram, também, que os filmes poliméricos modificam o perfil de cedência dos flavonóides, em relação ao GPS, de forma a liberá-los de forma mais lenta.

Desta forma, com o objetivo de avaliar a cedência dos flavonóides em meio ácido, na qual teoricamente os flavonóides seriam mais estáveis, realizou-se o ensaio de liberação, utilizando-se um meio ácido (pH = 1,2), com a presença de 1 % (m/v) de laurilsulfato de sódio a fim de promover a solubilização dos flavonóides no meio de cedência.

Como se observou que os lotes de GRPS2 avaliados apresentaram um perfil de liberação dos flavonóides semelhante, selecionou-se o lote com o maior teor de flavonóides, o GRPS2 40-6. Os demais parâmetros da análise foram mantidos os mesmos.

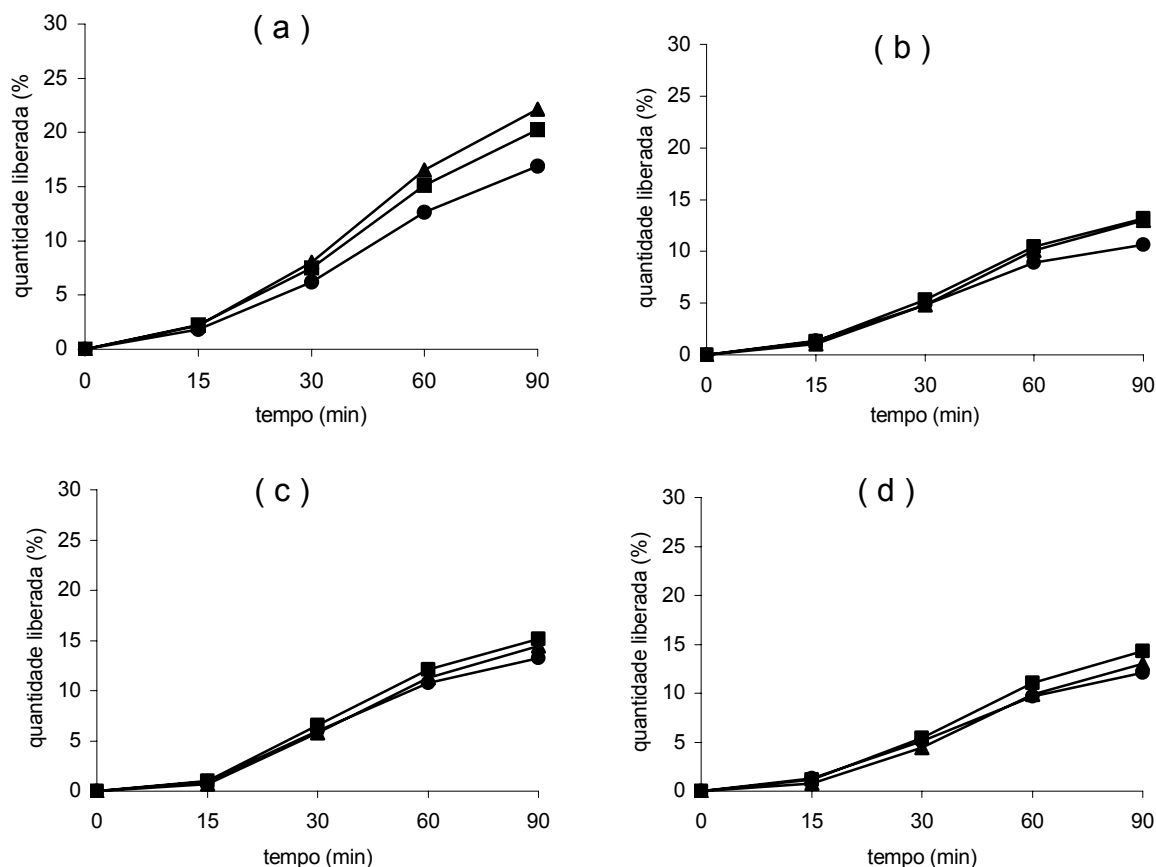


Figura 5.37. Perfis de cedência em água dos flavonóides dos granulados antes (a) e após revestimento com Opadry[®] AMB (b = GRPS2 40-6; c = GRPS2 50-6; d = GRPS2 60-6; ● = quercetina; ■ = luteolina; ▲ = 3-O-metilquercetina).

Os resultados da liberação dos flavonóides durante o ensaio de cedência, em meio ácido com 1 % de laurilsulfato de sódio, estão apresentados nas tabelas A.18 e A.19 (anexos) e os perfis de cedência na figura 5.38. Através das curvas pode-se observar, da mesma forma que para a cedência em água, que o filme de revestimento propicia uma modificação no perfil de liberação dos flavonóides a partir dos granulados.

Entretanto, no novo meio de cedência observou-se, como esperado, um aumento significativo na quantidade liberada dos flavonóides (tabela 5.34).

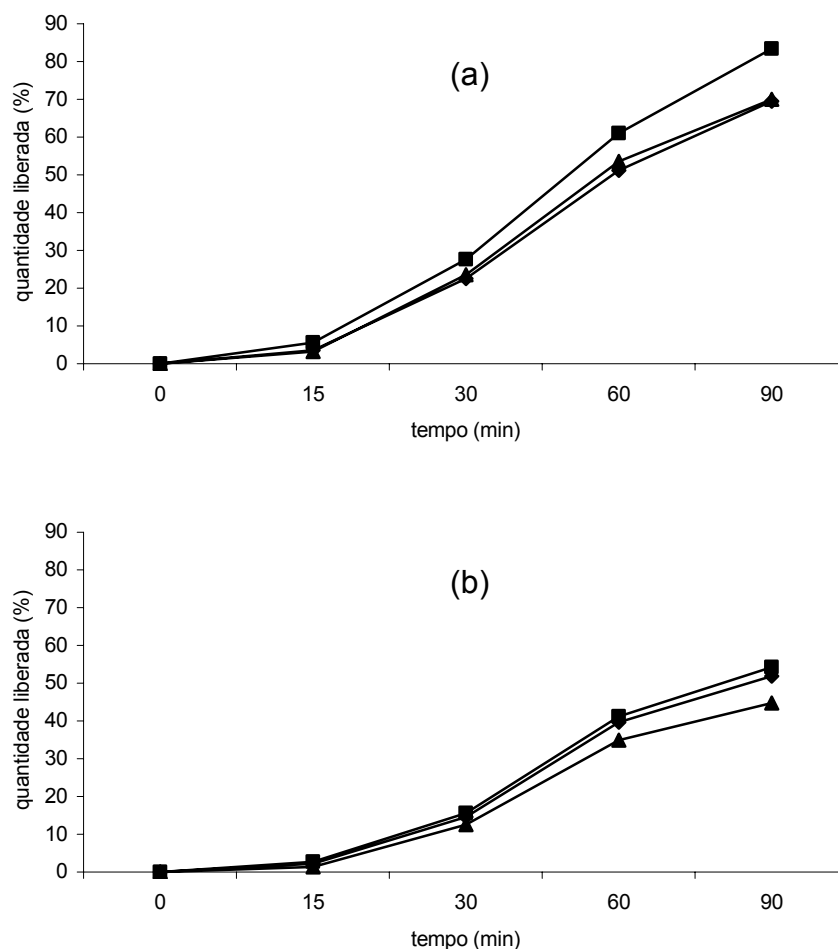


Figura 5.38. Perfis de cedência em meio ácido com 1 % de laurilsulfato de sódio dos flavonóides dos granulados antes do revestimento (a) e revestidos com Opadry® AMB (GPRS2 40-6) (b) (♦ = quercetina; ■ = luteolina; ▲ = 3-O-metilquercetina).

Tabela 5.34. Liberação (%) dos flavonóides dos granulados antes do revestimento (GPS) e revestidos com Opadry® AMB (GRPS2 40-6), após 90 minutos, em meio ácido com 1 % de laurilsulfato de sódio.

Granulado	Percentual liberado		
	$\bar{X} \pm s$ (CV %) (n = 2)		
	Q	L	3OMQ
GPS	69,55 ^a ± 3,721 (5,35)	83,32 ^a ± 5,524 (6,63)	69,98 ^a ± 5,107 (7,30)
GRPS2 40-6	51,90 ^b ± 3,720 (7,17)	54,21 ^b ± 3,105 (5,73)	44,74 ^b ± 3,257 (7,28)

\bar{X} = média; s = desvio padrão; CV % = coeficiente de variação percentual. Q = quercetina; L = luteolina; 3OMQ = 3-O-metilquercetina; GPS = granulado do produto seco de *A. saturoioides*; GRPS2 40-6 = granulado revestido com Opadry® AMB a 40 °C com fluxo de alimentação de 1,34 g/min. Médias seguidas pela mesma letra, nas colunas, não diferem pelo teste de Tukey ($\alpha = 0,05$).

Os resultados obtidos demonstram que o meio de liberação proposto, ácido com 1 % de laurilsulfato de sódio, favoreceu a liberação dos flavonóides, constituindo-se em meio mais adequado do que a água e que o revestimento dos grânulos com Opadry[®] AMB, reduz em 20 a 30 % a liberação dos flavonóides neste meio.

5.10 Avaliação da proteção do filme de revestimento frente à ação da luz

Com vistas a verificar o efeito de proteção do revestimento sobre a estabilidade dos flavonóides, realizou-se ensaio em câmara com radiação UV, durante 48 horas de exposição, a 25 °C. A proteção propiciada pelos filmes de revestimento, Opadry[®] II e Opadry[®] AMB, também foi avaliada.

Os resultados (figura 5.39; tabelas A.20, A.21 e A.22 – anexos) demonstram menor concentração dos flavonóides majoritários em todos os produtos, mas de forma mais acentuada no granulado não revestido (figura 5.39a), em que se observa, no final de 48 horas, uma redução de 46,80 % para a luteolina, 67,27 % para a quercetina e 59,46 % para a 3-O-metilquercetina.

Os gráficos apresentados na figura 5.39b e c apontam para a possibilidade de proteção dos flavonóides frente à luz, pelos filmes utilizados no revestimento dos grânulos. Por não terem sido detectados picos adicionais nos cromatogramas, a hipótese de degradação pode ser desconsiderada, mas com cautela, na medida em que a identidade dos produtos resultantes ainda não foi evidenciada.

No final de 48 horas de exposição, os granulados revestidos com Opadry[®] II (figura 5.39b) apresentaram redução em sua concentração de apenas 10,70 % para a luteolina, 29,94 % para a quercetina e 21,78 % para a 3-O-metilquercetina. Para os grânulos revestidos com Opadry[®] AMB (figura 5.39c) estes percentuais corresponderam, respectivamente, a 36,03 %, 9,00 % e 17,42 %, denotando pouca diferença de proteção entre os dois tipos de revestimento, apesar da presença de dióxido de titânio no tipo AMB.

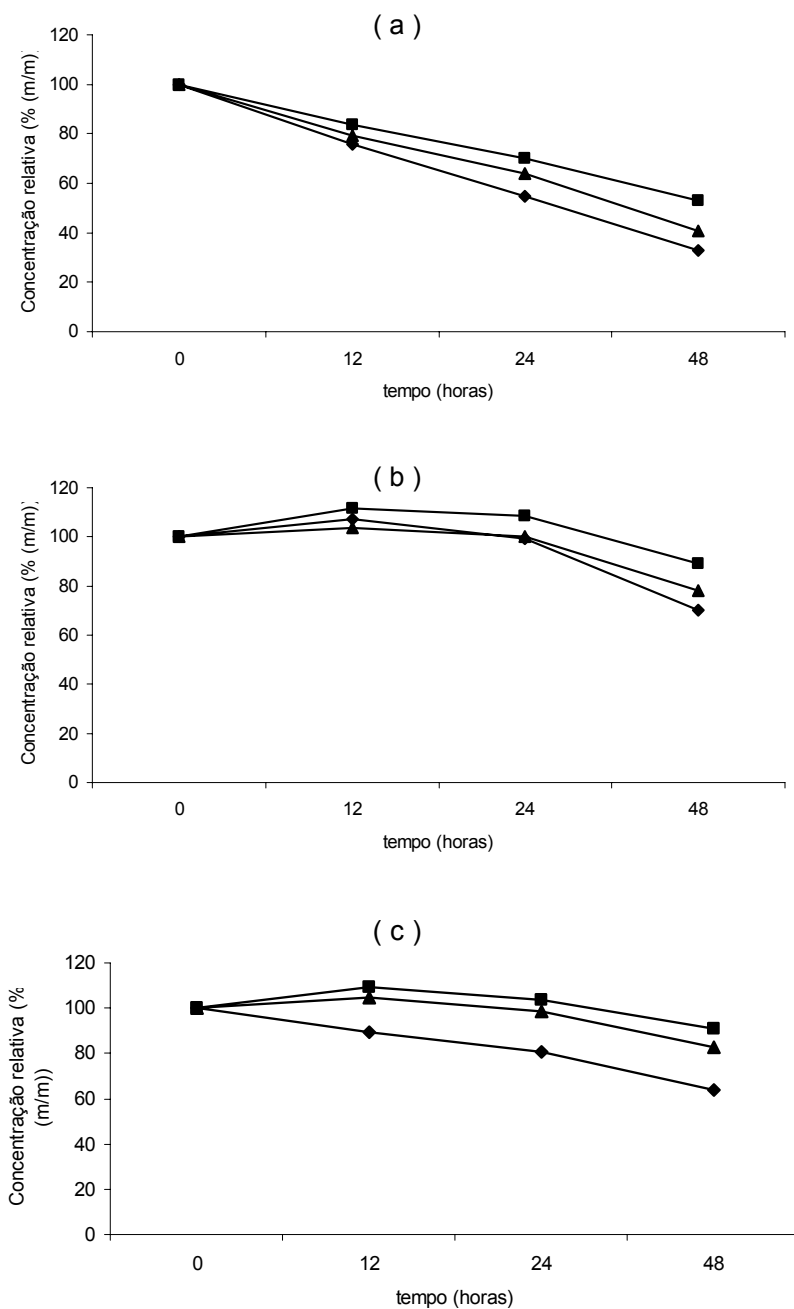


Figura 5.39. Estabilidade frente à ação da luz dos flavonóides no granulado antes do revestimento (a) e revestido com Opadry® II GRPS1B (b) e Opadry® AMB GRPS2 50-6 (c) (◆ = quercetina; ■ = luteolina; ▲ = 3-O-metilquercetina).

Com vista a descartar a influência de outros fatores, que não a luz, na redução da concentração dos flavonóides, o GPS foi armazenado ao abrigo da luz, em condições idênticas, por 48 horas. O teor de flavonóides foi então analisado por CLAE no tempo zero, após 12, 24 e 48 horas. A figura 5.40 apresenta os resultados obtidos em que não se detectou, ao final das 48 horas, redução do teor de

quercetina, luteolina e 3-O-metilquercetina, mantendo-se os teores próximos a 100 %.

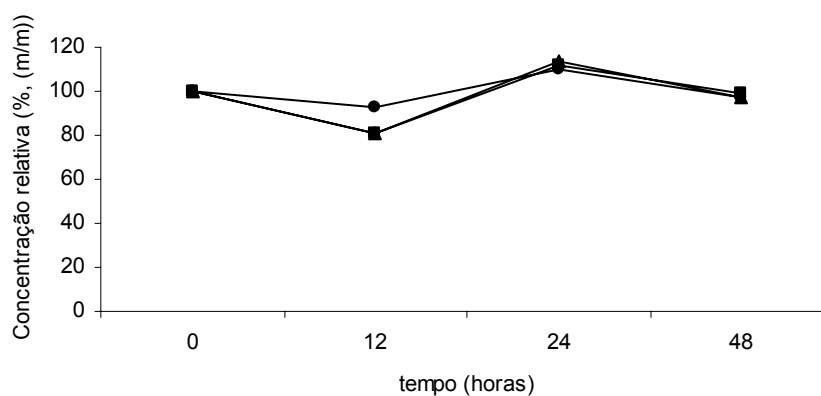


Figura 5.40. Variação da concentração de flavonóides nos granulados sem revestimento armazenados sob proteção da luz (• = quercetina; ■ = luteolina; ▲ = 3-O-metilquercetina).

6 CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

6.1. Conclusões

- A matéria-prima vegetal obtida do CPQBA/UNICAMP, de acordo com os parâmetros analisados, apresentou resultados dentro do estabelecido, para critérios de qualidade, pela F. BRAS. IV (2001) e pela literatura oficial. Apresentou, também, resultados semelhantes aos demais estudos sobre a planta.
- A análise qualitativa e quantitativa, por cromatografia líquida de alta eficiência, evidenciou a presença dos flavonóides majoritários quercetina, luteolina e 3-O-metilquercetina no material vegetal, assim como a adequação deste frente ao preconizado pela F. BRAS. IV (2001), com exceção do teor de luteolina que mostrou-se reduzido.
- O produto seco de *A. saturoioides* obtido por *spray drying*, em escala semi-industrial, a partir de solução extrativa etanólica 40 % (v/v), apresentou características tecnológicas que viabilizaram a preparação de granulados.
- A granulação do produto seco de *A. saturoioides* (PS), por leiteo fluidizado, não foi possível, nas condições utilizadas, devido ao reduzido diâmetro de partícula do PS, sua baixa densidade e às limitações do sistema empregado, especialmente do sistema de filtros.
- A granulação por via seca do PS, possibilitou a obtenção de um produto intermediário granular (GPS), com propriedades tecnológicas favoráveis à compressão.
- Os processos de secagem por *spray drying* e de granulação por via seca não apresentaram indícios de alteração do teor dos flavonóides quercetina, luteolina e 3-O-metilquercetina presentes no produtos de partida.
- O revestimento pelicular de grânulos contendo PS de *A. saturoioides*, em leiteo fluidizado, foi viável. Os grânulos revestidos apresentaram propriedades de fluxo e compatibilidade adequados. No entanto, os revestimentos não impediram completamente a sorção de umidade pelos grânulos, especialmente devido à formação de poros durante o processo.

- No processo de revestimento em leito fluidizado, há indicação da influência da temperatura empregada sobre a umidade residual do produto final, sobre o diâmetro dos grânulos e sobre o teor dos flavonóides.
- O fluxo de entrada do líquido de revestimento apresenta influência sobre o tamanho médio final dos grânulos revestidos.
- Os resultados da avaliação da liberação dos flavonóides apontaram para o meio ácido com 1 % de laurilsulfato de sódio como o mais adequado para a realização deste ensaio.
- A liberação dos compostos flavonoídicos a partir dos granulados revestidos foi modificada em função da presença do filme polimérico, retardando a disponibilização destes para o meio de cedência.
- O filme de revestimento propiciou fotoproteção aos flavonóides, frente à ação da luz.
- Em seu conjunto, os resultados do trabalho apontam para a necessidade de aprofundamento das investigações relativas ao desenvolvimento de grânulos e produtos, tanto no que se refere à técnica de granulação e de revestimento quanto sob o aspecto de estabilidade.

6.2 Perspectivas

- Utilização de outras técnicas de granulação, como a via úmida, extrusão e esferonização.
- Utilização de outros polímeros e técnicas de revestimento, e aprofundamento dos estudos de influência de parâmetros operacionais.
- Aprofundamento de estudos de pré-formulação no desenvolvimento de granulados de *A. saturoioides*.
- Estudos de desenvolvimento de comprimidos peliculados a partir de granulado não revestido.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANSEL, H. C.; POPOVICH, N. G.; ALLEN, L. V. **Formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos**. 6^a ed. São Paulo: Premier, 2000.

ARREDONDO, M. F.; BLASINA, F.; ECHEVERRY, C.; MORQUIO, A.; FERREIRA, M.; ABIN-CARRIQUIRY, J. A.; LAFON, L.; DAJAS, F. Cytoprotection by *Achyrocline satureioides* (Lam.) DC. and some of its main flavonoids against oxidative stress. **Journal of Ethnopharmacology**, n. 91, p. 13-20, 2004.

AUGSBURGER, L. L. e VUPPALA, M. K. Theory of granulation. In: PARIKH, D. M. (Ed.) **The Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology**. New York: Marcel Dekker, 1997.

AULTON, M. E. Secagem. In: AULTON, M. E. (Ed.). **Delineamento de formas farmacêuticas**. 2 ed. Porto Alegre: Artmed, 2005.

BASIT, A. W.; PODCZECK, F.; NEWTON, J. M.; WADDINGTON, W. A.; ELL, P. J.; LACEY, L. F. The use of formulation technology to assess regional gastrointestinal drug absorption in humans. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 21, p. 179-189, 2004.

BASSANI, V. L. **Valorisation de formes galeniques vegetales desalcoolisation et concentration de solutions extratives sur membrane d'osmose inverse**. Tese (Doutorado em Farmácia) - Faculté de Pharmacie, Montpellier, 1990.

BASSANI, V. L.; TEIXEIRA, H. F.; GONZALES ORTEGA, G.; LEMOS SENNA, E.; SIMÕES, C. M. O.; SONAGLIO, D.; PETROVICK, P. R. **Processo para obtenção de extratos de *Achyrocline satureioides* e produto obtido**. INPI. BR n. PI 103468-5, 12 de julho 2001.

BASSANI, V. L.; ORTEGA, G. G.; PETROVICK, P. R. Desenvolvimento tecnológico de produtos fitoterápicos. **Revista Fitos**, v. 1, n. 1, p. 14 - 17, 2005.

BAUER, K. H.; LEHMANN, K.; OSTERWALD, H. P.; ROTHGANG, G. **Coated pharmaceutical dosage forms: fundamentals, manufacturing techniques, biopharmaceutical aspects, test methods and raw materials**. Stuttgart: Medpharm Scientific, 1998.

BECKER, D.; RIGASSI, T.; DI, A. Effectiveness of binders in wet granulation: a comparison using model formulations of different tabletability. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 23, n. 8, p. 791-808, 1997.

BETTEGA, J. M. P. R. **Avaliação da atividade antiviral de extratos nebulizados de *Achyrocline satureioides* (Lam.) DC., Asteraceae – Marcela**. Dissertação (Mestrado em Biotecnologia) - Curso de Pós-graduação em Biotecnologia, UFSC, Florianópolis, 2000.

BRUCE, L. D.; PETEREIT, H. U.; BECKERT, T.; MCGINITY, J. W. Properties of enteric coated sodium valproate pellets. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 264, p. 85-96, 2003a.

BRUCE, L. D.; KOLENG, J. J.; MCGINITY, J. W. The influence of polymeric subcoats and pellet formulation on the release of chlorpheniramine maleate from enteric-coated pellets. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 29, n. 8, p. 909-924, 2003b.

CAMARGO, C. H. F.; LOBO, G. S.; SIMÕES, C. M. O.; GABILAN, N. H.; NICOLAU, N. Avaliação da atividade antiinflamatória do extrato bruto (EB) de *Achyrocline satureioides* (marcela) no extravasamento plasmático (EP) induzido pela bradicinina e substância P em ratos conscientes. In: SIMPÓSIO DE PLANTAS MEDICINAIS, 12. 1994, Fortaleza. **Resumos...** Fortaleza, UFC, 1994. N. 316.

CARNEY, J. R.; KRENISKY, J. M.; WILLIAMSON, R. T.; LUO, J. Achyrofuran, a new antihyperglycemic dibenzofuran from the south american medicinal plant *Achyrocline satureioides*. **Journal of Natural Products**. v. 65, p. 203-205, 2002.

CARR, R. Evaluation flow properties of solids. **Chemical Engineering**, v. 72, n. 2, p. 163-168, 1965.

CEREA, M.; ZHENG, W.; YOUNG, C. R.; MCGINITY, J. W. A novel powder coating process for attaining taste masking and moisture protective films applied to tablets. **International Journal of Pharmaceutics**. v. 279, p. 127-139, 2004.

COUTO, A. G. **Desenvolvimento e avaliação tecnológica de granulado contendo produto seco nebulizado de *Phyllanthus niruri* L. (quebra-pedra)**. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, UFRGS, Porto Alegre, 2000.

COUTO, A. G. **Desenvolvimento tecnológico de comprimidos a partir do granulado do produto seco por aspersão de *Phyllanthus niruri* e controle de qualidade da matéria-prima vegetal a partir de seu cultivo**. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas) - Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, UFRGS, Porto Alegre: 2005.

COUTO, A. G.; GONZÁLES ORTEGA, G.; PETROVICK, P. R. Granulação. **Caderno de Farmácia**, v. 16, n. 1, p. 13-20, 2000.

CRIPPA, F. Problems of pharmaceutical technics with plant extracts. **Fitoterapia**, n. 49, p. 257-263, 1978.

CRYER, S. A. e SCHERER, P. N. Observations and process parameter sensitivities in fluid-bed granulation. **American Institute of Chemical Engineers Journal**, v. 49, n. 11, p. 2802-2809, 2003.

DA SILVA, D. M. **Desenvolvimento de forma farmacêutica semi-sólida contendo extrato padronizado de *Achyrocline satureioides* (Lam.) DC. Asteraceae**. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, UFRGS, Porto Alegre, 2003.

DA SILVA, L. F. **Estudo da potência antiespasmódica de extratos hidroalcoólicos 80 % (v/v) de *Achyrocline satureioides* (Lam.) DC. e *Achyrocline vauthieriana* DC. Asteraceae (Marcela).** Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, UFRGS, Porto Alegre, 1993.

DE PAULA, I. C. **Desenvolvimento tecnológico de forma farmacêutica plástica contendo extrato seco nebulizado de *Achyrocline satureioides* (Lam.) DC. Compositae (Marcela).** Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, UFRGS, Porto Alegre, 1996.

DE SOUZA, K. C. B. **Avaliação biológica de preparações obtidas a partir das inflorescências de *Achyrocline satureioides* (Lam.) DC. (marcela).** Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas) - Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, UFRGS, Porto Alegre, 2002.

DE SOUZA, K. C. B.; PETROVICK, P. R.; BASSANI, V. L.; GONZÁLES ORTEGA, G. The adjuvants Aerosil 200 and Gelita-Sol-P influence on the technological characteristics of spray-dried powder from *passiflora edulis* var. *flavicarpa*. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 26, p. 331-336, 2000.

DE SOUZA, K. C. B.; SCHAPOVAL, E. E. S.; BASSANI, V. L. LC determination of flavonoids: separation of quercetin, luteolin and 3-O-methylquercetin in *Achyrocline satureioides* preparations. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 28, p. 771-777, 2002.

DE SOUZA, T. P. **Desenvolvimento tecnológico e otimização de formas farmacêuticas sólidas contendo alto teor de produto seco por aspersão de *Phyllanthus niruri* L. (Euphorbiaceae).** Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas) - Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, UFRGS, Porto Alegre, 2004.

DE SOUZA, T. P.; GÓMEZ-AMOZA, J. L.; MARTINEZ-PACHECO, R.; PETROVICK, P. R. Compressional behavior of formulations from *Phyllanthus niruri* spray dried extract. **Pharmazie**, v.61, n.3, p.213 - 217, 2006.

DEMERLIS, C. C. e SCHONEKER, D. R. Review of the toxicity of polyvinyl alcohol (PVA). **Food and Chemical Toxicology**, v. 41, p. 319-326, 2003.

DESMARCHELIER, C.; COUSSIO, J.; CICCIA, G. Antioxidant and free radical scavenging effects in extracts of the medicinal herb *Achyrocline satureioides* (Lam.) DC. (Marcela). **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 31, n. 9, p. 1163-1170, 1998.

DÍAZ, L. M.; SOUTO, C.; CONCHEIRO, A.; DÓMEZ-AMOZA, J. L.; MARTÍNEZ-PACHECO, R. Evaluation of Eudragit E as major excipient in tablet of dry plants extracts. **S.T.P. Pharma Sciences**, n. 6, v. 2, p. 105-109, 1996.

- DITTGEN, M.; KALA, H.; MOLDENHAUER, H.; ZESSIN, G.; SCHNEIDER, J. S. Zur pharmazeutischen Technologie der Granulierung. **Pharmazie**, v. 35, n. 4, p. 237-248, 1980.
- ECKERSLEY, S. T. e RUDIN, A. Mechanism of film formation from polymer latexes. **Journal of Coatings Technology**, v. 62, n. 780, p. 89-100, 1990.
- ENNIS, B. J.; TARDOS, G.; PFEFFER, R. A microlevel-based characterization of granulation phenomena. **Powder Technology**, n. 65, p. 257-272, 1991.
- FARIAS, M. R. Avaliação da qualidade de matérias-primas vegetais. In: SIMÕES, C. M. O.; SCHENKEL, E. P.; GOSMANN, G.; MELLO, J. C. P.; MENTZ, L. A.; PETROVICK, P. R. (Org.). **Farmacognosia: da planta ao medicamento**. 5. ed. rev. e ampl. Porto Alegre: UFRGS, Florianópolis: UFSC, 2003. Cap. 12, p. 263-288.
- FARMACOPÉIA Brasileira. 4. ed., São Paulo: Atheneu, 1988. Parte I.
- FARMACOPÉIA Brasileira. 4. ed., São Paulo: Atheneu, 1996. Parte II.
- FARMACOPÉIA Brasileira. 4. ed., São Paulo: Atheneu, 2001.
- FARMACOPÉIA Européia. Strasbourg, França: Concil of Europe, 1997.
- FELTON, L. I. e MCGINITY, J. W. Adhesion of polymeric films to pharmaceutical solids. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 47, p. 3-14, 1999.
- FELTON, L. A. e WILEY, C. J. Blinding controlled-release tablets for clinical trials. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 29, n. 1, p. 9-18, 2003.
- FERRARO, G. E.; ORBEDO, C.; COUSSIO, J. D. Polyphenols from *Achyrocline satureioides*. **Phytochemistry**, v. 20, n. 8, p. 2053-2054, 1981.
- FOSTER, T. P. e LEATHERMAN, M. W. Powder characteristics of spray-dried from different spray-dryers. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 21, n. 15, p. 1705-1723, 1995.
- GLATT. **Innovative technologies for granules and pellets**. Disponível em <http://www.glatt.com/e/16_downloads/pdf/technologien_e.pdf>. Acesso em 10.06.2006.
- GOLDSZAL, A. e BOUSQUET, J. Wet agglomeration of powders: from physics toward process optimization. **Powder Technology**, n. 117, p. 221-231, 2001.
- GUGLIUCCI, A. e MENINI, T. Three different pathways for human LDL oxidation are inhibited in vitro by water extracts of the medicinal herb *Achyrocline satureioides*. **Life Science**, v. 71, n. 6, p. 693-705, 2002.
- GUTERRES, S. S. **Influência de adjuvantes sobre as características farmacêuticas de cápsulas de gelatina dura contendo hidroclortiazida**. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, UFRGS, Porto Alegre, 1990.

GUTKIND, G. O.; MARTINI, V.; GRAÑA, N.; COUSSIO, J. D.; TORRES, R. A. Screening of south american plants for biological activities. 1. Antibacterial and antifungal activity. **Fitoterapia**, v. 5, p. 213-218, 1981.

GUYOT, J. C.; ARNAUD, P.; BECOURT, P.; CASSIERE, J. P.; CHULIA, D.; DUCHÊNE, D.; FERRAND, D.; GOUAIHARDOU, J.; LANGLOIS, C.; LEQUIEN, C.; MALFROID, F.; POURCELOT, Y.; RENOUX, R.; SERGOT, S.; TORE, P. Commentaires relatifs aux méthodes générales d'analyse des formes orales solides récemment introduites dans les pharmacopées française et européenne. Rapport d'une commission SFSTP. **S.T.P. Pharma Pratiques**, v. 5, n. 6, p. 482-494, 1995.

HAUSNER, H. H. Friction conditions in a mass of metal powder. **International Journal of Powder Metallurgy**, v. 3, p. 7-13, 1967.

HEBERLÉ, G. **Desenvolvimento de produto seco por aspersão de *Cecropia glazioui* Sneth. (Cecropiaceae)**. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, UFRGS, Porto Alegre, 2000.

HEMATI, M.; CHERIF, R.; SALEH, K.; PONT, V. Fluidized bed coating and granulation: influence of process-related variables and physicochemical properties on the growth kinetics. **Powder Technology**, n. 130, p. 18-34, 2003.

HERZFELDT, C. D. e SCHERER, D. Herstellung von Hartgelatin Kapseln in der Apotheke. **Acta Pharmaceutica Technologica**, v. 33, n. 3, suppl. 4, p. 1-3, 1987.

HERZOG, R. **Calciumphosphate in der Tablettierung**. Tese (Doutorado em Ciências Naturais) - Fakultät für Chemie und Pharmazie, Eberhard-Karls-Universität, Tübingen, 1991.

HNATYSZYN, O.; MOSCATELLI, V.; RONDINA, R.; COSTA, M.; ARRANZ, C.; BALASZCUK, A.; COUSSIO, J. D.; FERRARO, G. Flavonoids from *Achyrocline satureioides* with relaxant effects on the smooth muscle of Guinea pig corpus cavernosum. **Phytomedicine**, n. 11, v. 4, p. 366-369, 2004.

HOEPFNER, E. M.; RENG, A.; SCHMIDT, P. C. (Ed.) **Fiedler Encyclopedia of Excipients for Pharmaceutical, Cosmetics and Related Areas**. 5th. ed., Aulendorf: Cantor, 2002. 2 v.

HOGAN, J. Revestimento de comprimidos e multiparticulados. In: AULTON, M. E. (Ed.). **Delineamento de Formas Farmacêuticas**. 2 ed. Porto Alegre: Artmed, 2005.

IVESON, S. M.; LISTER, J. D.; ENNIS, B. J. Fundamental studies of granule consolidation Part 1: Effects of binder content and binder viscosity. **Powder Technology**, n. 88, p. 15-20, 1996.

IVESON, S. M.; LITSTER, J. D.; HAPGOOB, K.; ENNIS, B. J. Nucleation. Growth and breakage phenomena in agitated wet granulation processes: a review. **Powder Technology**, n. 117, p. 3-39, 2001.

JAMBHEKAR, S. S. Bioavailability and granule properties. In: PARIKH, D. M. (Ed.) **The Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology**. New York: Marcel Dekker, 1997.

JEKÖ, Z. B.; MÁTE, M.; KRAUSZ, E.; BENE, M. Development and scale up of new film coated tablet containing dry herbal extract. **Pharmazie**, v. 54, n. 2, p. 148-150, 1999.

KADARIAN, C.; BROUSSALIS, A. M.; MIÑO, J.; LOPEZ, P.; GORZALCZANY, S.; FERRARO, G.; ACEVEDO, C. Hepatoprotective activity of *Achyrocline satureioides* (Lam.) DC. **Pharmacological Research**, v. 45, n. 1, p. 57-61, 2002.

KASSIS, G. e LIST, P. H. Eine kontinuierliche, selbstregistrierende methode zur Bestimmung der Wasserdampfdurchlässigkeit von freitragenden Tablettenüberzügen. **Acta Pharmaceutica Technologica**, n. 27, v. 4, p. 211-214, 1981.

KASSIS, G. e LIST, P. H. Über die Wasserdampf- und Sauerstoffdurchlässigkeit verschiedener Tablettenüberzüge. **Acta Pharmaceutica Technologica**, n. 28, v. 1, p. 21-33, 1982.

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

KIBBE, A. H. (Ed.). **Handbook of Pharmaceutical Excipients**. 3rd ed. Washignton: American Pharmaceutical Association, 2000.

KLEINEBUDDE, P. Roll compaction/dry granulation: pharmaceutical applications. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 58, p. 317-326, 2004.

KNORST, M. T. **Desenvolvimento tecnológico de forma farmacêutica plástica contendo extrato concentrado de *Achyrocline satureioides* (Lam.) DC. Compositae (marcela)**. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, UFRGS, Porto Alegre, 1991.

LAMATY, G.; BÈSSIERE, J. M.; SCHENKEL, E. P.; SANTOS, M.; BASSANI, V. L. The chemical composition of some *Achyrocline satureioides* and *Achyrocline alata* oils from Brazil. **Brazilian Journal of Essential Oil Research**, v. 3, p. 317-321, 1991.

LANGELOH, A. e SCHENKEL, E. P. Atividade antiespasmódica de extrato alcoólico de marcela (*Achyrocline satureioides* (Lam.) D.C. Compositae). In: CONGRESSO BRASILEIRO DE FARMACOLOGIA E TERAPÊUTICA EXPERIMENTAL, 1, 1982, Pirassununga. **Resumos...** Pirassununga: CIZIP, 1982a.

LANGELOH, A. e SCHENKEL, E. P. Efeito antagonista do extrato de marcela (*Achyrocline satureioides*) sobre as contrações produzidas por acetilcolina, histamina e cloreto de bário na musculatura intestinal. In: ENCONTRO ANUAL DE CIÊNCIAS FISIOLÓGICAS, 11, 1982, Rio Grande. **Resumos...** Rio Grande: FURG, 1982b.

LANGELOH, A. e SCHENKEL, E. P. Atividade antiespasmódica de extrato alcoólico de marcela (*Achyrocline satureioides* (Lam.) D.C. (Compositae) sobre a musculatura lisa genital de ratos. **Caderno de Farmácia**, v. 1, p. 37-44, 1985.

LANTZ, R. J. Size reduction. In: LIEBERMAN, H. A.; LACHMAN, I.; SCHWARTZ, J. B. (Ed.). **Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets**. 2nd ed., New York: Marcel Dekker, 1989. v. 2, cap. 3, p. 107-199.

LARSEN, C. C.; SONNERGAARD, J. M.; BERTELSEN, P.; HOLM, P. A new process control strategy for aqueous film coating of pellets in fluidized bed. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, n. 20, p. 273-283, 2003.

LE HIR, A. **Abrégé de Pharmacie Galénique – Formes Pharmaceutiques**. 5^{eme}. ed. Paris: Masson, 1997.

LE MOS-SENNA, E. M. T. **Desenvolvimento de extratos secos nebulizados de *Achyrocline satureioides* (Lam.) DC. Compositae (Marcela)**. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, UFRGS, Porto Alegre, 1993.

LE MOS-SENNA, E. M. T.; PETROVICK, P. R.; GONZÁLES ORTEGA, G.; BASSANI, V. L. Preparation and characterization of spray-dried powders from *Achyrocline satureioides* (Lam.) DC. extracts. **Phytotherapy Research**, v. 11, p. 123-127, 1997.

LIEBERMAN, H. A.; LACHMAN, I. SCHWARTZ, J. B. (Ed.). **Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets**. 2nd ed., New York: Marcel Dekker, 1989.

LIMA, C. S. A. **Estudo químico e biológico de *Achyrocline satureioides*, DC**. Dissertação (Mestrado em Farmácia) - Faculdade de Farmácia, UFPe, Recife, 1990.

LINK, K. C. e SCHLÜNDER, E. U. Fluidized bed spray granulation: Investigation of the coating process on a single sphere. **Chemical Engineering and Processing**, v. 36, p. 443-457, 1997.

LIST, P. H. e SCHMIDT, P. C. **Phytopharmaceutical Technology**. Boca Raton: CRC, 1989.

LITSTER, J. D. e SARWONO, R. Fluidized drum granulation: studies of agglomerate formation. **Powder Technology**, n. 88, p. 165-172, 1996.

MARSHALL, K. Compressão e consolidação de sólidos em pó. In: LACHMAN, L.; LIEBERMAN, H. A.; KANIG, J. L. (Ed.). **Teoria e prática na indústria farmacêutica**. Lisboa: Calouste Gulbenkian, 2001. v. 1, cap. 4, p. 113-170.

MARTINS, D. G.; SANTOS, E. R.; MACIEL, G. G. M.; DIV, M. B. S.; NASCIMENTO, S. C. Estudos toxicológicos, microbiológicos e *in vitro* de *Achyrocline satureioides*. In: SIMPÓSIO DE PLANTAS MEDICINAIS DO BRASIL, 10, 1988, São Paulo. **Resumos...** São Paulo: Departamento de Psicologia e Departamento de Farmacologia da Escola Paulista de Medicina, 1988.

MASTERS, K. **Spray drying**, 2nd ed., New York: John Wiley, 1976.

- MILLER, A. L. Antioxidant flavonoids: structure, function and clinical usage. **Alternative Medicine Review**, v. 1, n. 2, p. 103-111, 1996.
- MILLER, R. W. Roller compaction technology. In: PARIKH, D. M. (Ed.) **The handbook of Pharmaceutical Granulation Technology**. New York: Marcel Dekker, 1997.
- MORIKAWA, K.; NONAKA, M.; NARAHARA, M.; TORII, I.; KAWAGUCHI, K.; YOSHIKAWA, T.; KUMAZAWA, Y.; MORIKAWA, S. Inhibitory effect of quercetin on carrageenan-induced inflammation in rats. **Life Sciences**, v. 74, p. 709-721, 2003.
- MOTA, T. M. B. **Substâncias antibióticas de vegetais superiores**. Tese (Livro Docência) - Faculdade de Farmácia, UFSM, Santa Maria, 1963.
- MURAKAMI, H.; YONEYAMA, T.; NAKAJIMA, K.; KOBAYASHI, M. Correlation between loose density and compactibility of granules prepared by various granulation methods. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 216, p. 159-164, 2001.
- NEUMERKEL, O.; SAKR, A.; SÜS, W. Studies of the production and testing of fluidized-bed rotor granules with modified release. **Pharmazie**, v. 54, s. n., p. 837-839, 1999.
- NUTAN, M. T. H.; SOLIMAN, M. S.; TAHA, E. I.; KHAN, M. A. Optimization and characterization of controlled release multi-particulate beads coated with starch acetate. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 294, p. 89-101, 2005.
- NYQVIST, H. Saturated salt solutions for maintaining specified relative humidities. **International Journal of Technology and Product Manufacturing**, v. 4, n. 2, p. 47-48, 1983.
- NYSTRÖM, C.; ALDERBOR, N. G.; DUBERG, M.; KAREHILL, P. G. Bonding surface area and bonding mechanism – two important factors for the understanding of powder compactability. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 19, n. 17 e 18, p. 2143-2196, 1993.
- OKHAMAFE, A. O. e YORK, P. The adhesion characteristics of some pigmented and unpigmented aqueous-based film coatings applied to aspirin tablets. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 29, p. 849-853, 1985.
- ONUNKWO, G. C. e UDEALA, O. K. Studies on *Rauwolfia vomitoria* root III. Flow properties of *R. vomitoria* granulations. **S.T.P. Pharma Sciences**, v. 5, n. 4, p. 296-301, 1995.
- PANDA, R. C.; ZANK, J.; MARTIN, H. Modeling the droplet deposition behavior on a single particle in fluidized bed spray granulation process. **Powder Technology**, n. 115, p. 51-57, 2001.
- PARIKH, D. M. Airflow in batch fluid-bed processing. **Pharmaceutical Technology**, n. 15, v. 3, p. 100–110, 1991a.

PARIKH, D. M. Layering in rotary fluid bed: a unique process for the production of spherical pellets for controlled release. In: **INTERPHEX - USA**, 1991, New York. New York: Jacob Javits Convention Center, 1991b.

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

PARKER, M. D.; YORK, P.; ROWE, R. C. Binder-substrate interactions in wet granulation. 1: the effect of binder characteristics. **International Journal of Pharmaceutics**, n. 64, p. 207-216, 1990.

PARKER, M. D.; YORK, P.; ROWE, R. C. Binder-substrate interactions in wet granulation. 3: the effect of excipient source variation. **International Journal of Pharmaceutics**, n. 80, p. 179-190, 1992.

PARTHIRANA, W. K. e GUPTA, B. K. Determination of angle of repose by shadow tracing method. **Canadian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 11, n. 1, p. 30-32, 1976.

PEARNOCHOB, N. e BODMEIER, R. Dry polymer powder coating and comparison with conventional liquid-based coating for Eudragit RS, ethylcellulose and shellac. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 56, p. 363-369, 2003.

PELOZO, M. I. G. **Desenvolvimento e caracterização tecnológica de extratos e do granulado de *Paullinia cupana* H. B. K. var. *sorbilis* (Mart.) Ducke (Guaraná)**. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Curso de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, UEM, Maringá: 2005.

PERÉZ, L. M. D. **Diseño y evaluación de comprimidos convencionales y de cesion controlada de extractos secos (*Plantago lanceolata*)**. Tese (Doutorado em Farmácia) - Facultad de Farmacia, Universidad de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, 1995.

PETEREIT, H. U. e WEISBROD, W. Formulation and process considerations affecting the stability of solid dosage forms formulated with methacrylate copolymers. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 47, p. 15-25, 1999.

PETROVICK, P. R.; SONAGLIO, D.; MELLO, J. C. P.; FRANCO, S. L.; CARDOSO, M. L. Eficácia terapêutica e padronização de fitoterápicos. In: SIMPÓSIO DE PLANTAS MEDICINAIS DO BRASIL, 10, 1988, São Paulo. **Resumos...** São Paulo: Departamento de Psicobiologia e Farmacologia da Escola Paulista de Medicina, 1988. Painel 6/9, res. 18.

PLAIZIER-VERCAMMEN, J. A. e BRUWIER, C. Evaluation of excipients for direct compression of the spray-dried extract of *Harpagophytum procumbens*. **S.T.P. Pharma**, v. 2, p. 525-530, 1986.

PLANINSEK, O.; PISEK, R.; TROJAK, A.; SRCIC, S. The utilization of surface free-energy parameters for the selection of a suitable binder in fluidized bed granulation. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 207, p. 77-88, 2000.

POLYDORO, M.; DE SOUZA, K. C. B.; ANDRADES, M. E.; DA SILVA, E. G.; BONATTO, F.; HEYDRICH, J.; DAL-PIZZOL, F.; SCHAPOVAL, E. E. S.; BASSANI, V. L.; MOREIRA, J. C. F. Antioxidant, a pro-oxidant and cytotoxic effects of *Achyrocline satureioides* extracts. **Life Sciences**, v. 74, p. 2815-2826, 2004.

PRISTA, L. V. N. **Tecnologia Farmacêutica**. 6. ed. Lisboa: Calouste Gulbenkian, 2003.

PUHLMANN, J. **Immunologisch aktive polysaccharide aus den herbaldrogen von *Achyrocline satureioides* (Lam.) DC. und *Arnica montana* L. sowie aus *Arnica montana* L. zellkulturen**. Tese (Doutorado em Ciências Naturais) – Institut für Chemie und Pharmazie, Ludwig-Maximilian Universität, München, 1989.

PUHLMANN, L.; KNAUS, U.; TUBARO, L.; SCHAEFER, W.; WAGNER, H. Immunologically active metallic ion-containing polysaccharide of *Achyrocline satureioides*. **Phytochemistry**, v. 31, n. 8, p. 2617-2621, 1992.

ROCKSLOH, K.; RAPP, F. R.; ABU ABED, S.; MÜLLER, W.; REHER, M.; GAUGLITZ, G.; SCHMIDT, P. C. Optimization of crushing strength and disintegration time of a high-dosed plant extract tablet by neural networks. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 25, n. 9, p. 1015-1025, 1999.

ROJAS DE ARIAS, A.; FERRO, E.; INCHAUSTI, A.; ASCURRA, M.; ACOSTA, N.; RODRIGUES, E.; FOURNET, A. Mutagenicity, insecticidal and trypanocidal activity of some paraguayean Asteraceae. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 44, n. 3, p. 137-142, 1994.

ROTELLI, A. E.; GUARDIA, T.; JUÁREZ, A. O.; DE LA ROCHA, N. E.; PELZER, L. E. Comparative study of flavonoids in experimental models of inflammation. **Pharmacological Research**, v. 48, p. 601-606, 2003.

SANTOS, A. L. G. **Estudo tecnológico e biológico de soluções extrativas aquosas de *Achyrocline satureioides* (Lam.) DC. Compositae (Marcela)**. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, UFRGS, Porto Alegre, 1996.

SANTOS, A. L. G.; RIPOLL, D.; ARDI, N.; BASSANI, V. L. Immunomodulatory effect of *Achyrocline satureioides* (Lam.) DC. aqueous extracts. **Phytotherapy Research**, v. 13, p. 65-66, 1999.

SCALBERT, A. e WILLIAMSON, G. Dietary intake and bioavailability of polyphenols. **Journal of Nutrition**, n. 130, p. 2073-2085, 2000.

SCHAAFSSMA, S. H.; KOSSEN, N. W. F.; MOS, M. T.; BLAUW, L.; HOFFMANN, A. C. Effects and control of humidity and particle mixing in fluid-bed granulation. **Institute of Chemical Engineers Journal**, v. 45, n. 6, p. 1202-1210, 1999.

SCHAPOVAL, E. E. S.; BASSANI, V. L.; AZEVEDO, M. C.; ZAMBONI, R. C. Potencia inibidora de los extratos de *Achyrocline satureioides* sobre los mediadores de la inflamación. In: SIMPÓSIO INTERNACIONAL QUÍMICA DE PRODUTOS NATURALES Y SUS APLICACIONES, 2, Concepcion, Chile, **Resumenes...**, 1994.

SCHMID, S.; MÜLLER-GOYMANN, C. C.; SCHMIDT, P. C. Interactions during aqueous film coating of ibuprofen with aquacoat ECD. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 197, p. 35-39, 2000.

SCHMIDT, P. C. e SOYKE, B. Development of chamomile preparations containing matricine. **Pharmazie**, v. 47, p. 516-518, 1992.

SCHREIER, P. e MILLER, E. Studies on flavonol degradation by peroxidase (donor: H₂O₂ – oxidoreductase, EC 1.11.1.7): part 2 – quercetin. **Food Chemistry**, v. 18, p. 301-317, 1985.

SILVA, L. F. **Estudo da potência antiespasmódica de extratos hidroalcoólicos de *Achyrocline satureioides* (Lam.) DC. e *Achyrocline vauthieriana* DC. – Asteraceae (marcela)**. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, UFRGS, Porto Alegre, 1993.

SILVA, L. F. e LANGELOH, A. Estudo comparativo da atividade antiespasmódica de extratos de *Achyrocline satureioides* – marcela. In: REUNIÃO ANUAL DA FEDERAÇÃO DE SOCIEDADES DE BIOLOGIA EXPERIMENTAL, 1993, Caxambu. **Resumos...** Caxambu: FESBE, 1993.

SIMÕES, C. M. O. **Investigação químico-farmacológica de *Achyrocline satureioides* (Lam.) DC. Compositae (Marcela)**. Dissertação (Mestrado em Farmácia) - Curso de Pós-graduação em Farmácia, UFRGS, Porto Alegre, 1984.

SIMÕES, C. M. O. Antiinflammatory action of *Achyrocline satureioides* extracts applied topically. **Fitoterapia**, v. 49, n. 5, p. 419-421, 1988.

SIMÕES, C. M. O. **Étude de l'activité antivirale et des relations structure-activité de substances d'origine naturelle: Plantes utilisées en médecine traditionnelle au sud du Brésil, Sapogénines et saponosides triterpenique**. Tese (Doutorado em Farmácia) – UFR de Pharmacie, Université de Rennes I, Rennes, 1992a.

SIMÕES, C. M. O. Estudo da atividade antiviral e das relações estrutura atividade de substâncias naturais. **Caderno de Farmácia**, v. 10, n. 1, p. 31-32, 1992b.

SIMÕES, C. M. O.; SCHENKEL, E. P.; BAUER, L.; LANGELOH, A. Pharmaceutical investigations on *Achyrocline satureioides* (Lam.) DC., Compositae. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 22, p. 281-293, 1988.

SIMÕES, C. M. O.; MENTZ, L. A.; SCHENKEL, E. P.; IRGANG, B. F.; STEHMANN, J. R. **Plantas da medicina popular do Rio Grande do Sul**. 5. ed. Porto Alegre: UFRGS, 1998. p. 108-109.

SMITH, G. J.; THOMSEN, S. J.; MARKHAM, K. R.; ANDARY, C.; CARDON, D. The photostabilities of naturally occurring 5-hydroxyflavones, flavonols, their glycosides and their aluminium complexes. **Journal of Photochemistry and Photobiology**, v. 136, p. 87-91, 2000.

SOARES, L. A. L. **Obtenção de comprimidos contendo alto teor de produto seco por aspersão de *Maytenus ilicifolia* Mart. ex. Reissek – Celastraceae.** Desenvolvimento tecnológico de produtos intermediários e final. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas) - Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, UFRGS, Porto Alegre, 2002.

SOARES, L. A. L. e PETROVICK, P. R. Física da compressão. **Caderno de Farmácia**, Porto Alegre, v. 15, n. 2, p. 65-79, 1999.

SOARES, L. A. L.; ORTEGA, G. G.; PETROVICK, P. R.; SCHMIDT, P. C. Dry Granulation and Compression of Spray-Dried Plant Extracts. **AAPS PharmSci**, v. 6, n. 3, p. 359-366, 2005a.

SOARES, L. A. L.; GONZÁLEZ ORTEGA, G.; PETROVICK, P. R.; SCHMIDT, P. C. Optimization of tablets containing a high dose of spray-dried plant extract: a technical note. **AAPS PharmSciTech.**, v. 6, n.3, p. E367-E371, 2005b.

SONAGLIO, D. **Padronização de extrato hidroalcoólico das sumidades floridas de *Achyrocline satureioides* (Lam.) DC. Compositae (Marcela).** Dissertação (Mestrado em Farmácia) - Curso de Pós-graduação em Farmácia, UFRGS, Porto Alegre, 1987.

SONAGLIO, D.; ORTEGA, G. G.; PETROVICK, P. R.; BASSANI, V. L. Desenvolvimento tecnológico e produção de fitoterápicos. In: SIMÕES, C. M. O.; SCHENKEL, E. P.; GOSMANN, G.; MELLO, J. C. P.; MENTZ, L. A.; PETROVICK, P. R. (Org.). **Farmacognosia: da planta ao medicamento**. 5. ed. rev. e ampl. Porto Alegre: UFRGS, Florianópolis: UFSC, 2003. Cap. 13, p. 289-326.

SUMMERS, M. Pós e grânulos. In: AULTON, M. E. (Ed.). **Delineamento de formas farmacêuticas**. 2 ed. Porto Alegre: Artmed, 2005.

SUMMERS, M. e AULTON, M. E. Granulação. In: AULTON, M. E. (Ed.). **Delineamento de formas farmacêuticas**. 2 ed. Porto Alegre: Artmed, 2005.

TARDOS, G. I.; KHAN, M. I.; MORT, P. R. Critical parameters and limiting conditions in binder granulation of fine powders. **Powder Technology**, v. 94, p. 245-258, 1997.

TEIXEIRA, H. F. **Avaliação da influência de adjuvantes farmacêuticos sobre características físicas, químicas, tecnológicas e farmacológicas de extratos secos nebulizados de *Achyrocline satureioides* (Lam.) DC. – Compositae (Marcela).** Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, UFRGS, Porto Alegre, 1996.

THE UNITED STATES PHARMACOPOEIA, 25th ed. Rockville: United States Pharmacopeial Convention, 2002.

THOMAS, C. e POURCELOT, Y. Preformulation of five commercial celluloses in drug development: reological and mechanical behaviour. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 19, n. 15, p. 1947-1964, 1991.

TORRADO, J. J. e AUGSBURGER, L. L. Effect of different excipients on the tableting of coated particles. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 106, p. 149-155, 1994.

VENNAT, B.; GROSS, D.; POURRAT, A.; POURRAT, H. Tablets of Hamamelis dry extract by direct compression: comparative study of natural starches and starch derivates. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 19, n. 11, p. 1357-1368, 1993.

VOIGT, R. **Pharmazeutische Technologie**. 9. überarb. Aufl., Stuttgart: Deutscher Apotheker, 2000.

WELLS, J. I. **Pharmaceutical Preformulation: the Physicochemical Properties of Drug Substances**. London: Ellis Horwood, 1988.

WESDYK, R.; JOSHI, Y. M.; DE VICENTIS, J.; NEWMAN, A. W.; JAIN, N. B. Factors affecting differences in film thickness of beads coated in fluidized bed units. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 93, p. 101-109, 1993.

WRAY, P. E. The physics of tablets compactation revisited. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 18, n. 6 e 7, p. 627-658, 1992.

ZAJIC, L. e BUCKTON, G. The use of surface energy values to predict optimum binder selection for granulation. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 59, p. 155-164, 1990.

ZHENG, Y.; HAWORTH, I. S.; ZUO, Z.; CHOW, M. S. S.; CHOW, A. H. L. Physicochemical and structural characterization of quercetin- β -cyclodextrin complexes. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 94, n. 5, p. 1079-1089, 2005.

ZHI-CEN, L. **General Control Methods for Vegetable Drugs**. Geneva: WHO, 1980.

Tabela A.1. Valores das áreas (mV) da curva padrão da substância de referência quercetina.

Concentração (n=3)	Dados experimentais $\bar{X} \pm s$ (CV %)
1,0 µg/ml	87912,67 ± 453,14 (0,51)
2,0 µg/ml	189144,70 ± 2119,43 (1,12)
3,0 µg/ml	291830,00 ± 186,80 (0,06)
4,0 µg/ml	407821,00 ± 1225,31 (0,30)
5,0 µg/ml	507064,33 ± 2520,97 (0,50)
10,0 µg/ml	1079053,00 ± 7667,96 (0,71)

\bar{X} = média; s = desvio padrão; CV % = coeficiente de variação percentual.

Tabela A.2. Valores das áreas (mV) da curva padrão da substância de referência luteolina.

Concentração (n=3)	Dados experimentais $\bar{X} \pm s$ (CV %)
1,0 µg/ml	107524 ± 1796,76 (1,67)
2,0 µg/ml	228783,30 ± 2576,08 (1,12)
3,0 µg/ml	351169,7 ± 1786,34 (0,51)
4,0 µg/ml	489826,7 ± 1166,58 (0,24)
5,0 µg/ml	606477,00 ± 345,81 (0,06)
10,0 µg/ml	1260136,00 ± 3327,56 (0,26)

\bar{X} = média; s = desvio padrão; CV % = coeficiente de variação percentual.

Tabela A.3. Granulometria do produto seco de *A. saturoioides* (PS).

Faixa granulométrica (µm)	Diâmetro médio (µm)	Frequência absoluta (n)	Frequência relativa (%)	Frequência cumulativa (%)
0 - 3,5	1,75	6	1,20	1,20
3,5 - 7,0	5,25	48	9,60	10,80
7,0 - 10,5	8,75	82	16,40	27,20
10,5 - 14,0	12,25	136	27,20	54,40
14,0 - 17,5	15,75	111	22,20	76,60
17,5 - 21,0	19,25	61	12,20	88,80
21,0 - 24,5	22,75	15	3,00	91,80
24,5 - 28,0	26,25	22	4,40	96,20
28,0 - 31,5	29,75	10	2,00	98,20
31,5 - 35,0	33,25	5	1,00	99,20
35,0 - 38,5	36,75	2	0,40	99,60
38,5 - 42,0	40,25	1	0,20	99,80
42,0 - 45,5	43,75	1	0,20	100,00
Total	-	500	100,0	100,00

Tabela A.4. Granulometria do granulado do produto seco de *A. saturoioides* (GPS).

Faixa granulométrica (mm)	Diâmetro médio (mm)	Frequência absoluta (n)	Frequência relativa (%)	Frequência cumulativa (%)
0 - 0,3	0,15	0	0,00	0,00
0,3 - 0,5	0,4	14	2,80	2,80
0,5 - 0,7	0,6	55	11,00	13,80
0,7 - 0,9	0,8	118	23,60	37,40
0,9 - 1,1	1,0	108	21,60	59,00
1,1 - 1,3	1,2	115	23,00	82,00
1,3 - 1,5	1,4	58	11,60	93,60
1,5 - 1,7	1,6	27	5,40	99,00
1,7 - 1,9	1,8	5	1,00	100,00
Total	-	500	100,00	100,00

Tabela A.5. Granulometria do granulado revestido do produto seco de *A. saturoioides* (GRPS1 A).

Faixa granulométrica (mm)	Diâmetro médio (mm)	Frequência absoluta (n)	Frequência relativa (%)	Frequência cumulativa (%)
0 - 0,3	0,15	1	0,20	0,20
0,3 - 0,5	0,4	59	11,66	11,86
0,5 - 0,7	0,6	78	15,42	27,28
0,7 - 0,9	0,8	121	23,91	51,19
0,9 - 1,1	1,0	98	19,37	70,56
1,1 - 1,3	1,2	93	18,38	88,94
1,3 - 1,5	1,4	45	8,89	97,83
1,5 - 1,7	1,6	6	1,19	99,01
1,7 - 1,9	1,8	4	0,79	99,80
1,9 - 2,1	2,0	1	0,20	100,00
2,1 - 2,3	2,2	0	0,00	100,00
Total	-	506	100,00	100,00

Tabela A.6. Granulometria do granulado revestido do produto seco de *A. saturoioides* (GRPS1 B).

Faixa granulométrica (mm)	Diâmetro médio (mm)	Frequência absoluta (n)	Frequência relativa (%)	Frequência cumulativa (%)
0 - 0,3	0,15	0	0,00	0,00
0,3 - 0,5	0,4	48	9,41	9,41
0,5 - 0,7	0,6	49	9,61	19,02
0,7 - 0,9	0,8	113	22,16	41,18
0,9 - 1,1	1,0	123	24,12	65,29
1,1 - 1,3	1,2	107	20,98	86,27
1,3 - 1,5	1,4	63	12,35	98,63
1,5 - 1,7	1,6	6	1,18	99,80
1,7 - 1,9	1,8	1	0,20	100,00
1,9 - 2,1	2,0	0	0,00	100,00
2,1 - 2,3	2,2	0	0,00	100,00
Total	-	510	100,00	100,00

Tabela A.7. Granulometria do granulado revestido do produto seco de *A. saturoioides* (GRPS1 C).

Faixa granulométrica (mm)	Diâmetro médio (mm)	Frequência absoluta (n)	Frequência relativa (%)	Frequência cumulativa (%)
0 - 0,3	0,15	0	0,00	0,00
0,3 - 0,5	0,4	5	1,00	1,00
0,5 - 0,7	0,6	35	7,00	8,00
0,7 - 0,9	0,8	80	16,00	24,00
0,9 - 1,1	1,0	125	25,00	49,00
1,1 - 1,3	1,2	168	33,60	82,60
1,3 - 1,5	1,4	57	11,40	94,00
1,5 - 1,7	1,6	24	4,80	98,80
1,7 - 1,9	1,8	5	1,00	99,80
1,9 - 2,1	2,0	1	0,20	100,00
2,1 - 2,3	2,2	0	0,00	100,00
Total	-	500	100,00	100,00

Tabela A.8. Granulometria do granulado revestido do produto seco de *A. saturoioides* (GRPS2 40-3).

Faixa granulométrica (mm)	Diâmetro médio (mm)	Frequência absoluta (n)	Frequência relativa (%)	Frequência cumulativa (%)
0 - 0,3	0,15	0	0,00	0,00
0,3 - 0,5	0,4	5	1,00	1,00
0,5 - 0,7	0,6	37	7,37	8,37
0,7 - 0,9	0,8	101	20,12	28,49
0,9 - 1,1	1,0	110	21,91	50,40
1,1 - 1,3	1,2	131	26,10	76,49
1,3 - 1,5	1,4	86	17,13	93,63
1,5 - 1,7	1,6	18	3,59	97,21
1,7 - 1,9	1,8	9	1,79	99,00
1,9 - 2,1	2,0	5	1,00	100,00
2,1 - 2,3	2,2	0	0,00	100,00
Total	-	502	100,00	100,00

Tabela A.9. Granulometria do granulado revestido do produto seco de *A. saturoioides* (GRPS2 40-6).

Faixa granulométrica (mm)	Diâmetro médio (mm)	Frequência absoluta (n)	Frequência relativa (%)	Frequência cumulativa (%)
0 – 0,3	0,15	0	0,00	0,00
0,3 - 0,5	0,4	7	1,38	1,38
0,5 - 0,7	0,6	32	6,31	7,69
0,7 - 0,9	0,8	70	13,81	21,50
0,9 - 1,1	1,0	91	17,95	39,45
1,1 - 1,3	1,2	160	31,56	71,01
1,3 - 1,5	1,4	97	19,13	90,14
1,5 - 1,7	1,6	28	5,52	95,66
1,7 - 1,9	1,8	16	3,16	98,82
1,9 - 2,1	2,0	6	1,18	100,00
2,1 - 2,3	2,2	0	0,00	100,00
Total	-	507	100,00	100,00

Tabela A.10. Granulometria do granulado revestido do produto seco de *A. saturoioides* (GRPS2 50-3).

Faixa granulométrica (mm)	Diâmetro médio (mm)	Frequência absoluta (n)	Frequência relativa (%)	Frequência cumulativa (%)
0 – 0,3	0,15	0	0,00	0,00
0,3 - 0,5	0,4	8	1,59	1,59
0,5 - 0,7	0,6	34	6,76	8,35
0,7 - 0,9	0,8	99	19,68	28,03
0,9 - 1,1	1,0	137	27,24	55,27
1,1 - 1,3	1,2	147	29,22	84,49
1,3 - 1,5	1,4	44	8,75	93,24
1,5 - 1,7	1,6	22	4,37	97,61
1,7 - 1,9	1,8	10	1,99	99,60
1,9 - 2,1	2,0	2	0,40	100,00
2,1 - 2,3	2,2	0	0,00	100,00
Total	-	503	100,00	100,00

Tabela A.11. Granulometria do granulado revestido do produto seco de *A. satureioides* (GRPS2 50-6).

Faixa granulométrica (mm)	Diâmetro médio (mm)	Frequência absoluta (n)	Frequência relativa (%)	Frequência cumulativa (%)
0 – 0,3	0,15	0	0,00	0
0,3 - 0,5	0,4	4	0,80	0,80
0,5 - 0,7	0,6	14	2,79	3,59
0,7 - 0,9	0,8	104	20,72	24,30
0,9 - 1,1	1	119	23,71	48,01
1,1 - 1,3	1,2	136	27,09	75,10
1,3 - 1,5	1,4	83	16,53	91,63
1,5 - 1,7	1,6	25	4,98	96,61
1,7 - 1,9	1,8	15	2,99	99,60
1,9 - 2,1	2	2	0,40	100,00
2,1 - 2,3	2,2	0	0,00	100,00
Total	-	502	100,00	100,00

Tabela A.12. Granulometria do granulado revestido do produto seco de *A. satureioides* (GRPS2 60-3).

Faixa granulométrica (mm)	Diâmetro médio (mm)	Frequência absoluta (n)	Frequência relativa (%)	Frequência cumulativa (%)
0 – 0,3	0,15	0	0,00	0,00
0,3 - 0,5	0,4	15	3,00	3,00
0,5 - 0,7	0,6	54	10,80	13,80
0,7 - 0,9	0,8	161	32,20	46,00
0,9 - 1,1	1,0	128	25,60	71,60
1,1 - 1,3	1,2	96	19,20	90,80
1,3 - 1,5	1,4	32	6,40	97,20
1,5 - 1,7	1,6	9	1,80	99,00
1,7 - 1,9	1,8	5	1,00	100,00
1,9 - 2,1	2,0	0	0,00	100,00
2,1 - 2,3	2,2	0	0,00	100,00
Total	-	500	100,00	100,00

Tabela A.13. Granulometria do granulado revestido do produto seco de *A. satureioides* (GRPS2 60-6).

Faixa granulométrica (mm)	Diâmetro médio (mm)	Frequência absoluta (n)	Frequência relativa (%)	Frequência cumulativa (%)
0 – 0,3	0,15	0	0,00	0,00
0,3 - 0,5	0,4	21	3,93	3,93
0,5 - 0,7	0,6	43	8,04	11,96
0,7 - 0,9	0,8	104	19,44	31,40
0,9 - 1,1	1,0	137	25,61	57,01
1,1 - 1,3	1,2	135	25,23	82,24
1,3 - 1,5	1,4	67	12,52	94,77
1,5 - 1,7	1,6	20	3,74	98,50
1,7 - 1,9	1,8	6	1,12	99,63
1,9 - 2,1	2,0	2	0,37	100,00
2,1 - 2,3	2,2	0	0,00	100,00
Total	-	535	100,00	100,00

Tabela A.14. Resultados da cedência do granulado do produto seco de *A. satureioides* (GPS), em água.

Tempo (min)	Volume coletado (ml)	Quantidade liberada (%)		
		$\bar{X} \pm s$ (CV %)		
		Q	L	3OMQ
15	16,25	1,84 ± 0,244 (13,22)	2,26 ± 0,315 (13,94)	2,21 ± 0,364 (16,50)
30	16,75	6,20 ± 0,442 (7,13)	7,52 ± 0,531 (7,06)	8,01 ± 0,572 (7,14)
60	32,50	12,62 ± 0,508 (4,03)	15,13 ± 0,590 (3,90)	16,55 ± 0,731 (4,42)
90	31,00	16,90 ± 0,794 (4,70)	20,25 ± 0,935 (4,62)	22,16 ± 1,114 (5,03)

\bar{X} = média; s = desvio padrão; CV % = coeficiente de variação percentual. Q = quercetina; L = luteolina; 3OMQ = 3-O-metilquercetina.

Tabela A.15. Resultados da cedência do granulado revestido do produto seco de *A. saturoioides* (GRPS2 40-6), em água.

Tempo (min)	Volume coletado (ml)	Quantidade liberada (%)		
		$\bar{X} \pm s$ (CV %)		
		Q	L	3OMQ
15	16,75	1,34 ± 0,146 (10,88)	1,33 ± 0,200 (15,05)	1,06 ± 0,153 (14,43)
30	17,75	4,84 ± 0,512 (10,59)	5,33 ± 0,607 (11,39)	4,84 ± 0,719 (14,85)
60	34,00	8,88 ± 0,370 (4,16)	10,46 ± 0,419 (4,00)	10,10 ± 0,410 (4,06)
90	31,25	10,62 ± 0,306 (2,88)	13,16 ± 0,004 (0,03)	12,97 ± 0,099 (0,76)

\bar{X} = média; s = desvio padrão; CV % = coeficiente de variação percentual. Q = quercetina; L = luteolina; 3OMQ = 3-O-metilquercetina.

Tabela A.16. Resultados da cedência do granulado revestido do produto seco de *A. saturoioides* (GRPS2 50-6), em água.

Tempo (min)	Volume coletado (ml)	Quantidade liberada (%)		
		$\bar{X} \pm s$ (CV %)		
		Q	L	3OMQ
15	17,25	0,96 ± 0,245 (25,45)	1,00 ± 0,256 (25,53)	0,67 ± 0,236 (35,06)
30	18,25	5,96 ± 0,110 (1,84)	6,54 ± 0,068 (1,04)	5,77 ± 0,037 (0,65)
60	35,00	10,75 ± 0,324 (3,02)	12,11 ± 0,161 (1,33)	11,26 ± 0,123 (1,09)
90	34,75	13,27 ± 0,554 (4,18)	15,17 ± 0,109 (0,72)	14,48 ± 0,155 (1,07)

\bar{X} = média; s = desvio padrão; CV % = coeficiente de variação percentual. Q = quercetina; L = luteolina; 3OMQ = 3-O-metilquercetina.

Tabela A.17. Resultados da cedência do granulado revestido do produto seco de *A. saturoioides* (GRPS2 60-6), em água.

Tempo (min)	Volume coletado (ml)	Quantidade liberada (%)		
		$\bar{X} \pm s$ (CV %)		
		Q	L	3OMQ
15	17,25	1,31 ± 0,197 (15,08)	1,20 ± 0,015 (1,23)	0,78 ± 0,038 (4,84)
30	17,00	5,12 ± 0,801 (15,65)	5,41 ± 0,763 (14,10)	4,46 ± 0,661 (14,81)
60	33,00	9,68 ± 0,155 (1,60)	11,01 ± 0,093 (0,84)	9,86 ± 0,066 (0,67)
90	32,50	12,09 ± 0,189 (1,56)	14,30 ± 0,132 (0,92)	13,02 ± 0,127 (0,97)

\bar{X} = média; s = desvio padrão; CV % = coeficiente de variação percentual. Q = quercetina; L = luteolina; 3OMQ = 3-O-metilquercetina.

Tabela A.18. Resultados da cedência do granulado do produto seco de *A. saturoioides* (GPS), em meio ácido (1% LSS).

Tempo (min)	Volume coletado (ml)	Quantidade liberada (%)		
		$\bar{X} \pm s$ (CV %)		
		Q	L	3OMQ
15	14,25	3,53 ± 0,413 (11,71)	5,59 ± 0,105 (1,89)	3,14 ± 0,061 (1,95)
30	16,25	22,52 ± 0,115 (0,51)	27,65 ± 0,418 (1,51)	23,61 ± 0,217 (0,92)
60	25,50	51,17 ± 2,157 (4,22)	60,95 ± 2,513 (4,12)	53,57 ± 2,927 (5,46)
90	28,75	69,55 ± 3,721 (5,35)	83,32 ± 5,524 (6,63)	69,98 ± 5,107 (7,30)

\bar{X} = média; s = desvio padrão; CV % = coeficiente de variação percentual. Q = quercetina; L = luteolina; 3OMQ = 3-O-metilquercetina.

Tabela A.19. Resultados da cedência do granulado revestido do produto seco de *A. saturoioides* (GRPS2 40-6), em meio ácido (1% LSS).

Tempo (min)	Volume coletado (ml)	Quantidade liberada (%)		
		$\bar{X} \pm s$ (CV %)		
		Q	L	3OMQ
15	14,00	2,15 ± 0,056 (2,59)	2,70 ± 0,027 (1,02)	1,34 ± 0,125 (9,28)
30	14,75	14,63 ± 0,448 (3,07)	15,52 ± 0,331 (2,13)	12,52 ± 0,425 (3,39)
60	29,25	39,72 ± 2,945 (7,41)	41,24 ± 2,277 (5,52)	34,93 ± 2,559 (7,33)
90	29,25	51,90 ± 3,720 (7,17)	54,21 ± 3,105 (5,73)	44,74 ± 3,257 (7,28)

\bar{X} = média; s = desvio padrão; CV % = coeficiente de variação percentual. Q = quercetina; L = luteolina; 3OMQ = 3-O-metilquercetina.

Tabela A.20. Avaliação da estabilidade dos flavonóides no granulado do produto seco de *A. saturoioides* (GPS), frente à exposição à luz UV.

Tempo (horas)	Concentração (% m/m)		
	$\bar{X} \pm s$ (CV %)		
	Q	L	3OMQ
0	0,6173 ^a ± 0,003 (0,54)	0,3190 ^a ± 0,001 (0,42)	1,6633 ^a ± 0,005 (0,30)
12	0,4676 ^b ± 0,001 (0,17)	0,2671 ^b ± 0,001 (0,25)	1,3174 ^b ± 0,003 (0,21)
24	0,3371 ^c ± 0,000 (0,11)	0,2231 ^c ± 0,000 (0,13)	1,0604 ^c ± 0,000 (0,05)
48	0,2020 ^d ± 0,001 (0,53)	0,1697 ^d ± 0,001 (0,42)	0,6743 ^d ± 0,002 (0,26)

\bar{X} = média; s = desvio padrão; CV % = coeficiente de variação percentual. Q = quercetina; L = luteolina; 3OMQ = 3-O-metilquercetina. Médias seguidas pela mesma letra nas colunas não diferem pelo teste de Tukey ($\alpha = 0,05$).

Tabela A.21. Avaliação da estabilidade dos flavonóides no granulado revestido do produto seco de *A. saturoioides* (GRPS1 B), frente à exposição à luz UV.

Tempo (horas)	Concentração (% m/m)		
	$\bar{X} \pm s$ (CV %)		
	Q	L	3OMQ
0	0,4675 ^a ± 0,000 (0,06)	0,2117 ^a ± 0,000 (0,10)	1,1847 ^a ± 0,002 (0,13)
12	0,5015 ^b ± 0,000 (0,02)	0,2362 ^b ± 0,001 (0,42)	1,2291 ^b ± 0,003 (0,24)
24	0,4645 ^a ± 0,002 (0,50)	0,2295 ^c ± 0,002 (0,76)	1,1855 ^a ± 0,008 (0,68)
48	0,3275 ^c ± 0,001 (0,35)	0,1891 ^d ± 0,001 (0,75)	0,9267 ^c ± 0,005 (0,55)

\bar{X} = média; s = desvio padrão; CV % = coeficiente de variação percentual. Q = quercetina; L = luteolina; 3OMQ = 3-O-metilquercetina. Médias seguidas pela mesma letra nas colunas não diferem pelo teste de Tukey ($\alpha = 0,05$).

Tabela A.22. Avaliação da estabilidade dos flavonóides no granulado revestido do produto seco de *A. saturoioides* (GRPS2 50-6), frente à exposição à luz UV.

Tempo (horas)	Concentração (% m/m)		
	$\bar{X} \pm s$ (CV %)		
	Q	L	3OMQ
0	0,5471 ^a ± 0,001 (0,24)	0,2122 ^a ± 0,001 (0,32)	1,1332 ^{ab} ± 0,003 (0,30)
12	0,4898 ^b ± 0,001 (0,27)	0,2315 ^b ± 0,001 (0,33)	1,1875 ^a ± 0,000 (0,02)
24	0,4413 ^c ± 0,015 (3,47)	0,2198 ^a ± 0,006 (2,70)	1,1143 ^b ± 0,053 (4,72)
48	0,3500 ^d ± 0,020 (5,66)	0,1931 ^c ± 0,003 (1,69)	0,9358 ^c ± 0,009 (1,00)

\bar{X} = média; s = desvio padrão; CV % = coeficiente de variação percentual. Q = quercetina; L = luteolina; 3OMQ = 3-O-metilquercetina. Médias seguidas pela mesma letra nas colunas não diferem pelo teste de Tukey ($\alpha = 0,05$).

Tabela A.23. Avaliação da estabilidade dos flavonóides no granulado do produto seco de *A. saturoioides* (GPS), protegido da exposição à luz UV.

Tempo (horas)	Concentração (% m/m)		
	$\bar{X} \pm s$ (CV %)		
	Q	L	3OMQ
0	0,6173 ± 0,003 (0,54)	0,3190 ± 0,001 (0,42)	1,6633 ± 0,005 (0,30)
12	0,5729 ± 0,000 (0,03)	0,2584 ± 0,001 (0,28)	1,3454 ± 0,004 (0,27)
24	0,6308 ± 0,001 (0,19)	0,2878 ± 0,000 (0,17)	1,5250 ± 0,004 (0,24)
48	0,6133 ± 0,002 (0,29)	0,2845 ± 0,001 (0,39)	1,4827 ± 0,005 (0,36)

\bar{X} = média; s = desvio padrão; CV % = coeficiente de variação percentual. Q = quercetina; L = luteolina; 3OMQ = 3-O-metilquercetina. Médias seguidas pela mesma letra nas colunas não diferem pelo teste de Tukey ($\alpha = 0,05$).

Tabela A.24. Alteração de massa no produto seco de *A. saturoioides* (PS) exposto aos ambientes com umidades relativas (UR) de 65 e 99 %.

Tempo de exposição (horas)	Alteração de massa (%)	
	$\bar{X} \pm s$ (CV %)	
	UR 65 %	UR 99 %
6	6,87 ± 0,14 (1,99)	12,41 ± 1,64 (13,20)
12	8,56 ± 0,16 (1,86)	16,50 ± 1,56 (9,46)
24	10,20 ± 0,16 (1,55)	24,36 ± 1,21 (4,98)
48	10,32 ± 0,26 (2,53)	34,49 ± 1,21 (3,49)
72	10,55 ± 0,21 (1,95)	41,57 ± 2,02 (4,85)
96	10,48 ± 0,17 (1,63)	46,93 ± 2,14 (4,57)
120	10,32 ± 0,08 (0,79)	52,84 ± 2,27 (4,30)
144	10,48 ± 0,13 (1,21)	56,65 ± 2,37 (4,19)
168	10,39 ± 0,18 (1,69)	60,31 ± 1,87 (3,11)
216	9,84 ± 0,29 (2,99)	67,31 ± 2,33 (3,47)
264	9,99 ± 0,26 (2,57)	72,40 ± 1,73 (2,39)

\bar{X} = média; s = desvio padrão; CV % = coeficiente de variação percentual.

Tabela A.25. Alteração de massa no granulado do produto seco de *A. saturoioides* (GPS) exposto aos ambientes com umidades relativas (UR) de 65 e 99 %.

Tempo de exposição (horas)	Alteração de massa (%)	
	$\bar{X} \pm s$ (CV %)	
	UR 65 %	UR 99 %
6	5,77 ± 0,17 (2,99)	10,72 ± 0,23 (2,13)
12	6,73 ± 0,11 (1,58)	15,10 ± 0,41 (2,70)
24	7,64 ± 0,30 (3,87)	20,84 ± 0,47 (2,28)
48	7,34 ± 0,11 (1,56)	29,66 ± 1,66 (5,59)
72	7,39 ± 0,13 (1,79)	35,28 ± 1,38 (3,90)
96	7,51 ± 0,09 (1,21)	40,36 ± 0,22 (0,54)
120	7,27 ± 0,10 (1,32)	43,76 ± 0,47 (1,07)
144	7,48 ± 0,16 (2,13)	47,06 ± 0,80 (1,69)
168	7,38 ± 0,02 (0,30)	51,75 ± 0,15 (0,28)
216	6,92 ± 0,13 (1,85)	59,26 ± 1,11 (1,87)
264	7,03 ± 0,26 (3,73)	64,39 ± 2,85 (4,42)

\bar{X} = média; s = desvio padrão; CV % = coeficiente de variação percentual.

Tabela A.26. Alteração de massa no granulado revestido do produto seco de *A. saturoioides* (GRPS1 A) exposto aos ambientes com umidades relativas (UR) de 65 e 99 %.

Tempo de exposição (horas)	Alteração de massa (%)	
	$\bar{X} \pm s$ (CV %)	
	UR 65 %	UR 99 %
6	3,38 ± 0,06 (1,80)	7,74 ± 0,46 (5,90)
12	4,58 ± 0,15 (3,23)	11,76 ± 0,31 (2,65)
24	5,76 ± 0,07 (1,15)	17,71 ± 0,18 (1,02)
48	6,66 ± 0,09 (1,32)	24,77 ± 0,34 (1,39)
72	6,87 ± 0,11 (1,65)	30,00 ± 0,35 (1,15)
96	6,60 ± 0,15 (2,28)	34,28 ± 0,35 (1,02)
120	6,64 ± 0,20 (3,03)	38,25 ± 0,24 (0,64)
144	6,57 ± 0,15 (2,27)	41,24 ± 0,20 (0,49)
168	6,87 ± 0,34 (4,95)	47,39 ± 2,18 (4,59)
216	6,69 ± 0,11 (1,71)	49,44* ± 1,26 (2,56)
264	6,73 ± 0,18 (2,63)	50,37* ± 2,34 (4,65)

\bar{X} = média; s = desvio padrão; CV % = coeficiente de variação percentual.

* Presença de fungos.

Tabela A.27. Alteração de massa no granulado revestido do produto seco de *A. saturoioides* (GRPS1 B) exposto aos ambientes com umidades relativas (UR) de 65 e 99 %.

Tempo de exposição (horas)	Alteração de massa (%)	
	$\bar{X} \pm s$ (CV %)	
	UR 65 %	UR 99 %
6	3,26 ± 0,03 (1,02)	6,77 ± 0,28 (4,07)
12	4,42 ± 0,08 (1,88)	10,48 ± 0,35 (3,38)
24	5,76 ± 0,07 (1,18)	16,11 ± 0,57 (3,52)
48	6,76 ± 0,08 (1,16)	22,96 ± 1,08 (4,72)
72	6,99 ± 0,13 (1,93)	28,08 ± 1,25 (4,44)
96	6,78 ± 0,01 (0,19)	31,99 ± 1,25 (3,92)
120	6,85 ± 0,09 (1,30)	35,60 ± 1,26 (3,54)
144	6,73 ± 0,03 (0,45)	38,81 ± 0,84 (2,16)
168	7,13 ± 0,08 (1,15)	43,58 ± 2,55 (5,85)
216	6,94 ± 0,10 (1,50)	47,33* ± 2,19 (4,63)
264	7,02 ± 0,14 (2,00)	49,91* ± 2,66 (5,34)

\bar{X} = média; s = desvio padrão; CV % = coeficiente de variação percentual.

* Presença de fungos.

Tabela A.28. Alteração de massa no granulado revestido do produto seco de *A. saturoioides* (GRPS1 C) exposto aos ambientes com umidades relativas (UR) de 65 e 99 %.

Tempo de exposição (horas)	Alteração de massa (%)	
	$\bar{X} \pm s$ (CV %)	
	UR 65 %	UR 99 %
6	3,45 ± 0,38 (10,94)	10,58 ± 0,89 (8,45)
12	4,64 ± 0,36 (7,85)	15,06 ± 1,04 (6,87)
24	5,87 ± 0,18 (3,10)	22,25 ± 1,53 (6,86)
48	6,76 ± 0,02 (0,31)	31,46 ± 1,64 (5,23)
72	6,83 ± 0,20 (3,00)	39,03 ± 2,59 (6,64)
96	6,81 ± 0,31 (4,52)	44,17 ± 2,22 (5,03)
120	6,79 ± 0,16 (2,40)	47,85 ± 2,15 (4,50)
144	6,74 ± 0,14 (2,02)	50,97 ± 2,38 (4,66)
168	7,04 ± 0,46 (6,57)	56,87* ± 2,95 (5,18)
216	6,96 ± 0,19 (2,69)	58,89* ± 2,53 (4,29)
264	6,81 ± 0,35 (5,13)	58,52* ± 3,59 (6,13)

\bar{X} = média; s = desvio padrão; CV % = coeficiente de variação percentual.

* Presença de fungos.

Tabela A.29. Alteração de massa no granulado revestido do produto seco de *A. saturoioides* (GRPS2 40-3) exposto aos ambientes com umidades relativas (UR) de 65 e 99 %.

Tempo de exposição (horas)	Alteração de massa (%)	
	$\bar{X} \pm s$ (CV %)	
	UR 65 %	UR 99 %
6	3,20 ± 0,05 (1,53)	9,66 ± 0,31 (3,20)
12	4,66 ± 0,09 (2,01)	13,10 ± 0,31 (2,37)
24	5,82 ± 0,07 (1,24)	20,03 ± 1,05 (5,22)
48	6,25 ± 0,07 (1,05)	27,24 ± 0,92 (3,37)
72	6,02 ± 0,06 (0,95)	31,86 ± 0,83 (2,62)
96	6,03 ± 0,07 (1,22)	35,24 ± 0,78 (2,20)
120	6,28 ± 0,07 (1,05)	38,41 ± 0,69 (1,79)
144	6,28 ± 0,15 (2,42)	40,80 ± 0,33 (0,81)
168	6,16 ± 0,11 (1,72)	43,25 ± 0,42 (0,96)
216	6,13 ± 0,04 (0,70)	47,90* ± 0,44 (0,93)
264	6,01 ± 0,13 (2,10)	51,41* ± 1,17 (2,28)

\bar{X} = média; s = desvio padrão; CV % = coeficiente de variação percentual.

* Presença de fungos.

Tabela A.30. Alteração de massa no granulado revestido do produto seco de *A. saturoioides* (GRPS 40-6) exposto aos ambientes com umidades relativas (UR) de 65 e 99 %.

Tempo de exposição (horas)	Alteração de massa (%)	
	$\bar{X} \pm s$ (CV %)	
	UR 65 %	UR 99 %
6	3,37 ± 0,37 (10,98)	7,91 ± 0,53 (6,65)
12	4,71 ± 0,33 (7,08)	11,32 ± 0,59 (5,23)
24	5,92 ± 0,29 (4,94)	17,56 ± 0,73 (4,17)
48	6,18 ± 0,11 (1,82)	24,03 ± 0,84 (3,49)
72	5,94 ± 0,10 (1,64)	28,70 ± 0,85 (2,96)
96	6,01 ± 0,06 (1,01)	32,22 ± 0,87 (2,70)
120	6,21 ± 0,11 (1,85)	35,45 ± 1,08 (3,05)
144	6,12 ± 0,27 (4,39)	37,83 ± 1,02 (2,71)
168	5,86 ± 0,15 (2,53)	40,28 ± 0,55 (1,37)
216	6,05 ± 0,10 (1,62)	45,62 ± 0,06 (0,13)
264	6,09 ± 0,17 (2,76)	49,46 ± 0,54 (1,10)

\bar{X} = média; s = desvio padrão; CV % = coeficiente de variação percentual.

Tabela A.31. Alteração de massa no granulado revestido do produto seco de *A. saturoioides* (GRPS2 50-3) exposto aos ambientes com umidades relativas (UR) de 65 e 99 %.

Tempo de exposição (horas)	Alteração de massa (%)	
	$\bar{X} \pm s$ (CV %)	
	UR 65 %	UR 99 %
6	4,14 ± 0,11 (2,75)	7,40 ± 0,71 (9,54)
12	5,37 ± 0,14 (2,64)	10,31 ± 0,47 (4,56)
24	6,41 ± 0,15 (2,35)	15,52 ± 0,64 (4,10)
48	6,21 ± 0,45 (7,30)	21,68 ± 0,83 (3,84)
72	6,16 ± 0,12 (1,99)	26,63 ± 0,59 (2,20)
96	6,23 ± 0,09 (1,40)	30,18 ± 0,31 (1,02)
120	6,50 ± 0,05 (0,84)	33,58 ± 0,33 (1,00)
144	6,22 ± 0,21 (3,41)	36,12 ± 0,76 (2,10)
168	6,23 ± 0,20 (3,29)	38,65 ± 0,61 (1,57)
216	6,26 ± 0,12 (1,99)	43,77 ± 1,37 (3,14)
264	6,26 ± 0,27 (4,30)	47,86 ± 2,11 (4,41)

\bar{X} = média; s = desvio padrão; CV % = coeficiente de variação percentual.

Tabela A.32. Alteração de massa no granulado revestido do produto seco de *A. saturoioides* (GRPS2 50-6) exposto aos ambientes com umidades relativas (UR) de 65 e 99 %.

Tempo de exposição (horas)	Alteração de massa (%)	
	$\bar{X} \pm s$ (CV %)	
	UR 65 %	UR 99 %
6	3,51 ± 0,27 (7,58)	8,90 ± 0,58 (6,47)
12	4,64 ± 0,10 (2,20)	12,92 ± 0,57 (4,41)
24	5,74 ± 0,11 (1,86)	19,18 ± 1,10 (5,75)
48	6,26 ± 0,13 (2,08)	25,95 ± 0,63 (2,43)
72	6,13 ± 0,16 (2,67)	30,59 ± 0,34 (1,13)
96	6,07 ± 0,08 (1,24)	34,35 ± 0,41 (1,19)
120	6,12 ± 0,19 (3,13)	38,50 ± 0,91 (2,36)
144	6,13 ± 0,11 (1,83)	41,41 ± 0,78 (1,89)
168	6,20 ± 0,19 (3,01)	46,30 ± 0,73 (1,57)
216	6,13 ± 0,13 (2,15)	48,41* ± 1,09 (2,25)
264	6,23 ± 0,10 (1,60)	49,62* ± 2,46 (4,95)

\bar{X} = média; s = desvio padrão; CV % = coeficiente de variação percentual.

* Presença de fungos.

Tabela A.33. Alteração de massa no granulado revestido do produto seco de *A. saturoioides* (GRPS2 60-3) exposto aos ambientes com umidades relativas (UR) de 65 e 99 %.

Tempo de exposição (horas)	Alteração de massa (%)	
	$\bar{X} \pm s$ (CV %)	
	UR 65 %	UR 99 %
6	3,52 ± 0,11 (3,03)	9,16 ± 0,19 (2,02)
12	4,60 ± 0,15 (3,25)	12,91 ± 0,13 (1,01)
24	5,56 ± 0,07 (1,22)	19,13 ± 0,30 (1,57)
48	6,28 ± 0,10 (1,59)	27,29 ± 1,05 (3,85)
72	6,21 ± 0,01 (0,22)	31,60 ± 0,69 (2,17)
96	6,05 ± 0,07 (1,08)	35,79 ± 0,37 (1,04)
120	6,19 ± 0,05 (0,82)	39,46 ± 0,44 (1,12)
144	6,11 ± 0,06 (1,00)	43,45 ± 1,13 (2,59)
168	6,29 ± 0,08 (1,34)	47,83* ± 2,15 (4,49)
216	6,12 ± 0,10 (1,57)	49,98* ± 0,79 (1,58)
264	6,18 ± 0,07 (1,12)	53,40* ± 2,14 (4,01)

\bar{X} = média; s = desvio padrão; CV % = coeficiente de variação percentual.

* Presença de fungos.

Tabela A.34. Alteração de massa no granulado revestido do produto seco de *A. saturoioides* (GRPS2 60-6) exposto aos ambientes com umidades relativas (UR) de 65 e 99 %.

Tempo de exposição (horas)	Alteração de massa (%)	
	$\bar{X} \pm s$ (CV %)	
	UR 65 %	UR 99 %
6	3,37 ± 0,21 (6,09)	9,52 ± 0,89 (9,39)
12	4,49 ± 0,17 (3,87)	13,52 ± 0,85 (6,30)
24	5,58 ± 0,08 (1,38)	18,91 ± 0,60 (3,16)
48	6,21 ± 0,24 (3,91)	26,39 ± 1,33 (5,04)
72	6,11 ± 0,21 (3,48)	30,82 ± 1,66 (5,38)
96	5,88 ± 0,14 (2,40)	34,76 ± 1,67 (4,79)
120	5,97 ± 0,13 (2,13)	38,90 ± 2,26 (5,81)
144	6,03 ± 0,16 (2,71)	42,94 ± 3,03 (7,06)
168	6,08 ± 0,33 (5,42)	47,22* ± 4,53 (9,60)
216	6,09 ± 0,19 (3,15)	47,98* ± 3,73 (7,77)
264	6,17 ± 0,15 (2,40)	50,69* ± 4,89 (9,65)

\bar{X} = média; s = desvio padrão; CV % = coeficiente de variação percentual.

* Presença de fungos.

Tabela A.35. Equações para o cálculo da taxa de crescimento atingida pela granulação ou pelo revestimento (HEMATI *et al.*, 2003).

Determinação	Equação
diâmetro médio	$dpm = \frac{\sum_i f_i \cdot dpi}{\sum_i f_i}$
taxa de crescimento	$X = 100 \cdot \frac{dpm - dpo}{dpo}$

d_{po} = diâmetro inicial; d_{pm} = diâmetro médio no tempo t .

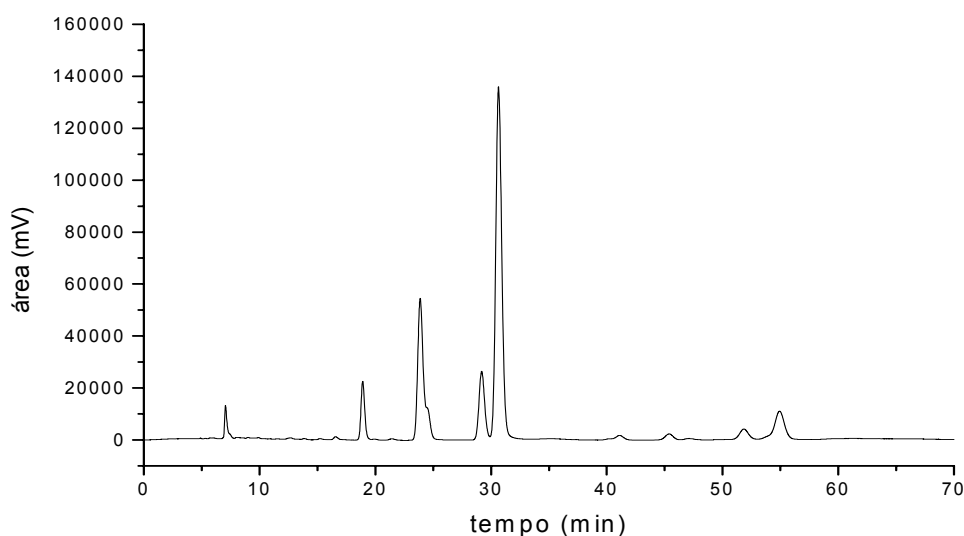


Figura A.1. Cromatograma do compacto C₂ sem escurecimento, por CLAE. Coluna Shim-pac CLC-ODS (M) RP-18 (5 μm – 250 mm x 4 mm), pré-coluna com fase estacionária Lichrosorb RP-18 (10 μm). Sistema eluente metanol : solução aquosa de ácido fosfórico 0,16 mol/L (53:47, v/v). Fluxo de 0,6 ml/min, detecção de 362 nm, sensibilidade de 1.0 AUFS.

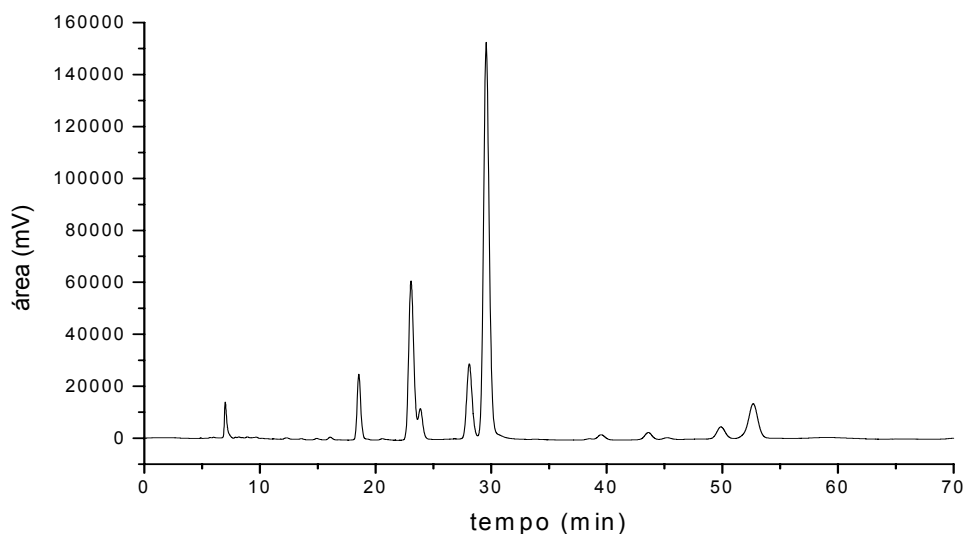


Figura A.2. Cromatograma do compacto C₂ com escurecimento, por CLAE. Coluna Shim-pac CLC-ODS (M) RP-18 (5 μ m – 250 mm x 4 mm), pré-coluna com fase estacionária Lichrosorb RP-18 (10 μ m). Sistema eluente metanol : solução aquosa de ácido fosfórico 0,16 mol/L (53:47, v/v). Fluxo de 0,6 ml/min, detecção de 362 nm, sensibilidade de 1.0 AUFS.

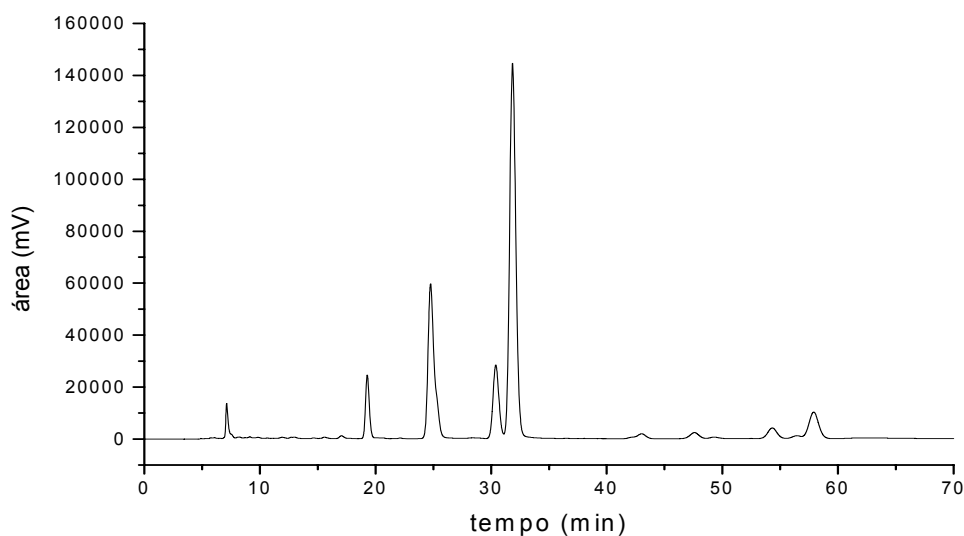


Figura A.3. Cromatograma do compacto do produto seco de *A. saturoioides* (CPS) sem escurecimento, por CLAE. Coluna Shim-pac CLC-ODS (M) RP-18 (5 μ m – 250 mm x 4 mm), pré-coluna com fase estacionária Lichrosorb RP-18 (10 μ m). Sistema eluente metanol : solução aquosa de ácido fosfórico 0,16 mol/L (53:47, v/v). Fluxo de 0,6 ml/min, detecção de 362 nm, sensibilidade de 1.0 AUFS.

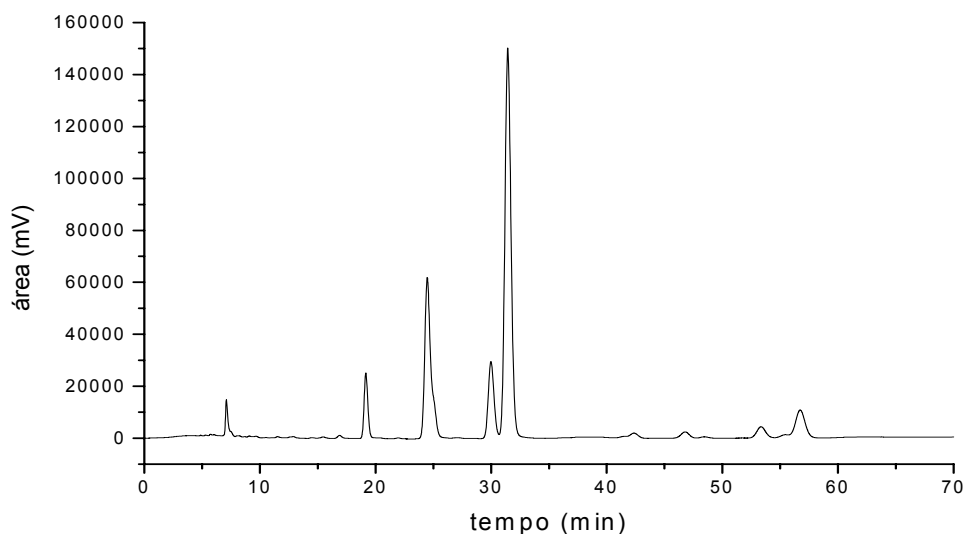


Figura A.4. Cromatograma do compacto do produto seco de *A. saturoioides* (CPS) com escurecimento, por CLAE. Coluna Shim-pac CLC-ODS (M) RP-18 (5 μm – 250 mm x 4 mm), pré-coluna com fase estacionária Lichrosorb RP-18 (10 μm). Sistema eluente metanol : solução aquosa de ácido fosfórico 0,16 mol/L (53:47, v/v). Fluxo de 0,6 ml/min, detecção de 362 nm, sensibilidade de 1.0 AUFS.

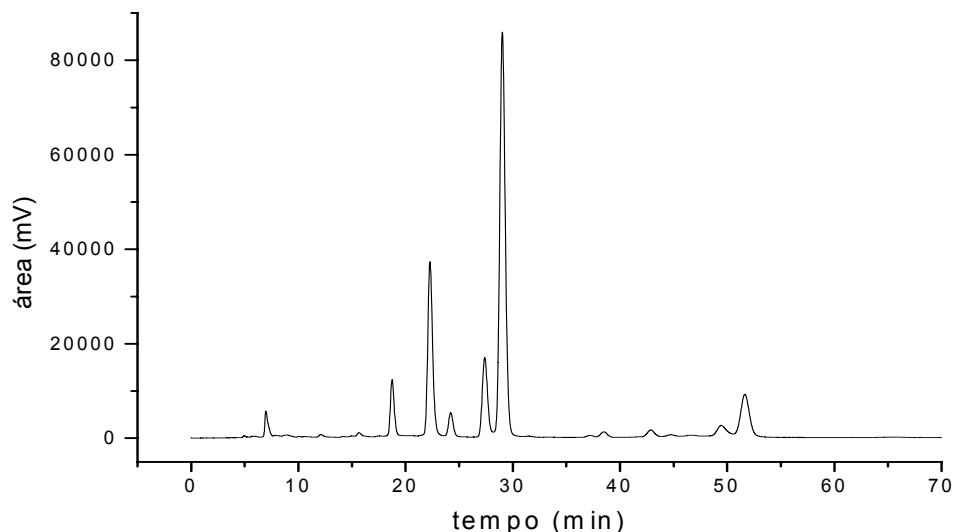


Figura A.5. Cromatograma de granulado revestido com Opadry® AMB do produto seco de *A. saturoioides* (GRPS2 40-3), por CLAE. Coluna Shim-pac CLC-ODS (M) RP-18 (5 μm – 250 mm x 4 mm), pré-coluna com fase estacionária Lichrosorb RP-18 (10 μm). Sistema eluente metanol : solução aquosa de ácido fosfórico 0,16 mol/L (53:47, v/v). Fluxo de 0,6 ml/min, detecção de 362 nm, sensibilidade de 1.0 AUFS.

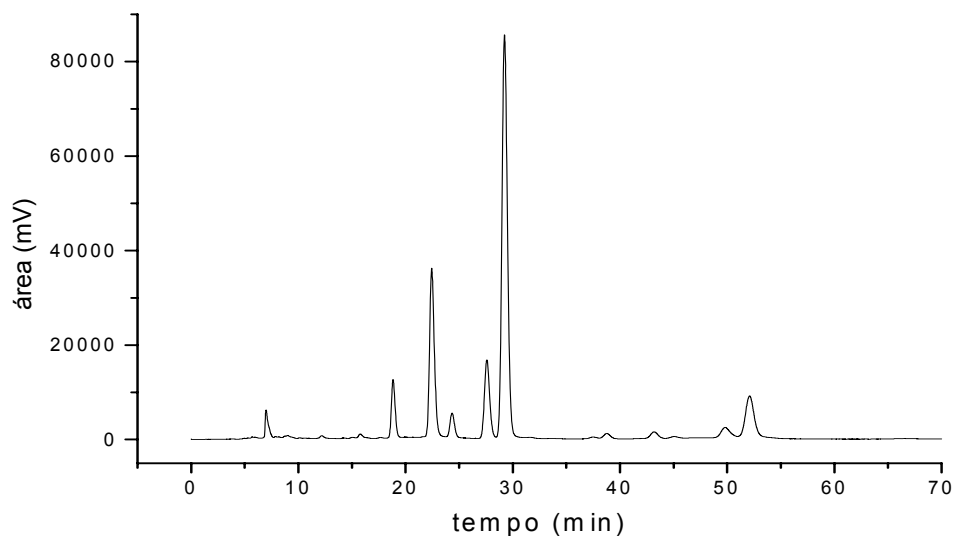


Figura A.6. Cromatograma de granulado revestido com Opadry® AMB do produto seco de *A. saturoioides* (GRPS2 40-6), por CLAE. Coluna Shim-pac CLC-ODS (M) RP-18 (5 μm – 250 mm x 4 mm), pré-coluna com fase estacionária Lichrosorb RP-18 (10 μm). Sistema eluente metanol : solução aquosa de ácido fosfórico 0,16 mol/L (53:47, v/v). Fluxo de 0,6 ml/min, detecção de 362 nm, sensibilidade de 1.0 AUFS.

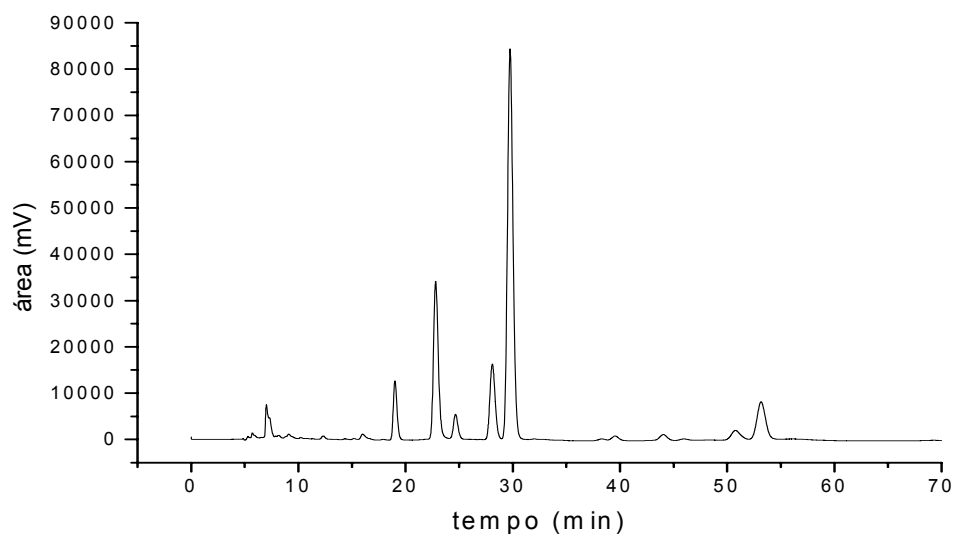


Figura A.7. Cromatograma de granulado revestido com Opadry® AMB do produto seco de *A. saturoioides* (GRPS2 50-3), por CLAE. Coluna Shim-pac CLC-ODS (M) RP-18 (5 μm – 250 mm x 4 mm), pré-coluna com fase estacionária Lichrosorb RP-18 (10 μm). Sistema eluente metanol : solução aquosa de ácido fosfórico 0,16 mol/L (53:47, v/v). Fluxo de 0,6 ml/min, detecção de 362 nm, sensibilidade de 1.0 AUFS.

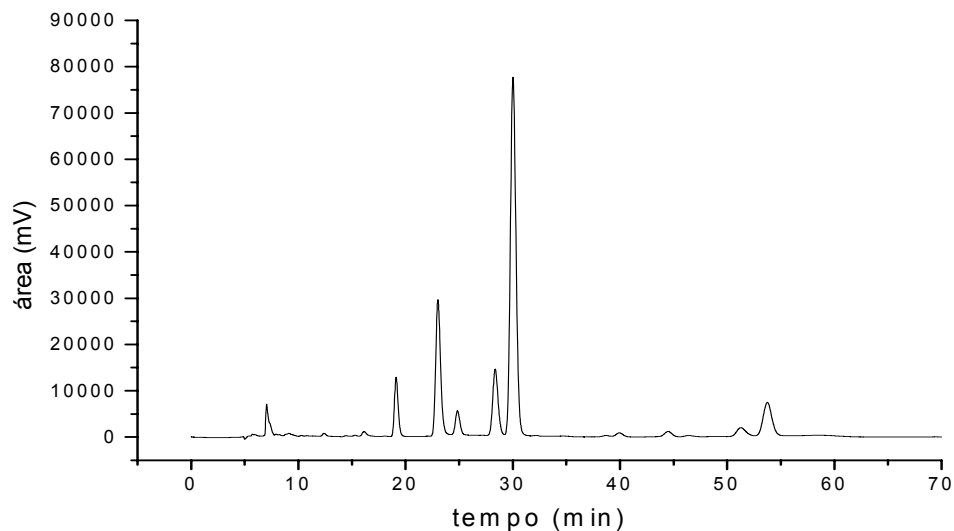


Figura A.8. Cromatograma de granulado revestido com Opadry® AMB do produto seco de *A. saturoioides* (GRPS2 50-6), por CLAE. Coluna Shim-pac CLC-ODS (M) RP-18 (5 μm – 250 mm x 4 mm), pré-coluna com fase estacionária Lichrosorb RP-18 (10 μm). Sistema eluente metanol : solução aquosa de ácido fosfórico 0,16 mol/L (53:47, v/v). Fluxo de 0,6 ml/min, detecção de 362 nm, sensibilidade de 1.0 AUFS.

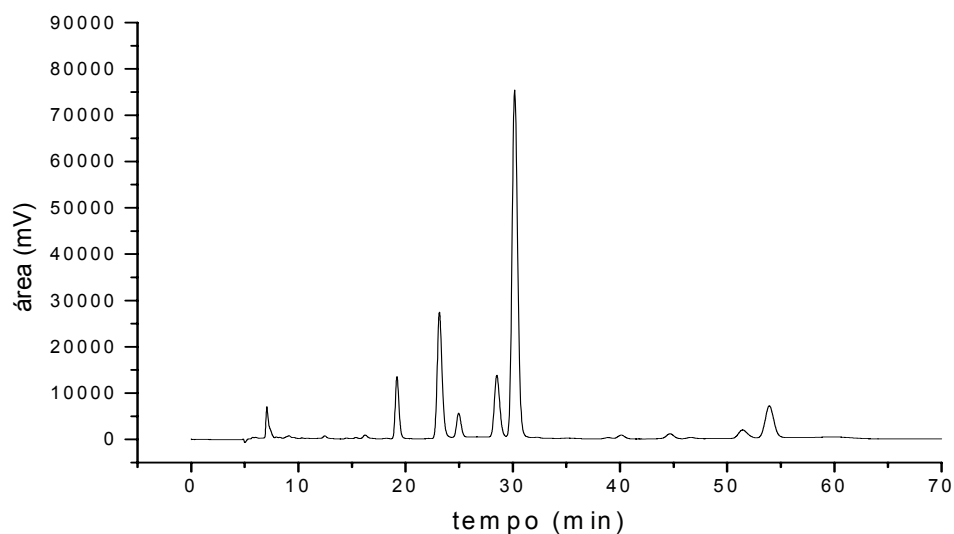


Figura A.9. Cromatograma de granulado revestido com Opadry® AMB do produto seco de *A. saturoioides* (GRPS2 60-3), por CLAE. Coluna Shim-pac CLC-ODS (M) RP-18 (5 μm – 250 mm x 4 mm), pré-coluna com fase estacionária Lichrosorb RP-18 (10 μm). Sistema eluente metanol : solução aquosa de ácido fosfórico 0,16 mol/L (53:47, v/v). Fluxo de 0,6 ml/min, detecção de 362 nm, sensibilidade de 1.0 AUFS.

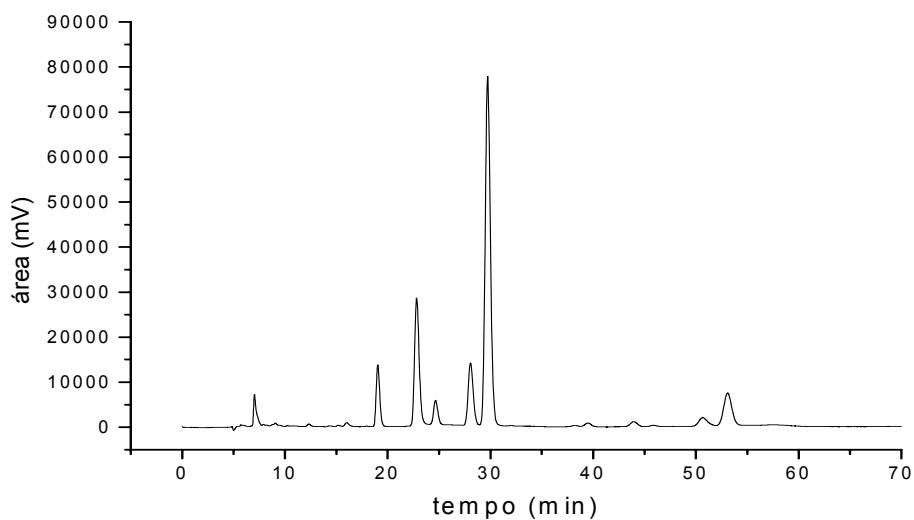


Figura A.10. Cromatograma de granulado revestido com Opadry® AMB do produto seco de *A. saturoioides* (GRPS2 60-6), por CLAE. Coluna Shim-pac CLC-ODS (M) RP-18 (5 μm – 250 mm x 4 mm), pré-coluna com fase estacionária Lichrosorb RP-18 (10 μm). Sistema eluente metanol : solução aquosa de ácido fosfórico 0,16 mol/L (53:47, v/v). Fluxo de 0,6 ml/min, detecção de 362 nm, sensibilidade de 1.0 AUFS.

