

UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS
PRO-REITORIA DE PESQUISA E PÓS GRADUAÇÃO
DEPARTAMENTO DE APOIO À PESQUISA
PROGRAMA INSTITUCIONAL DE BOLSA CIENTÍFICA

OBTENÇÃO DE FORMA FARMACÊUTICA GRANULADA
CONTENDO ALTO TEOR DE PRODUTO SECO POR ASPERSÃO
DE *Libidibia ferrea* (Mart).

Bolsista: Karla Açussenada Silva Abrantes, CNPq

MANAUS
2015

UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS
PRO-REITORIA DE PESQUISA E PÓS GRADUAÇÃO
DEPARTAMENTO DE APOIO À PESQUISA
PROGRAMA INSTITUCIONAL DE BOLSA CIENTÍFICA

RELATÓRIO
PIB-S/0089/2014
OBTENÇÃO DE FORMA FARMACÊUTICA GRANULADA
CONTENDO ALTO TEOR DE PRODUTO SECO POR ASPERSÃO
DE *Libidibiaferrea*(Mart).

Bolsista: Karla Açussena da Silva Abrantes
Orientadora: Prof^a Dr^a Tatiane Pereira de Souza

MANAUS
2015

Todos os direitos deste relatório são reservados à Universidade Federal do Amazonas, ao Laboratório de Inovação e Desenvolvimento em Tecnologia Farmacêutica da Faculdade de Ciências Farmacêuticas e aos seus atores.

Esta pesquisa foi desenvolvida pelo Laboratório de Inovação e Desenvolvimento em Tecnologia Farmacêutica (LIDETEF) da Faculdade de Ciências Farmacêuticas.

ÍNDICE DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. A. Detalhe dos frutos de Libidibia ferrea. B. Árvore de jucá.	10
Figura 2 Análise granulométrica da matéria prima vegetal.	23
Figura 3. A. Spray drier em funcionamento. B. Produto Seco por Aspersão....	25
Figura 4. Granulado de PSA de Libidibia Ferrea.....	26

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	6
2. OBJETIVOS	8
2.1 Geral:	8
2.2 Específicos:	8
3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	9
3.1 Fitoterapia no Brasil e produção de medicamentos fitoterápicos..	9
3.2 <i>Libidibia ferrea</i>	10
3.2.1 Aspectos botânicos.....	10
3.2.2 Aspectos farmacológicos e etnofarmacológicos	11
3.3 Controle de qualidade de drogas vegetais	12
3.4 Propriedades de pós	13
3.5 Secagem por aspersão de extratos vegetais	14
3.6 Granulação	14
4. MATERIAL E MÉTODOS	17
4.1 Obtenção do Material Vegetal	17
4.2 Caracterização da Matéria Prima Vegetal (MPV)	17
4.2.1 Determinação da Perda por Dessecação	17
4.2.2 Análise Granulométrica por Tamisação	17
4.2.3 Teor de Extrativos.....	18
4.3 Obtenção da Solução Extrativa	18
4.4 Caracterização da Solução Extrativa	19
4.4.1 Resíduo Seco	19
4.4.2 Análise de pH.....	19
4.4.3 Densidade relativa	19
4.5 Obtenção do Produto Seco por Aspersão (PSA)	20
4.6 Caracterização do Produto Seco por Aspersão (PSA)	20
4.6.1 Avaliação do Aspecto Macroscópico	20
4.6.2 Umidade Residual.....	20
4.7 Obtenção do Granulados	20
4.8 Caracterização dos Granulados	21
4.8.1 Determinação da Perda por Dessecação	21
4.8.2 Determinação das Densidades Bruta e de Compactação	21
4.8.3 Avaliação do fator de Hausner, índice de Carr e índice de densificação ..	21

4.8.4	Determinação da friabilidade	22
5.	RESULTADOS E DISCUSSÃO	23
5.1	Caracterização da matéria-prima vegetal.....	23
5.2	Caracterização da solução extrativa	24
5.3	Caracterização do produto seco por aspensão	24
5.4	Caracterização dos granulados	26
6.	CONCLUSÃO	28
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	29

1. INTRODUÇÃO

A humanidade sempre utilizou a natureza como fonte de alimentos, medicamentos e indumentária. O Brasil possui a mais rica biodiversidade do mundo, uma vez que a Amazônia abriga um terço das florestas tropicais do mundo, fato que acarreta vantagens, pois possibilita a utilização dos produtos naturais para o desenvolvimento do país. (FRANCO, 2013)

A grande variedade de espécies vegetais e o baixo custo associado a essa terapêutica tem despertado o interesse das autoridades de saúde, a fim de investir em pesquisas de desenvolvimento de fitoterápicos, e introduzir a fitoterapia como opção de terapêutica na atenção primária, estimulando o uso racional desses medicamentos, além de suprir a carência de medicamentos sintéticos em algumas regiões (SANTOS *et al*, 2011).

Embora o interesse em fitoterápicos esteja em contínuo crescimento, é notório que países desenvolvidos investem mais nesse setor e que o Brasil ainda tem um mercado incipiente. Faz-se necessário, portanto, o aumento do número de pesquisas em desenvolvimento tecnológico de fitoterápicos, bem como investimentos financeiros, formação de profissionais capacitados e parcerias entre centros de pesquisa e empresas sérias para produção dos medicamentos.

No Amazonas, a medicina popular faz uso de muitas espécies vegetais acreditando-se que as plantas medicinais são menos prejudiciais (tóxicas) ao organismo e mais eficazes no combate às doenças. Dessa forma, muitas espécies vegetais têm sido investigadas cientificamente visando a comprovação das atividades terapêuticas. Dentre essas espécies tem destaque o jucá, que é utilizado por suas propriedades analgésicas, anti-inflamatórias e auxiliar no tratamento de diabetes.

Por esse motivo, a espécie vegetal *Libidibia ferrea* (Mart.), conhecida popularmente como jucá, carece de estudos tecnológicos que viabilizem a sua utilização em formas farmacêuticas sólidas para uso oral, considerando suas propriedades terapêuticas.

2. OBJETIVOS

2.1 Geral:

Obter forma farmacêutica granulada contendo alto teor de produto seco por aspersion de *Libidibia ferrea*.

2.2 Específicos:

- Obter e caracterizar produto seco por aspersion de *Libidibia ferrea*;
- Verificar a viabilidade de obtenção de granulados a partir do produto seco por aspersion;
- Caracterizar tecnologicamente os granulados obtidos.

3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1 Fitoterapia no Brasil e produção de medicamentos fitoterápicos

Segundo o Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira V (2010), medicamento fitoterápico é “*o produto obtido de plantas medicinais, ou de seus derivados, exceto substâncias isoladas, com finalidade profilática, curativa ou paliativa.*”. De acordo com essa definição, observa-se a importância de estudos tecnológicos para viabilizar formulações medicamentosas utilizando vegetais, para aumento das opções terapêuticas.

Em estudo realizado para averiguar a fitoterapia como prática integrativa no SUS, Santos e colaboradores (2011) verificaram que o Ministério da Saúde, nas últimas duas décadas têm implantado o Programa de Fitoterapia na atenção primária à saúde com o propósito de suprir a carência de medicamentos em algumas regiões. Por conta desse interesse, tem-se investido na fitoterapia como prática de medicina integrativa, mas em comparação a outros países, o Brasil ainda apresenta um mercado incipiente nesse setor.

A Alemanha, por exemplo, possui cerca de 40% das prescrições médicas referentes a medicamentos fitoterápicos. Isso contrasta com o fato de o Brasil obter maior biodiversidade e, a Alemanha possuir as maiores indústrias farmacêuticas, a nível mundial, o que demonstra a grande necessidade de investimento em tecnologia e inovação farmacêutica para produção desses medicamentos.

A produção de um medicamento fitoterápico requer extenso trabalho de pesquisa e custos elevados, como em qualquer medicamento alopático, para a garantia da eficácia, segurança e qualidade. Deve haver estudos fitoquímicos, afim de se conhecer a composição química do vegetal; estudos biológicos, para descobrir a atividade farmacológica; e, estudos tecnológicos para a caracterização e

padronização da matéria-prima vegetal, bem como o desenvolvimento de formulações e aplicação na escala industrial.

Um produto não atingirá a qualidade necessária de forma que garanta a sua eficácia sem a padronização, uma vez que se desconhece exatamente os componentes presentes em extratos vegetais, que são matrizes biológicas complexas. A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) regulamenta na RDC 88 de 16 de março de 2004 parâmetros de controle de qualidade de medicamentos cujos princípios ativos são exclusivamente oriundos de drogas vegetais, permitindo a garantia da segurança e eficácia do fitoterápico (KLEIN *et al*, 2009).

3.2 *Libidibia ferrea*

3.2.1 Aspectos botânicos

A espécie vegetal *Libidibia ferrea* (Mart. ex. Tul.) é conhecida popularmente como jucá, pau-ferro. É uma árvore de grande porte, com altura variando de 10 a 15m, espécie pertencente à família Leguminosae (CÂMARA *et al*, 2008). O Jucá é uma planta nativa e endêmica, especialmente na região norte-nordeste, de acordo com a catalogação realizada por Forzza e colaboradores (2010).



Figura 1. A. Detalhe dos frutos de *Libidibia ferrea*. B. Árvore de jucá. Fonte: <http://www.winstongomes.com.br/wp-content/uploads/2012/05/pau-ferro.jpg>

Quanto à morfologia, as folhas são alternadas, oposta e de folíolos opostos. As flores são pentâmeras, zigomórficas e, geralmente hermafroditas. As sementes possuem formato ovóide, discóide, com base achatada e ápice arredondado, tegumento duro e impermeável (GALDINO et al, 2007; GONZÁLEZ, 2005).

A floração ocorre na estação seca até o início da época chuvosa e a frutificação ocorre no final da estação seca e se prolonga pela estação chuvosa, possuindo alta taxa de produção de frutos anualmente (GALDINO et al, 2007).

3.2.2 Aspectos farmacológicos e etnofarmacológicos

O jucá é tradicionalmente utilizado pela população sob inúmeras propriedades terapêuticas, tais como anti-inflamatório, hipoglicemiante, analgésico, antipirético e antirreumático. Por conta desse interesse, muitos estudos farmacológicos têm sido realizados para comprovar cientificamente as atividades relatadas no senso comum. KOBAYASHI e colaboradores (2015), observaram que o extrato etanólico de frutos de *Libidibia ferrea* apresentaram atividade cicatrizante semelhante estatisticamente a solução de NaCl 0,9%, quando aplicados na pele dos animais testados.

Estudos realizados por Lima e colaboradores (2012) apontam a potencialidade do extrato etanólico dos frutos de *Libidibia ferrea* como analgésico e anti-inflamatório, apresentando significativa redução do edema, inibindo a permeabilidade vascular e reduzindo a migração de células inflamatórias. Além disso, estudos realizados *in vivo* demonstraram a inibição de três marcadores bioquímicos de câncer de pele induzido em animais, após a aplicação tópica de ácido gálico e metilgálico isolados dos frutos (NAKAMURA et al, 2002). Além do extrato etanólico, o extrato aquoso dos frutos também apresenta atividade hipoglicemiante (VASCONCELOS et al, 2011).

O extrato aquoso das sementes dessa espécie apresentou atividade celulásica, amilásica, anticoagulante e larvicida contra *Aedes aegypti*, em um estudo realizado por Cavalheiro e colaboradores (2009), todavia, na mesma pesquisa, não foram observadas as atividades tóxica aguda, hemolítica, heparinásica, antibacteriana e antifúngica.

Em uma pesquisa realizada por Ohira e colaboradores (2013), foram isoladas duas novas chalconas do caule, paufferol B e paufferol C, que apresentaram potente inibição da topoisomerase II, enzima crucial em processos proliferativos das neoplasias, em células de proliferação da leucemia humana.

3.3 Controle de qualidade de drogas vegetais

Segundo definido pela RDC nº 14 de 31 de março de 2010, um medicamento fitoterápico é obtido com emprego exclusivo de matérias-primas ativas vegetais, cuja eficácia e segurança são validados. Esses medicamentos são caracterizados pelos conhecimentos da eficácia e dos seus riscos de uso, bem como pela sua reprodutibilidade e constância de qualidade. Não são considerados medicamentos fitoterápicos aqueles que incluem em sua composição substâncias ativas isoladas, advindas de fontes naturais ou sintéticas, nem a associação dessas com extratos vegetais (BRASIL, 2010).

Para garantir a segurança do produto obtido, faz-se necessário a garantia da qualidade em todo o processo de produção. O primeiro ponto é a identificação, para inibir a o equívoco, falsificação ou adulteração desse tipo de matéria-prima. Uma vez que a matéria-prima é coletada, tem-se que estabilizá-la pela secagem adequada, mensurar a umidade residual e dosear o marcador químico para verificar a qualidade desse material. A produção do extrato de matéria-prima vegetal deve ser

padronizada, de forma a garantir reprodutibilidade dos extratos obtidos. (GIL *et al*, 2010; SONAGLIO *et al*, 2003).

3.4 Propriedades de pós

Os pós são sólidos finamente divididos que podem ser utilizados como matéria-prima, forma farmacêutica final ou produto intermediário para a produção de granulados, comprimidos e cápsula. Muitas vezes o pó não apresenta características adequadas para a compressão direta ou encapsulamento direto. Por isso pode-se utilizar a granulação como recurso tecnológico de melhoria de fluxo e densidade e compressibilidade (Aulton, 2005).

De acordo com Sandler e colaboradores (2010), a fluidez de um pó ocorre quando as forças gravitacionais mobilizam as partículas sólidas em detrimento das forças de interação partícula-partícula. O processo de desenvolvimento de uma forma farmacêutica sólida depende das características do sólido em questão. Fatores como o tamanho da partícula, morfologia e densidade, umidade e interações eletrostáticas são influenciadoras da fluidez apresentada pelo sólido.

A fluidez é de fundamental importância para o processamento industrial, isto é, auxilia no enchimento correto das matrizes de equipamentos tais como, misturadores, máquinas de comprimir e encapsuladeira, uma vez que se deve garantir uniformidade da mistura, prevenir problemas como o descabeçamento de comprimidos, divergência do peso médio das formas farmacêuticas. O estudo da fluidez também permite a projeção de recursos tecnológicos, isto é, do ajuste de formulação com adjuvantes farmacêuticos para evitar os problemas da má fluxibilidade (AULTON, 2005; SANDLER *et al*, 2010).

3.5 Secagem por aspersão de extratos vegetais

A secagem por aspersão é realizada como uma técnica que possibilita a obtenção de extrato seco, que facilita o manuseio do extrato, pois reduz o volume, além de aumentar o tempo de utilização, pois retirando-se o solvente e a umidade, reduz-se a possibilidade de hidrólise ou oxidação dos constituintes e o crescimento microbiano no meio (SONAGLIO *et al*, 2003, SOUZA *et al*, 2011).

O processo de secagem por aspersão de soluções ou suspensões aquosas se dá primeiramente pela formação de gotícula a partir da aspersão do fluido em uma câmara contendo ar quente, que proporciona a evaporação do solvente devido a transferência de calor da corrente de ar para as gotículas, formando as partículas sólidas que são geralmente do mesmo tamanho e forma das gotículas que as originaram (OLIVEIRA & PETROVICK, 2009).

O produto seco por aspersão (PSA) de extratos vegetais geralmente apresenta propriedades de fluxo, densidade e tamanhos de partícula finos, portanto pouco satisfatórios para o encapsulamento ou compressão direta. Portanto o granulado de um PSA pode ser utilizado como produto intermediário para produção de cápsulas e comprimido, ou mesmo como produto final (AULTON *et al*, 2005; SOUZA *et al*, 2011).

3.6 Granulação

A Granulação é uma técnica que pode ser empregada como recurso farmacêutico para melhorar as características tecnológicas de um pó ou mistura de pós. Um dos problemas ao se trabalhar com a forma farmacêutica pó é a diferença grande de tamanho de partícula do princípio ativo dos adjuvantes, que gera a

segregação de pós, perdendo-se a uniformidade de dose, por isso a granulação torna-se relevante. Outro aspecto a se levar em consideração é a melhoria do fluxo, o que permite o deslocamento uniforme do granulado (produto intermediário) entre o maquinário utilizado para a produção de formas farmacêuticas sólidas (AULTON *et al*, 2005; SWARBRICK, 2005).

O granulado é definido pela FARMACOPEIA BRASILEIRA V (2010) como uma forma farmacêutica sólida contendo um ou mais princípios ativos, com ou sem excipientes, consistindo de agregados sólidos e secos de volumes uniformes de partículas de pós resistentes ao manuseio. Essa definição torna claro que o granulado é uma forma farmacêutica com partículas agregadas e não aglomeradas. A agregação é uma ligação estável entre as partículas de pó por meio de pontes sólidas, enquanto que a aglomeração consiste em interações eletrostáticas entre as partículas, que não conferem estabilidade da mistura, visto que essas interações não são resistentes ao manuseio (AULTON *et al*, 2005; SOUZA *et al*, 2011; SWARBRICK, 2005).

A granulação pode ser obtida por via seca, no qual o agente efector é a pressão, ou por via úmida, cujo agente de aglomeração das partículas é um líquido de umedecimento. Na granulação por via seca, a pressão é a responsável pela coesão das partículas, por meio de pontes sólidas, formando compactos, ou briquetes, que posteriormente são desmontados, como auxílio de moinhos, e calibrados para a seleção dos grânulos. Na granulação por via úmida convencional, o líquido de umedecimento, que pode ser água ou outros solventes orgânicos voláteis, contendo ou não uma substância aglutinante, são adicionados à mistura pulveréa, que após umedecimento é forçada a passar por uma malha para

moldagem. Após esse procedimento os grânulos são secos e calibrados (COUTO *et al*, 2000).

4. MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Obtenção do Material Vegetal

O material vegetal, constituído por frutos com sementes, foram adquiridos comercialmente da loja Produtos Naturais Dr. Juan (Manaus-AM), em julho de 2014, parcialmente secos. Após aquisição, separou-se as entrecascas dos frutos de *Libidibia ferrea* e secou-se a $45\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$ em estufa com renovação e circulação de ar modelo SI 102 (Solab®), durante 7 dias. Após a secagem procedeu-se a moagem em moinho de facas Tecnal® com abertura de malha de 1mm.

4.2 Caracterização da Matéria Prima Vegetal (MPV)

4.2.1 Determinação da Perda por Dessecação (FARMACOPEIA BRASILEIRA V, 2010)

Foi pesado 0,5g de MPV em pesa-filtro, previamente tarado, e colocou-se em estufa modelo SI 102 (Solab) a $105\text{ °C} \pm 1\text{ °C}$ por duas horas, após esse tempo, os pesa-filtros foram colocados em dessecador para arrefecimento por 20 minutos, e pesado em seguida. Esse procedimento foi repetido de uma em uma hora até atingir peso constante. O ensaio foi realizado em triplicata.

4.2.2 Análise Granulométrica por Tamisação (FARMACOPEIA BRASILEIRA V, 2010)

Foram pesados 50,0 g matéria prima vegetal e submeteu-se a aparelho de tamisação vibratório, utilizando-se tamises com abertura de malha de 0,250; 0,425; 0,500; 0,600; 0,710 e 0,850 μm . A tamisação foi realizada a 60 vibrações por segundo, durante 15 min. O ensaio foi realizado em triplicata.

4.2.3 Teor de Extrativos (FARMACOPEIA BRASILEIRA V, 2010)

Foram pesados 1,5 g de MPV e submetido à extração com 150 mL de água destilada por decocção durante 10 minutos. Após o arrefecimento, o volume foi reconstituído e filtrado, desprezando os primeiros 20 mL do filtrado. Em seguida, foram pesados, exatamente, cerca de 20 g do filtrado diretamente em pesa-filtros, previamente tarados, os quais foram submetidos a evaporação até secura, em banho-maria, com agitação ocasional. Após isso, os pesa-filtros foram colocados em estufa a $105\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 1\text{ }^{\circ}\text{C}$ por duas horas, após esse tempo, os pesa-filtros foram colocados em dessecador para arrefecimento por 20 minutos, e pesados em seguida. Esse procedimento foi repetido de uma em uma hora até atingir peso constante. O ensaio foi realizado em triplicata, e o cálculo realizado de acordo com a equação abaixo:

$$\text{TE} = \frac{\text{g} \times \text{FD}}{\text{m} - \text{pd}} \times 100$$

Onde: TE = teor extrativo (%m/m); g = massa do resíduo (g); FD = constante =5; m = massa da MPV (g); pd = perda por dessecação (%m/m).

4.3 Obtenção da Solução Extrativa (BARAKAT, 2011)

Para o preparo da solução extrativa aquosa a 7,5 % [droga (g)/solvente (mL)], pesou-se a quantidade equivalente de matéria prima vegetal ao volume desejado. Transferiu-se o pó para um balão de fundo chato, acoplado a um condensador, aquecendo-o em manta aquecedora e submetendo-o a decocção durante 15 min. Após esse tempo, o material foi arrefecido, filtrado e reconstituído o volume com água destilada.

4.4 Caracterização da Solução Extrativa

4.4.1 Resíduo Seco (FARMACOPEIA BRASILEIRA V, 2010)

Uma alíquota de 20,00 mL de solução extrativa foi exatamente pesada em pesa-filtro previamente tarado, e evaporada até secura em banho-maria a 100 °C. O resíduo contido no pesa-filtro foi colocado em estufa a 105 °C ± 1 °C por 2 horas, em seguida, foi colocado em dessecador por 20 minutos e pesado. Após isto, o pesa-filtro contendo resíduo foi colocado novamente em estufa nas condições de temperatura supracitadas por 1 hora e em dessecador por 20 minutos para posterior pesagem. Este procedimento foi realizado a cada 1 hora até atingir peso constante. O ensaio foi realizado em triplicata.

4.4.2 Análise de pH (FARMACOPEIA BRASILEIRA V, 2010)

O pH foi determinado em potenciômetro digital devidamente calibrado com solução tampão pH 4,0 e pH 7,0. O ensaio foi realizado em triplicata.

4.4.3 Densidade relativa (FARMACOPEIA BRASILEIRA V, 2010)

A densidade relativa foi realizada em picnômetro de 25 mL, calibrado previamente pela aferição de seu peso vazio e contendo água destilada. Posteriormente, foi determinada a massa do picnômetro contendo a solução extrativa. O ensaio foi realizado em triplicata. A densidade foi calculada segundo a equação abaixo.

$$D_{25}^{25} = \frac{m_{se}}{m_{H_2O}}$$

Onde: D_{25}^{25} = densidade relativa; m_{se} = massa da solução extrativa e m_{H_2O} = massa de água.

4.5 Obtenção do Produto Seco por Aspersão (PSA)

O produto seco por aspersão foi obtido em Mini Spray Drier (Modelo MSD 1.0/ Labmaq) através da secagem de solução extrativa preparada de acordo com o item 4.3 com adição do adjuvante de secagem dióxido de silício coloidal a 15%.

4.6 Caracterização do Produto Seco por Aspersão (PSA)

4.6.1 Avaliação do Aspecto Macroscópico

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

4.6.2 Umidade Residual (FARMACOPEIA BRASILEIRA V, 2010).

A umidade residual foi determinada por método gravimétrico, utilizando-se estufa a 105 °C, conforme item 4.2.1.

4.7 Obtenção dos Granulados

Os granulados foram obtidos contendo 85 % de produto seco por aspersão pela técnica de granulação por via úmida por desagregação. Foram realizados ensaios piloto a fim de avaliar o melhor líquido aglutinante e agente de aglutinação, sendo selecionados a acetona e o Eudragit E®, respectivamente. Assim, considerou-se a formulação final a seguinte:

Eudragit-E® 12.5% em acetona.....15% (p/p)
PSA de *Libidibia ferrea*.....qsp.....100 g

A mistura pulveréa foi realizada em béquer de 500 ml. Para o umedecimento e aglomeração dos pós foi utilizada a solução de Eudragit-E®12,5% em acetona, o que produziu uma massa úmida. Posteriormente, a moldagem dos grânulos foi

realizada em tamis, com abertura de malha de 1 mm. A secagem dos grânulos foi realizada em estufa de ar circulante em uma temperatura de 45 °C. Seguindo-se a calibração dos grânulos, que foi realizada para separação dos finos.

4.8 Caracterização dos Granulados

4.8.1 Determinação da Perda por Dessecação (FARMACOPEIA BRASILEIRA V, 2010)

A umidade residual foi determinada por método gravimétrico, utilizando-se estufa a 105 °C, conforme item 4.2.1.

4.8.2 Determinação das Densidades Bruta e de Compactação (GUYOT e col., 1995, modificado)

A densidade bruta foi aferida, pesando-se 1,0 g de granulado em proveta de 10 mL, medindo-se o volume livremente ocupado. O granulado foi submetido a 10 e 500 quedas sequenciais, de uma altura de 30 cm, através de batidas manuais, anotando-se os volumes referidos V_{10} , V_{500} .

4.8.3 Avaliação do fator de Hausner, índice de Carr e índice de densificação (HAUSNER, 1967; CARR, 1965; VOIGT, 2005)

O fator de Hausner (FH) é definido pela razão entre a densidade compactada e a densidade bruta. O índice de Carr (IC) é calculado através da diferença percentual entre os valores da densidade bruta e densidade de compactação. O índice de densificação (ID) é obtido pela diferença entre os volumes após 10 e 500 quedas. Os cálculos foram feitos através das equações 1, 2, 3:

$$FH = \frac{D_c}{D_b} \quad (1)$$

$$IC = \frac{D_b - D_c}{D_b} \cdot 100 \quad (2)$$

$$ID = V_{10} - V_{500} \quad (3)$$

Onde: FH = fator de Hausner; Dc = densidade de compactação; Db = densidade bruta; IC = índice de Carr; ID = índice de densificação; V₁₀ = volume após 10 quedas; V₅₀₀ = volume após 500 quedas.

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

O equivalente a 30 mL de granulado, previamente pesado, na faixa de 850 a 250 µm, foi transferido para uma proveta de 100 mL sendo a mesma tampada e acoplada a um friabilômetro. O conjunto montado permaneceu em rotação por 15 min a 20 rpm. Ao final o granulado foi novamente tamisado para eliminação dos finos com tamis de abertura de malha 250 µm, sendo pesado a porção retida.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Caracterização da matéria-prima vegetal

A entrecasca dos frutos de *Libidibia ferrea* (Mart. ex Tul.), após secagem e moagem, foi submetida ao ensaio perda por dessecação que apresentou valor satisfatório, abaixo de 12%. Além disso, mostrou um teor de extrativos alto quando comparado a outras espécies vegetais. Os resultados estão representados na Tabela 1.

Tabela 1. Caracterização da matéria-prima vegetal

Ensaio	\bar{x} (CV%)
Perda por dessecação (g%)	10,66 (0,663)
Teor de extrativos (g%)	30,59 (0,938)

Quanto à análise granulométrica (Figura 1), observou-se que a maior fração de matéria prima tem o tamanho médio de partícula abaixo de 250 μm . A padronização da granulometria das matérias-primas vegetais é muito importante do ponto de vista tecnológico, uma vez que partículas muito grandes e muito reduzidas costumam diminuir a eficiência do processo extrativo (LIST & SCHMIDT, 1989).

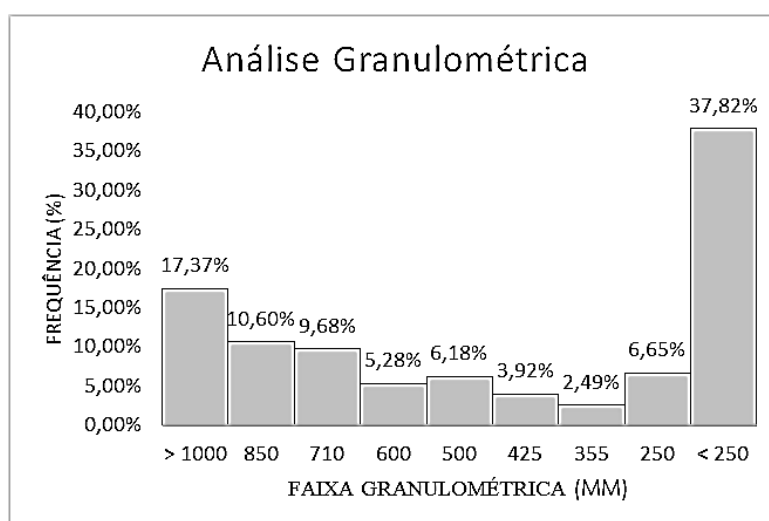


Figura 2 Análise granulométrica da matéria prima vegetal.

5.2 Caracterização da solução extrativa

A solução extrativa foi submetida aos ensaios de resíduo seco, pH e densidade. O resíduo seco é um ensaio que determina o teor de sólidos solúveis presentes na solução extrativa e, conseqüentemente, a partir deste que é determinado o rendimento após uma operação de secagem para obtenção do extrato seco, por isso o resultado obtido demonstra que a cada 100 g de solução extrativa, pode se obter, teoricamente, aproximadamente 2,14 g de extrato seco. Os resultados estão descritos na tabela 2.

Tabela 2. Caracterização físico-química da solução extrativa

Ensaio	$\bar{x} \pm s(\text{CV}\%)$
Resíduo Seco (g%)	2,1406 \pm 0,0034 (0,157)
pH	3,5200 \pm 0,0120 (0,344)
Densidade relativa	1,0109 \pm 0,0010 (0,135)

Quanto a densidade relativa, observa-se que possui valor próximo ao da água, principalmente por se tratar de uma solução aquosa. O pH, no entanto, apresenta-se ácido, mas isto pode ser devido a presença de taninos, que são formados por unidade de ácido gálico e ácido elágico, este fato foi constatado por BARAKAT (2011), cujo doseamento de taninos na solução extrativa aquosa da entrecasca dos frutos apresentou-se com 19 g%.

5.3 Caracterização do produto seco por aspersão

O produto seco por aspersão caracteriza-se por ser um material pulveréneo de cor marrom claro, com tendência a aglomeração, decorrentes da interação fraca entre as partículas de pó. Dessa forma, pode-se inferir, que o fluxo do PSA é comprometido, uma vez que a fluidez, dentre outros aspectos, depende do fácil deslizamento entre as partículas sólidas, e a aglomeração apresentada reflete a

grande quantidade de interações partícula-partícula, conforme foi explicado por Sandler e colaboradores (2010). Embora não tenha apresentado boas características macroscópicas, o PSA apresentou um bom rendimento operacional de 74,12%.



Figura 3. A. *Spray drier* em funcionamento. B. Produto Seco pó Asperão

Para verificar a fluidez do PSA, verificou-se a densidade bruta (d_b) e densidade de compactação (d_c). A partir desses resultados, foram calculados os índices de Carr (IC), fator de Hausner (FH), demonstrados na Tabela 3.

Tabela 3. Caracterização tecnológica do Produto Seco por Aspersão.

Ensaio	Resultados	Valor de Referência
Perda por dessecação (g%)	6,252 ± 0,2100 (3,36)	X < 15%
D_b	0,228 g/mL	-
D_c	0,4171 g/mL	-
IC	44, 19%	5 < x < 15 %
FH	1,79	x < 1,2

Pelos valores encontrados no FH e IC, pode-se inferir que a fluidez do produto seco é deficiente, uma vez que os estudos bibliográficos consideram fluxo ruim os valores de $FH \geq 1,2$ e $IC > 20\%$. (HAUSNER, 1967; CARR, 1965; VOIGT, 2005).

Quanto a umidade residual que apresentou resultado de 6,25%, foi um valor acima do valor encontrado por Barakat (2011), que realizou este ensaio com a entrecasca dos frutos de *Libidibia ferrea*, e obteve umidade residual de 3,42g%. No entanto, deve se considerar que cada lote de matéria-prima possui características que podem divergir ligeiramente, uma vez que as condições e épocas de coleta influenciam no teor de água e outros constituintes que a droga vegetal possui (GLOBBO-NETO & LOPES, 2007).

5.4 Caracterização dos granulados

Os granulados obtidos apresentaram coloração marrom-claro, similar a coloração apresentada pelo PSA.



Figura 4. Granulado de PSA de *Libidibia Ferrea*.

Realizou-se o ensaio de perda por dessecação e observou-se que a umidade residual permaneceu similar a umidade residual do produto seco (Tabela 4).

Tabela 4. Caracterização tecnológica dos granulados

Ensaio	Resultados	Valor de Referência
Perda por dessecação (g%)	6,367 ± 0,659 (1,035)	x < 15%
D _b	0,3353 g/mL	-
D _c	0,3144 g/mL	-
IC	6,65 %	5 < x < 15 %
FH	0,94	X < 1,2
Friabilidade (%)	1,69	≤ 1,5 %

Quanto à fluidez, observou-se que a razão de Hausner e o Índice de compressibilidade de Carr, apresentaram resultados satisfatórios, indicando que a técnica de granulação permitiu a melhoria do fluxo, em relação ao produto pulveréneo. Este resultado era esperado, uma vez que Couto e colaboradores (2000), afirmaram que a granulação tem por objetivo transformar partículas de sólido cristalinos ou amorfos em agregados sólidos vantajosos por possuírem maior densidade, facilidade superior de escoamento, maior compressibilidade e resistência mecânica superior. De acordo com a FARMACOPEIA BRASILEIRA V (2010), a friabilidade está aceita quando o a perda de pó está abaixo de 1,5%, exceto ressalva em monografia individual, o resultado apresentado pelo granulado foi superior ao preconizado, podendo-se inferir que há média resistência à abrasão, no entanto esses são resultados preliminares e carecem de outros estudos para fixar os parâmetros para essa espécie vegetal.

6. CONCLUSÃO

Os resultados demonstraram que foi possível a obtenção de um produto seco com satisfatórias características tecnológicas. Além disso, o Eudragit E mostrou-se um eficiente agente de granulação para o produto seco por aspersão de *L. ferrea*, proporcionando a obtenção de granulados com melhor fluidez quando comparado ao produto seco e baixo percentual de friabilidade. Esses parâmetros são importantes para a utilização dos granulados como produto intermediário para a produção de formas farmacêuticas sólidas como cápsulas e comprimidos.

No entanto, os resultados obtidos para a produção de granulados são preliminares e estudos mais aprofundados precisam ser realizados para a padronização das melhores condições de granulação.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ARAÚJO, A. A.; SOARES, L. A. L.; FERREIRA, M. R.; SOUZA NETO, M. A.; SILVA, G. R.; GUERRA, R. F.; ARAÚJO, R. F.; MELO, M. C. N. Quantification of polyphenols and evaluation of antimicrobial, analgesic and anti-inflammatory activities of aqueous and acetone-water extracts of *Libidibia ferrea*, *Parapiptadenia rigida* and *Psidium guajava*. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 156 p. 88–96, oct. 2014.

BARAKAT, Latife. **Avaliação da viabilidade de obtenção de formas farmacêuticas plásticas contendo extrato seco de *Caesalpinia ferrea* Mart.** 2011. 100f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas), Universidade Federal do Amazonas, Manaus.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Formulário de Fitoterápicos da Farmacopéia Brasileira.** Brasília: Anvisa, 2011. 126p.

BÖHME, H.; HARTKE, K. (Hrsg.). **Europäisches Arzneibuch**, Band I und II, Kommentar. Stuttgart: Wissenschaftliche, p.1114-1118, 1976.

BRASIL. Agência Nacional De Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada Nº 44 de 16 de Março de 2004. **Lista de Referência Bibliográfica para avaliação da segurança e eficácia de fitoterápicos.** Diário Oficial da União, Poder Executivo, DF, Brasília, 16 de Março de 2004.

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

CAVALHEIRO, M. G.; FARIAS, D. F.; FERNANDES, G. S.; NUNES, E. P.; CAVALCANTI, F. S.; VASCONCELOS, I. M.; MELO, V. M. M.; CARVALHO, A. F. U. Atividades biológicas e enzimáticas do extrato aquoso de sementes de *Caesalpinia ferrea* Mart (Leguminosae). **Brazilian Journal of Pharmacognosy.** v. 19, n. 2, p. 586–591. may. 2009.

COUTO, A. G.; GONZALE-ORTEGA, G. PETROVICK. Granulação. Caderno de Farmácia. V.16, n. 1, p13-20, 2000.

FORZZA, Rafaela Campostrini. **Catálogo de plantas e fungos do Brasil [online].** Andrea Jakobsson Estúdio: Instituto de Pesquisa Jardim Botânico. v.8, 828 p. 2010.

GALDINO, G.; MESQUITA, M. R.; FERRAZ, I. D. K. **Descrição morfológica da plântula e diásporos de *Caesalpinia ferrea* Mart.** Revista Brasileira de Biociências, Porto Alegre, v. 5, n. 2, p. 747-749, jul. 2007.

GIL, Eric de Souza. **Controle físico-químico de qualidade de medicamentos.** 3 ed. São Paulo: Pharmabooks, 2010.

GLOBBO-NETO, L.; LOPES, N. P. Plantas medicinais: fatores de influência no conteúdo de metabólitos secundários. *Revista Química Nova*, Vol. 30, No. 2, 374-381, 2007.

GONZALEZ, Fabiana Gaspar. **Estudo farmacognóstico e farmacológico de *Caesalpiniaferrea* Martius**. 2005. Tese (Doutorado em Fármacos e Medicamentos) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo.

HAUSNER, H. H. **Friction Conditions in a Mass of Metal Powder**. *International Journal of Powder Metallurgy*, v.3, n.4, p.7-13, 1967.

KLEIN, T.; LONGHINI, R.; BRUSCHI, M.L.; MELLO, J.C.P. **Fitoterápicos: um mercado promissor**. *Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada*. v. 30, n. 3, p. 241-248, apr 2009.

KOBAYASHI, Yuri Teiichi da Silva et al. **Avaliação fitoquímica e potencial cicatrizante do extrato etanólico dos frutos de Jucá (*Libidibia ferrea*) em ratos Wistar**. *Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science*, Brasil, v. 52, n. 1, p. 34-40, abr. 2015.

NAKAMURA, E. S.; KUROSAKI, F.; ARISAWA, M.; MUKAINAKA, T.; OKUDA, M.; TOKUDA, H.; NISHINO, H.; PASTORE, F. **Cancer chemopreventive effects of constituents of *Caesalpiniaferrea* and related compounds**. *Cancer Letters*. v. 177, n. 2, p. 119–24, aug. 2001.

OHIRA, S.; TAKAYA, K.; MITSUI, T.; KIDO, M., KAKUMOTO, K.; HAYASHI, K.; KUBOKI, A.; TANI, H.; IKEDA, S.; LINUMA, M.; AKAO, Y.; NOZAKI, H. **New chalcone dimers from *Caesalpiniaferrea* Mart act as potent inhibitors of DNA topoisomerase II**. *Tetrahedron Letters*, v. 54, n. 37, p. 5052–5055, 2013.

SANTOS, R.L.; GUIMARAES, G.P.; NOBRE, M.S.C.; PORTELA, A.S. **Análise sobre a fitoterapia como prática integrativa no Sistema Único de Saúde**. *Revista Brasileira de Plantas Medicinais*, Botucatu, v.13, n.4, p.486-491, 2011.

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. *Farmacognosia: da planta ao medicamento*. 5.ed. Porto Alegre: UFRGS; Florianópolis: UFSC, 2003. p.289-326.

SOUZA, G. H. B.; MELLO, J. C. P.; LOPES, N. P. **Farmacognosia: coletânea científica**. 1. ed. Ouro Preto: Editora UFOP, 2011. 367 p.

SWARBRICK, James. **Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology**. Pinehurst 2. ed, 2005, 624f.

VASCONCELOS, C. F. B.; MARANHÃO, H. M. L.; BATISTA, T. M.; CARNEIRO, E. M.; FERREIRA, F.; COSTA, J.; SOARES, L.A.L.; SÁ, M.D.C.; SOUZA, T.P.;

WANDERLEY, A. G. **Hypoglycaemic activity and molecular mechanisms of *Caesalpiniaferrea* Martius bark extract on streptozotocin-induced diabetes in Wistar rats.** *Journal of Ethnopharmacology*. v. 137, p. 1533–1541. 2011.